

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ**

Departamentul Obstetrică-Ginecologie

***EVALUAREA NEINVAZIVĂ A STATUSULUI  
CEREBRAL FETAL ȘI NEONATAL***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. BĂNCEANU GABRIEL**

**Student-doctorand:  
NĂSTASE LEONARD**

**2018**

## CUPRINS

<b>Introducere</b> .....	<b>5</b>
<b>I. Partea generală</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Asfixia perinatală</b> .....	<b>6</b>
1.1. Definiții .....	6
1.2. Leziuni neuropatologice hipoxic-ischemice .....	11
1.3. Cauzele asfixiei perinatale .....	12
1.4. Tipuri de hipoxie (hipoxică, ischemică, anemică) .....	14
<b>2. Adaptarea sistemică fetală și neonatală la leziunea hipoxic-ischemică–Noțiuni de anatomie și fiziologie fetală</b> .....	<b>15</b>
2.1. Reglarea circulației utero-placentare .....	15
2.2. Reglarea circulației ombilico-placentare .....	16
2.3. Adaptarea fetală la hipoxie .....	16
2.3.1. Mecanisme fetale .....	16
2.3.2. Mecanisme placentare .....	18
<b>3. Fazele leziunii cerebrale în asfixia perinatală</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Fiziopatologia leziunii cerebrale hipoxic-ischemice perinatale</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Diagnosticul postnatal al asfixiei perinatale</b> .....	<b>25</b>
<b>6. Managementul asfixiei perinatale – Monitorizare</b> .....	<b>30</b>
6.1. Monitorizarea fetală antenatală .....	30
6.1.1. Monitorizarea intermitentă .....	30
6.1.2. Monitorul electronic fetal sau cardiocografia .....	30
6.1.3. Electrocardiograma fetală .....	30
6.1.4. Oximetria fetală .....	31
6.1.5 pH - metria fetală .....	31
6.2. Metode de monitorizare cerebrală fetală .....	35
6.2.1. Fluxurile cerebrale fetale prin ultrasonografia Doppler .....	36
6.2.2. NIRS fetal .....	36
6.2.3. Activitatea electrică cerebrală .....	37
6.3. Monitorizare placentară .....	38
6.4. Monitorizare neonatală postpartum - metode actuale de monitorizare cerebrală .....	38
6.4.1. Ultrasonografie (echografie) Doppler .....	40
6.4.2. aEEG .....	40

<b>7. Spectroscopia cu lumină infraroșu apropiată - tehnologia NIRS</b>	<b>41</b>
7.1. Tipuri de instrumente comerciale pentru măsurarea oxigenării cerebrale	44
7.2. Tehnica de măsurare a oxigenării tisulare regional/cerebral	46
7.2.1. Legea absorbției - Legea Beer-Lambert; spectrometria pe o singură distanță cu undă continuă	46
7.2.2. Spectroscopia rezolvată spațial	48
7.3. Dificultăți și limite ale NIRS în neonatologie	48
7.4. Tehnologia NIRS	49
7.5. Măsurarea oxigenării cerebrale în neonatologie	50
7.5.1. Saturația regională	50
7.5.2. Extracția fracțională de oxigen	50
7.5.3. Volumul sanguin cerebral	51
7.5.4. Fluxul sanguin cerebral	52
7.6. NIRS fetal	54
7.7. Valorile normale ale saturației cerebrale neonatale	55
<b>8. Alți markeri biochimici sau hemodinamici ai asfixiei perinatale</b>	<b>57</b>
<b>9. Tratamentul specific neuroprotector în encefalopatie hipoxic-ischemică (EHI)</b>	<b>58</b>
<b>II. Partea specială/Contribuții personale</b>	<b>61</b>
<b>10. Ipoteza de lucru și obiectivele generale</b>	<b>61</b>
<b>11. Metodologia generală a cercetării</b>	<b>63</b>
<b>12. Studii clinice</b>	<b>68</b>
<b>12. Studiul 1- Saturația de oxigen regională cerebrală a nou-născutului la termen în timpul tranziției la viața extrauterină</b>	<b>68</b>
12. 1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	68
12.2. Material și metodă	69
12.3. Rezultate	75
12.4. Discuții	128
12.5. Concluzii.	136
<b>13. Studiul 2 - Efectele analgeziei materne cu protoxid de azot în timpul travaliului asupra oxigenării cerebrale fetal și neonatale</b>	<b>137</b>
13.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	137
13.2. Material și metodă	139
13.3. Rezultate	140
13.4. Discuții	142

13.5. Concluzii	144
<b>14. Studiul 3 - Rolul monitorizării activității electrice cerebrale neonatale cu aEEG în asfixia perinatală</b>	<b>144</b>
14.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	144
14.2. Material și metodă sau Pacienți și metode	145
14.3. Rezultate	147
14.4. Discuții	162
<b>15. Studiul 4. Saturația cerebrală fetală în travaliu – monitorizare NIRS fetală</b>	<b>163</b>
15.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	163
15.2. Material și metodă	164
15.3. Rezultate	165
15.4. Discuții	168
<b>16. Studiul 5. Titlul studiului Saturația și activitatea electrică cerebrală fetală în expulzie (studiu pe animale - feți ovini)</b>	<b>169</b>
16.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	169
16.2. Material și metodă	169
16.3. Rezultate	172
16.4. Discuții	176
16.5 Concluzii	179
<b>17. Concluzii și contribuții personale</b>	<b>181</b>
<b>Referințe bibliografice</b>	<b>187</b>
<b>Anexe</b>	<b>216</b>
<b>Listă abrevieri și acronime</b>	<b>216</b>
<b>Lucrări ale autorului legate de tema tezei de doctorat</b>	<b>219</b>

## 10. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Asfixia perinatală este o cauză semnificativă pentru injuria cerebrală dobândită în perioada perinatală. Aproximativ 1,5 % dintre nou-născuți vor necesita reanimare neonatală extinsă și prezintă evidențe clinice și biochimice de asfixie perinatală (Ahearne și alții, 2016). Incidența asfixiei perinatale este invers proporțională cu vârsta gestațională (VG) și greutatea la naștere (Hansen A. 2017). Estimarea incidenței acesteia este destul de variabilă de la un studiu la altul (Antonucci și alții, 2014). În literatura de specialitate se relatează în prezent o incidență a encefalopatiei hipoxic-ischemice (EHI) la 1-6 nou-născuți cu vârstă de gestație (VG) mai mare de 36 săptămâni din 1000 de nașteri (De Haan și alții, 2006). În ciuda progresului important din ultimele decade, a metodelor de îngrijire medicală perinatală (matern și feto-neonatal), asfixia rămâne o condiție severă ce conduce la mortalitate și morbiditate semnificative. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează global între 4 și 9 milioane de nou-născuți care suferă de asfixie la naștere conducând la 1,2 milioane de decese și un număr aproximativ la fel de sugari cu deficite severe de dezvoltare (Aghoja, 2014). Asfixia perinatală este a treia mare cauză comună a decesului neonatal (23% până la 50 % dacă sunt incluși feții morți (Hansen A. 2017)) după nașterea prematură (30%) și infecțiile severe (25 %) (WHO, 2016). Aproximativ o treime din supraviețuitori prezintă afectare neurologică importantă (Parsons și alții 2016). Complicațiile neurologice pe termen lung sunt paralizia cerebrală hemiplegică (20-80%), convulsii/epilepsie (15-40 %) și deficite cognitive, vizuale, auditive și comportamentale adesea ireversibile determinând scăderea calității vieții copiilor cât și a părinților acestora (Hansen A. 2017). Astfel asfixia perinatală rămâne o problemă importantă pentru medicii obstetricieni, neonatologi, pediatri și neurologi.

Tratamentul asfixiei începe cu un management corect al sarcinilor cu risc. Al doilea pas fundamental este managementul nou-născuților cu suferință hipoxic-ischemică în sala de nașteri. Scorul Apgar scăzut și necesitatea resuscitării cardiorespiratorii sunt comune dar nu specifice dezvoltării EHI, mulți nou-născuți răspunzând rapid la manevrele de resuscitare și se recuperează complet. Cei care nu răspund la reanimare după 10 minute de viață au risc crescut de deces și probabilitate foarte mică de supraviețuire fără disabilități majore. Resuscitarea în sala de nașteri cu aer atmosferic este recomandată la nou-născuții la termen și cu FiO<sub>2</sub> mic (ex. 30-40%) la prematuri deoarece FiO<sub>2</sub> 100% agravează rezultatele pe termen lung la ambele categorii de nou-născuți. Evaluarea inițială a nou-născutului este bazată pe inspecție

vizuală generală, palapare, auscultație și reactivitate la stimuli. Până în prezent decizia de inițiere a reanimării neonatale și ghidarea acesteia se bazează în principal pe examenul clinic incluzând tonus muscular, reflexe, respirație, frecvență cardiacă și colorația tegumentelor, toate aceste semne clinice fiind incluse în scorul Apgar. Recent s-au adăugat la stabilizarea de rutină în sala de nașteri, în special la prematuri, monitorizarea saturației arteriale periferice de oxigen prin pulsoximetrie. S-au stabilit valorile normale ale acesteia în primele 10 minute de viață (NRP 2010, AHA, ERC, ILCOR, Kattwinkel .I 2010, Nolan .I 2010) și s-a recomandat ca țintă a acestei saturații percentila 25 din valorile normale publicate (NRP 2015, AHA, ERC, ILCOR Wyckoff .I, 2015 , Wyllie et. all, 2015). De asemenea s-a recomandat și evaluarea frecvenței cardiace (FC) prin electrocardiogramă (EKG) datorită diferențelor mari față de cele observate prin pulsoximetrie (van Vonderen, 2015). Statusul cerebral este evaluat în sala de nașteri doar clinic cu variații subiective pe baza comportamentului neonatal, tonusului muscular și reflexe. *Astfel este benefic să cunoaștem obiectiv **activitatea cerebrală neonatală imediat după naștere***. Pentru acest scop există *trei parametri cerebrali măsurabili prin trei metode neinvazive de evaluare imediată, în timp real: fluxurile sangvine cerebrale măsurate prin ultrasonografia transfontanelară, activitatea electrică cerebrală evaluată cu EEG cu amplitudine integrată și oxigenarea tisulară cerebrală măsurată prin spectroscopie cu lumină infraroșu apropiată (NIRS)*. Primele 2 metode sunt în prezent limitate datorita artefactelor multiple multifactoriale din sala de nașteri (Pichler G, 2014). A treia metoda, respectiv NIRS cerebral permite măsurarea oxigenării cerebrale la acest nivel ar putea fi extrem de utilă pentru a administra FiO<sub>2</sub> adecvat, individualizat evitând atât prelungirea hipoxiei cât și efectele nocive ale hiperoxemiei. **Monitorizarea oxigenării tisulare cerebrale în sala de nașteri este una din contribuțiile tezei prezente prin stabilirea valorilor normale la nou-născutul peste 36 de săptămâni, în primele zece minute.**

În literatura internațională de specialitate există puține studii cu spectre diferite de măsurători dar nu s-au stabilit încă valorile de referință.

**Scopului studiului.** Principalul scop este de îmbunătățire a calității îngrijirilor medicale ale fătului și nou-născutului în maternitate și prevenirea sau ameliorarea efectelor asfixiei perinatale severe.

#### **Obiectivul studiului.**

1. Stabilirea valori de referință ale oxigenării regionale cerebrale (rcSO<sub>2</sub>) în primele 10 de viață la nou-născutul la termen.

2. Stabilirea valorilor critice ale  $rcSO_2$  fetale ante/intrapartum la care se poate interveni obstetrical pentru prevenirea/reducerea asfixiei perinatale
3. Îmbunătățirea acurateții monitorizării fetale intrapartum

*Ipoteza de lucru.* În prezent se dezvoltă multiple intervenții terapeutice imediate și precoce pentru nou-născuților cu asfixie perinatală cu scopul a diminua leziunea cerebrală declanșată de procesul hipoxic-ischemic intrapartum. Există câteva metode de monitorizare a statusului clinic al fătului înainte de naștere și în travaliu (tocografie, ecografie, EKG fetal). Acestea oferă informații despre frecvența cardiacă fetală și variabilitatea acesteia, fluxurile sangvine în artera ombilicală, artera cerebrală medie și tulburările de ritm cardiac fetal. Toate acestea au specificitate și sensibilitate reduse în ce privește asocierea cu suferința fetală (pH sangvin fetal, leziuni hipoxic-ischemice fetale). Aceste metode necesită încă îmbunătățirea acurateții măsurătorilor.

Studiul prezent propune o metoda nouă neinvazivă care să depisteze, în perioada perinatală, fătul sau nou-născutul care are risc de suferință (hipoxie) sau este deja în hipoxie dar încă în fază reversibilă și poate fi ajutat prin reconsiderarea și adaptarea manevrelor obstetricale în procesul nașterii și/sau manevrele de reanimare neonatală și tehnicile de îngrijire postresuscitare neonatală. Principiile de lucru sunt:

- evaluare fetală intrapartum și neonatal imediat postpartum prin *spectroscopie cu lumină infraroșu apropiată* cu tehnologia optică in vivo NIRS/INVOS (Near InfraRed Spectroscopy /In-Vivo Optical Spectroscopy) care monitorizează oxigenarea și implicit perfuzia cerebrală fetală ( $fScO_2$  = saturația de  $O_2$  cerebrală fetală)
- stabilirea unor corelații între datele obținute prin NIRS cu cele obținute prin metodele clasice → o mai bună acuratețe a datelor obținute (Ex BCF + flux A.O +  $fScO_2$ )

Metoda de lucru constă în monitorizarea și înregistrarea saturației cerebrale de oxigen (oximetrie)

- *fetala intrapartum* (stadiul 2 al travaliului) între contracții, în timpul contracțiilor și în expulzie

- *neonatala* imediat postpartum în primele 10 minute de viață (în funcție de situația clinică – primeaza manevrele de resuscitare și stabilizare neonatală). În cazul pacienților cu

asfixie perinatală severă se continuă monitorizarea NIRS simultan cu monitorizarea activității electrice cu electroencefalogramă cu amplitudine integrată (aEEG) minim 72 de ore postnatal.

## **11. Metodologia generală a cercetării**

S-a efectuat studiu prospectiv pe o perioadă de 4 ani (2014-2017), în care s-au analizat cuplurile gravidă-făt, alese aleator care îndeplineau criteriile de includere stabilite. Studiul a fost aprobat de Comitetul Local de Etică. Consimțământul parental verbal și scris, pentru participare la studiu și utilizarea datelor, a fost obținut înainte de naștere.

### *Criterii de includere:*

*Materne:* vârsta peste 18 ani, fără afecțiuni care pot afecta oxigenarea fetală (boli cardiovasculare, respiratorii, renale, diabet zaharat netratate), vârsta de gestație (VG) mai mare de 36 săptămâni, fără elemente clinico-biologice de corioamniotită (afectare BCF, leucocitoză, febră)

*Fetale:* prezența craniană în cazul nașterilor pe cale naturală

### *Criterii de excludere:*

Nou-născuții cu malformații congenitale și/sau ale sistemului nervos central sau craniene diagnosticate sau suspicionate antenatal sau postnatal, afecțiuni sistemice (hidrops fetalis, revărsate pleurale/abdominale, hemoliza/anemie) sau scor Ballard  $\leq$  36 de săptămâni.

*Procedurile de studiu.* Procedurile studiului sunt neinvazive și constau în:

### **Intrapartum:**

- în cazul monitorizării fetale senzorii de NIRS se plasează după ruperea membranelor și dilatația colului uterin mai mare de 6 cm; un senzor NIRS nou și steril, anvelopat steril se plasează la nivelul scalpului fetal

### **Postpartum:**

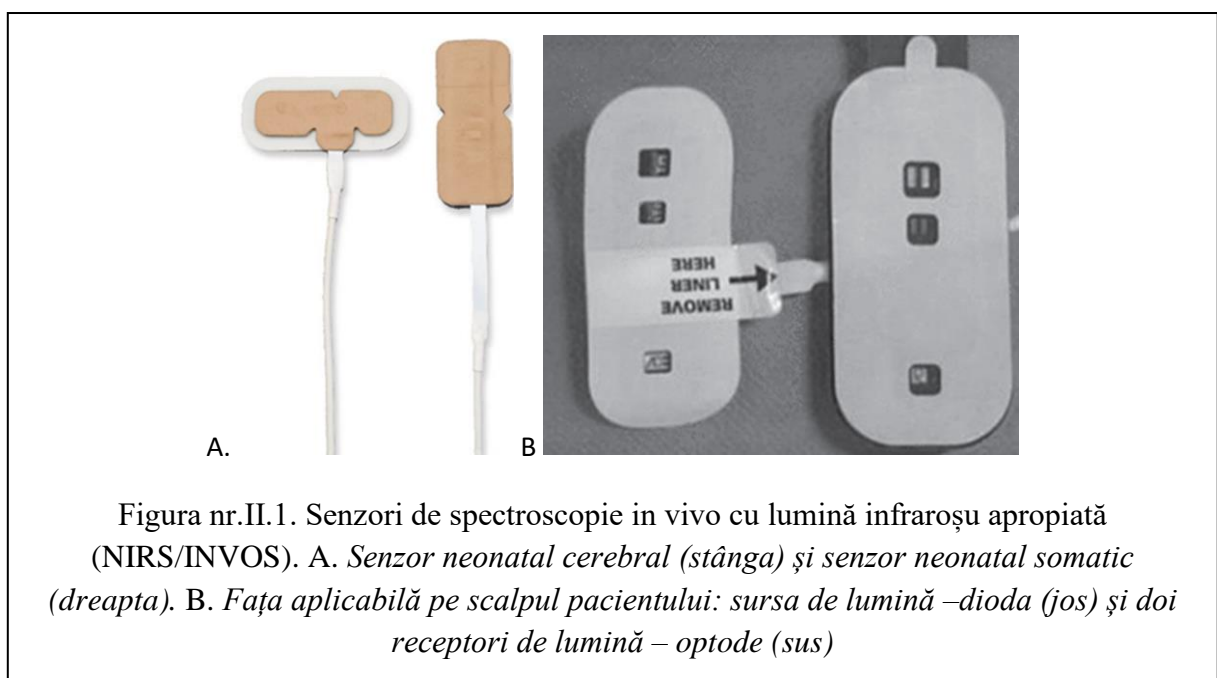
- aplicarea a doi senzori: un senzor de monitorizare cerebrală NIRS, la nivel cranian frontal stâng și simultan un senzor de pulsoximetrie la nivel preductal (mâna dreaptă); aceștia s-au menținut pentru citire și înregistrare a saturațiilor de la aproximativ 1 minut de viață în primele 10 minute de viață

- s-a recoltat din cordonul ombilical (arteră ombilicală) imediat după naștere analiza gazelor sangvine din care s-au înregistrat următoarele date de laborator: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, BE, HCO<sub>3</sub>, lactatul , glicemia, hemoglobina, hematocrit

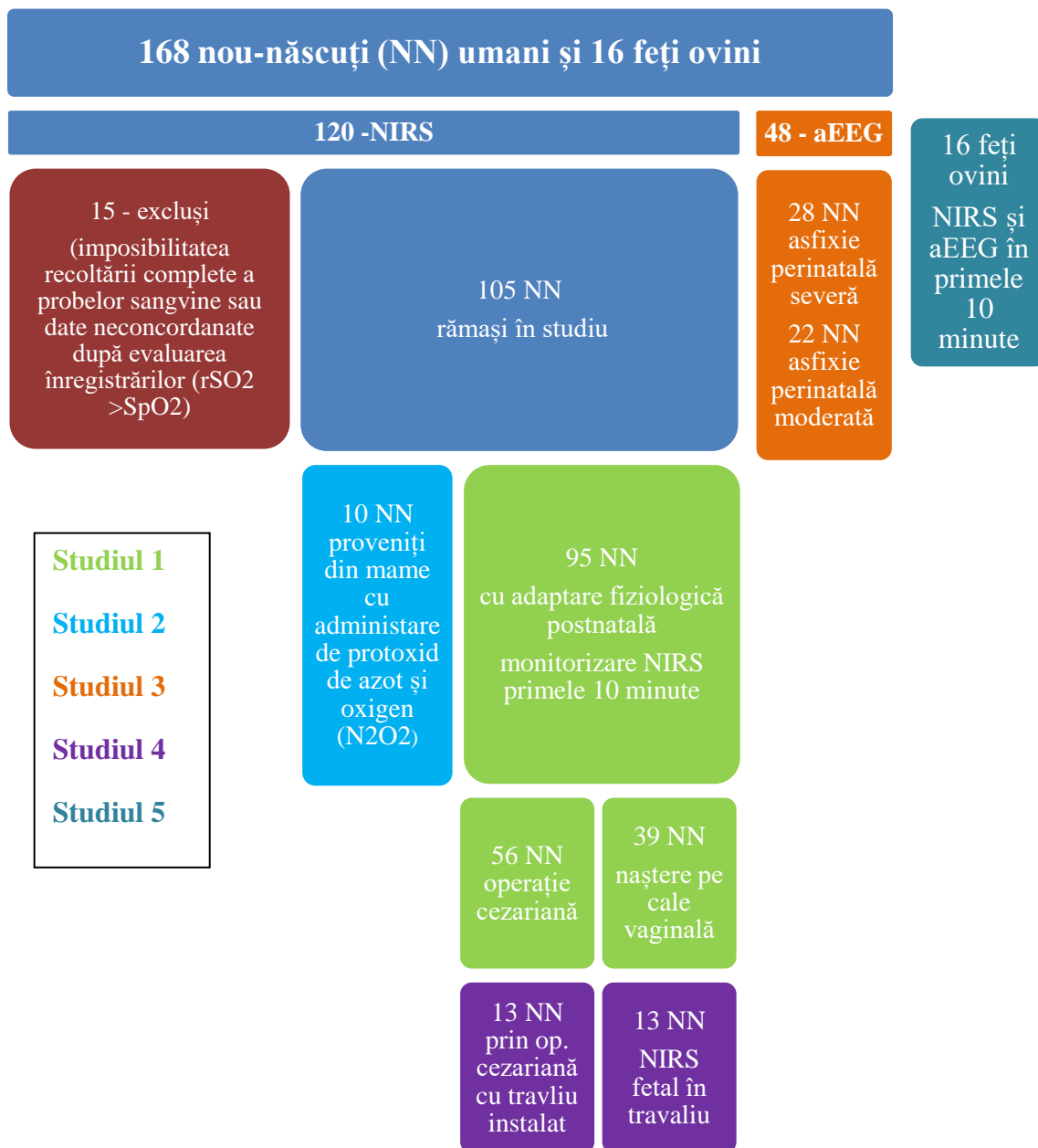
*Indicatori de evaluare:*

- Echilibrul acidobazic (EAB) prin analiza gazelor sangvine (AGS) din cordonul ombilical -arterial (pH, BE, HCO<sub>3</sub>)
- Saturatia regionala NIRS/INVOS postnatal (cerebral)
- Activitate cerebrală prin tehnica aEEG (cazuri de asfixie perinatală diagnosticate pe criterii clinice și biochimice)
- SpO<sub>2</sub> – saturația periferică arterială de O<sub>2</sub> la 1-10 minute de viață
- Evaluare clinică la naștere: colorație, tonus muscular, tensiune arterială (TA), frecvență cardiacă (FC), timp de recolorare (TRC), SpO<sub>2</sub>
- Evaluare evoluție postnatală în cazul pacienților cu asfixie perinatală severă (pH sub 7,0 și/sau deficit de baze (BD) peste -15 mEq/l și encefalopatie hipoxic-ischemică severă): aEEG/EEG la 0-72 ore de viața, 7 zile, NIRS, ETF, consult neurologic 1, 7, 28 zile .

Studiul implică efectuarea strictă a unor măsurători ale fătului în timpul travaliului și ale nou-născutului în perioada neonatală precoce. Aceasta presupune amplasarea unui senzor cu aspectul unui plasture de 5/2 cm și grosime de 3 mm (vezi figura nr.II.1.) la nivelul scalpului fetal sau neonatal.



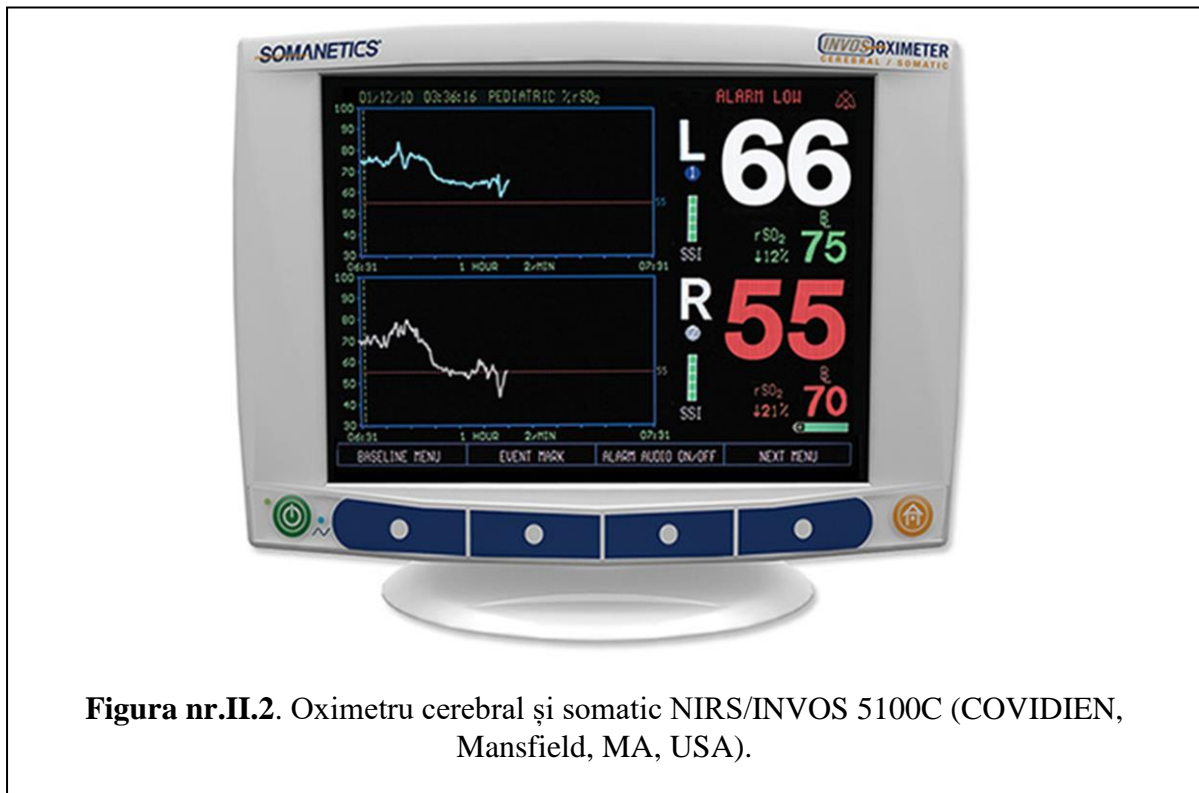
**Diagrama de flux a cazurilor incluse și rămase în studiu. Triajul cazurilor studiate**



## 12. Studii clinice

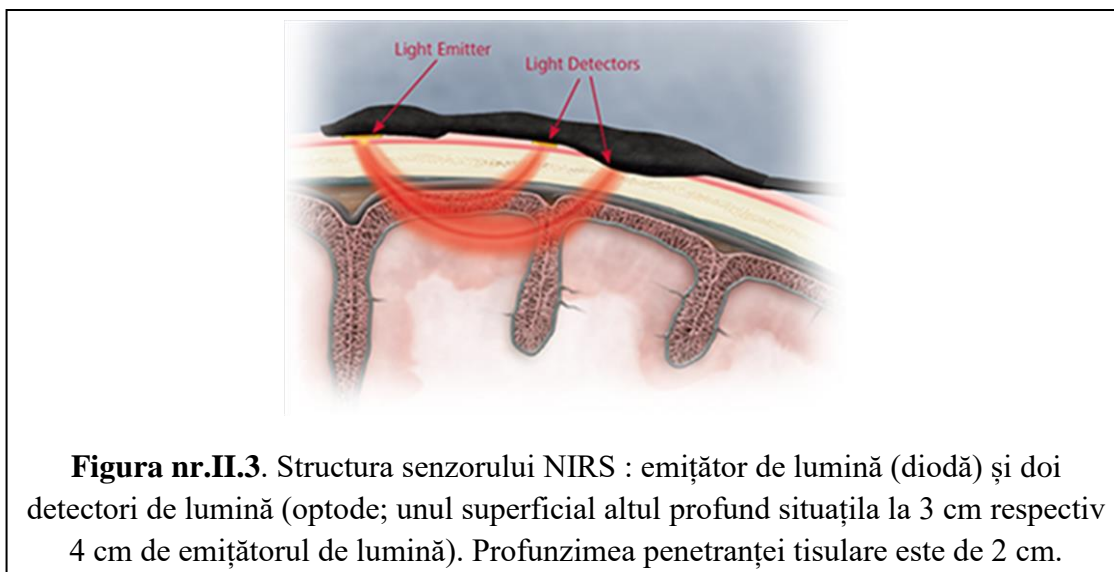
### 12.1 Studiului 1. Saturația de oxigen regională cerebrală a nou-născutului la termen în timpul tranziției la viața extrauterină

S-a efectuat studiu observațional prospectiv pe nou-născuții la termen născuți spontan sau extrași prin operație cezariană, fără dificultăți de adaptare postnatală.



**Figura nr.II.2.** Oximetru cerebral și somatic NIRS/INVOS 5100C (COVIDIEN, Mansfield, MA, USA).

Măsurătorile rSO<sub>2</sub> cerebrale au fost făcute cu INVOS 5100C (COVIDIEN, Mansfield, MA, USA, vezi figura nr II.2) prin plasarea unui senzor neonatal cerebral în aria frontală stângă astfel încât calitatea semnalului (SSI - Signal Strength Indicator) să fie maxim. Senzorul neonatal cerebral este format dintr-o diodă (sursa de lumină) și două optode (vezi figura nr.II.3.). Profunzimea penetranței semnalului NIRS este egală cu jumătatea distanței dintre sursă și receptorul profund, respectiv aproximativ 2 cm. Deoarece microcirculația conține componentele arterială, venoasă și capilară, RSO<sub>2</sub> prezintă un spectru larg de 75-85% a semnalului cu origine venoasă.



Simultan s-a măsurat la fiecare pacient și saturația arterială de oxigen ( $SaO_2$ ) cu ajutorul unui dispozitiv Masimo SET pulse oximeter (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA) prin plasarea unui senzor de pulsoximetrie preductal la nivelul mâinii drepte. Pentru evitarea artefactelor, nou-născutul nu a fost manipulat după plasarea senzorilor în următoarele 10 minute cu excepția necesităților medicale.

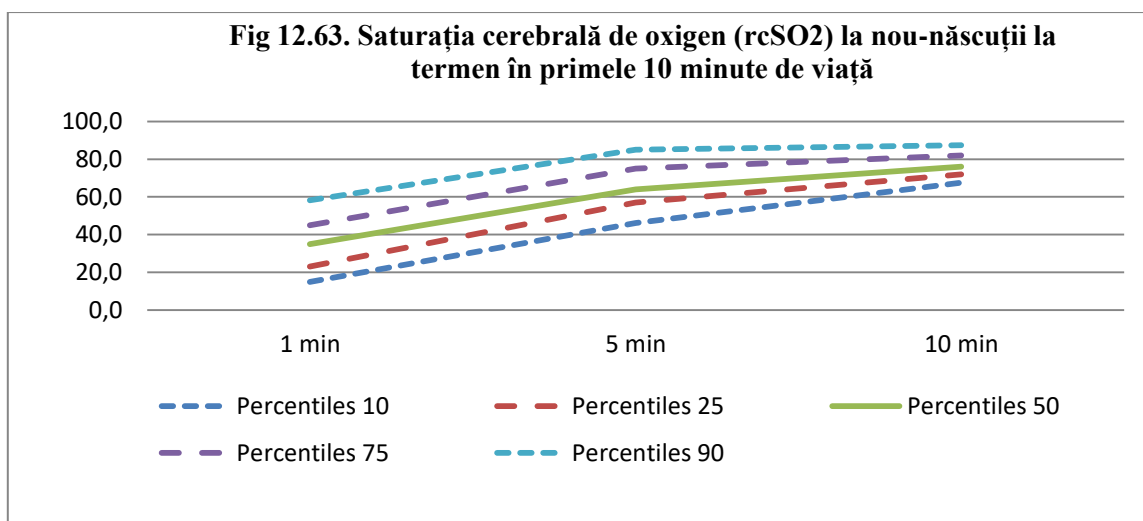
Pe baza primelor două măsurători ( $rcSO_2$  și  $SpO_2$ ) s-a calculat și fracția de extracție a oxigenului la nivel cerebral (cFTOE) în primele 10 minute de viață.

*1. Valorile de referință ale  $rSO_2$  cerebral și FTOE cerebrale la nou-născuții la termen în perioada de tranziție la viața extrauterină*

Toți nou-născuții au prezentat creșterea treptată (vezi Figura nr.12.63) a saturației regionale cerebrale ( $rcSO_2$ ) paralelă cu  $SpO_2$  de la o medie de  $36,47 \pm 15,84 \%$  la 1 minut de viață la  $36,47 \pm 15,84 \%$  la 5 minute și atinge valorile maxime de  $76,71 \pm 9,56$  la 10 minute de viață (vezi Tabel nr E1.) Frația de extracție tisulară cerebrală a oxigenului (FTOE) are o evoluție descendentă în primele zece minute de viață (Figura nr.12.64) și valorile absolute sunt redade în tabelul nr E1.

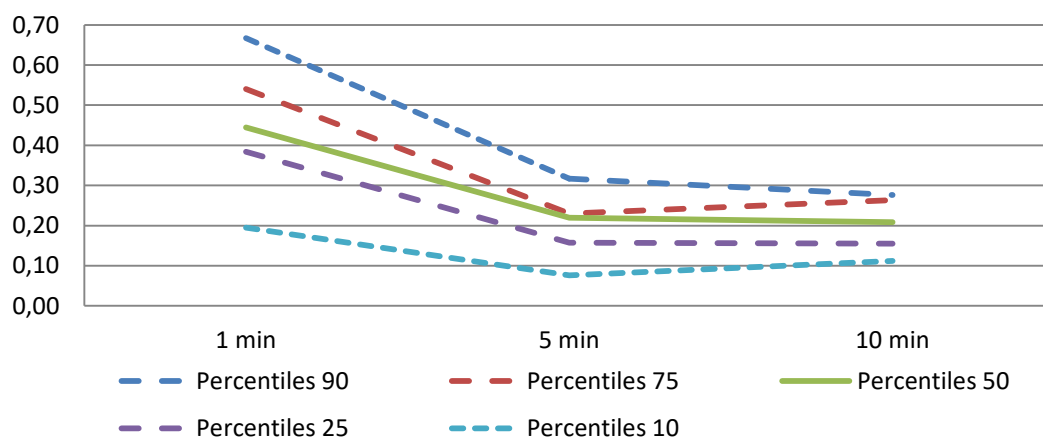
**Tabel E1. Valorile medii si percentilele saturatiei arteriale periferice (SpO2) și cerebrale regionale (rcSO2) în primele 10 minute de viață la nou-născuții la termen care nu necesită suport respirator**

		rcSO2			FTOE		
Minute de viață		1 min	5 min	10min	1 min	5 min	10 min
Medie		36,47	63,32	76,71	0,45	0,23	0,19
Mediană		35,50	65,00	77,00	0,45	0,22	0,19
Minimum		15	19	60	0,07	0,03	0,02
Maximum		81	95	91	0,80	0,73	1,00
Percentiles	<b>10</b>	15,00	42,60	65,50	0,16	0,07	0,10
	<b>25</b>	24,00	56,00	70,75	0,30	0,13	0,13
	<b>50</b>	35,50	65,00	77,00	0,45	0,22	0,19
	<b>75</b>	45,00	72,00	82,00	0,62	0,29	0,25
	<b>90</b>	58,80	80,00	85,50	0,74	0,43	0,30



Saturația cerebrală crește rapid în primele 5 minute de viață, apoi creșterea rSO2 este mai lentă în următoarele 5 minute cu atingerea unui platou în finalul ultimelor 10 minute de viață.

**Fig 12.64. FTOE cerebral la nou-născuții la termen cu adaptare postnatală fiziologică**



Concomitent cu evoluția rSO<sub>2</sub> în primele 10 minute de viață, FTOE fiind în relație invers proporțională cu rSO<sub>2</sub> prezintă o scădere rapidă în primele 5 minute apoi urmează o scădere este mai lentă în următoarele 5 minute cu atingerea unui platou în finalul ultimelor 10 minute de viață.

Mai jos sunt descrise valorile de referință pentru rSO<sub>2</sub> și FTOE cerebral în primele 10 minute de viață, propuse în urma studiului nostru, comparativ între cele 2 moduri de naștere (tabel nr.E2.).

**Tabel nr.E2 Saturația cerebrală (rcSO<sub>2</sub>) și fracția de extracție tisulară a oxigenului (FTOE) cerebrală a nou-născuților la termen născuți pe cale vaginală (Sp-spontan) comparativ cu cei extrași prin cezariană (Cez)**

Parametri	ScO <sub>2</sub>						FTOE						
	1 min		5 min		10 min		1 min		5 min		10 min		
Vârsta	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	
Mod naștere	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	Sp	Cez	
Medie	40,5	33,7	64,3	62,6	76,9	76,6	0,40	0,50	0,23	0,24	0,21	0,19	
Median	40,0	35,0	67,0	64,5	78,0	77,0	0,33	0,50	0,20	0,24	0,19	0,19	
Minimum	15	15	19	25	60	61	0,04	0,11	0,04	0,03	0,02	0,04	
Maximum	81	79	95	86	91	89	1,00	1,00	0,73	0,64	1,00	0,34	
Percentila	10	56	15	72	42	88	26	0,08	0,23	0,07	0,05	0,08	0,11
	25	63	21	77	55	93	39	0,20	0,37	0,12	0,13	0,12	0,13
	50	70	35	81	65	96	50	0,33	0,50	0,20	0,24	0,19	0,19
	75	81	43	87	71	98	68	0,59	0,64	0,26	0,33	0,23	0,26
	90	81	56	91	79	99	85	0,73	0,76	0,46	0,42	0,32	0,29

### 13. Studiului 2. Efectele analgeziei materne cu protoxid de azot în timpul travaliului asupra oxigenării cerebrale fetal și neonatale

Durerea maternă în travaliu și expulzie este un cauză majoră a evitării nașterii pe cale vaginală a femeilor gravide (Betran AP ., 2016, Heesen M ., 2015). Mai mult, durerea din travaliu dacă rămâne netratată poate afecta respirația maternă, hiperventilație, cu efecte biochimice și hemodinamice semnificative asupra fătului și nou-născutului. Astfel durerea maternă poate fi o cauză importanată a unui grad de asfixie perinatală observată la nou-născuții pe cale vaginală proveniți din mame fără factori de risc materni, obstetricali sau fetali. Analgezia maternă are scopul de a reduce durerea maternă dar cu efecte minime asupra fătului.

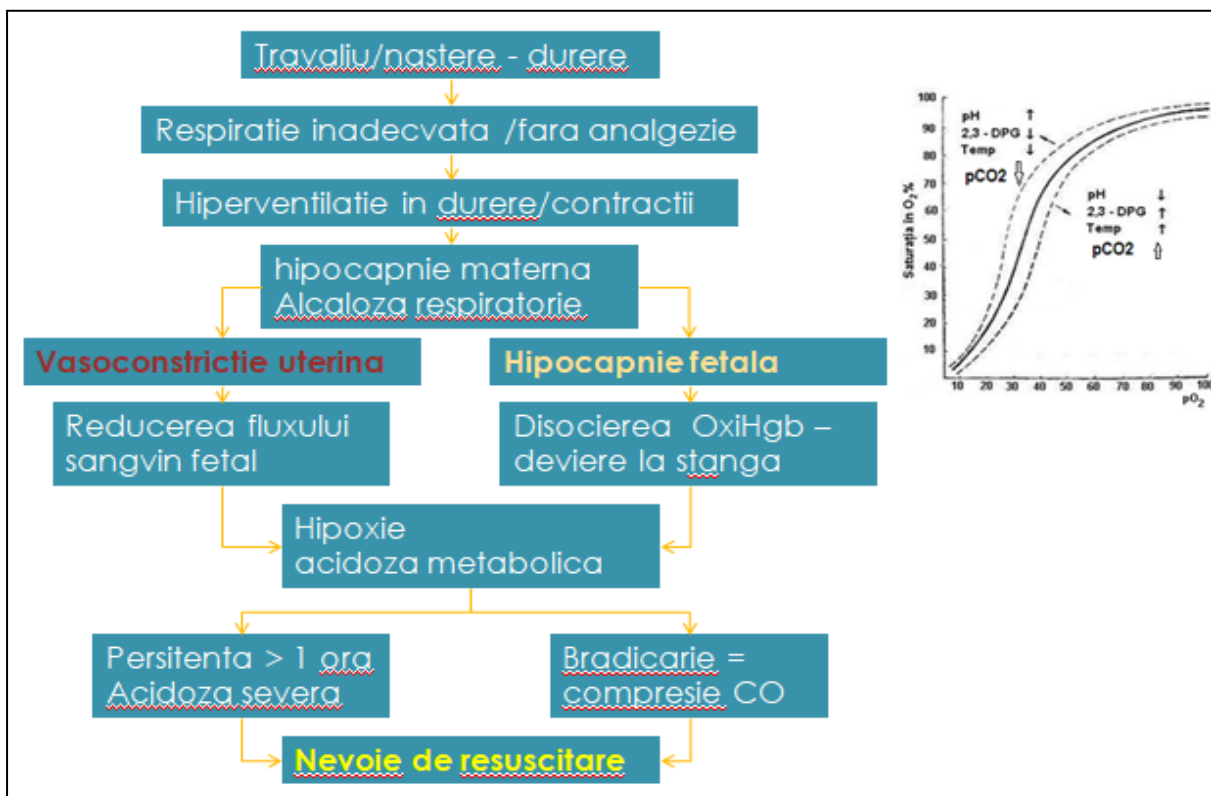


Fig.13.1. Mecanismul fiziopatologic materno-fetal declanșat de durerea maternă în travaliu.

Durerea necontrolată conduce la un model respirator matern inadecvat, respectiv hiperventilație, rezultând în final hipocapnie maternă prin scăderea pCO<sub>2</sub> matern cu următoarele consecințe (vezi fig.13.1).Durerea variază în stadiile travaliului. În stadiul I durerea este de tip visceral iar în stadiul II al travaliului durerea este de tip somatic (Heensen

M., 2012; Rollins MD., 2011). O mare parte din medicația analgezică utilizată în travaliu nu este eficientă pe ambele tipuri de durere.

În studiul actual ne propunem evaluarea efectele analgeziei materne în travaliu cu N<sub>2</sub>O asupra fătului și nou-născutului.

**Scop.** Îmbunătățirea managementului matern și fetal în travaliu prin optimizarea tratamentului durerii și creșterea complianței materne la nașterea pe cale naturală.

**Obiective.** Evaluarea efectelor și siguranței fătului și nou-născutului în cazul administrării N<sub>2</sub>O matern în travaliu.

### 13.2. Material și metodă

Au fost evaluați un număr de 40 de nou-născuți (NN). S-au alcătuit 4 loturi: 10 NN (nou-născuți) proveniți din mame care au primit protoxide de azot (Entonox 50% N<sub>2</sub>O, 50% O<sub>2</sub>); 10 NN proveniți din mame care nu au primit analgezie sau oxigen (O<sub>2</sub>) în travaliu; 10 NN proveniți din mame care au primit O<sub>2</sub> dar fără analgezie în travaliu și 10 NN extrași prin operație cezariană.

### Rezultate

Vârsta medie de viață la care s-au început măsurătorile NIRS au fost de 2 minute (0-4 minute), și măsurătorile SpO<sub>2</sub> au fost decelabile la 1 minut după plasarea senzorului. Saturația arterială periferică (SpO<sub>2</sub>) măsurată în aria preductală este mai mare în primele 10 minute de viață la nou-născuții proveniți din mame care au primit analgezie cu Entonox sau au primit oxigen în travaliu (vezi Figura 13.2).

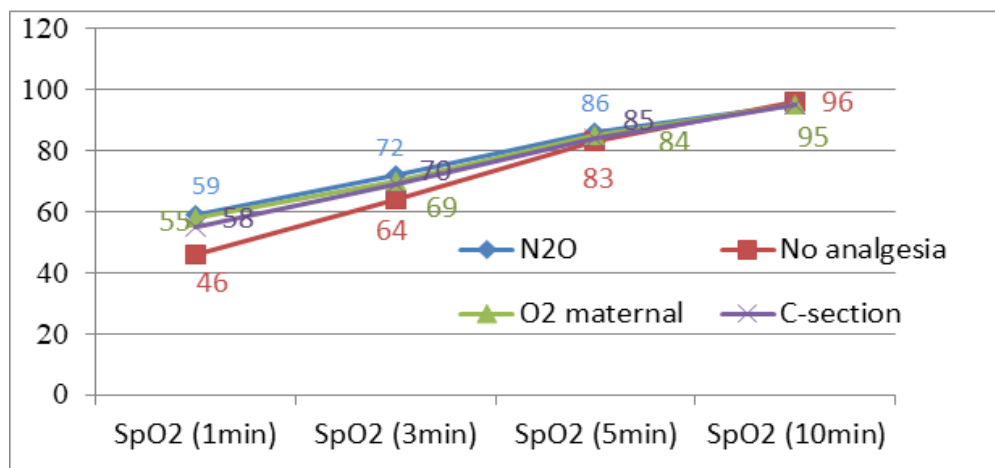


Fig.13.2. Saturația periferică (SpO<sub>2</sub>) în primele 10 minute de viață.

Saturația cerebrală regională a oxigenului (rSO<sub>2</sub> cerebral) arată o creștere graduală în primele 7-10 minute de viață, până la o medie de 76% (64-91%), care rămâne stabilă pentru restul perioadei postnatale (a se vedea figura 13.3). În primele 5 minute de viață, există diferențe ale rSO<sub>2</sub> cerebral între cele 4 categorii de nou-născuți. Oxigenarea cerebrală este mai mare pentru nou-născuții a căror mame au primit Entonox în travaliu cu un conținut de oxigen de 50% față de cei care nu au primit oxigen (56% față de 26% în primul minut, 67% față de 45% în 3 minute, 70% față de 60% la 5 minute de viață).

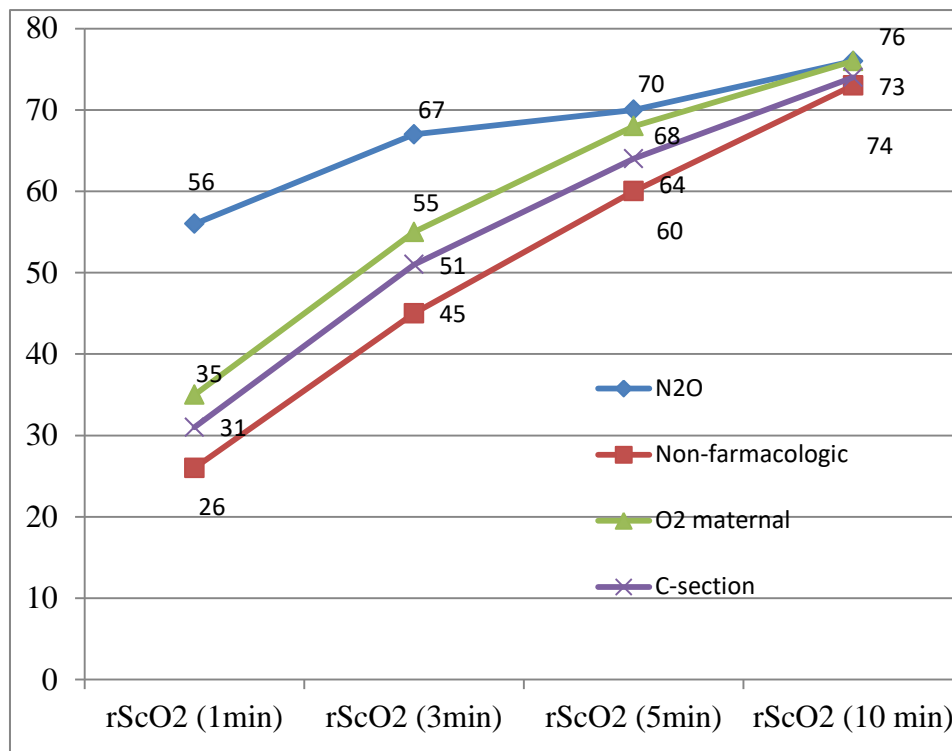


Fig.13.3. Saturația regională cerebrală de oxigen (rSO<sub>2</sub>) în primele 10 minute de viață

Aceasta se datorează, în primul rând, aportului crescut de oxigen din sânge prin administrarea exogenă de oxigen. Cu toate acestea, oxigenarea cerebrală este mai crescută atunci când se administrează Entonox și față de lotul în care s-a administrat gravidei doar oxigen în travaliu care poate furniza FiO<sub>2</sub> în hipofaringe de 40-70% (56% față de 35% la 1 minut, 67 față de 55% la 3 minute și 70 față de 68% la 5 minute de viață). Aceasta se poate datora unui consum mai mare de oxigen tisular la mamele care nu au primit analgezie, având în vedere că aportul de oxigen (SpO<sub>2</sub>) este similar în cele două loturi de nou-născuți (a se vedea figura 13.3).

Dinamica extracției de oxigen din țesutul fracțional (FTOE) are o cale diferită în cele patru categorii de nou-născuți (vezi figura 13.4). FTOE evaluează gradul de activitate metabolică a creierului și poate fi estimată prin formula  $FTOE = (SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$ .

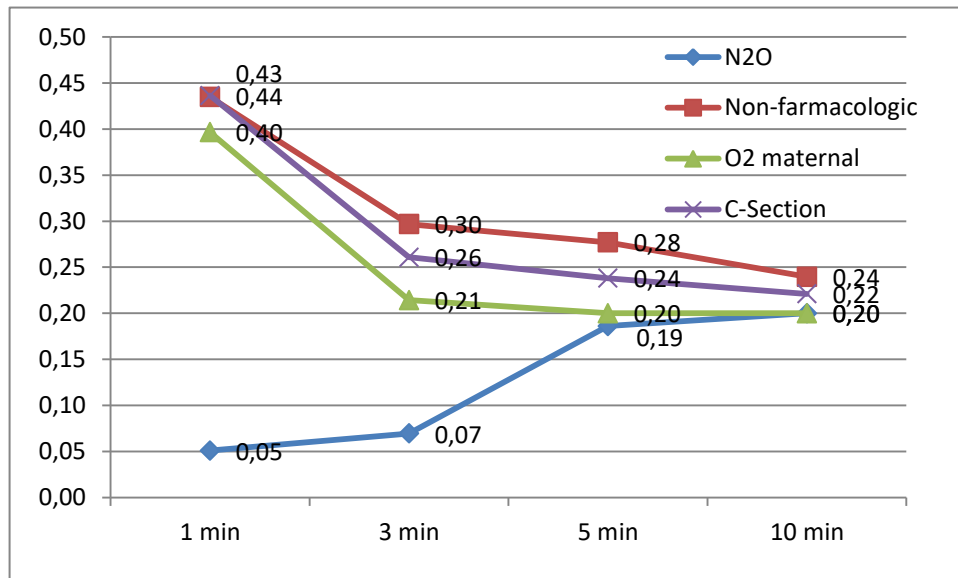
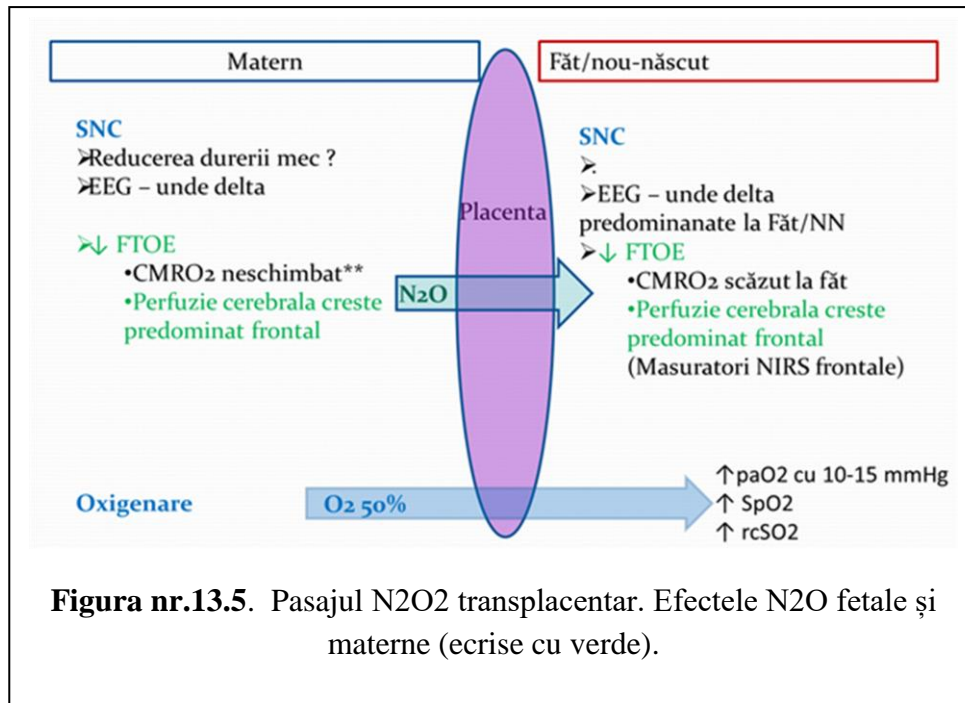


Fig.13.4. Frația de extractive tisulară de oxigen (FTOE) în primele 10 minute de viață

În studiul mai sus efectuat se constată o scădere FTOE în primele 10 minute de viață de la valori medii de  $0,45 \pm 0,22$ , la 1 minut de viață, la o medie de  $0,19 \pm 0,11$  la 10 minute de viață în grupurile fără entonox. Această tendință este confirmată de studii actuale (Baik N ., 2015). În cazul administrării de Entonox FTOE cerebral neonatal la 1 minut de viață are valori foarte scăzute sub 0,1 (0,05-0,07) și crește treptat în primele 10 minute la valori normale similare celorlalte categorii de nou-născuți la 10 minute de viață. Acest lucru sugerează că metabolismul oxidativ cerebral neonatal este diminuat în cazul administrării materne de Entonox fie prin acțiunea directă a N2O (dar probabilitatea este incertă în prezent deoarece se consideră că absorbția fetală este minimă), fie prin efectul proceselor biochimice sangvine materne, declanșate de analgezia Entonox, asupra fătului.

Posibile efecte materne și fetale ale protoxidului de azot (N<sub>2</sub>O) și oxigenului O<sub>2</sub> compoziția amestecului Entonox, pe baza observațiilor din studiul prezent și studiile recente sunt ilustrate în figura nr. 13.5



#### 14. Studiul 3. Rolul monitorizării activității electrice cerebrale neonatale cu aEEG în asfixia perinatală

aEEG este un dispozitiv simplificat de neurofiziologie ușor de aplicat la patul pacientului. Utilizarea acestuia imediat postnatal poate evalua gradul afectării neurologice post asfixie și apariția convulsiilor, adesea sublinice, evidențiate doar electric. Traseul de fond aEEG anormal în primele 3-6 ore de viață la pacienții cu encefalopatie hipoxic-ischemică tratați normotermic corelat cu statusul clinic are o valoare mare predictivă a prognosticului sever (Shalak LF. 2003). Hipotermia terapeutică este astăzi singurul tratament neuroprotectiv dovedit eficient disponibil astăzi pentru acești pacienți (Del Rio R . 2016).

Managementul perinatal și valoarea prognostică a evaluărilor clinice și paraclinice s-au schimbat odată cu introducerea hipotermiei terapeutice de rutină în protocolul de reanimare neonatală din 2010 (Peliowski-Davidovich A. 2012). În unele cazuri s-au observat rezultate neurologice bune pe termen lung în ciuda traseului aEEG anormal persistent chiar și după 48 de ore de viață. (Thorensen M . 2013). Valoarea predictivă a aspectului electroencefalografic

este foarte utilă în comunicare și sfătuirea părinților cu privire la evoluția neurodezvoltării pe termen lung a nou-născuților lor care au EHIP severă.

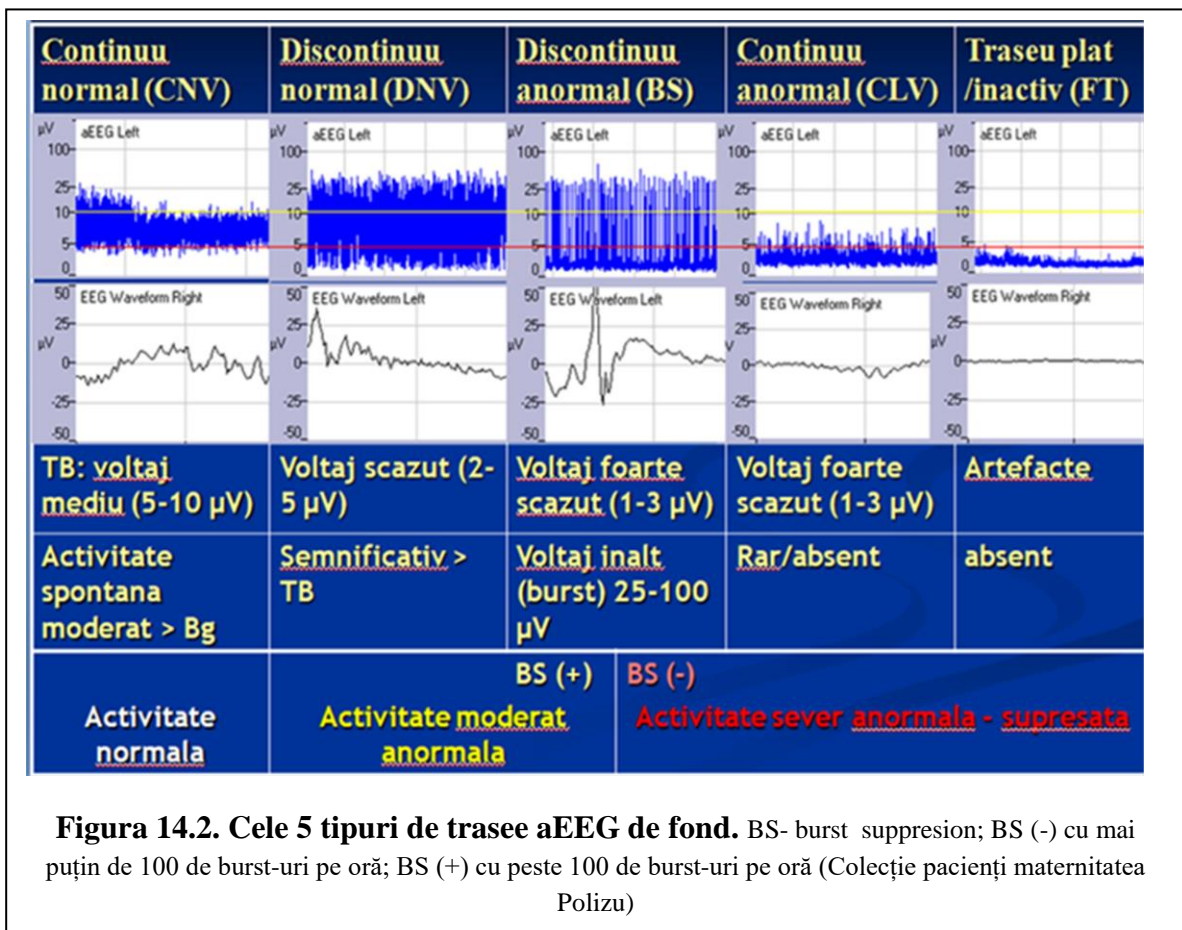
**Scopul** studiului a fost îmbunătățirea calității tratamentului postasfixie perinatală.

**Obiective** studiului sunt stabilirea profilului temporal al aspectului aEEG și predictibilitatea acestuia în prognosticul pe termen lung și scurt pacienților cu EHIP sever tratați în condiții de normotermie sau hipotermie indusă terapeutic.

#### **14.2. Material și metodă**

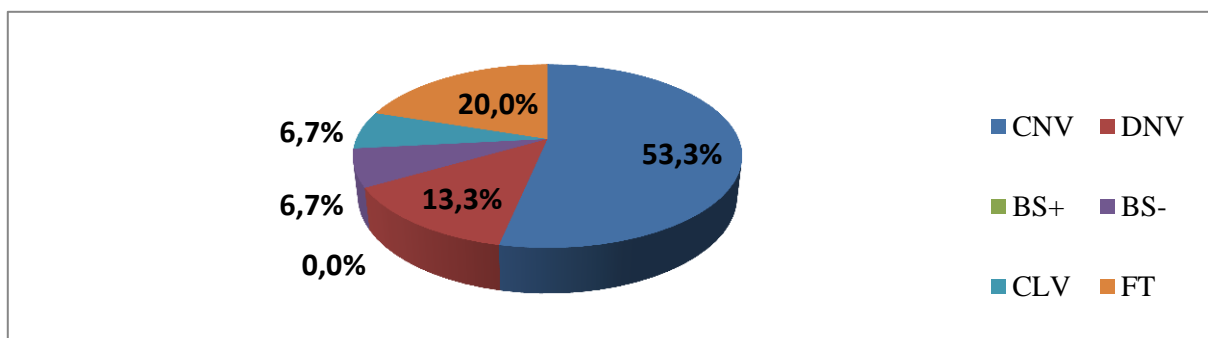
S-a efectuat înregistrări aEEG la un număr de 48 de nou-născuți la termen cu asfixie moderat-severă la naștere, născuți sau transferați în primele 24 ore de viață în clinica de Neonatologie a INSMC “Alessandrescu-Rusescu” (Polizu), secția de terapie intensivă neonatală în perioada 2012-2017. S-au efectuat: înregistrarea aEEG pentru cel puțin primele 72 de ore de viață, analiza gazelor sangine din cordonul ombilical și/sau din prima oră de viață și follow-up în primele 12-24 de luni de viață.

Aspectul aEEG este împărțit în 5 tipuri de pattern-uri: CNV, DNV, BS, CLV și FT (vezi figura nr.14.2). Primele două, CNV și DNV sunt considerate pattern-uri normale ale activității cerebrale ale nou-născutului la termen sau aproape de termen (Hellstrom-Westas ., 2008). Ultimele 3 pattern-uri sunt variante patologice ale activității cerebrale neonatale.



### 14.3. Rezultate

Activitatea electrică cerebrală, evaluată aEEG, poate fi considerat un biomarker al statusului neurologic al nou-născutului, cu semnificație clinică atât în faza acută, imediat postpartum, cât și pe termen lung.



**Figura. nr.14.3 Traseu de fond (pattern-ul) inițial aEEG la nou-născuții cu asfizie perinatală moderat-severă**

Se observă (vezi fig.14.3) că activitatea cerebrală inițială la pacienții cu asfixie perinatală severă este patologică în proporție de 33,4 % (20% FT, 6,7%CLV, 6,7% BS-), din care 80 % este reprezentat de inactivitate electrică sau traseu plat.

*Gazele sangvine vs aEEG. Incidența afectării aEEG scade, semnificativ statistic, cu creșterea pO<sub>2</sub> inițială, postreanimare neonatală, în circulația arterială a nou-născutului, astfel pacienții cu pO<sub>2</sub>, peste 85 mmHg (p= 0,059) au avut o incidență mai scăzută aEEG patologic (la pO<sub>2</sub> = 90 mmHg p= 0,085, la pO<sub>2</sub> = 100 mmHg , p= 0,014).*

*Echilibrul acidobazic și aEEG imediat postpartum. Severitatea acidozei metabolice, exprimată prin deficitul de baze (BD), nu se corelează cu afectarea activității electrice (28,6% la cei cu BD sub 15 mmol/L vs 20 % din cei cu BD peste 15 mmol/L; p = 0,31) Valori crescute ale lactatului, peste 15 mmol/l, sunt mai frecvente în cazul aEEG patologic (60% vs 26,7%, p = 0,08).*

*Incidența hemoragiilor (pulmonare și/sau digestive) este mai crescută la cei cu afectare cerebrală electrică (16, 7% vs 0%, p= 0,038).*

*Glicemia vs. aEEG. Deprimarea activității cerebrale este mai frecventă în condiții de hipoglicemiei (57,1%) față de normoglicemie (14,3%) sau hiperglicemie (0%) (p=0,022).*

Nou-născuții care au fost intubați endotraheal de la sala de nașteri (40% vs 0%, p= 0,023) și cei care au necesitat ventilație mecanică prelungită (43,8 % vs 9,1 %, p = 0,027) au avut mai frecvent afectarea patologică aEEG

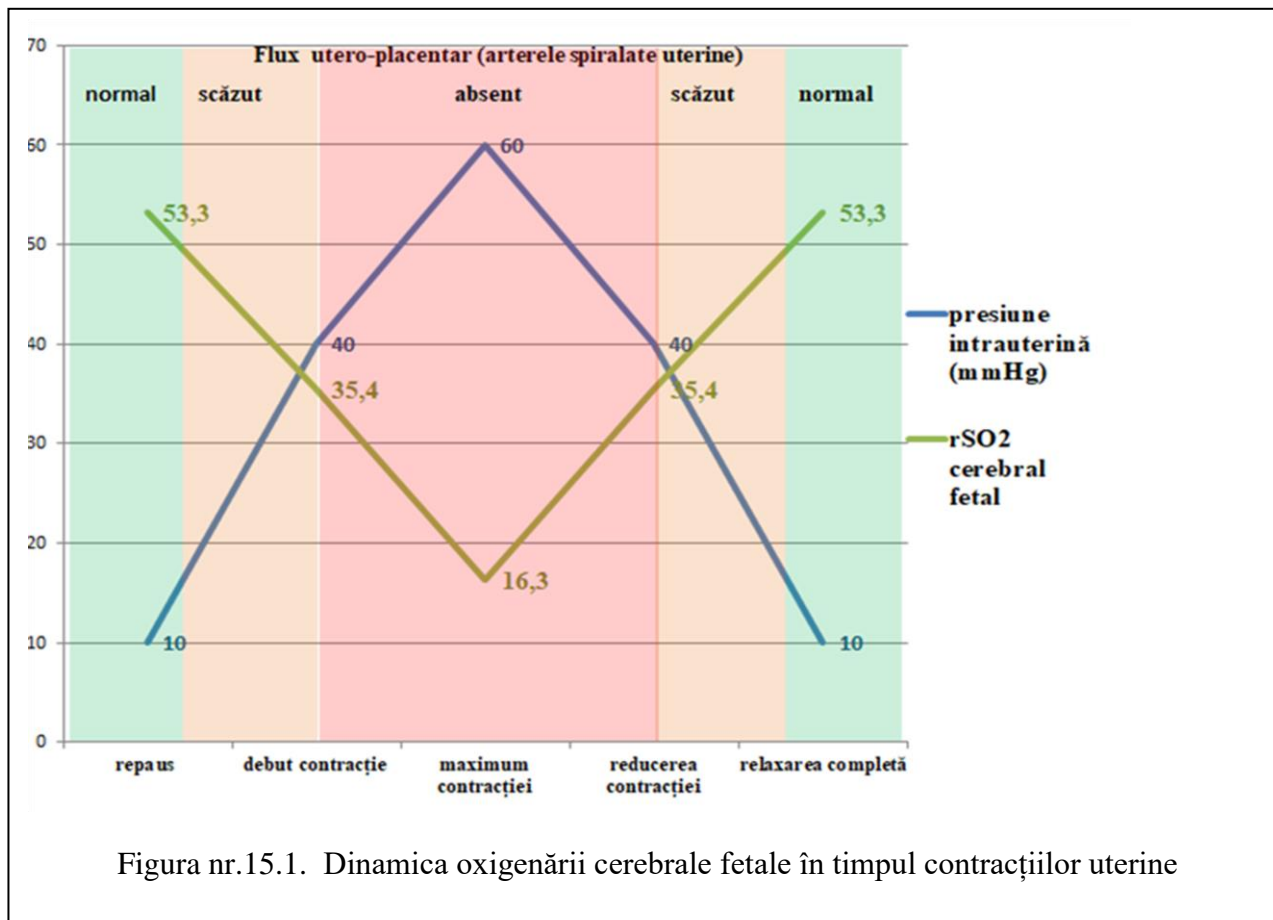
*Convulsiile apărute în evoluția postasfixie perinatală sunt asociate cu incidența crescută a pattern-ului electric patologic (50% vs 7,7%, p= 0,008) iar asocierea crizelor convulsive clinice cu cele electrice crește semnificativ incidența acestuia (9,1% la cei cu un tip de convulsii vs 63,6% la cei cu ambele tipuri de convulsii, p=0,002).*

## **15. Studiu 4. Saturația cerebrală fetală în travaliu – monitorizare NIRS fetală**

S-a efectuat un studiu prospectiv observațional în sala de travaliu la gravide la termen fără patologie asociată. Au fost studiați 13 feteși umani, la termen în stadiul II al travaliului, cu medie de 30 minute antenatal (10-100 minute antenatal) în Spitalul Clinic Polizu.

În timpul contrațiilor din stadiul II al travaliului s-a observat că oxigenarea cerebrală este în medie 15,8 (15-18) iar între contracții rSO<sub>2</sub> crește treptat (1-3 minute) până la valorile

maxime de 53,3 (42-56). În expulzie rSO<sub>2</sub> cerebral fetal scade până la valorile minime de 16 (15-19) similare valorile măsurate în timpul contracțiilor.



## 16. Studiul 5. Saturația și activitatea electrică cerebrală fetală în expulzie (studiu pe animale - feți ovini)

În studiul nostru ne propunem monitorizarea aEEG și NIRS în expulzie și imediat după naștere cu scopul de a evalua statusul activității cerebrale în această perioadă și a dovedi fezabilitatea metodei de monitorizare cerebrală fetală/neonatală în sala de nașteri. Cunoașterea informațiilor precise și obiective neurologice de bază pot ghida resuscitarea neonatală și planul terapeutic precoce la pacienții cu suferință perinatală.

Am efectuat un studiu prospectiv pe un lot de 16 feți ovini la termen (147-155 de zile de gestație). Ovinele sunt specii de animale preferate pentru studii ale funcției cerebrale cu aplicații la om deoarece au structura SNC asemănătoare omului cu circumvoluții ale neocortexului creierului mare și ganglionii bazalei cu distincție anatomică ale nucleului caudat și putamen. În plus la fătul la termen ovin se observă caracteristici similare umane cu privire cu greutatea la naștere și a echilibrului acido-bazic fetal.

## Rezultate

În cazurile cu adaptare bună imediat postnatal (vezi figura nr.16.2. A) se constată activitate cerebrală cu amplitudine maximă, EEG brut, de 100-200  $\mu V$  care ulterior în 3-4 minute scade la 50-100  $\mu V$  iar pattern-ul aEEG prezintă maximum  $\geq 25 \mu V$ , minimum  $\geq 10 \mu V$  și se mențin astfel pe durata primelor minute de viață (vezi figura nr. B). Descărcările de tip burst-uri înregistrate de aEEG inițial au maximul crescut la valori de 100  $\mu V$  și ulterior scad la valori de  $\geq 25 \mu V$  și corespund ca evoluție traseului EEG brut.

În cazul suferinței fetale (diagnosticată prin prezența lichidului amniotic verde-galben, apnee după expulzie din prezentație distocică) se observă un traseu hipovoltat, *aEEG cu limitele maximum 10  $\mu V$ , minimum 5  $\mu V$ , Burst-uri de 25  $\mu V$*  care s-au menținut pe toată durata înregistrării (vezi figura 16.3). Înregistrarea brută EEG evidențiază inițial amplitudini de 50-100  $\mu V$ , mai mici decât în cazul nașterilor fiziologice, și ulterior scade la valori de 25-50  $\mu V$ .

Am observat în cazul tranziției normale la viața extrauterină un aspect aEEG cu voltaj inițial crescut urmată de o scădere semnificativă la valori de bază în 4-5 minute.

## 17. Concluzii și contribuții personale

Concluzii.

1. Saturația regională cerebrală neonatală de oxigen (rSO<sub>2</sub> cerebral) crește în perioada de tranziție de la viața intrauterină la cea extrauterină, cu stabilizarea la valorile normale în prime 10 minute de viață.
2. Frația de extracție tisulară a oxigenului (FTOE) la nivel cerebral neonatal are o evoluție descendentă postnatal, cu stabilizarea la valorile normale în primele 10 minute de viață.
3. Pe baza acestor măsurători, procesul travaliului fiziologic pregătește nou-născutul pentru momentul nașterii (când perfuzia și aportul de oxigen sunt minime) prin mecanisme circulatorii adaptative preferențiale la nivel cerebral fetal, respectiv creșterea fluxului și volumului sangvin la nivel cerebral prin șunturile dreapta-stânga (formane ovale și ductul arterial), vasodilatație cerebrovasculară și creșterea extracției oxigenului tisular cerebral. Aceste modificări asigură fătului o rezervă suficientă de volum sangvin și oxigen intracerebral în momentul expulziei.

4. În perioada de tranziție de la viața intrauterină la cea extrauterină aportul de oxigen și sangvin are loc preferențial la nivel cerebral neonatal.
5. Pe baza acestor determinări din primele 10 minute de viață se pot stabili valori de referință la rSO<sub>2</sub> și FTOE cerebrale care să ghideze oxigenoterapia în sala de nașteri în vederea reducerii riscului apariției leziunilor hipoxemiei sau hiperoxemiei.
6. Presiunea parțială a oxigenului din circulația arterială fetală se corelează invers proporțional cu metabolismul oxidativ cerebral fetal, respectiv FTOE cerebral.
7. Nașterea prin operație cezariană (probabil fără travaliu instalat) are rol semnificativ în determinismul oxigenării cerebrale fetale cu creșterea metabolismului oxidativ la acest nivel. Lipsa procesului travaliului, evită activarea mecanismelor circulatorii cerebrale pregătitoare pentru momentul hipoxic tranzitor fiziologic al nașterii, astfel în momentul extracției singurul mecanism adaptativ fetal la hipoxie este cel de la nivelul țesutului cerebral prin creșterea extracției de oxigen.
8. Analgezia maternă în travaliu cu protoxidul de azot crește oxigenarea fetală și neonatală în perioada de tranziție prin îmbunătățirea circulației materno-placentare și reducerea consumului de oxigen matern datorat ameliorării durerii și hiperventilației materne.
9. Protoxidul de azot reduce fracție de extracție tisulară a oxigenului la nivel cerebral fetal și neonatal imediat postpartum.
10. Analgezia în travaliu cu protoxid de azot poate contribui la creșterea complianței gravidelor pentru nașterea pe cale vaginală prin reducerea durerii materne și siguranța fetală.
11. Nou-născuții cu asfixie perinatală, hemoragiile neonatale precoce sunt un marker al suferinței fetale severe de lungă durată, obiectivate prin activitate electrică cerebrale neonatală înregistrată după naștere.
12. Glicemia fetală neonatală este un biomarker al severității suferinței hipoxic-ischemice fetale. Hiperglicemia are efect neuroprotector prin asigurarea suportului energetic rapid prevenind sau reducând eșecul energetic primar postasfixie.
13. Hipoglicemia și normoglicemia (sub 110 mg/dl) denotă o funcție cerebrală exacerbată, de lungă durată, concertizată prin anomalii ale activității electrice cerebrale neonatale (traseu hipovolat sau izoelectric).

14. Necesitatea suportului ventilator în perioada imediat postpartum relevă afectarea funcției cerebrale confirmată de activitatea electrică anormală înregistrată la acești pacienți.
15. Convulsiile clinice neonatale sunt greu de decelat iar asocierea acestora cu cele electrice depistate prin EEG cresc incidența afectării cerebrale severe evidențiată prin reducerea amplitudinii activității electrice globale.
16. Saturația regională cerebrală de oxigen (rSO<sub>2</sub>) fetală scade în timpul contracției până la valori minime (similare cu cele de la 1 minut de viață) și revine între contracții la valori similare cu cele din perioada neonatală postadaptare.
17. Observațional se constată că rSO<sub>2</sub> fetal cerebral în perioada dintre contracții și în contracții au valori mai mari la începutul travaliului și scad treptat cu avansarea travaliului. Lipsa revenirii rSO<sub>2</sub> cerebral fetal între contracții sau valori mari în timpul contracției pot semnaliza afectarea fetală prin anomalii de durată, intensitate sau frecvență a contracțiilor uterine sau alte modificări.
18. Studiul observațional pe alte mamifere (feți ovine) relevă utilitatea monitorizării simultane a oxigenării cerebrale (NIRS) și a activității electrice (aEEG) în perioada de tranziție. Activitatea cerebrală electrică este mai amplă imediat după naștere și scade ulterior în decurs de 4-5 minute. Suferința fetală determină scăderea amplitudinii electrice cerebrale fetale care se menține și postnatal și este însoțită de rSO<sub>2</sub> cerebral scăzut.
19. Monitorizarea funcției cerebrale neonatale în sala de nașteri, în perioada de tranziție la viața extrauterină, este fezabilă cu ajutorul NIRS și aEEG.
20. Monitorizarea simultană prin cele două tehnici aduc informații complementare extrem de utile în managementul nou-născutului cu risc de leziuni hipoxic-ischemice perinatale.

### **Contribuții personale.**

1. Contribuția la stabilirea valorilor de referință și centilelor 10-90 ale saturației regionale cerebrale de oxigen și fracției de extracție tisulară cerebrală a oxigenului în primele 10 minute de viață la nou-născutul la termen pentru nașterea pe cale vaginală și extracția prin operație cezariană.
2. Aplicația practică a cunoașterii valorilor oxigenării cerebrale neonatale este optimizarea oxigenoterapiei în sala de nașteri prin reducerea riscurilor leziunilor de hipoxemie sau hiperoxemie.

3. Dovedirea fezabilității tehnicilor de monitorizarea a statusului cerebral fetal sau neonatal în sala de nașteri.
4. În contextul în care momentul suferinței cerebrale fetale nu este cunoscut iar fereastra terapeutică postafixie perinatală poate fi redusă ca durată rapid după naștere, evaluarea mediată (în sala de nașteri) sau precoce a statusului cerebral al nou-născutului permite alegerea tipurilor de intervenție terapeutică (ex. Hipotermia terapeutică pasivă sau activă precoce) și inițierii în timp optim.
5. Îmbogățirea cunoștințelor cu privire la fiziologia fetală în travaliu, în expulzie și perioada de tranziție de la viața extrauterină la cea intrauterină. Antenatal, fătul are o circulație cerebrală fiziologic crescută (comparativ cu perioada postnatală) datorită șunturilor dreapta-stânga și vasodilației cerebrale fetale care permit un aport optim de oxigen la nivel cerebral în condițiile unei oxigenări, respectiv pO<sub>2</sub> fetale scăzute. Aceste mecanisme sunt stimulate în travaliu cu fiecare contracție, pregătind treptat fătul (în special țesutul cerebral) pentru condițiile hipoxice tranzitorii de naștere și amplificate în expulzie prevenind atingerea pragului critic hipoxic-ischemic al fluxului sanguin cerebral scăzut. Astfel în momentul expulziei creierul cerebral fetal va conține volum sanguin maxim, suficient pentru asigurarea perfuziei și conținutului de oxihemoglobină.
6. În era operației cezariene, tratamentele analgezice eficiente în travaliu pot crește complianța gravidelor pentru nașterea vaginală datorită reducerii durerii materne și efectelor benefice asupra fătului.

Semnificația clinică, modul de măsurare și relațiile dintre parametrii funcționali ai oxigenării cerebrale fetale sau neonatale studiați în lucrare sunt rezumate în tabelul nr.17.1.

<b>Tabel nr.17.1. Parametrii funcționali ai oxigenării cerebrale fetale și neonatale</b>				
Saturația cerebrală de oxigen (rSO2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reprezintă procentul de hemoglobină oxigenată la nivelul unui organ măsurată predominant <b>la nivel venos</b> (75% venos, 5 % capilar, 25 % arterial) – astfel valoarea măsurată evaluează cât oxigen a rămas în urma extracției la nivelul țesutului analizat</li> <li>- Are valori comparabile cu saturația venoasă măsurată invaziv prin cateterism</li> </ul>			
Fracția de extracție tisulară a oxigenului la nivel cerebral (FTOE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calculată prin raportul (SpO2-rSO2)/SpO2</li> <li>- Astfel va avea valori subunitare (sub 1)</li> <li>- Exprimă raportul dintre cantitatea de <b>oxigen consumat</b> și aportul de oxigen de la nivelul țesutului analizat</li> <li>- Exprimă gradul activității metabolice oxidative a țesutului sau organului</li> </ul>			
Saturația periferică de O2 (SpO2)	– măsoară hemoglobina oxigenată din circulația arterială – <b>aportul de oxigen</b> la nivelul organelor și țesuturilor			
<b>În perioada neonatală</b>	<p>Valorile saturației cerebrale sunt exprimate în procente și va fi întodeauna mai mică decât saturația periferică de oxigen <b>SpO2 (măsurată arterial)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valorile normale la nou-născut după perioada de adaptare sunt de 60-80%</li> <li>- Valorile mari dar în limite normale arată implicit și un aport de oxigen suficient</li> <li>- <i>Valorile crescute</i> peste valorile normale semnifică se asociază cu o <i>fracție de extracție tisulară de oxigen scăzută</i> respectiv un consum mic de oxigen la nivel cerebral și deci o <i>funcție cerebrală redusă prin distrucție neuronală</i>. Deasemenea în context clinic (ex. nou-născuții cu aport suplimentar de oxigen) poate semnifica un aport prea mare de oxigen.</li> <li>- <i>Valorile reduse</i> semnifică un <i>aport redus de oxigen, de hemoglobină sau de flux sangvin</i> și se asociază cu o <i>fracție de extracție tisulară mult crescută</i> care să compenseze aportul redus de oxigen</li> </ul>			
<b>În travaliu</b>	<b>În contracția uterină</b>	<b>între contracții</b>	<b>În expulzie</b>	<b>Postnatal precoce (10 minute de viață)</b>
Presiunea intrauterină rSO2 cerebral FTOE cerebral	crește rSO2 scade FTOE crește	scade rSO2 crește FTOE scade	crește minimă maximă	- rSO2 crește treptat FTOE scade treptat

Propunere 1. Statusul cerebral fetal fiziologic în travaliu și expulzie. (figura 17.3)

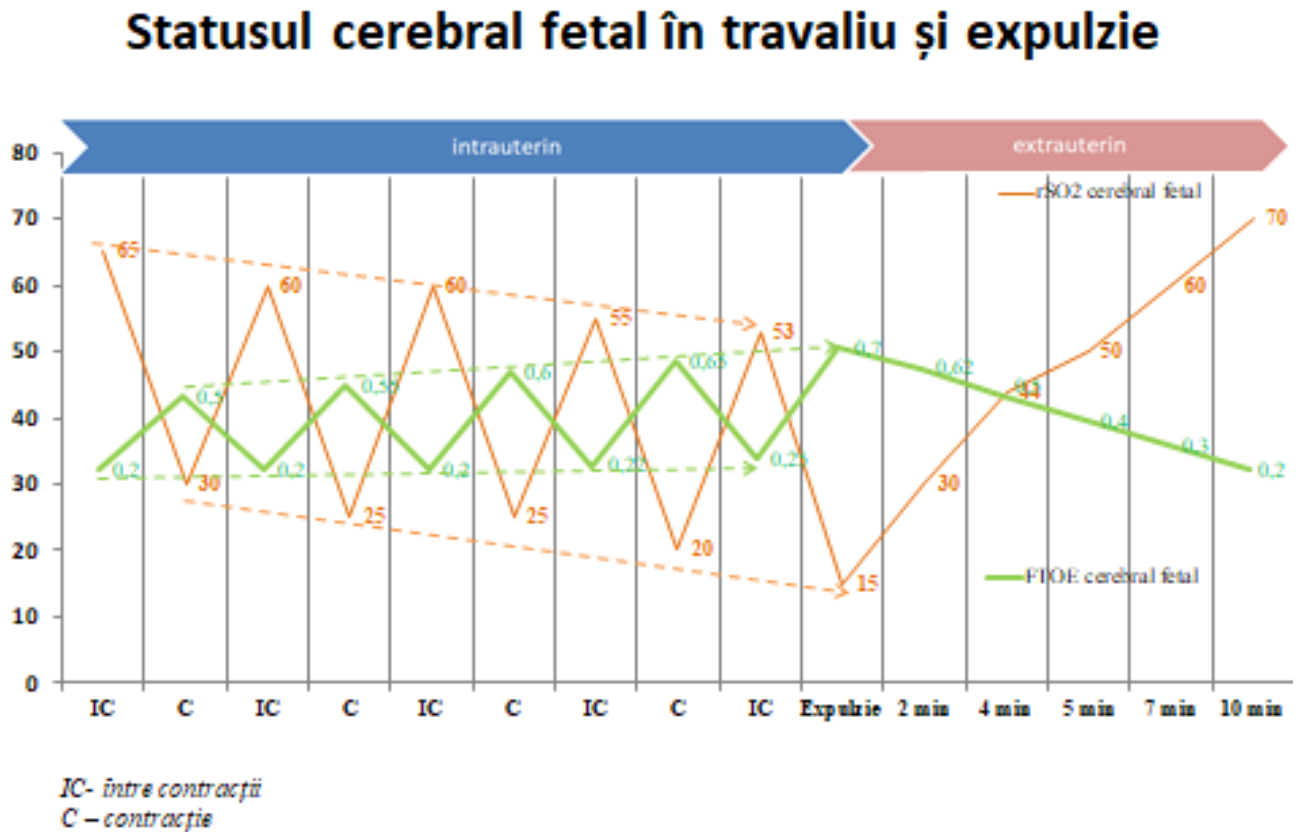


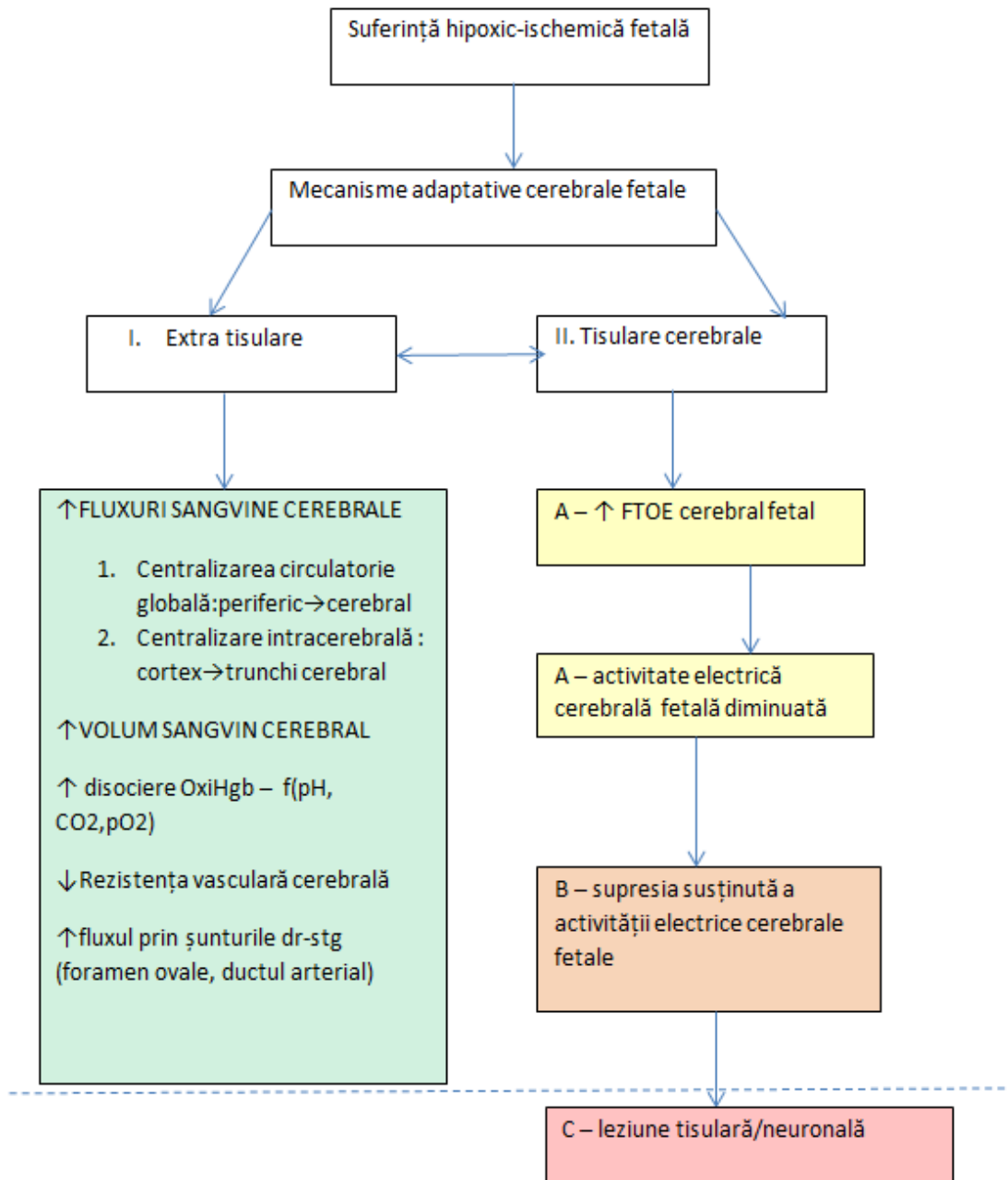
Figura nr 17.3 Statusul cerebral fetal în travaliu și expulzie fiziologic.

1. Valorile punctuale rSO2 sau FTOE cerebrale fetale pot fi mici sau mari dar fără semnificație pentru statusul fetal.
2. Importanță clinică *au valorile în dinamică*: a) dacă rSO2 nu are variabilitate și rămâne la valori mici persistente semnifică suferința fetală acută (ex. contracții uterine prelungite sau foarte frecvente); b) când valorile rSO2 sunt persistent crescute leziunile cerebrale pot fi deja instalate și consumul de oxigen cerebral este redus.

Propunere 2. Mecanismele fetale adaptative la leziunea HI post fi reprezentate schematic astfel (vezi figura 17.4):

- Inițial sunt activate mecanismele extratisulare (I) (vascular, volum sangvin și conținutul sangvin de O2)

- Dacă hipoxia persistă sunt declanșate mecanisme tisulare cerebrale (FTOE și activitatea electrică) care anunță iminența leziunii neuronale.



**Figura 17.4.** Mecanismele fetale adaptative la leziunea hipoxic-ischemică

## Referințe bibliografice (selectiv):

1. Hansen A.R. and Janet S. Soul. Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in *Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care*, 8 th edition, Wolters Kluwer, p 790-811, 2017
2. Antonucci R. , Annalisa Porcella , Maria Dolores Pilloni. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* ;3(2).2014 e030269 doi: 10.7363/030269
3. Ahearne Caroline E, Geraldine B Boylan, and Deirdre M Murray. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*; v.5(1): 67–74. 2016
4. De Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci*. 2006;9:350-8
5. Omo-Aghoja L Maternal and fetal Acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Jan;4(1):8-17
6. Kattwinkel John, Co-Chair\*; Jeffrey M. Perlman, Co-Chair\*; Khalid Aziz; Christopher Colby; Karen Fairchild; John Gallagher; Mary Fran Hazinski; Louis P. Halamek; Praveen Kumar; George Little; Jane E. McGowan; Barbara Nightengale; Mildred M. Ramirez; Steven Ringer; Wendy M. Simon; Gary M. Weiner; Myra Wyckoff; Jeanette Zaichkin. Neonatal Resuscitation 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care *Circulation*. 2010;122[suppl ]:S909 –S919.
7. Nolan Jerry P., Jasmeet Soar, David A. Zideman, Dominique Biarent, Leo L. Bossaert, Charles Deakin , Rudolph W. Koster, Jonathan Wyllie, Bernd Böttiger. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary 1. *Resuscitation* 81 (2010) 1219–1276
8. Wyckoff Care Myra H., Chair; Khalid Aziz; Marilyn B. Escobedo; Vishal S. Kapadia; John Kattwinkel; Jeffrey M. Perlman; Wendy M. Simon; Gary M. Weiner; Jeanette G. Zaichkin. Part 13: Neonatal Resuscitation 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular. *Circulation*. 2015;132[suppl 2]:S543–S560
9. Wyllie Jonathan, Jos Bruinenberg, Charles Christoph Roehr, Mario Rüdiger, Daniele Trevisanuto, Berndt Urlesberger. European Resuscitation Council Guidelines for

- Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 95 (2015) 249–263
10. van Vonderen JJ, Hooper SB, Kroese JK, Roest AA, Narayen IC, van Zwet EW, te Pas AB. Pulse oximetry measures a lower heart rate at birth compared with electrocardiography. *J Pediatr.* 2015 Jan;166(1):49-53
  11. Pichler G., Cheung P.-Y. Aziz K · Urlesberger B. Schmölzer G.M. How to Monitor the Brain during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation: A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology* 2014;105:205–210
  12. Betrán AP, Jianfeng Ye , Anne-Beth Moller, Jun Zhang, A. Metin Gülmezoglu, Maria Regina Torloni. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014 PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0148343 February 5, 2016
  13. Heesen M, Böhmer J, Klöhr S, Hofmann T, Rossaint R, Straube S. The effect of adding a background infusion to patient-controlled epidural labor analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2015 Jul;121(1):149-58.
  14. Heesen M, and M. Veese. Analgesia in Obstetrics. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012 Jul; 72(7): 596–601.
  15. Rollins Mark D. and Mark A. Rosen. *Obstetric Analgesia and Anesthesia in The Avery's Diseases of the Newborn.* 9th Edition, 2011, Elsevier. p 159-167
  16. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Schmölzer GM, Mileder L, Avian A, Pichler G. Reference Ranges for Cerebral Tissue Oxygen Saturation Index in Term Neonates during Immediate Neonatal Transition after Birth. *Neonatology.* 2015;108(4):283-6.
  17. Shalak LF, Laptok AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111(2): 351–7
  18. Del Río R., Ochoa, C., Alarcon, A., Arnáez, J., Blanco, D., & García-Alix, A. (2016). Amplitude Integrated Electroencephalogram as a Prognostic Tool in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 11(11), e0165744. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0165744>
  19. A Peliowski-Davidovich. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Fetus and Newborn Committee Canadian Paediatric Society. Paediatr Child Health* 2012; 17: 41–43.

20. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, ..Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* (2013) 104(3):228–33
21. Hellstrom-Westas, De Vries, Rosen; 2008 Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn: Second Edition (Hellstrom-Westas, De Vries, Rosen; 2008)

### **Lucrări ale autorului legate de tema tezei de doctorat**

1. **Nastase Leonard**, Stoicescu Silvia Maria. Neonatal cerebral monitoring in the postnatal transition period. *Jurnalul PEDIATRULUI – Year XX, Vol. XX, Nr. 79-80, july-december 2017*, <http://www.jurnalulpediatrului.ro/archive/79-80/79-80-03.pdf>
2. **L. Năstase**, Silvia Maria Stoicescu, G. Bănceanu, Cerebral regional oxygen saturation of the neonate during the transition to extrauterine life. *Obstetrica și Ginecologia LXV(2017) 235-240*,  
[http://www.sogr.ro/revista/index.php?option=com\\_content&view=section&layout=blog&id=24&Itemid=247](http://www.sogr.ro/revista/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=24&Itemid=247)
3. **NASTASE Leonard**, VOICHITOIU Andrei, STOICESCU Silvia Maria *The Effects of Nitrous Oxid on the Fetal and Neonatal Cerebral Oxygenation.FILODIRITTO INTERNATIONAL PROCEEDINGS*. First Edition November 2017 ISBN 978-88-95922-95-9 204-208
4. **Leonard Năstase**, Silvia-Maria Stoicescu *Actualizarea ghidului de oxigenoterapie*. Conferinta de pneumologie pediatria Bucuresti, 3-5 mai 2018
5. Luiza Radulescu, **Leonard Nastase** și alții. The effectiveness of passive cooling methods in neonates with severe perinatal asphyxia in maternity with limited resources. The 34th Fetus as a Patient International Congress, The 14th International Academy of Perinatal Medicine Conference, 7-8 mai , 2018, Bucharest
6. **L. Năstase**. The effects of nitrous oxide on the fetus and newborn. 25 th European Workshop on Neonatology, Westerburg Castle, Germany, May 28-31, 2017
7. **Năstase Leonard**, Stoicescu Silvia Maria. *Monitorizarea NIRS-invos in asfixia cerebrala perinatale*. a XVIII-a Conferinta Nationala de Neonatologie - Prematurul tarziu, Alba Iulia, Romania, 25-26 Septembrie 2015

8. Nastase L. Stoicescu S-M. THE ROLE OF NEONATAL NON-INVASIVE BRAIN MONITORING (ELECTRICAL ACTIVITY AND OXYGENATION) IN PERINATAL ASPHYXIA. 1st Congress of Joint European Neonatal Societies (jENS) Budapest, 16th – 20th September, 2015
9. **Nastase Leonard**, Stoicescu Silvia Maria. Dificultati in diagnosticul si managementul malformatiilor cerebrale fetale in perioada perinatale. Editia a II-a Forum Ginecologia.ro, Actualitati in obstetrica si ginecologie, Bucuresti, 22-23 mai 2015
10. **Nastase L.**, Stoicescu S-M. *Profilaxia asfixiei perinatale prin evaluarea non-invaziva a statusului cerebral fetal si neonatal.(poster)* Congresul anual al asociatiei medicale romane. 10-12 aprilie 2014.
11. S-M. Stoicescu, **L. Nastase**. Saturatia fetala cerebrala la prematurii aproape de termen, Prof. Dr. Silvia-Maria Stoicescu, Prof.Dr.Nastase Leonard, Forum Ginecologia.ro, Bucuresti, 2014