

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Zavedení monitorace mozkových funkcí
u kriticky nemocných novorozenců**

Jana Lukášková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program dětské lékařství

Hradec Králové

2013

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu pediatrie na Dětské klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jana Lukášková,
Dětská klinika FN Hradec Králové

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Kokštein, CSc.,
Dětská klinika FN Hradec Králové

Oponenti: MUDr. Lumír Kantor, Ph.D., primář
Novorozenecké odd. FN Olomouc
Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.
Neonatologické odd. FN Plzeň – Lochotín

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

.....

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu pediatrie

Obsah	
Obsah	3
Seznam použitých zkratk	4
Souhrn	5
Summary	6
1. Úvod do problematiky	7
2. Cíle disertační práce	8
3. Hodnocení novorozenců s časným asfyktickým syndromem	8
3.1. Metoda	8
3.2. Soubor	9
3.3. Výsledky	10
3.4. Diskuze	14
3.5. Závěr	18
4. Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity u nezralých Novorozenců	19
4.1. Metoda	19
4.2. Soubor	19
4.3. Výsledky	20
4.4. Diskuze	21
4.5. Závěr	22
Použitá literatura	23
Přehled publikační činnosti autora	28

Seznam použitých zkratk

aEEG – integrovaná amplituda EEG aktivity
AS – skóre dle Apgarové
BE – base excis
BS – křivka typu burst suppression
BSID II – vývojové skóre dle Bayleyové
CFM – cerebral function monitor
CNV – kontinuální normovoltážní křivka, normální křivka
ČAS – časný asfyktický syndrom
DNV – diskontinuální normovoltážní křivka
EEG – elektroencefalografie
FT – plochá křivka
g.t. – gestační týden
HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie
IUGR – intrauterinní růstová restrikce
IVH – intraventrikulární krvácení
LV – nízkovoltážní křivka
MRI – magnetická rezonance
NJIP – novorozenecká jednotka intenzivní péče
NPV – negativní prediktivní hodnota
PPV – pozitivní prediktivní hodnota
PVL – periventrikulární leukomalácie
SE – senzitivita
SEH – subependymální krvácení
SP – specificita
UZ – ultrazvuk

Souhrn

Cílem práce bylo hodnocení mozkové aktivity novorozenců s časným asfyktickým syndromem a její korelace s následným krátkodobým a dlouhodobým vývojem. Druhá část práce je zaměřena na vyzrávání mozkové aktivity u nedonošených novorozenců.

V první části byly hodnoceny aEEG záznamy u 88 novorozenců s diagnózou perinatální hypoxie (pH 6,96, BE -16,9). Záznam aEEG byl hodnocen dle klasifikace Hellström-Westas, krátkodobý vývoj byl hodnocen jako stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie (klasifikace Sarnta-Sarmat). Ke zhodnocení dlouhodobého vývoje byly děti rozděleny do 4 skupin - s normálním vývojem, s mírným opožděním vývoje, s těžkou psychomotorickou retardací a úmrtím v novorozeneckém období. Byl hodnocen vztah mezi aEEG, krátkodobým a dlouhodobým vývojem a běžně hodnocenými biochemickými a klinickými parametry (pH, BE, laktát, Apgar skóre). Při hodnocení vztahu mezi aEEG a krátkodobým vývojem jsme dosáhli SE 77 %, SP 100 %, PPV 100 %, NPV 74 %. Při hodnocení vztahu mezi aEEG a dlouhodobým vývojem byla SE 92 %, SP 81 %, PPV 74 % a NPV 94 %. Při hodnocení vztahu mezi stupněm HIE a dlouhodobým vývojem byla SE 100 %, SP 66 %, PPV 64 %, NPV 100 %. Statistický významná závislost byla prokázána mezi pH a aEEG, mezi laktátem a aEEG, stupněm HIE i dlouhodobým vývojem a mezi Agar skóre v 5. a 10. minutě a vývojem. Retrospektivně byla hodnocena indikace k řízení hypotermii. Děti, které nesplnily kriteria, měly v 83 % normální vývoj. Novorozenci, kteří splnili indikaci, měli ve 27 % závažnou retardaci vývoje a 43 % dětí zemřelo. Po zavedení metody řízení hypotermie jsme 11 dětí indikovali k léčbě, z nich 45 % dětí mělo HIE II. stupně a 55 % HIE III. stupně.

Druhá část byla zaměřena na vyzrávání mozkové aktivity u zdravých nezralých novorozenců narozených do 30.g.t., bylo získáno 83 záznamů u 15 dětí. Se stoupajícím gestačním věkem narůstal počet bodů dle Burdjalova, procento kontinuální aktivity a délka kontinuálních úseků.

Byl prokázán vztah mezi aEEG křivkou a krátkodobým i dlouhodobým neurologickým vývojem u zralých novorozenců. Byla prokázána, že Apgar skóre je stále prognosticky významným faktorem. Při sledování nezralých novorozenců jsme získali první data, která budou využita v dalších studiích.

Monitoring of brain activity in critical sick newborns (summary)

The aim of the study was evaluation of brain activity in neonates with perinatal asphyxia and correlation with short-term and long-term outcome. The second part of this work is focused on maturation of brain activity in preterm newborns.

We assessed traces in 88 neonates suffered from perinatal asphyxia (pH 6,96, BE -16,9) in the first part. aEEG traces were evaluated according classification by Hellström-Westas, short-term outcome was evaluated as development of hypoxic-ischemic encephalopathy (classification Sarnat-Sarnat). We divided children into 4 groups for assessment of long-term outcome – normal outcome, mild psychomotoric delay, severe psychomotoric retardation, death in perinatal period. We evaluated relation between aEEG, short-term and long-term outcome and biochemical markers of hypoxia (pH, BE, lactate) and Apgar score. We reached SE 77 %, SP 100 %, PPV 100 %, NPV 74 % in assessment of correlation between aEEG and short-term outcome, SE 92 %, SP 81 %, PPV 74 % a NPV 94 % in relation between aEEG and long-term outcome and SE 100 %, SP 66 %., PPV 64 %., NPV 100 % in correlation between HIE and long-term outcome. There was gained statistically significant dependence between aEEG and umbilical pH, between lactate and aEEG, short-term and long-term outcome and between Apgar score in 5th and 10th minute and outcome. The indication of therapeutic hypothermia was evaluated retrospectively. The children without indication had normal outcome in 83 %, severe retardation of outcome was in 27 % and death in perinatal period was in 43 % of children with indication of hypothermia. We use whole body hypothermia now and we indicated 11 neonates to this treatment and 45 % developed HIE grade II and 55 % HIE grade III.

The second part was interested in maturation of brain activity in healthy preterm neonates born before 30th week of gestation. We assed 83 traces in 15 newborns. There was significant dependence between gestational age and scoring system according Burdjalov, percentage of continuous activity and lenght of continuous parts of trace.

The relation between aEEG trace and oucome was proved. We showed that Apgar score is still valuable prognostic marker of hypoxia. The first data of assessment of brain activity in preterm newborns were obtained for use in next studies.

Úvod do problematiky

Neonatologie je v posledních letech velmi progresivním oborem. Stále se zlepšující přístrojové vybavení jednotek intenzivní péče pro novorozence (NJIP) posunuje možnosti péče o extrémně nezralé novorozence a umožňuje zachraňovat i novorozence v kritickém stavu. Jedním z hlavních cílů kromě záchrany vlastního života je dosažení akceptovatelné kvality života a s tím související ochrana mozkových funkcí a zajištění optimálního neurologického a psychomotorického vývoje. Z tohoto důvodu by mělo být monitorování mozkové aktivity, stejně jako monitorování ostatních životních funkcí, běžnou součástí péče o novorozence hospitalizované na NJIP.

S vývojem nových diagnostických a léčebných postupů se zlepšují i možnosti neurologického sledování. Zobrazovací vyšetřovací metody jako ultrazvukové vyšetření (UZ) a magnetická rezonance (MRI) poskytují informace o strukturálních lézích mozku [17]. Elektroencefalografie (EEG) odráží elektrofyziologickou aktivitu mozku, je nástrojem poskytujícím informaci o aktuálním funkčním i metabolickém stavu mozku a možném výskytu epizod epileptické aktivity. Lze jej využít k hodnocení mozkové zralosti a pro detekci abnormálních vzorců upozorňujících na fokální a globální mozkové poškození [17, 26]. Konvenční EEG však není na většině pracovišť kdykoliv k dispozici a jeho hodnocení vyžaduje speciální znalosti a zkušenosti.

Alternativou k orientačnímu hodnocení mozkové aktivity je monitorování integrované amplitudy EEG aktivity (aEEG) přístrojem Cerebral function monitor (CFM) [24, 49]. Jedná se o jednoduchou a neinvazivní metodu vhodnou k hodnocení nejen aktuálního stavu mozkové aktivity, ale i k předpovědi dlouhodobého vývoje [2]. Lze ji využít u zralých novorozenců k hodnocení tíže hypoxického infarktu a k posouzení stupně závažnosti následné hypoxicko-ischémické encefalopatie (HIE) [24]. Umožňuje záchyt záchvatových stavů u zralých i nezralých novorozenců, které mohou probíhat klinicky nebo i bez klinického korelátu. Zároveň můžeme sledovat efekt antikonvulzivní terapie [12]. Využití aEEG není omezeno pouze na zralé novorozence s neonatální encefalopatií. Dalšími indikacemi mohou být neuroinfekce, metabolické poruchy, kongenitální malformace. Můžeme také sledovat maturaci mozkové aktivity ne-

zralých novorozenců [8]. Lze zachytit vznik a následně hodnotit závažnost intraventrikulárního krvácení (IVH) [18, 49].

2. Cíle disertační práce

1. Monitorování aEEG u asfyktických novorozenců, hodnocení jeho významu v určení prognózy krátkodobého a dlouhodobého vývoje.
2. Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity u nezralých novorozenců.

3. Hodnocení novorozenců s časným asfyktickým syndromem

3.1. Metoda

Principem práce bylo monitorování aEEG aktivity u novorozenců s mírnou až těžkou perinatální hypoxií, hodnocení jejich krátkodobého a dlouhodobého neurologického vývoje. Diagnóza perinatální hypoxie byla stanovena na základě hodnot pupečnickového pH, BE, hodnocení dle Apgarové a/nebo poruchy poporodní adaptace s nutností zahájení resuscitace na porodním sále. Mozková aktivita byla u všech dětí snímána přístrojem CFM 6000 (Olympic Medical). Monitorování jsme zahájili v prvních hodinách po přijetí novorozence na JIP. První odhad prognózy na základě aEEG záznamu byl proveden v šesté hodině po inzultu. Pokud nebylo z technických důvodů možné získat záznam do šesti hodin, byl hodnocen první získaný záznam. Monitorování pokračovalo minimálně do objevení se normální křivky nebo alespoň 72 hodin. aEEG záznam byl hodnocen dle klasifikace Hellström-Westasové [19]. Krátkodobý vývoj byl hodnocen jako stupeň HIE dle klasifikace Sarnat – Sarnat [36]. Hodnocení dlouhodobého vývoje bylo provedeno v rámci sledování v poradně pro rizikové novorozence. Děti byly dle vývoje rozděleny do čtyř skupin: 1. skupina – děti s normálním psychomotorickým vývojem, 2. skupina – děti s mírným opožděním vývoje nebo rozvojem hemisyndromu, 3. skupina – děti s těžkou psychomotorickou retardací nebo epilepsií, 4. skupina – děti, které zemřely v novorozeneckém období.

V další části nás zajímal vztah mezi jednotlivými parametry, které se obvykle sledují u novorozenců po perinatální asfyxii (Apgar skóre v 5. a 10. minutě, pupečnickové pH, BE a hladina laktá-

tu během prvních 12 hodin života) a aEEG záznamem, stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým vývojem.

Vzhledem k tomu, že jsme v roce 2011 zahájili používání metody řízené hypotermie na naší NJIP, provedli jsme retrospektivní hodnocení indikace k řízené hypotermii u 86 monitorovaných pacientů. Do této práce jsem zahrnula i první data pacientů léčených terapeutickou hypotermií na našem pracovišti. Vzhledem k malému souboru pacientů nebylo zatím prováděno podrobnější statistické hodnocení.

Vzhledem k použití této metody jako prognostického ukazatele pro dlouhodobý neurologický vývoj a také jako jednoho z hlavních kritérií při indikaci řízené hypotermie by měly být aEEG křivky hodnocen stejně bez rozdílu pracoviště a hodnotitele. Z tohoto důvodu jsme do naší práce zahrnuli zhodnocení intraindividuální a interindividuální variability.

3.2. Soubor

V období 4/2005 – 12/2009 jsme získali aEEG záznam u 88 donošených nebo lehce nezralých novorozenců s diagnózou perinatální nebo časně postnatální hypoxie ze spádového regionu Perinatologického centra Fakultní nemocnice Hradec Králové, kteří byli hospitalizováni na NJIP. Průměrný gestační věk byl 39 týdnů (35 – 42), průměrná hmotnost 3163 g (1680 – 4080), průměrné pupečnickové pH bylo 6,96 (6,51 – 7,32), průměrná hodnota base excess (BE) -16,9 (-33 – -6,3), průměrné skóre dle Apgarové v 1. minutě (AS 1) 2 (0 – 8), v 5. minutě (AS 5) 5 (0 – 9), v 10. minutě (AS 10) 7 (0 – 10). Tři novorozenci prodělali hypoxickou příhodu v časném postnatálním období a vyžadovali zahájení resuscitace a následně péči na NJIP. Monitorování aEEG bylo zahájeno průměrně ve stáří 6,1 hodin (1,5 – 19), průměrná doba monitorování byla 45,7 hodiny (1,25 – 207). Ve skupině sledovaných dětí bylo 40 dívek a 48 chlapců, mezi jednotlivými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ve sledovaných parametrech.

V období 5/2011 – 2/2013 jsme na NJIP přijali 35 novorozenců s diagnózou perinatální hypoxie, u kterých byla hodnocena indikace k řízené hypotermii. Průměrný gestační věk této skupiny byl 39 týdnů (36 – 42), průměrná hmotnost 3379 g (2320 – 5600), průměrné pupečnickové pH 6,98 (6,6 – 7,28), průměrná hodnota BE -16,2 (-27,6 – -4,5), průměrné skóre dle Apgarové v 1. minutě 3 (0 –

8), v 5. minutě 5 (0 – 9), v 10. minutě 7 (1 – 10), hladina laktátu v prvních 12 hodinách života 10,2 (3.0 – 23.9).

3.3. Výsledky

Hodnocení aEEG aktivity, krátkodobého a dlouhodobého vývoje

Celkově jsme hodnotili křivky u 88 novorozenců. Normální křivku mělo 43 dětí, středně abnormální křivku 5 dětí, křivku typu burst-suppression 17 dětí, nízkovoltážní křivku 6 dětí a inaktivní křivku 17 dětí.

Z hlediska hodnocení krátkodobého neurologického vývoje bylo 23 dětí bez rozvoje HIE, HIE I. stupně mělo 14 dětí, HIE II. stupně 27 dětí, HIE III. stupně 24 dětí.

Dlouhodobý vývoj jsme hodnotili u 67 dětí, normální vývoj mělo 36 dětí, mírnou retardaci vývoje nebo hemisyndrom 6 dětí, těžkou psychomotorickou retardaci nebo epileptický syndrom 8 dětí a 17 dětí zemřelo v novorozeneckém období.

Hodnocení vztahu mezi aEEG křivkou a stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie

Z 23 dětí, které neměly známky HIE, mělo normální křivku 21 dětí, středně abnormální křivku 2 děti a patologickou křivku žádné dítě. Všech 14 dětí s rozvojem HIE I mělo normální křivku. Z 27 dětí s rozvojem HIE II mělo normální křivku 8 dětí, středně abnormální křivku 3 děti, křivku typu burst-suppression 11 dětí, nízkovoltážní křivku 2 děti a plochou křivku 3 děti. Všech 24 novorozenců s HIE III. stupně mělo patologickou křivku, z toho 6 dětí křivku typu burst-suppression, 5 dětí nízkovoltážní křivku, 13 dětí plochou křivku.

Senzitivita – pravděpodobnost, že novorozenci s HIE II. a III. stupně mají patologickou křivku – 77 %. Specifická – pravděpodobnost, že děti bez rozvoje HIE nebo s HIE I. stupně mají normální nebo středně abnormální křivku – 100 %. Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že při záznamu patologické aEEG křivky dojde k rozvoji HIE II. – III. stupně – 100 %. Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že při záznamu křivky typu CNV a DNV se rozvine maximálně HIE I. stupně – 74 %. Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi aEEG křivkou a stupněm HIE na hladině významnosti $p = 0.05$ ($p < 0.01$).

Hodnocení vztahu mezi aEEG a dlouhodobým vývojem

Z 36 dětí s normálním psychomotorickým vývojem jsme zaznamenali u 30 dětí normální křivku, u 2 dětí středně abnormální křivku, u 4 dětí patologickou křivku í (BS 1 dítě, LV 1 dítě, FT 2 děti). Z 6 dětí s mírným psychomotorickým opožděním jsme zaznamenali u 2 dětí středně abnormální křivku, u 4 dětí křivku typu BS.

Z 8 dětí se závažnou psychomotorickou retardací nebo rozvojem epilepsie jsme získali normální křivku u 1 dítěte, středně abnormální křivku u 1 dítěte, křivku typu BS u 1 dítěte, nízkovoltážní křivku u 3 dětí, plochou křivku u 2 dětí. Všech 17 dětí, které zemřely v novorozeneckém věku mělo patologickou křivku (křivka typu BS – 5 dětí, nízkovoltážní křivka – 2 děti, plochá křivka – 10 dětí).

Senzitivita – pravděpodobnost, že dítě se špatným neurologickým vývojem nebo, které zemře, má patologickou aEEG křivku – 92 %. Specifická – pravděpodobnost, že dítě s normálním nebo mírně opožděným vývojem má křivku typu CNV nebo DNV – 81 %. Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že dítě s patologickou křivkou bude mít závažnou retardaci psychomotorického vývoje nebo zemře – 74 %. Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že dítě s normálním nebo středně abnormálním záznamem bude mít normální vývoj – 94 %. Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi typem aEEG křivky a dlouhodobým neurologickým vývojem na hladině významnosti $p = 0.05$ ($p < 0.01$).

Hodnocení vztahu mezi stupněm hypoxicko-ischemické encefalopatie a dlouhodobým vývojem

Z celkového počtu 17 dětí, u kterých nedošlo k rozvoji hypoxicko-ischemické encefalopatie, měly všechny normální neurologický vývoj stejně jako 11 dětí, u kterých došlo k rozvoji hypoxicko-ischemické encefalopatie I. stupně. Z 16 dětí s rozvojem HIE II. stupně jsme zaznamenali normální vývoj u 7 dětí, mírné opoždění vývoje u 6 dětí, těžkou psychomotorickou retardací u 3 dětí. Při hodnocení vývoje u 23 dětí s HIE III mělo 1 dítě normální vývoj, těžkou psychomotorickou retardací 5 dětí a 17 dětí zemřelo v novorozeneckém období.

Senzitivita - pravděpodobnost, že dítě s těžkou retardací vývoje nebo, které zemřelo, mělo HIE II – III. stupně – 100 %. Specifická – pravděpodobnost, že u dětí s normálním vývojem nebo

mírným opožděním nedošlo k rozvoji HIE nebo měly HIE I. stupně – 66 %. Pozitivní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že u dětí s HIE II. – III. stupně dojde k těžké retardaci vývoje nebo zemřou – 64 %. Negativní prediktivní hodnota – pravděpodobnost, že u dětí bez HIE nebo s HIE I. stupně bude vývoj normální nebo jen lehce opožděný – 100 %. Použitím statistického testu Chí-kvadrát jsme prokázali statisticky významnou závislost mezi stupněm HIE a dlouhodobým neurologickým vývojem na hladině významnosti $p = 0.05$ ($p < 0.01$).

Význam biochemických ukazatelů a skóre dle Apgarové při hodnocení závažnosti hypoxie a dlouhodobého vývoje

Prokázali jsme statisticky významnou závislost mezi hodnotou pupečnickového pH a typem aEEG křivky, čím nižší pH, tím větší patologie při monitorování aEEG. Nicméně při hodnocení vztahu mezi hodnotou pH a krátkodobým a dlouhodobým vývojem nebyla prokázána statisticky významná závislost (na hladině významnosti 0,05). Statisticky významná závislost byla prokázána při hodnocení hladiny laktátu v prvních 12 hodinách života a typem aEEG, stupněm HIE a dlouhodobým vývojem. Při hodnocení vztahu mezi AS a aEEG křivkou, krátkodobým a dlouhodobým vývojem jsme prokázali statisticky významnou závislost jak v 5., tak v 10. minutě života. Jednotlivá data jsou shrnuta v následující tabulce.

	pH	BE	Lak- tát	AS 5	AS 10
aEEG					
P (hladina význam- nosti 0,05)	<0.0 1	<0.01	<0.01	<0. 01	<0.0 1
Senzitivita	65	75	73	80	60
Specifcita	32	17	71	66	91
Pozitivní prediktiv- ní hodnota	44	42	66	63	85
Negativní predik- tivní hodnota	53	46	77	82	74
HIE					
P (hladina význam- nosti 0,05)	0.06	<0.01	<0.01	<0. 01	<0.0 1
Senzitivita (%)	62	83	68	74	49
Specifcita (%)	27	23	76	68	92
Pozitivní prediktiv- ní hodnota (%)	55	61	76	74	89
Negativní predik- tivní hodnota (%)	33	50	65	61	57
Dlouhodobý vývoj					
P (hladina význam- nosti 0,05)	0.14	0.02	<0.01	<0. 01	<0.0 1
Senzitivita (%)	72	88	82	90	73
Specifcita (%)	30	23	66	65	90
Pozitivní prediktiv- ní hodnota (%)	37	44	58	58	80
Negativní predik- tivní hodnota (%)	66	75	86	92	85

Využití metody aEEG při indikaci k řízení hypotermii

Při retrospektivním hodnocení byla řízená hypotermie z 86 pacientů indikována ve 40 případech (47%). U 46 dětí nebyla splněna indikační kritéria, 3 děti (3%) měly nízký gestační věk a 7 dětí (8%) nesplnilo podmínku věku do 6 hodin. U 20 dětí (23%) nebyla hypotermie indikována vzhledem k normální aEEG křivce a u 16 dětí (19%) na základě nesplnění více vstupních kritérií. Z 36 dětí nesplňujících kritéria k hypotermii mělo 30 dětí (83 %) normální vývoj, 4 děti (11 %) mírné opoždění vývoje a 2 děti (6 %) zemřely v novorozeneckém období. Z 30 dětí splňujících indikační kritéria k hypotermii mělo 7 dětí (23 %) normální vývoj, 2 děti (7 %) mírné opoždění vývoje, 8 dětí (27 %) těžkou retardací vývoje a 13 dětí (43 %) zemřelo v novorozeneckém věku.

Po zavedení metody řízené hypotermii na našem pracovišti jsme vyhodnotili indikaci u 36 novorozenců, 25 dětí nesplnilo indikační kritéria k zahájení řízené hypotermie a u 11 novorozenců

byla řízená hypotermie zahájena. Všechny děti, které nesplnily indikační kriteria, měly normální aEEG záznam, u 10 dětí (40 %) nedošlo k rozvoji HIE, 14 dětí (56 %) mělo HIE I. stupně a 1 dítě (4 %) HIE II. stupně pro rozvoj křečí ve věku 12 hodin. 11 novorozenců splnilo indikační kriteria k zahájení řízené hypotermie. Z těchto dětí měly 3 (27 %) normální aEEG křivku, 2 (18 %) středně abnormální křivku, 1 (9 %) křivku typu burst-suppression, 1 (9 %) nízkovoltážní křivku a 4 děti (37%) plochou křivku. Děti s normální aEEG křivkou měly klinické křeče nebo paroxysmální aktivitu na aEEG, proto splnily indikaci k řízené hypotermii. U 5 dětí (45%) došlo k rozvoji HIE II. stupně a u 6 dětí (55 %) HIE III. stupně, z toho 4 zemřely v novo-rozeneckém věku (36 %). Vzhledem k nízkému věku pacientů nebyl zatím dlouhodobý vývoj hodnocen.

Stanovení intraindividuální a interindividuální variability

Při stanovení intraindividuální variability bylo celkem vyhodnoceno 155 záznamů. Při využití klasi-fikace dle Helström-Westasové bylo shodně hodnoceno 89 % křivek, pokud jsme využili zjednodušené hodno-cení dle al Naqueeba, potom jsme dosáhli shody v 95,4 % křivek. Koeficient spolehlivosti κ byl 0,83, respektive 0,92, přičemž při dosažení hodnot $\geq 0,75$ je považována za vysokou shodu. Ke stanovení interindividuální variability bylo celkem vyhodnoceno 50 záznamů. Při využití kúasifikace dle Helström-Westasové bylo shodně hodnoceno 94 % křivek, pokud jsme využili zjednodušené hodnocení dle al Naqueeba, potom jsme dosáhli shody v 96 % křivek. Koeficient spolehlivosti κ byl 0,90, respektive 0,93.

3.4. Diskuze

V naší práci jsme se zaměřili, stejně jako autoři zahranič-ních studií, na význam monitorování aEEG v prvních hodinách živo-ta při predikci krátkodobého a zejména dlouhodobého vývoje [2, 7, 17, 49]. Při hodnocení abnormální křivky ve vztahu k predikci špat-ného krátkodobého vývoje (rozvoj hypoxicko-ischemické encefalo-patie II. a III. stupně) jsme dosáhli senzitivity 77 %, specificity 100 %, PPV 100 %, NPV 74 %. Ve studii z roku 2003 [37] autoři hodno-tili význam aEEG pro perzistující encefalopatii ve stáří 5 dnů, kdy senzitivita byla 79 %, specificita 89 %, PPV 73 % a NPV 90 %.

Při hodnocení významu abnormální aEEG křivky při určení prognózy dlouhodobého vývoje jsme dosáhli senzitivity 92 %, specificity 81 %, PPV 74 % a NPV 94 %. Ve studii z r. 1999 [2] byla senzitivita 100 %, specificita 82 %, PPV 85 %, NPV 100 %. Ve studii Toet a kol. [43] hodnotili význam aEEG pro predikci dlouhodobého vývoje ve stáří 3 a 6 hodin a dosáhli senzitivity 91 %, resp. 85 % a specificity 86 %, resp. 77 %. Lze tedy říci, že při hodnocení významu aEEG při hodnocení krátkodobého a dlouhodobého vývoje jsme v našich podmínkách dosáhli srovnatelných výsledků jako v zahraničních studiích. Vyhodnotili jsme také vztah mezi aEEG a dlouhodobým vývojem a stupněm HIE dle Sarnata a dlouhodobým vývojem jako dvou metod užívaných k predikci dalšího neurologického vývoje. Při hodnocení predikce dlouhodobého vývoje pomocí aEEG, resp. hodnocení dle Sarnata byla senzitivita 92 %, resp. 100 %, specificita 81 %, resp. 66 %, PPV 74 %, resp. 64 % a NPV 94 %, resp. 100 %. Stran senzitivity jsou výsledky srovnatelné. Při hodnocení specificity aEEG o něco lépe určí pacienty, kteří budou mít normální neurologický vývoj. Tyto dvě metody jsou tedy při určení prognózy dalšího vývoje srovnatelné, u obou metod byla prokázána statisticky významná závislost s dlouhodobým neurologickým vývojem. Předností monitorování aEEG je časový faktor, kdy můžeme poměrně přesně hodnotit prognózu před plnou manifestací neurologických příznaků [37, 43]. K hodnocení dlouhodobé prognózy dalšího psychomotorického vývoje je samozřejmě důležitý i další vývoj aEEG křivky, kdy sledujeme zejména dobu nástupu normální aktivity nebo alespoň postupnou úpravu křivky a také objevení se pravidelných cyklických změn.

Při sledování významnosti biochemických parametrů a AS ve vztahu ke krátkodobému a dlouhodobému vývoji se zdá být statisticky nejvýznamnější hladina laktátu a AS v 5. a 10. minutě života. Ve studii z roku 2012 Agrawal a kol. udává statisticky významnou závislost mezi AS v 1., 5. a 10. min a stupněm HIE (p 0,007, < 0,001, resp. < 0,001) [1]. Ale ve studii z roku 2008 nebyl při hodnocení AS v 1. a 5. min prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou s příznivým a nepříznivým vývojem [31]. Při hodnocení významu pH a BE nebyla prokázána statisticky významná závislost mezi krátkodobým a dlouhodobým vývojem. V r. 2010 byla publikována rozsáhlá metaanalýza sledující vztah mezi pH a nepříznivým vývojem, jejím cílem nebylo určení významu pH jako prognostické-

ho testu [28]. V této studii byla restropektivně zpracována data od r. 1966 do r. 2008 dostupná v databázích Medline, Embase a Cochrane Library. Celkem bylo hodnoceno 51 studií, ve kterých bylo zahrnuto 481 753 dětí. Na základě této metaanalýzy byla prokázána statisticky významná závislost mezi pupečnickovým pH a neurologickým vývojem. Při hodnocení vztahu k rozvoji dětské mozkové obrny byla prokázána závislost jen v limitovaném počtu studií. Závislost byla statisticky pouze středně významná, navíc jak sami autoři uvádějí, kvalita studií byla různá.

Záznam aEEG v prvních hodinách života dobře koreluje se stupněm HIE, proto by tato metoda mohla být vhodná k výběru novorozenců k časnému zahájení hypotermie. Jak uvádí Azzopardi, je nutné indikovat k hypotermické léčbě děti, které budou mít pravděpodobně menší postižení, než by měly bez této léčby [3, 4]. Naopak je zbytečné vystavovat děti s dobrou prognózou potenciálně negativnímu vlivu této terapie. K zajištění největší účinnosti je nutno zahájit hypotermii do 6 hodin od inzultu. Gluckman provedl první velkou multicentrickou studii s využitím selektivní hypotermie (head-cooling), kdy do studie zařadili novorozence s mírnou až těžkou depresí nebo záchvatovou aktivitou na aEEG [10]. Ve skupině pacientů s hypotermií bylo těžce postižených nebo zemřelo 55 % proti 66 % v normotermické skupině. Pokud z hypotermické skupiny vyřadili novorozence s těžce patologickou křivkou, u kterých lze předpokládat minimální efekt hypotermické léčby, byl výsledek 48 % postižených v hypotermické skupině versus 66 % v normotermické skupině. Rozvoj motorického postižení byl snížen z 28 % na 12 % dětí. Shankaranová zařadila do multicentrické studie s celotělovou hypotermií 208 dětí podle laboratorních a klinických známek středně těžké až těžké hypoxie, bez monitorování aEEG aktivity [38]. U 205 dětí byl neurologický vývoj sledován do 18 měsíců věku. Úmrtí nebo středně těžká až těžká retardace psychomotorického vývoje byla hodnocena u 44 % dětí v hypotermické skupině proti 62 % v normotermické skupině. Sledování celé skupiny provedl v malé studii Azzopardi, který využil k selekci pacientů aEEG, kdy u 10 dětí s patologickou aEEG křivkou (BS, LV, FT) zahájil hypotermii, z nich 6 dětí mělo normální neurologický vývoj a 3 děti zemřely. Normální aEEG křivku mělo 6 dětí, proto nebyly vybrány k hypotermii, u žádného z těchto dětí nedošlo k rozvoji závažné encefalopatie a neurologický vývoj ve 12 měsících věku byl normál-

ni [3]. Jednou z posledních publikovaných prací je studie neo.nEURO.network RCT, jejíž výsledky potvrzují předchozí studie [40]. V této práci bylo zahrnuto 129 novorozenců, u 111 byl hodnocen vývoj v 18 – 21 měsících života. Úmrtí nebo těžká retardace vývoje byla zaznamenána u 51 % dětí v hypotermické skupině a u 83 % dětí v normotermické skupině. V naší práci jsme při retrospektivním hodnocení ověřili indikační protokol, který vychází ze studie TOBY a neo.nEURO.network [4, 40]. Většina dětí, které by nebyly indikovány k hypotermii, měla normální vývoj nebo jen mírné opoždění, na rozdíl od skupiny dětí, které by indikaci splnily, z nichž většina měla těžké opoždění vývoje nebo zemřela v novorozeneckém období. K potvrzení indikačních kritérií došlo i ve skupině již chlazených pacientů, protože novorozenci, kteří kritéria nesplnili, neměli v krátkodobém vývoji známky HIE nebo jen HIE I. stupně. U novorozenců, kteří splnili indikační kritéria, došlo k rozvoji HIE II. a III. stupně. Dosud publikované práce prokázaly efekt hypotermické léčby na zlepšení neurologického vývoje [3, 4, 5, 10, 13, 38, 40, 42]. K hypotermii by měli být indikováni novorozenci se středně těžkou a těžkou perinatální hypoxií, kteří splní indikační kritéria, včetně středně až těžce patologické aEEG křivky (DNV, BS, LV, FT), u kterých očekáváme redukci těžkých následků hypoxie v dalším neurologickém vývoji. Tyto výsledky by mělo potvrdit i porovnání našich pacientů splňujících indikační kritéria, kterým hypotermie nebyla poskytnuta s těmi, kteří již byli léčeni terapeutickou hypotermií. V současné době však máme k tomuto porovnání malý soubor chlazených pacientů. Další indikací k zahájení hypotermie by měl být záchyt paroxysmální záchvatové aktivity nebo klinické křeče. Dle studie Hellström-Westasové [14, 17, 45] opakované křeče (klinické nebo subklinické) byly spojeny s horší prognózou dítěte, zatímco u dětí s jednou epizodou záchvatové aktivity byl u 50 % vývoj normální. Diagnostiku u novorozenců komplikuje časný výskyt subklinických nebo subtilních křečí, zejména u dětí s HIE, kdy se iniciální křeče velmi často klinicky projeví, ale následná záchvatová aktivita po podání první dávky antikonvulziv mívá subklinický průběh [35, 49]. S ohledem na možné ovlivnění prognózy indikovanou antikonvulzivní terapií je přínosné kontinuální monitorování aEEG, které může odhalit paroxysmální záchvatovou aktivitu bez klinického korelátu a sledovat efekt antikonvulzivní terapie. Při hodnocení základní mozkové aktivity je nutné zahrnout i možný neurosedativní

vliv antikonvulzivní terapie. Hellström-Westasová pozorovala u některých dětí s normálním neurologickým vývojem depresi základní aktivity a záznam typu „výboj-oploštění“ po podání fenobarbitalu. Dle klinického sledování však k výraznějšímu a dlouhodobějšímu ovlivnění mozkové aktivity dochází zejména u dětí se závažným poškozením mozku [17, 19, 20]. Je jisté, že hodnocení aEEG má význam při indikaci k řízené hypotermii, pokud je monitorování zahájeno nejpozději do 6 hodin po inzultu. Kombinace anamnestických dat, laboratorních a neurologických známek hypoxie a aEEG záznamu zpřesní selekci pacientů k hypotermii a pomůže vyřadit pacienty, jejichž další neurologický vývoj bude velmi pravděpodobně příznivý. Další otázkou je indikace u dětí s velmi těžkou depresí základní aktivity, kde očekáváme jen minimální efekt hypotermie [3]. Další důležitou indikací, kde selhává klinické hodnocení, je subklinicky probíhající paroxysmální aktivita, i přesto že pomocí aEEG nejsme schopni zachytit 100 % záchvatové aktivity [35].

Vzhledem k významu aEEG křivky při indikaci neuroprotektivní léčby je důležité shodné hodnocení bez závislosti na hodnotiteli či pracovišti. Al Naqeeb ve své práci hodnotil interindividuální variabilitu mezi hodnotiteli pomocí koeficientu κ a dosáhl hodnoty 0,85, přičemž výsledek 0,6 – 0,79 znamenal podstatnou shodu a výsledek $> 0,8$ perfektní shodu. Dle těchto kritérií jsme dosáhli perfektní shody při hodnocení intraindividuální i interindividuální variability. Malé rozdíly v hodnocení mohly být způsobeny aktualizací softwaru CFM monitoru, umožňující přesnější hodnocení zejména při rozlišování křivek typu DNV a BS. Další příčinou rozdílu v hodnocení křivek je postupné získávání zkušeností při hodnocení aEEG křivek. Výborné shody bylo dosaženo nezávisle na tom, zda bylo využito hodnocení 3 typů křivek nebo 5 typů křivek.

3.5. Závěr

V naší práci jsme se zaměřili na hodnocení aEEG a jeho významu při stanovení prognózy novorozenců po perinatální hypoxii. Prokázali jsme vztah mezi aEEG křivkou v prvních hodinách života a krátkodobým i dlouhodobým neurologickým vývojem. Vzhledem k dobré korelaci mezi typem křivky a stupně HIE dle klasifikace Sarnat-Sarnat, která je dlouho užívanou metodou pro odhad dalšího vývoje, je i metoda aEEG vhodným nástrojem k určení prognózy. Její výhodou je časový faktor a tím možnost

využití při indikaci k řízené hypotermii. Zároveň jsme prokázali, že standardní hodnocení poporodní adaptace pomocí skóre dle Apgarové je prognosticky významným faktorem, proto má stále své místo v indikačních kriteriích k hypotermii. Během osmi let, kdy je tato metoda používána na naší NJIP, se stala běžnou součástí péče o nemocné novorozence, nejenom o děti po perinatální hypoxii, ale i o novorozence s různými neurologickými obtížemi, jako jsou křeče, neuroinfekce, apnoické pauzy apod..

4. Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity u nezralých novorozenců

4.1. Metoda

V naší práci jsme se zaměřili na sledování vyzrávání mozkové aktivity u nezralých novorozenců bez UZ známek závažného intraventrikulárního krvácení a poškození periventrikulární bílé hmoty v prvních dnech života. K monitorování aEEG aktivity jsme vybrali novorozence narozené do 30. g.t. První záznam byl získán v průběhu prvního týdne života, dále jsme pokračovali v monitorování v 1 – 2 týdenních intervalech. K monitorování byl použit aEEG monitor CFM 6000 Olympic Medical. U všech záznamů jsme hodnotili maturační skóre dle Burdjalova, dále procentuální zastoupení kontinuální aktivity a délku kontinuálních úseků aEEG křivky. Hodnocení psychomotorického vývoje ve 2 letech věku bylo provedeno ve spolupráci s klinickým psychologem pomocí metody BSID II v rámci sledování v Poradně pro rizikové novorozence.

4.2. Soubor

Během let 2007 – 2009 jsme získali záznamy 15 novorozenců, u 9 děvčátek a 6 chlapců. Průměrný gestační věk byl 27. g.t. (26. – 30. g.t.), porodní hmotnost byla průměrně 948 g (700 – 1540g). Všechny děti při prvním UZ mozku měli normální nález bez krvácení, u 4 dětí bylo při pozdějších kontrolách diagnostikováno subependymální krvácení I. stupně bez dalšího progresu.

4.3. Výsledky

Celkem jsme získali 83 záznamy u 15 novorozenců. Průměrná délka monitorování byla 4 hodiny 26 minut. Jednotlivá data jsou shrnuta v tab. 13. Regresní analýzou byla prokázána závislost mezi gestačním věkem a jednotlivými sledovanými faktory na hladině významnosti 0,05. Se stoupajícím gestačním věkem narůstá počet bodů dle Burdjalova, procento kontinuální aktivity a délka kontinuálních úseků. Porovnání počtu bodů mezi naší skupinou a originálním hodnocením dle Burdjalova je shrnutov tab. Hodnocením vývoje zralosti ve 2 letech věku jsme zjistili, že většina námi sledovaných dětí má normální vývoj, pouze u jednoho z dětí byla zjištěna středně těžká mentální retardace (- 3 SDS), jednalo se o dítě s jednostranným IVH I. stupně a zároveň s intrauterinní růstovou restrikcí, která sama o sobě se udává jako negativní prognostický faktor.

Hodnocení vyzrávání mozkové aktivity – průměrné hodnoty (v závorce uvedeny hraniční hodnoty)

Gestační týden	Počet bodů	% kontinuální aktivity	Délka kontinuálních úseků
26	4 (2 – 5)	8,8 (0 – 25)	12 (0 – 20)
27	4 (2 – 5)	15,8 (0 – 30)	13,6 (0 – 30)
28	5 (2 – 7)	27,4 (12 – 48)	19,3 (10 – 40)
29	6 (4 – 8)	33,2 (10 – 70)	30,7 (15 – 60)
30	7 (6 – 9)	62 (28 – 78)	36,9 (15 – 60)
31	9 (7 – 11)	70,9 (42 – 90)	44 (20 – 80)
32	10 (8 – 11)	75,4 (50 – 85)	55,5 (40 – 80)
33	10 (9 – 11)	80,2 (65 – 93)	63,3 (50 – 80)
34	11 (10 – 13)	84,6 (76 – 91)	65 (50 – 80)
35	11 (11 – 12)	80,5 (74 – 84)	56,2 (40 – 65)
36	12 (11 – 13)	94,6 (88 – 100)	63,3 (50 – 90)

Porovnání bodového skóre dle Burdjalova

Gestační týden	Skóre dle originální práce	Skóre v naší skupině
26	3-5	4
27	6	4
28	6	5
29	8	6
30	8	7
31	10	9
32	10	10
33	11	10
34	11	11
35	12	11
36	13	12

4.4. Diskuze

Naše výsledky korelují s výsledky již publikovaných prací o vyžívání mozkové aktivity. Na naši skupinu pacientů jsme aplikovali hodnocení vyžívání mozkové aktivity pomocí skóre dle Burdjalova. Pozorovali jsme postupné zvyšování počtu bodů. Průměrné hodnoty korelují s publikovanou originální prací. Při hodnocení kontinuity základní aktivity jsme pozorovali její nárůst s gestačním věkem, největší nárůst jsme pozorovali do 30. g.t. Dle publikovaných prací je základní aktivita u nejvíce nezralých novorozenců (24. – 26. g.t.) diskontinuální, s narůstajícím gestačním věkem (27. – 28. g.t.) se stává více kontinuální, maximum dosahuje kolem 30. – 31. g.t.. S kontinuitou základní křivky souvisí i dolní hranice pásma, kdy u velmi nezralých novorozenců pozorujeme mírnou depresi. Kolem 29. g.t. dochází k významnějšímu nárůstu dolní hranice pásma základní aktivity. Během prvních 2 týdnů se objevují i cyklické změny. Hodnocení úseků kontinuální aktivity souvisí s vyžíváním cyklických změn. Pozorovali jsme prodlužování kontinuálních úseků v závislosti na gestačním věku, které je nejvíce patrné do 32. g.t.. V práci Burdjalova pozorovali první cyklické změny ve 27. g.t., ve 29. g.t. se stávají cykly více rozpoznatelné s ustálením cyklů kolem 34. g.t., ve 36. g.t. již hodnotíme cyklické změny jako zralé. Studie publikovaná v r. 2005 se věnovala vlivu postnatálního a gestačního věku na maturaci aEEG. Zdá se, že extrauterinní prostředí urychluje maturaci aEEG aktivity. V současné době není jasné, jestli urychlený vývoj mozku, který se neprojeví na vývoji hrubé motoriky nebude mít nepříznivý vliv na kognitivní funkce a tím negativně neovlivní např. specifické školní dovednosti. Podkladem této hypotézy je, že urychlená maturace způsobuje dysmaturaci neuritů a synaptogenezi (Klebermass, Kuhle, Olischar – Intra- and extrauterine maturaton...). U novorozenců s rozvojem intrakraniálního krvácení dochází k depresi základní aktivity (EEG i aEEG). Elektrografická záchvatová aktivita, často probíhající subklinicky, se objevuje u 60 – 70 % dětí během vývoje závažného IVH (Hellstrom-Westas, Rosén – EEG and brain damage in preterm.). Vývoj PVL je také spojen s depresi EEG aktivity a záchytem záchvatové aktivity. Známkou rozvoje poškození bílé hmoty jsou pozitivní ostré Rolandické vlny, které se objevují většinou kolem prvního týdne věku a mohou předcházet rozvoji cyst detekovatelných na UZ. V tomto případě však metoda aEEG selhává a není schopná tyto změny zachytit. Chronické EEG

změny zahrnují dysorganizaci základní aktivity a opožděné vyžívání. Opožděné vyžívání mozkové aktivity o více než 2 týdny v době termínu porodu je u nezralých novorozenců spojeno s rozvojem určitého postižení. Mírné prodloužení deprese v časném EEG záznamu a dysmaturita na pozdějších záznamech je pravděpodobně spojena s postižením vývoje kognitivních funkcí. CFM se zdá být vhodnou metodou ke sledování vyžívání mozkové aktivity. Ke kvantifikaci změn během maturace mozkové aktivity se zdá být velmi užitečný skórovací systém.

4.5. Závěr

Hodnocením této malé skupiny novorozenců, kteří neměli známky závažného intrakraniálního krvácení, jsme chtěli získat kontrolní skupinu nezralých dětí a porovnat naše hodnocení s hodnocením publikovaným v zahraničí. Vzhledem ke shodě v provedeném sledování se nám nyní otevírají další možnosti využití této metody. Na toto sledování by mělo navázat hodnocení dlouhodobého vývoje tzv. zdravých nezralých novorozenců včetně hodnocení kognitivních funkcí až do období školního věku. Z dalších možností monitorování aEEG u nezralých novorozenců je jistě kontinuální monitorování během prvních hodin až dnů života a záchyt závažného intrakraniálního krvácení s následným sledováním aEEG aktivity při možném rozvoji posthemoragického hydrocefalu, Vzhledem k zatím malému množství dostupných informací o mozkové aktivitě nezralých novorozenců se jistě nabídnou i další možnosti využití této metody.

5. Použitá literatura

1. AGRAWAL, J. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 38, no. 33.
2. AL NAQUEEB N. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*, 1999, vol. 103, s. 1263 – 1271, ISSN 0031-4005.
3. AZZOPARDI D. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2000, vol. 106, s. 684 – 694, ISSN 0031-4005.
4. AZZOPARDI D. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 361, no. 14, s. 1349 – 1358, ISSN 0028-4793.
5. BATTIN M. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35,0 C and 34,5 C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics*, 2003, vol. 111, s. 244 – 251, ISSN 0031-4005.
6. BERGER I, SCHIMMEL M.S. *Hot topics in neonatal neurology*. 1st printing, New York: Nova Science Publisher, 2008. ISBN 978-1-60456-112-8.
7. BJERRE I. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 1983, vol. 58, s. 997 – 1002, ISSN 0003-9888.
8. BURDJALOV V.F. Cerebral function monitoring: A new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 4, s. 855 – 861, ISSN 0031-4005.
9. FRITZ K.I. Mechanisms of injury to the newborn brain. *Clinics in Perinatology*, 2006, vol. 33, no. 3, s. 573 – 591, ISSN 0095-5108.
10. GLUCKMAN P. D. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2005, vol. 365, s. 663 – 670.
11. GRAVEN S. Sleep and brain development. *Clinics in perinatology*, 2006, vol. 33, no. 3, s. 693 – 706, ISSN 0095-5108.

12. GROENENDAAL F. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Seminars in neonatology*, 2000, vol. 5, no. 1, s. 17 – 32, ISSN 1744-165X
13. GUNN A. J. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study, *Pediatrics*, 1998, vol.102, no. 4, s. 885 – 892, ISSN 0031-4005.
14. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebral complications detected by EEG-monitoring during neonatal intensive care. *Acta Paediatrica Supplement*, 1989, vol. 360, s. 83 – 86.
15. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birth birthweight (ESLBW) infants, *Neuropediatrics*, 1991, vol. 22, s. 27 – 32, ISSN 0174-304X.
16. HELLSTRÖM-WESTAS L. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates, *Pediatrics*, 1992, vol. 89, s. 643 –647, ISSN 0031-4005.
17. HELLSTRÖM-WESTAS L. Predictive value of early continuous amplitude-integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 1995, vol. 72, no. 1, s. F34 – F38, ISSN 0003-9888.
18. HELLSTRÖM-WESTAS L. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*, 2001, vol. 32, s. 319 – 324, ISSN 0174-304X.
19. HELLSTRÖM-WESTAS L. Amplitude-integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*, 2006, vol. 7, s. 76-87.
20. HELLSTRÖM-WESTAS L. Amplitude-integrated electroencephalogram and cerebral injury. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 4, s. 1001 – 1002, ISSN 0031-4005.
21. HELLSTRÖM-WESTAS L. Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Human Development*, 2005, no. 81, s. 255 – 261, ISSN 0378-3782.
22. HELLSTRÖM-WESTAS L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infants. *Clinics in Perinatology*, 2006, 33, 633 – 647, ISSN 0095-5108.

23. HERBERTZ S. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: result of prospective study. *Acta paediatrica*, 2006, vol. 95, s. 1394 – 1399, ISSN 1651-2227.
24. KLEBERMASS K Evaluation of the cerebral function monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients, *Child's Nervous System*, 2001, vol. 17, no. 9, s.544-50, ISSN 0256-7040.
25. KLEBERMASS K. Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biology of the Neonate*, 2006, vol. 89, s. 120 – 125, ISSN 0006-3126.
26. KOMÁREK V. *Dětská neurologie: vybrané kapitoly*. 2.vydání. Praha:Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-492-8.
27. LEHOVSKÝ M. *Elektroencefalografie u dětí*. 1.vydání. Praha: Avicenum, 1985. ISBN 08-080-85.
28. MALIN G.L. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis, *British Medical Journal*, 2010, vol. 340, c1471.
29. MAYNARD D.E. The cerebral function analysing monitor, *Anaesthesia*, 1984, vol. 39, s. 678 – 690.
30. MAYNARD D. Device for continuous monitoring of cerebral activity resuscitated patients, *British Medical Journal*, 1969, vol. 4, s. 545 – 546.
31. MING-HUNG L. Early Serum Biochemical Markers and Clinical Outcomes in Term Infants with Perinatal Asphyxia or Low Apgar scores, *Clinical Neonatology*, 2008, vol. 15, no. 1, s. 10-15, ISSN 2249-4847.
32. OLISCHAR M. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks gestational age. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no. 1, s. 606 – 606.
33. OSREDKAR D. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2005, vol. 115, s. 327 – 332

34. PRIOR P.F. Monitoring Cerebral Function: Clinical Experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. *British Medical Journal*, 1971, vol. 2, s. 736 – 738
35. RENNIE J.M. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection, *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2004, vol. 89, s. F37-F40.
36. SARNAT HB. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 1976, vol. 33, no. 10, s. 696 – 705.
37. SHALAK L.F. Amplitude integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*, 2003, vol. 111, no. 2, s. 351 – 357.
38. SHANKARAN S. Whole body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*, 2002, vol. 110, s. 377 – 385.
39. SHANY E. The influence of phenobarbital overdose on aEEG recordings, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2004, vol. 8, s. 323 – 325.
40. SIMBRUNER G. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, e771 – e778. ISSN 0031-4005.
41. STIDHAM G.L. Monitoring cerebral electrical function in the ICU, *Critical Care Medicine*, 1980, vol. 8, no 9. ISSN 0090-3493.
42. THORESEN M. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Current Opinion in Neurology*, 2005, vol. 18, s. 111-116. ISSN 1350-7540.
43. TOET M.C. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy, *Archives of Disease in Childhood*, 1999, vol. 81, s. F19 – F23.
44. TOET M.C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral

- function monitor) and standard electroencephalogram in neonates, *Pediatrics*, 2002, vol. 109, s. 772 – 779.
45. TOET M.C. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG – detected neonatal seizures. *Pediatric Neurology*, 2004, vol. 32, no. 4, s. 241-247. ISSN 0887-8994.
 46. URBÁNEK K. *skriptum speciální neurologie*, 3. Vydání, Olomouc, Univerzita Palckého, 2000. ISBN 80-244-0183-5.
 47. VERMA U.L. Cerebral function monitor in the neonate I: normal patterns, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1984, vol 26, s. 154 – 161.
 48. VINIKER D.A. Cerebral function monitor studies in neonates, *Clinical Electroencephalography*, 1984, vol. 15, s. 185 – 195.
 49. DE VRIES L.S. Role of Cerebral Function Monitoring in the Newborn. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Editon*, 2005, vol. 90, s. F201-F207. ISSN 0003-9888.

Přehled publikační činnosti autora

Původní práce:

Lukášková J., Tomšíková Z., Kokštejn Z., Význam monitorování mozkové aktivity pomocí aEEG u novorozenců s časným asfyktickým syndromem, Česko-slovenská neurologie aneurochirurgie, 2008; 71, 104 (5), 544 - 551; IF 0,319

Lukášková J., Tomšíková Z., Cerebral function monitoring in neonates with perinatal asphyxia – preliminary results, Neuroendocrinology Letters; 2008; 29 (4), 303-311; IF 2,91

Lukášková J., Tomšíková Z., Kokštejn Z.: Význam monitorování mozkové aktivity u novorozenců s časným asfyktickým syndromem, Kontakt, odborný a vědecký časopis pro zdravotně sociální otázky, 2008, X, 2, 435-441

Přehledové články:

Lukášková J., Kontinuální monitorování elektrické mozkové aktivity u novorozenců, Česko-Slovenská Pediatrie, 2007; 62 (2); 91-97

Lukášková J., Kokštejn Z.: Monitorování mozkové aktivity u novorozenců, Neonatologické listy, 2012, 18, 1, 21 - 25

Přednášky na odborných setkáních

Lukášková J., Tomšíková Z.: Cerebral Function Monitoring, Východočeské perinatologické dny, Černý Důl, 2006

Lukášková J., Cacková P., Pozler O., Janeček L.:

Neobvyklá příčina hmotnostního úbytku u 14letého chlapce IX. Hradecké pediatrické dny, 2007

Lukášková J., Tomšíková Z.: Monitorování mozkové aktivity novorozenců, IX. Hradecké pediatrické dny, 2007

Lukášková J., Tomšíková Z., Kokštejn Z.: Využití aEEG v diagnostice a léčbě novorozenců s časným asfyktickým syndromem, XVII Celostátní konference ošetřovatelských profesí pracujících v péči o novorozence s mezinárodní účastí, České Budějovice, 2008

Lukášková J., Tomšíková Z., Kokštejn Z., Hanzl M.: Význam monitorování aEEG v diagnostice a terapii novorozenců s časným asfyktickým syndromem; XVI. neonatologické setkání - X. Hanákovy dny, 2008

Lukášková J.: Časný asfyktický syndrom a současné možnosti terapie; XII. Hradecké pediatrické dny, 2010

Lukášková J., Kubinová H.: Sledování pozdní morbidity rizikových novorozenců; XIII. Hradecké pediatrické dny, Hradec Králové, 2011

Lukášková J., Dobiášová P., Krylová K.: Péče o novorozence po perinatální hypoxii a řízené hypotermii, XIV. Hradecké pediatrické dny, Hradec Králové 2012

Lukášková J.: Perinatální hypoxie a terapeutická hypotermie, Purpurové srdce, Praha, 2012

Lukášková J.: Neonatal seizures: The use of continuous brain monitoring in detection of subclinical seizures – case report, OMI-Seminar - Neonatology, Salzburg, 2012

Lukášková J, Tomšíková Z., Kokštejn Z.: Význam monitorování mozkové aktivity u dětí s časným asfyktickým syndromem; XXIII. Neonatologické dny, Hradec Králové, 2007 - poster

Lukášková J., Malý J., Kopřiva J.: Trombóza hlubokého žilního systému mozku u novorozence: využití CFM při detekci křečí – kazuistika; XXIII. Neonatologické dny, Hradec Králové, 2007 - poster

Lukášková J., Kokštejn Z., Kubinová H., Malý J., Tichá E., Tomšíková Z.: Význam monitorování integrované amplitudy EEG aktivity při hodnocení dlouhodobého neurologického vývoje u novorozenců s časným asfyktickým syndromem; XXIV. Neonatologické dny, Olomouc, 2008 - poster

Lukášková J., Malý J., Kopřiva J.: Neonatal seizures: The use of continuous brain monitoring in detection of subclinical seizures – case report, 4th Conference on neonatal brain monitoring and neuroprotection, Orlando, USA, 2009 – poster

Lukášková J., Kokštejn Z., Kubinová H., Malý J., Tichá E., Tomšíková: The use of aEEG monitoring in assessment of long-term neurological outcome in neonates with perinatal asphyxia – preliminary results; 4th Conference on neonatal brain monitoring and neuroprotection, Orlando, USA, 2009 – poster

Lukášková J., Kokštejn Z., Kubinová H.: The use of aEEG monitoring in assessment of short-term and long-term neurological outcome, 19th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Clinical Research, Bratislava, .2010 – poster

