



Asfyxií rozumíme přerušeni dodávky kyslíku do organismu. Perinatální asfyxie je způsobená hypoxií plodu, ke které došlo v děloze před porodem nebo během porodu. Následkem toho vzniká hypoxémie, hyperkapnie a metabolická acidóza. Tyto změny vedou k hypoxicko-ischemické encefalopatii a dle rozsahu může dojít k rozvoji dětské mozkové obrny a dalších trvalých poruch funkce mozku. Časné stanovení prognózy u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií je obtížné. K základním úkolům mimo jiné patří zhodnocení neurologického stavu novorozence, aEEG a laboratorních parametrů včetně proteinu S100B. A právě protein S100B se jeví jako rychlý, senzitivní a specifický neurobiomarker v hodnocení tíže perinatální asfyxie a v predikci psychomotorického vývoje.

## Protein S100B a perinatální asfyxie

MUDr. VOJTĚCH BODNÁR<sup>1</sup>, MUDr. ANNA BAŠTAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci, <sup>2</sup> Dětská klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Olomouci

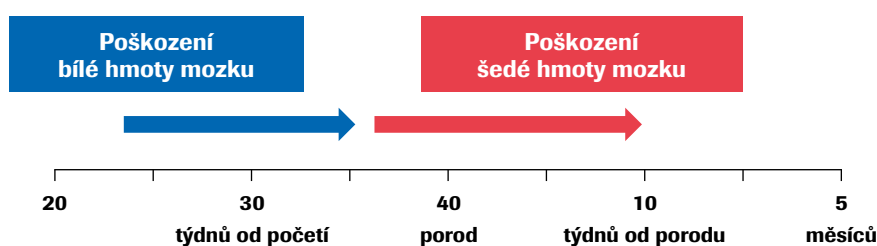
### Perinatální asfyxie

Perinatální asfyxie je způsobená hypoxií plodu, ke které došlo v děloze před porodem nebo během porodu. Tento jev je provázen oběhovým a respiračním selháním s poškozením činnosti mozku a ostatních orgánů. Tyto změny vedou k hypoxicko-ischemickému poškození orgánů (mozek, ledviny, srdce, játra...) s následným rozvojem encefalopatie.

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) je projevem poškození CNS po hypoxické příhodě. Nejčastějšími příznaky jsou křeče, porucha vědomí, poruchy svalového napětí a reflexů. U většiny novorozenců se středně těžkou a těžkou HIE je přítomna dysfunkce alespoň jednoho orgánového systému. Dlouhodobým následkem HIE může být rozvoj dětské mozkové obrny a dalších trvalých poruch funkce mozku.<sup>1,2,3</sup>

Pokud nastane hypoxie během porodu, dochází nejprve ke kompenzačním mechanismům s cílem udržet normální saturaci kyslíkem. Jestliže nedojde k odstranění příčiny hypoxie, dochází u novorozence k primární zástavě dechu, která je následována tzv. lapavými dechy (gasp). Pokud ani nadále nedojde k úpravě stavu, dochází k rozvoji sekundární zástavy dechu, kdy se již spontánní dechová aktivita bez adekvátní pomoci neobnoví. Když se lapavé dechy objeví ještě před porodem, dochází k vdechnutí plodové vody. Při protražované hypoxii nastává ochabnutí řitního svěrače s uvolněním smolky do plodové vody, čímž se prohlubuje bludný kruh, jelikož může dojít během gaspů také k vdechnutí mekonie (syndrom aspirace mekonie). Cílem minimalizovat následky hypoxie je co nejdříve vybavit dítě (operační porod – vakuumextrakce, forceps, akutní císařský řez). Asfyktický novorozenec po vybavení obvykle nedýchá, je bledocyanotický a potřebuje akutní resuscitaci k obnovení základních životních funkcí. Rychlost srdeční akce je dobrým bezprostředním ukazatelem tíže asfyxie a její úprava je odezvou správně vedené resuscitace.<sup>2</sup>

K hodnocení stavu po narození se celosvětově využívá skóre dle Apgarové. Hodnoty v první minutě se 4–7 body odpovídají lehké až střední asfyxii, 0–3 body odpovídají těžké asfyxii. Ke zhodnocení závažnosti asfyxie slouží také vyšetření acidobazické rovnováhy z pupečnickové krve. Čím závažnější asfyxie je, tím výraznější je acidóza v pupečnickové krvi. Nicméně nejdůležitějším ukazatelem je poporodní adaptace novorozence



▲ Schéma 1: Rozdíl v poškození mozkové tkáně posthypoxicko-ischemickými změnami v závislosti na gestačním věku dítěte. Před 35.–36. týdnem gestace dochází zejména k poškození bílé hmoty, jehož následkem je periventrikulární leukomalacie. Po 35.–36. týdnu gestace dochází dominantně k poškození šedé hmoty a mozkové kůry a tím k rozvoji hypoxicko-ischemické encefalopatie (volně převzato od Sidhartha Tan, MD).

**Acidóza** – přebytek kyselin v krvi; **Apgar skóre** – mezinárodní bodovací systém pro posouzení stavu novorozence bezprostředně po narození; hodnotí se puls, dech, svalové napětí, reakce na podráždění a zabarvení kůže; vyjadřuje se třemi čísly od nuly do desítky (například 9–10–10), které jsou součtem hodnot zjištěných v první, páté a desáté minutě života dítěte; **Encefalopatie** – poškození mozku; **Forceps** – porod hlavičky dítěte pomocí kleští; **Hypoxicko-ischemické poškození** – poškození v důsledku přerušeni dodávky krve a kyslíku do mozku; **Hypoxie** – nedostatek kyslíku v krvi; **Mekonium** – obsah střev novorozence (první novorozenecká stolice); **Perinatální asfyxie** – dušení z nedostatku vzduchu během porodu; **Periventrikulární leukomalacie** – odumření bílé mozkové hmoty přilehlé k postranním mozkovým komorám; **Syndrom aspirace mekonie** – dechová tíseň novorozence způsobená vdechnutím mekonie během porodu; **Vakuumextrakce** – metoda usnadňující porod hlavičky dítěte, a to tahem pomocí zvonu, který je přisátý k hlavičce plodu.



a případný neurologický deficit po porodu. V současnosti jedinou terapeutickou metodou využívanou k minimalizaci postasfyktických změn je celotělová řízená terapeutická hypotermie. Úspěšně resuscitovaný novorozenec se střední až těžkou asfyxií často vyžaduje intenzivní péči pro stabilizaci a podporu základních životních funkcí.<sup>1,2,4</sup>

Příčiny asfyxie mohou být na straně matky či dítěte. K mateřským příčinám patří abrupce placenty, pravý uzel na pupečnicku, krátký pupečník způsobující nepostupující porod, kefalopelvický nepoměr, eklampsie, placenta praevia, ruptura

dělohy a jiné. K příčinám ze strany dítěte patří vrozené vývojové vady, intrauteriní růstová restrikce, syndrom aspirace mekonie, krvní ztráty a další.<sup>2,5</sup>

Incidence perinatální asfyxie je závislá na její definici, kvalitě porodnické péče a včasné diagnostice. Ve světě se incidence perinatální asfyxie pohybuje okolo 5–8 na 1 000 živě narozených dětí a četnost hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) se udává kolem 1 z 1 000 živě narozených dětí. V rozvojových zemích je vyšší riziko perinatální asfyxie a je jednou z hlavních příčin mortality a morbidit u dětí do 1 roku věku.<sup>2,3</sup>

## Klinický obraz dítěte s perinatální asfyxií

### Neurologické příznaky v časném období:

- Porucha sání
- Hypotonie
- Křeče, porucha vědomí
- Nereagující zornice

### Orgánové dysfunkce v časném období:

- Plíce: TTN – tranzitorní tachypnoe novorozence, RDS (syndrom dechové tísně), pneumonie, MAS (syndrom aspirace mekonie), PPHN (perzistující plicní hypertenze)
- Srdce a cévy: insuficience myokardu, nekróza papilárních svalů, hypotenze
- Ledviny: renální selhání, oligo/anurie, polyurie, hematurie
- Játra: poškození hepatocytů, hyperbilirubinémie
- Hematologie: DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie
- Střevo: NEC – nekrotizující enterokolitida

## Prevence

Jedinou možnou prevencí je zamezení vzniku rozvoje akutní hypoxie v průběhu porodu, což je vzhledem k obtížné diagnostice a široké diferenciální diagnostice velmi obtížné. Jednou z mála možných

### Známky probíhající perinatální asfyxie během porodu:

- ruptura dělohy
- abrupce placenty
- výhřez pupečnicku
- embolizace plodovou vodou s těžkou a dlouhotrvající hypotenzí a hypoxémií těhotné
- srdeční selhání u těhotné
- masivní fetomaternální transfuze
- zrychlená srdeční frekvence s opakovanými deceleracemi při kardiokografii
- minimální variabilita srdeční frekvence plodu s opakovanými deceleracemi

### Známky proběhlé perinatální asfyxie u novorozence:

- Apgar skóre: pod 5 bodů v 5. a 10. minutě
- pupečnicková arteriální krev: pH pod 7,0 nebo BE  $\leq$  -12 mmol/l
- MRI: akutní posthypoxicko-ischemické změny (poškození šedé hmoty – bazální ganglia a thalamus; poškození bílé hmoty)
- multiorganové selhání
- dle recentních studií hladina proteinu S100B nad 1,6 ng/ml

### Známky proběhlé perinatální asfyxie během psychomotorického vývoje dítěte:

- spastická kvadruplegie (ochrnutí všech čtyř končetin)
- dyskinetická dětská mozková obrna

▲ Tab. 1: Známky akutní perinatální asfyxie, u kterých je riziko rozvoje HIE nebo u kterých HIE pravděpodobně proběhla (vychází z textu *The American College of Obstetricians and Gynecologists*)

**Abrupce placenty** – předčasné odloučení placenty; **Anurie** – zástava tvorby moči; **BE** – Base Excess; koncentrace bází určených titrací vyšetřované tekutiny, aby se pH rovnalo hodnotě 7,40 při pCO<sub>2</sub> 5,33 kPa a teplotě 37 °C v oxygenované krvi; **Celotělová řízená terapeutická hypotermie** – cílené léčebné chlazení novorozence; **Decelerace** – rychlé zpomalení srdečního tepu; **Diseminovaná intravaskulární koagulace** – život ohrožující porucha krevní srážlivosti, kdy v cévách vznikají mnohočetné krevní sraženiny; **Dyskinetická dětská mozková obrna** – porucha hybnosti charakterizovaná mimovolními pomalými kroutivými pohyby končetin nebo tváře; abnormální pohyby mizí ve spánku; **Eklampsie** – záchvat tonicko-klonických křečí těhotné ženy, po kterých následuje bezvědomí; **Fetomaternální transfuze** – přesun krve plodu do mateřského řečiště, kdy plod začne trpět nedostatkem krve; **Hematurie** – přítomnost krve v moči; **Hepatocyt** – jaterní buňka; **Hyperbilirubinémie** – zvýšené hladiny bilirubinu; **Hypotenze** – nízký krevní tlak; **Hypotonie** – snížené svalové napětí; **Insuficience myokardu** – srdeční selhání; **Intrauteriní růstová restrikce** – porucha růstu plodu uvnitř dělohy; **Kardiokografie** – metoda souběžného měření děložních stahů a srdeční frekvence plodu; **Kefalopelvický nepoměr** – nesoulad mezi velkou hlavičkou plodu a příliš úzkou pávní rodičky; **Nekrotizující enterokolitida** – těžký akutní zánět střevní sliznice, který může způsobit protržení střeva; **Nekróza papilárních svalů** – odumření svalů uvnitř srdeční komory, ke kterým jsou připojeny srdeční chlopně; **Oligourie** – snížená tvorba moči; **Perzistující plicní hypertenze** – přetrvávající vysoký krevní tlak v plicním řečišti; **Placenta praevia** – vcestná placenta, která překrývá děložní branku; **Polyurie** – zvýšená tvorba moči; **Ruptura dělohy** – prasknutí stěny dělohy; **Tranzitorní tachypnoe** – přechodné zrychlené dýchání; **Trombocytopenie** – snížený počet krevních destiček.



prevencí jsou zejména pravidelné gynekologické kontroly v těhotenství a kardiotokeografický záznam během porodu.<sup>2</sup>

## Terapie

U indikovaných novorozenců je zahájena jediná ověřená neuroprotektivní terapie, a to celotělová řízená terapeutická hypotermie, která musí být zahájena nejpozději do 6 hodin od hypoxické příhody (indikační kritéria viz tab. 2). Jestliže novorozenec splní A i B kritéria, pak je zahájena neprodleně hypotermie a transport do perinatologického centra,

kde je natočen amplitudově integrovaný elektroencefalografický (aEEG) záznam. Při abnormním aEEG záznamu je pokračováno v hypotermii, při normálním aEEG záznamu lze hypotermii ukončit vzhledem k vysoké pravděpodobnosti normálního psychomotorického vývoje. Doporučená délka hypotermie je po dobu 72 hodin, cílem je udržet teplotu v rektu mezi 33–34 °C. Zchlazení tělesného jádra významně zpomaluje metabolické pochody v mozku, čímž je dosaženo neuroprotektivity. Dle studií zlepšuje tato terapie prognózu u 1–2 z 5 novorozenců s těžkou HIE.<sup>2,3,6</sup>

Samozřejmostí je podpůrná terapie ke stabilizaci oběhu a respiračních funkcí. Novorozenci jsou během hypotermie v drtivé většině případů napojeni na umělou plicní ventilaci (i vzhledem k jejich komfortu) a důsledně analgosedování

(na našem pracovišti máme dobré zkušenosti s kombinací sufentanil + dexmedetomidin). Nežádá se můžeme setkat s refrakterní hypotenzí s nutností kombinace katecholaminů a kortikoterapie. Důležitou součástí terapie je také úprava metabolického rozvratu (acidóza, hypoglykémie nebo hyperglykémie). Pokud se vyskytnou křeče, pak zahajujeme antikonvulzivní terapii (fenobarbital jako lék 1. volby, dále lidokain, levetiracetam či klonazepam).<sup>1,2</sup>

## Prognóza

U dětí s mírnou a středně těžkou hypoxicko-ischemickou encefalopatií je většinou zcela normální psychomotorický vývoj.<sup>7</sup>

U těžké hypoxicko-ischemické encefalopatie je 75% riziko úmrtí v časném



▲ Obr. 1: Napojení dítěte na aEEG záznam. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci

	I. stupeň (mírná HIE)	II. stupeň (středně těžká HIE)	III. stupeň (těžká HIE)
<b>Stav vědomí</b>	dráždivý	letargický nebo otupělý	stuporózní
<b>Napětí svalů</b>	normální	mírná hypotonie	výrazná hypotonie
<b>Postura (držení těla)</b>	mírná distální flexe	výrazná distální flexe	intermitentní decerebrace
<b>Šlachovo-svalové (napínací) reflexy</b>	zvýšené	zvýšené	snížené nebo vymizelé
<b>Sací reflex</b>	slabý	slabý nebo chybějící	chybějící
<b>Moroův reflex</b>	silný; nízký práh	slabý, inkompletní; vysoký práh	chybějící
<b>Okulovestibulární reflex</b>	normální	zvýšený	slabý nebo chybějící
<b>Autonomní funkce</b>	generalizovaná sympatická	generalizovaná parasympatická	oba systémy sníženy
<b>Zornice</b>	rozšířené	zúžené	proměnlivé, špatná reakce na světlo
<b>Akce srdeční</b>	zrychlená	zpomalená	proměnlivá

▲ Tab. 2: Klasifikace tíže hypoxicko-ischemické encefalopatie dle Sarnatových (mírná, středně těžká a těžká HIE)<sup>1</sup>

**Autonomní funkce** – vegetativní nervová činnost, která probíhá nezávisle na naší vůli (trávení, pocení, dýchání, krevní oběh); **Distální flexe** – ohnuté horní a dolní končetiny; **Intermitentní decerebrace** – střídavé zvýšené svalové napětí (dolní a horní končetiny nataženy a stočeny dovnitř); **Moroův reflex** – fyziologický „objímací“ reflex, kdy novorozenec při leknutí náhle symetricky rozhodí ručičky nahoru a do stran, poté ruce vrátí zpět, jako když chce něco obejmout; úlekový reflex je obvykle provázen intenzivním pláčem; **Okulovestibulární reflex** – fyziologický reflex, kdy se po aplikaci studené vody do zevního zvukovodu oči stočí směrem ke zvukovodu.



novorozeneckém období, případně vysoké riziko dlouhodobého těžkého neurologického deficitu. Mezi mírné následky patří např. poruchy učení nebo pozornosti. Mezi těžké následky patří zejména dětská mozková obrna (DMO), epilepsie, poruchy zraku a sluchu, mentální insuficience. Tyto děti jsou pravidelně sledovány dětským neurologem.<sup>1,8</sup>

Časné stanovení prognózy u novorozenců s HIE je i pro zkušeného lékaře obtížné až nemožné. Berličkami ve stanovení prognózy je zhodnocení mnoha parametrů zároveň – především tíže HIE, vstupní laboratorní parametry (tíže acidózy, protein S100B), rozvoj MODS, rychlost úpravy aEEG záznamu během hypotermie, RI index na arteria cerebri anterior, nález na MRI, neurologický stav novorozence.<sup>5,7,9</sup>

### Laboratorní a pomocná vyšetření

Nedílnou součástí je vyšetření acidobazické rovnováhy z pupečnickové krve (pH<7,0, base excess < -16 mmol/l), k monitoraci mozkové aktivity využíváme záznam aEEG (amplitudově integrovaný elektroencefalografický záznam). K ověření hypoxicko-ischemických změn na mozku nám slouží ultrazvukové vyšetření, případně magnetická rezonance mozku.<sup>2,6</sup>

Vyšetření kardiomarkerů (troponin, NT-proBNP, CK-MB) nám pomáhá zhodnotit postižení myokardu, nicméně tyto kardiomarkery nejsou specifické pro perinatální asfyxii. Dále je vhodné opakované sledování renálních parametrů a iontogramu vzhledem k velmi častému renálnímu postižení. Pravidelně také vyšetřujeme jaterní enzymy, díky čemuž monitorujeme posthypoxické postižení jater.<sup>2</sup>

Dle recentních literárních zdrojů se jeví jako nadějný marker mozkového postižení protein S100B.<sup>10</sup>

### S100 proteiny

Jedná se o bílkoviny malé molekulové hmotnosti, jejichž významnou vlastností

je vazba dvou  $Ca^{2+}$  a  $Zn^{2+}$ . Díky těmto vazbám mohou vykonávat důležité intra- i extracelulární funkce.<sup>11</sup> Název S100 si členové této rodiny vysloužili díky své rozpustnosti ve 100% nasyceném síranu amonném.<sup>12</sup> Tyto malé proteiny jsou tkáňově, resp. buněčně specifické.<sup>13</sup> Jednou z nejdůležitějších vlastností (funkcí) S100 proteinů je jejich schopnost chovat

#### A. Zhodnocení perinatální asfyxie – novorozenec $\geq 36+0$ týden gravidity a nejméně jedno z následujících:

1. Apgar skóre  $\leq 5$  v 10. minutě života
2. Trvalá potřeba resuscitace, zahrnující ventilaci maskou nebo přes endotracheální kanylu v 10. minutě života
3. Acidóza, definována jako pH <7,0 z pupečnickové krve nebo z arteriální, venózní nebo kapilární krve během 60 minut od porodu
4. BE  $\leq -16$  mmol/l ze vzorku pupečnickové krve nebo v jakémkoliv vzorku krve během 60 minut od porodu

#### B. Prokázání středně těžké nebo těžké encefalopatie = manifestuje se křečemi, NEBO minimálně jedním příznakem ve třech a více kategoriích:

1. Alterace vědomí: letargie, stupor, kóma
2. Abnormální svalové napětí: hypotonie, atonie
3. Alterace spontánní aktivity: snížená nebo žádná
4. Abnormní reflexy: snížení/absence sacího reflexu, snížení/absence Moroova reflexu
5. Patologické postavení: extenze, distální flexe, decerebrace
6. Autonomní systém: pomalá srdeční frekvence, variabilní akce srdeční, nepravidelné dýchání, apnoe, nereagující zornice, rozšířené nebo zúžené zornice
7. Klinické křeče zaznamenané školeným personálem

#### C. Nejméně 30 minut trvající záznam aEEG – níže možnosti abnormního záznamu:

1. Normální pozadí + záchyt elektroencefalografických křečí
2. Mírně abnormní záznam (horní okraj křivky nad 10  $\mu V$  a dolní okraj křivky pod 5  $\mu V$ )
3. Těžce abnormní záznam (horní okraj křivky pod 10  $\mu V$  a dolní okraj křivky pod 5  $\mu V$ )
4. Kontinuální elektroencefalografické křeče

▲ Tab. 3: Indikační kritéria k zahájení celotělové řízené hypotermie. Novorozenec musí být  $\geq 36+0$  týden gravidity (v některé literatuře doporučováno  $\geq 35+0$  týden gravidity), viz doporučený postup České neonatologické společnosti vycházející ze studie TOBY (TOtal Body HYpotermia). Zdroj: Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie [online]. [cit. 2021-6-28]. Dostupné z: <https://www.neonatalogie.cz/doporučení-a-postupy>

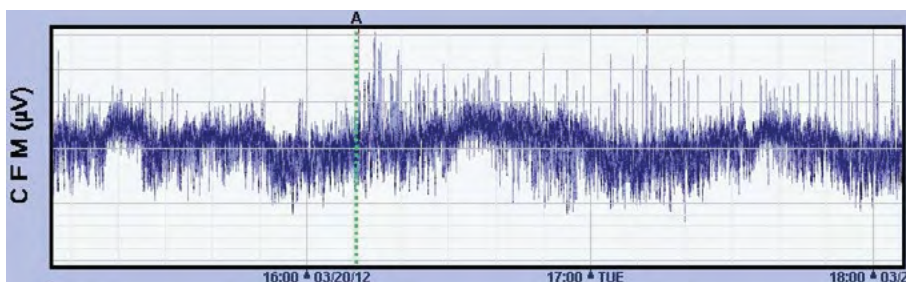
#### Kontraindikace celotělové řízené hypotermie:

- Gestační stáří <35+0 týden těhotenství
- Moribundní novorozenci nebo novorozenci se závažnými vrozenými vývojovými vadami a genetickými abnormalitami, u kterých není plánována další aktivní terapie
- Novorozenci s těžkou intrauterinní růstovou restrikcí (porodní hmotnost <3. percentil)
- Novorozenci se závažnou koagulopatií a/nebo krvácením
- Novorozenci s těžkým poraněním hlavy nebo intrakraniálním krvácením (izolované intraventrikulární krvácení není kontraindikací hypotermie)

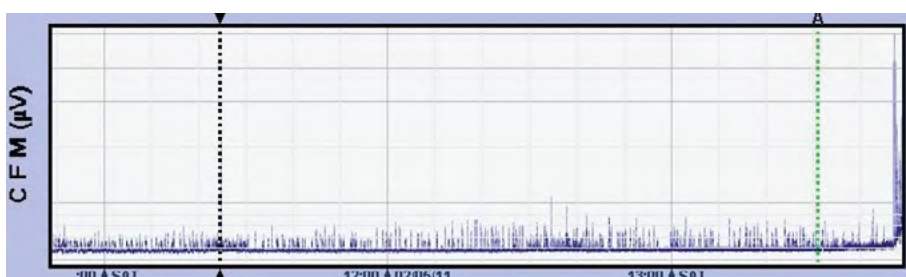
▲ Tab. 4: Kontraindikace celotělové řízené hypotermie, viz doporučený postup České neonatologické společnosti vycházející ze studie TOBY (TOtal Body HYpotermia). Zdroj: Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie [online]. [cit. 2021-6-28]. Dostupné z: <https://www.neonatalogie.cz/doporučení-a-postupy>

**Extenze** – natažení končetiny; **Stupor** – ztuhlost, neschopnost pohybu.

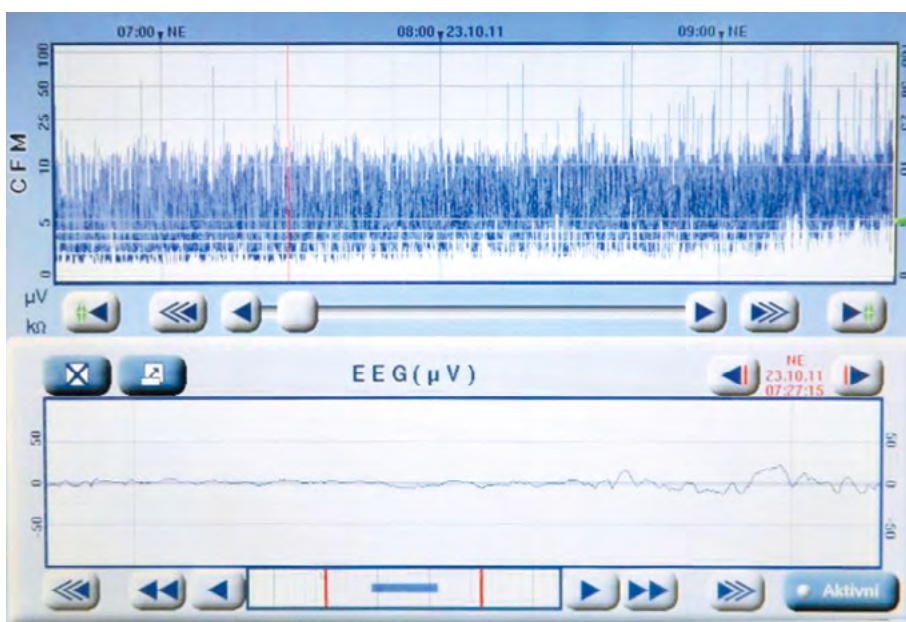




▲ Obr. 2: aEEG záznam – normální záznam – horní okraj křivky nad 10  $\mu\text{V}$  a dolní okraj křivky nad 5  $\mu\text{V}$ . Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 3: aEEG záznam – těžce abnormní záznam – horní okraj křivky pod 10  $\mu\text{V}$  a dolní okraj křivky pod 5  $\mu\text{V}$ . Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 4: aEEG záznam – středně abnormní záznam – postupně se upravující záznam během probíhající hypotermie – horní okraj křivky nad 10  $\mu\text{V}$  a dolní okraj křivky pod 5  $\mu\text{V}$ . Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci

se po přestupu z intra- do extracelulárního prostoru jako alarminy neboli damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs).<sup>14</sup> Alarminy prostřednictvím specifických receptorů aktivují imunitní systém a zásadním způsobem zasahují a ovlivňují imunitní odpověď na poškození tkání. Hrají také významnou roli v reparaci tkání, například při poškození mozku působí S100A4 stejně jako S100B neuroprotektivně.<sup>15</sup> Extracelulárně působící S100 proteiny pracují především díky interakci s povrchovými buněčnými receptory RAGE (receptors for advanced glycosylation end products) a TLR4 (toll-like receptor 4).<sup>14,16</sup> TLR4 převážně rozpoznávají lipopolysacharidovou komponentu buněčné stěny G negativních bakterií.<sup>17</sup> Aktivují polymorfonukleáry, monocyty a makrofágy a tím zahajují imunitní odpověď.<sup>18,19,20</sup> RAGE jsou exprimovány pouze buňkami, které jsou součástí zánětlivé imunitní odpovědi<sup>21</sup> a jsou pravděpodobně hlavními aktéry tkáňového hojení a odpovědi na akutní poškození tkání.<sup>22</sup>

**Protein S100B**, resp. vápník vázající protein S100B, je významným členem rodiny S100 proteinů. Je exprimován převážně astrocyty, Schwannovými buňkami, určitými skupinami neuronů a buňkami odvozenými od buněk myeloidních.<sup>23</sup> K jeho uvolnění z poškozených gliálních buněk do krevního oběhu dojde ihned při poškození CNS (trauma, hypoxie aj.). Následně je eliminován ledvinami. Poločas v krevním řečišti je 30 až 100 minut.<sup>24,25,26</sup> S100B byl detekován v různých tělních tekutinách (plodová voda, likvor, krev, moč, sliny, mateřské mléko).<sup>10</sup>

**Alarminy** – látky proteinové povahy, které se uvolňují z buněk jako reakce na buněčný stres nebo poškození; indikují narušené vnitřní prostředí (homeostázu) organismu. **Astrocyty** – speciální podpůrné buňky v mozku, hvězdicovitého tvaru; mají izolační funkci (zabraňují šíření vzruchu mimo synapse) a současně vyživují neurony (zprostředkovávají látkovou výměnu s krví / mozkomíšním mokem); **Myeloidní buňky** – buňky kostní dřeně odpovědné za krvetvorbu; **Schwannovy buňky** – speciální podpůrné buňky v periferní nervové soustavě, které obtačejí nervová vlákna; fungují jako izolanty a současně zrychlují přenos nervového vzruchu.



**Význam proteinu S100B  
v hodnocení tíže perinatální  
asfyxie a v predikci  
psychomotorického vývoje**

Vyšetření proteinu S100B může identifikovat novorozence s rizikem hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) po proběhlé perinatální asfyxii, odhadnout rozsah poškození mozku a pomoci s prognózou

u kojenců s HIE v anamnéze.<sup>15</sup> První autoři zabývající se S100B proteinem jakožto markerem postižení CNS u novorozenců měřili tuto bílkovinu v **mozkomíšním moku**. Už v roce 2001 Whitelaw et al. prokázali, že předčasně narození novorozenci s posthemoragickou dilatací mozkových komor mají v likvoru vyšší hladiny S100B proteinu než zdravé kontroly. Tyto hodnoty byly vyšší i u dětí, které zemřely,

u dětí se zavedeným shuntem, i při měření v 1. roce života u dětí, které byly následkem krvácení nějakým způsobem handicapované.<sup>27</sup> Stejně nadějně výsledky publikoval také Blennow, který ve své studii potvrdil zvýšené hladiny S100B v likvoru u donošených novorozenců po poporodní asfyxii. A co je důležité, hladina S100B korelovala s neurologickým postižením v 1. roce života dítěte.<sup>28</sup>



▲ Obr. 5: Přístroj umožňující provedení hypotermie s monitorací rektální teploty u novorozence a s možností nastavení cílové tělesné teploty v rektu a teploty chladicí podložky, která je umístěna pod novorozencem. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 6: Novorozenec během celotělové řízené hypotermie; vlevo aEEG monitor, vpravo přístroj pro hypotermii. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 7: Novorozenec během celotělové řízené hypotermie. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 8: Novorozenec během celotělové řízené hypotermie. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci





Vzhledem k tomu, že odběr mozkomíšního moku je vyšetření ne zcela neinvazivní, bylo třeba zjistit, zda se S100B po CNS poškození objevuje u asfyktických novorozenců také v krvi. Dle výsledků metaanalýzy z roku 2020 byly hladiny S100B v krvi novorozenců s postasfyktickou hypoxicko-ischemickou encefalopatií rovněž zvýšené. Dle závěrů metaanalýzy byla stanovena ideální cut-off hodnota proteinu S100B z periferní krve 1,6 ng/ml (specifita 91 %, senzitivita 40 %).<sup>10</sup>

### S100B a jeho další využití

Jednou z obávaných komplikací a nejčastější formou mozkového krvácení u extrémně nezralých novorozenců je intraventrikulární hemoragie (IVH). Tento stav není jednoduché diagnostikovat, jelikož během prvních 72 hodin mohou klinické příznaky chybět a radiologické zobrazení mozku může být falešně negativní.

Bersani ve svém review z roku 2020 popisuje řadu studií, kde měřili S100B v periferní krvi či v pupečnicku. Nejzásadnější zjištění, která uvádí, jsou:

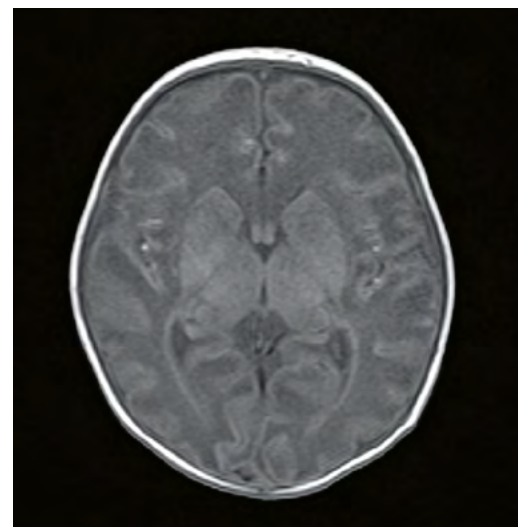
- (i) S100B byl zvýšený u předčasně narozených novorozenců s intraventrikulární hemoragií (IVH), a to již 48 hodin před pozitivním ultrazvukovým nálezem a rozvojem klinických příznaků. Korelovala také výše S100B a rozsah postižení.
- (ii) u předčasně narozených novorozenců s intrauterinní růstovou retardací (IUGR) byl S100B také elevován.

Kromě diagnostiky postižení CNS u asfyktických novorozenců se tohoto proteinu využívá také v řadě dalších oborů.

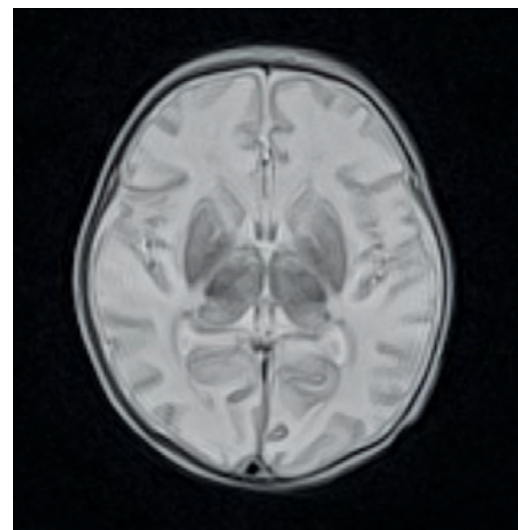
K nejčastějším situacím patří měření hladin S100B při traumatickém poškození hlavy. Dle některých studií by mohlo měření S100B v prvních hodinách po lehkém poškození mozku nahradit vyšetření CT (computed tomography) a tím např. u dětí snížit, resp. zamezit radiační zátěži. Rozsah postižení a anatomické rozložení traumatu samozřejmě tímto vyšetřením zjistit nelze. Inhibici tohoto proteinu je možné využít například v léčbě maligního melanomu. Ukázalo se, že S100B je také důležitý nástroj monitorace léčby ER (estrogen receptor) pozitivního karcinomu prsu. Zvýšené hladiny S100B v tkáních a séru jsou ukazatelem špatné prognózy u pacientek na hormonální terapii. Navíc zvýšené hladiny sérového S100B detekované během rutinních kontrol jsou významně spojené s recidivou onemocnění.<sup>15</sup>

### Závěr

Hypoxické postižení mozku novorozence může vést k takzvané hypoxicko-ischemické encefalopatii. Dle tíže poškození mozku je dítě ohroženo rozvojem dětské mozkové obrny a dalších trvalých poruch funkce mozku. Časně stanovení prognózy u novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií je důležité, avšak obtížné. Vedle klinického zhodnocení neurologického stavu novorozence hodnotíme také úpravu záznamu aEEG během hypotermie. Z biochemických metod se jeví výhodné využití proteinu S100B vázajícího vápník. Tento neurobiomarker je zvýšený u postižení mozku. Praxe na našem pracovišti potvrzuje výsledky z recentních literární zdrojů, tj. že u hypoxicko-ischemické encefalopatie jsou hladiny proteinu S100B zpravidla zvýšené.



▲ Obr. 9: MRI mozku 4 dny po ukončení terapeutické hypotermie – T1 vážená sekvence. Snížená intenzita signálů bílé hmoty, nízká intenzita capsula interna a zvýšená intenzita v oblasti bazálních ganglií a thalamů svědčící pro výrazné hypoxicko-ischemické změny mozku. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



▲ Obr. 10: MRI mozku 4 dny po ukončení terapeutické hypotermie – T2 vážená sekvence. Zvýšená intenzita signálů bílé hmoty svědčící pro výrazné hypoxicko-ischemické změny mozku. Zdroj: Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci



### MUDr. Vojtěch Bodnár

Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Kontakt: vojtech.bodnar@fnol.cz

Pracuje jako lékař na Novorozeneckém oddělení Fakultní nemocnice Olomouc od roku 2015, kdy ukončil studium na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci. V roce 2020 složil atestační zkoušku z Dětského lékařství. Nyní je v předatestační přípravě v oboru Neonatologie. V současné době se také věnuje Ph.D. studiu s tématem Perinatální asfyxie.

### MUDr. Anna Baštan, roz. Medková

Fakultní nemocnice Olomouc, Dětská klinika, JIRP, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Kontakt: medkova.andula@gmail.com

Studium všeobecného lékařství úspěšně zakončila na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Lékařské povolání zahájila na Novorozeneckém oddělení Nemocnice na Bulovce. Od roku 2015 pracuje na Dětské klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, t. č. na Jednotce intenzivní a resuscitační péče. Ve svém Ph.D. studiu se věnuje diagnostice novorozenecké sepsy. V roce 2019 složila atestační zkoušku z Dětského lékařství.



## LITERATURA

1. STRAŇÁK, Zbyněk a Jan JANOTA. *Neonatology. 2., přepracované a rozšířené vydání.* Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3861-4.
2. PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence. 1. vydání.* Praha: Maxdorf, 2020. Jessenius. ISBN 978-80-7345-618-4.
3. MARTIN, Richard J., Avroy A. FANAROFF a Michele C. WALSH. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant. 11 th. Philadelphia: Elsevier, 2019.* ISBN 9780323567114.
4. GOMELLA, Tricia Lacy, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed.* New York: McGraw-Hill Medical, 2013. ISBN 978-0-07-176801-6.
5. *Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy.* *Obstetrics & Gynecology [online].* vol. 123. 2014, 123(4), 896-901 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00006250-201404000-00038>.
6. *Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie [online].* b.r. [cit. 2021-06-28]. Dostupné z: <https://www.neonatologie.cz/doporučení-a-postupy>.
7. HAKOBYAN, Mariam, Koen P. DIJKMAN, Sabrina LAROCHE et al. *Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis.* *Neonatology [online].* vol. 115. 2019, 115(2), 127-133 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1159/000493358. ISSN 1661-7800. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/493358>.
8. MERENSTEIN, Gerald B., ed. a Sandra L. GARDNER, ed. *Merenstein and Gardner's Handbook of Neonatal Intensive Care. 9th ed.* St. Louis: Elsevier, 2021. ISBN 978-0-323-56903-3.
9. KLAUS, Marshall H. a Avroy A. FANAROFF. *Care of the high-risk neonate. 7. ed.* Missouri: Elsevier, 2020. ISBN 9780323608541.
10. BERSANI, Iliana, Francesca PLUCHINOTTA, Andrea DOTTA et al. *Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers.* *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) [online].* vol. 58. 2020, 58(4), 471-486 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1515/cclm-2019-0725. ISSN 1437-4331. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-0725/html>.
11. BAUDIER, J., N. GLASSER a D. GERARD. *Ions binding to S100 proteins. I. Calcium- and zinc-binding properties of bovine brain S100 alpha alpha, S100a (alpha beta), and S100b (beta beta) protein: Zn2+ regulates Ca2+ binding on S100b protein.* *Journal of Biological Chemistry [online].* vol. 261. 1986, 261(18), 8192-8203 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)83895-4. ISSN 00219258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819838954>.
12. MOORE, Blake W. *A soluble protein characteristic of the nervous system.* *Biochemical and Biophysical Research Communications [online].* vol. 19. 1965, 19(6), 739-744 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90320-7. ISSN 0006291X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006291X65903207>.
13. DONATO, Rosario. *S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology [online].* vol. 33. 2001, 33(7), 637-668 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/S1357-2725(01)00046-2. ISSN 13572725. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272501000462>.
14. BERTHELOOT, Damien a Eicke LATZ. *HMGB1, IL-1α, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins.* *Cellular & Molecular Immunology [online].* vol. 14. 2017, 14(1), 43-64 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1038/cmi.2016.34. ISSN 1672-7681. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/cmi201634>.
15. MEDKOVA, Anna, Josef SROVNAL, Jarmila POTOMKOVA, Jana VOLEJNKOVA a Vladimír MIHAL. *Multifarious diagnostic possibilities of the S100 protein family: predominantly in pediatrics and neonatology.* *World Journal of Pediatrics [online].* vol. 14. 2018, 14(4), 315-321 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1007/s12519-018-0163-5. ISSN 1708-8569. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12519-018-0163-5>.
16. DONATO, R., B. R. CANNON, G. SORCI, F. RIUZZI, K. HSU, D. J. WEBER a C. L. GECZY. *Functions of S100 Proteins.* *Current Molecular Medicine [online].* vol. 13. 2012, 13(1), 24-57 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.2174/15665240130104. ISSN 15665240. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1566-5240&volume=13&issue=1&spage=24>.
17. ANDERBERG, S. B., T. LUTHER a R. FRITHIOF. *Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury.* *Acta Physiologica [online].* vol. 219. 2017, 219(3), 575-590 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1111/apha.12798. ISSN 17481708. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/apha.12798>.
18. FARINA, C. *Distinct responses of monocytes to Toll-like receptor ligands and inflammatory cytokines.* *International Immunology [online].* vol. 16. 2004, 16(6), 799-809 [cit.





- 2021-06-29]. DOI: 10.1093/intimm/dxh083. ISSN 1460-2377. Dostupné z: <https://academic.oup.com/intimm/article-lookup/doi/10.1093/intimm/dxh083>.
19. HAYASHI, Fumitaka, Terry K. MEANS a Andrew D. LUSTER. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood* [online]. vol. 102. 2003, 102(7), 2660-2669 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1078. ISSN 0006-4971. Dostupné z: <https://ashpublications.org/blood/article/102/7/2660/17964/Tolllike-receptors-stimulate-human-neutrophil>.
20. MEDZHITOV, Ruslan. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology* [online]. vol. 1. 2001, 1(2), 135-145 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1038/35100529. ISSN 1474-1733. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nri35100529>.
21. RAMASAMY, Ravichandran, Shi Fang YAN, Kevan HEROLD, Raphael CLYNES a Ann Marie SCHMIDT. Receptor for Advanced Glycation End Products. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. vol. 1126. 2008, 1126(1), 7-13 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1196/annals.1433.056. ISSN 00778923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1433.056>.
22. SORCI, Guglielmo, Francesca RIUZZI, Ileana GIAMBANCO a Rosario DONATO. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* [online]. vol. 1833. 2013, 1833(1), 101-109 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.021. ISSN 01674889. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488912003035>.
23. DONATO, Rosario, Guglielmo SORCI, Francesca RIUZZI, Cataldo ARCURI, Roberta BIANCHI, Flora BROZZI, Claudia TUBARO a Ileana GIAMBANCO. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* [online]. vol. 1793. 2009, 1793(6), 1008-1022 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.009. ISSN 01674889. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488908004096>.
24. PETZOLD, A., G. KEIR, D. LIM, M. SMITH a E.J. THOMPSON. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Research Bulletin* [online]. vol. 61. 2003, 61(3), 281-285 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1016/S0361-9230(03)00091-1. ISSN 03619230. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923003000911>.
25. JÖNSSON, Henrik, Per JOHNSSON, Peter HÖGLUND, Christer ALLING a Sten BLOMQUIST. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [online]. vol. 14. 2000, 14(6), 698-701 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1053/jcan.2000.18444. ISSN 10530770. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077000661542>.
26. TOWNEND, Will, Colin DIBBLE, Kamran ABID, Andy VAIL, Roy SHERWOOD a Fiona LECKY. Rapid Elimination of Protein S-100B from Serum after Minor Head Trauma. *Journal of Neurotrauma* [online]. vol. 23. 2006, 23(2), 149-155 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1089/neu.2006.23.149. ISSN 0897-7151. Dostupné z: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2006.23.149>.
27. WHITELAW, A. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [online]. vol. 84. b.r., 84(2), 90-91 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1136/fn.84.2.F90. ISSN 13592998. Dostupné z: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/fn.84.2.F90>.
28. BLENNOW, M., K. SÄVMAN, P. ILVES, M. THORESEN a L. ROSENGREN. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatrica* [online]. vol. 90. 2001, 90(10), 1171-1175 [cit. 2021-06-29]. DOI: 10.1080/080352501317061594. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1080/080352501317061594>.