

Koraszülöttek krónikus utóbetegségei

Balla György dr.¹ ■ Szabó Miklós dr.²

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A retinopathia prematurorum, a bronchopulmonalis dysplasia, az intraventricularis haemorrhagia és a periventricularis leukomalacia a koraszülöttek legfontosabb krónikus utóbetegségei, amelyek alapvetően befolyásolják a gyermekek életminőségét. Mivel Magyarországon a koraszülés gyakorisága az elmúlt években nem csökkent, és a kialakult kórképek nehezen kezelhetők, a megelőzés jelentősége óriási. Kockázatifaktor-elemzések bebizonyították, hogy mindegyik kórkép multifaktoriális, a számos közös kóros tényező közül a fejlődő szervek angiogenesise az egyik legfontosabb. A koraszülés következtében számos stresszhatás miatt károsodhat az érfejlődés. A megszületés után, a méhen belüli élethez viszonyítva, a relatív hyperoxia és a csökkenő vascularis növekedési faktorok szintje érsérülést, akár vascularis apoptózist okozhat. Mindezek következtében, a folyamat későbbi fázisában, a hypoxia által indukált gének aktiválódnak, óriási mértékű és kóros neovascularisatio, krónikus szervkárosodás alakul ki. A normális angiogenesis megtartása és a reaktív neovascularisatio gátlása a koraszülöttek jobb életminőségét eredményezheti. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1498–1511.

Kulcsszavak: retinopathia prematurorum, bronchopulmonalis dysplasia, intraventricularis haemorrhagia, periventricularis leukomalacia

Chronic morbidities of premature newborns

The most important chronic morbidities of premature newborns, deeply influencing quality of life, are retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. Since the rate of premature birth has not decreased in recent years in Hungary, and treatments of these end stage disorders are extremely difficult, prevention gains tremendous significance. Effective prevention is based on detailed knowledge of the pathophysiological mechanisms of these special diseases having multifactorial nature sharing several common risk factors, and one is the pathological angiogenesis. This sensitive system is affected by several stress situations which are the consequences of prematurity leading to abnormal vascular growth. After birth, relative hyperoxia, compared to intrauterine life, and decreasing concentrations of vascular growth factors result in vascular injury, moreover, may cause vessel apoptosis. The consequence of this phenomenon is the activation of hypoxia responsible genes resulting in robust pathological neovascularization and organ damage during the later phase. Saving normal angiogenesis and inhibiting reactive neovascularization may lead to better quality of life in these premature infants. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1498–1511.

Keywords: retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular haemorrhage, periventricular leukomalacia

(Beérkezett: 2013. augusztus 6.; elfogadva: 2013. augusztus 22.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ANGPT-2 = angiopoetin-2; β -ARs = béta-adrenerg receptor; BPD = bronchopulmonalis dysplasia; CP = cerebral palsy; ELBW = (extremely low birthweight) extrém kis születési súly; GFAP = glial fibrillary acidic protein; HFOV = high frequency oscillatory ventilation; HO-1 = heme oxygenase-1; HIF-1-alpha = hypoxia-inducible factor-1-alpha; IVH = intraventricularis haemorrhagia; IGF-1 = insulin-like growth fac-

tor-1; INSURE = intubation, surfactant, extubation; nCPAP = nasal continuous positive airway pressure; NO = nitrogén-monoxid; PIGF = placental growth factor; PVL = periventricularis leukomalacia; ROP = retinopathia prematurorum; TGF- β = transforming growth factor β ; VEGF = vascular endothelial growth factor; VLBW = (very low birthweight) nagyon kis születési súly

Magyarországon az 1970-es évektől kezdődően jöttek létre az első újszülött-intenzív osztályok, amelyek mára megfelelően képzett szakszeméllyel és ellátási szintekbe szerveződő osztályokkal nemzetközi standardok alapján működnek. A neonatológiát néhány évtizedes eredményei kétséget kizáróan a hazai egészségügy sikerághozatává teszik. A magyar csecsemőhalálozás az elmúlt két évben öt ezrelék alatti értéket ért el, elsősorban a koraszülöttek túlélésének javításával (1. ábra). A csecsemőhalálozás olyan népegészségügyi mutató, amelyet nemzetközileg is az egészségügy egyik fontos kimenetének tartanak, továbbá tükrözi egy ország újszülöttjei felé való fordulását, elkötelezettségét is.

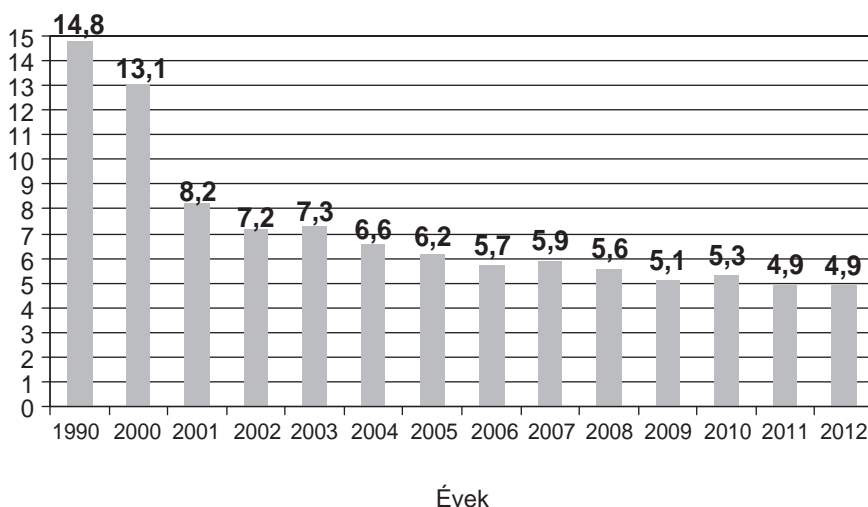
A csecsemőhalálozás kétharmadért a koraszülött-ellátás felelős, sőt az intenzív újszülöttellátók végzik a veleszületett rendellenességek gyógyítását, valamint az érett, de beteg újszülöttek postnatalis ellátását. Így a csecsemőhalálozás több mint 80%-a a neonatalis ellátás kérdése. A magyar ellátás fejlett európai színvonalára utal az a tény is, hogy az életképesség alsó határát illetően a magyar szabályok adaptálták a legfejlettebb országok törvényeit, azaz életképes az a koraszülött, aki a 24. terhességi hétre vagy utána született, a születési súlya 500 g vagy a feletti, és élveszületettnek kell tekinteni mindenképpen, aki bármilyen életjelenséget mutat, tekintet nélkül a terhességi időre és születési súlyra. Mindezen adat tükrében a magyar öt ezrelék alatti csecsemőhalálozás, ha nem is svéd szint, de európai. További, jelentős, költség-hatékony javulást eredményezhetne a magyar koraszülési gyakoriság csökkentése, ami, sajnos, az utóbbi évtizedekben alig változott, minden 10–11. magyar újszülött koraszülött, szemben a svédországi 2–3%-kal.

A neonatológia nem tudja felvállalni a koraszülési gyakoriság csökkentését; célja a koraszülöttek túlélésének biztosítása és a morbiditási mutatók javítása. A koraszülöttek későbbi életminőségét számos utóbetegség hatá-

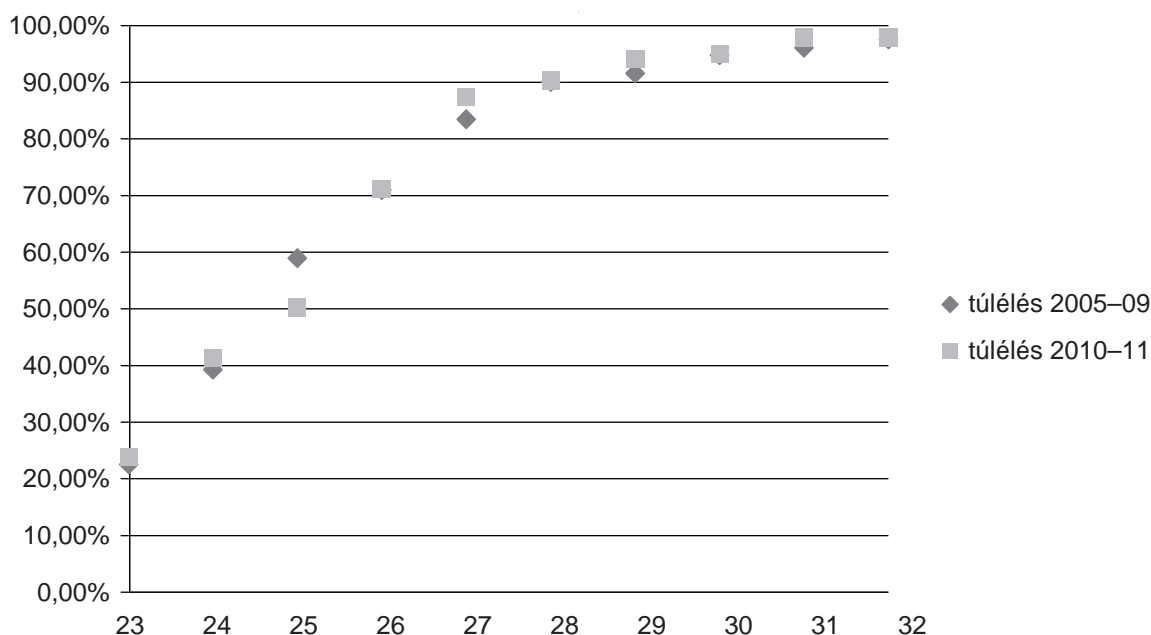
rozza meg. Ezek aránya függ attól, hogy a család a gyermekvárás terhességnek vagy gyermekáldásnak tekinti, a szülészet hogyan gondozza a magzatot, ha koraszülés várható, felkészült perinatológusok irányítják-e a megszületést, a szülés pedig neonatalis intenzív osztállyal rendelkező központban zajlik-e.

A koraszülöttek túlélési és morbiditási esélyei elsősorban gesztációs hetekben számított érettségi fokuktól, születési súlyuktól, a méhen belül elszennvedett infekcióiktól, a szteroidprofilaxistól, a köldökellátásuk módjától és időpontjától, illetve a születéskori állapotuktól függenek (2. ábra). A neonatológiai ellátásban meghatározó a megszületéskor alkalmazott kezelés szükségessége, mint például az újraélesztés, annak foka, minősége, a centrumban történő szülés, a lélegeztetési, keringéstámogatási igény, annak foka, az oxigénigény, az anyagcsere állapota, a szülési sérülések és a veleszületett rendellenességek előfordulása. Szoros a kapcsolat a túlélés javuló esélye és a késői életkor életminőségét meghatározó morbiditási tényezők gyakorisága és súlyossága között. Azokban a központokban, ahol az igen éretlen koraszülöttek halálozása alacsony, az utóbetegségek is ritkábbak és enyhébbek. Hazánkban a koraszülöttek évenkénti száma közelíti a tízezret, azonban a halálozás és az utóbetegségek a 32. terhességi hét előtt és az 1500 g-nál kisebb súllyal születetteket veszélyeztetik elsősorban. Ennek a populációnak javuló ellátása kihat az érettebb koraszülöttekre is. Nem öncélú az a törekvés, hogy minél éretlenebb és kisebb súlyú koraszülöttek számára nyújtsunk esélyt, mert azzal érettebb társaik esélyei is javulnak. Meg kell állapítani, hogy a 24. terhességi héten világra jött gyermekek életben tartása ma még a fejlett országokban is nagy kihívás, és ezen extrém kis súlyú koraszülötteknek hazánkban is jó esélyeik vannak az életben maradásra. A mai magyar és nemzetközi neonatológiai tudomány célja az utóbetegségek pato-

Csecsemőhalálozás
(ezrelék)



1. ábra | Magyarország csecsemőhalálozása 1990-től napjainkig. Az adatok forrása a Központi Statisztikai Hivatal



2. ábra | A magyarországi neonatalis intenzív ellátó rendszer koraszülöttjeinek túlélése az érettségi hetek függvényében, két időperiódusban, 2005–2009 és 2010–2011 között. Az adatok forrása a neonatalis intenzív centrumok adatbázisa

1. táblázat | Az érettség mint kockázati tényező hatása a Magyarországon született koraszülöttek retinopathiájának és intraventricularis agyvérzésének incidenciájára. Az adatok forrása a neonatalis intenzív centrumok adatbázisa

	Terhességi hetek		
	24–28	29–32	Összesen (24–32)
Retinopathia prematurorum, III–V. stádium	15%	1,7%	5,9%
Intraventricularis haemorrhagia, III–IV. stádium	22,8%	2,7%	9,2%

mechanizmusának kutatása, hiszen annak megismerése visszahat a szülészeti, a neonatológiai gyakorlatra, s biztosíthatja a jó életminőséggel járó, krónikus betegségmentes túlélést.

A koraszülöttek krónikus utóbetegségei közül fontosságuk miatt a neonatológia a következő kórképekre koncentrálna: retinopathia prematurorum (ROP), bronchopulmonalis dysplasia (BPD) és az idegrendszeri károsodáshoz vezető intraventricularis haemorrhagia (IVH), valamint periventricularis leukomalacia (PVL). Az 1000 g születési súly alattiakat extrém kis súlyú (extremely low birthweight – ELBW), az 1000–1500 g közöttieket nagyon kis súlyú (very low birthweight – VLBW) újszülötteknek nevezzük. A legnagyobb nemzetközi, koraszülött-betegségekkel foglalkozó adatbázis, a Vermont Oxford Network Database adatai alapján VLBW-újszülöttekben az összes stádiumú ROP-ot tekintve a betegség incidenciája 33%, míg az 500 g és 24. terhességi hét alattiakban ez az érték 85%, és ebből a súlyos stádiumú ROP 40% [1]. Ezek alapján a legfontosabb rizikófaktornak az éretlenség fokát kell tekinteni. Ez olvasható ki a magyar neonatológiai rendszer adatbázisából is, az érettség csökkenti az utóbetegségek incidenciáját (1. táblázat). Az egyik legnagyobb magyar neonatalis intenzív központ példája alapján igazolható, hogy a ma-

gyar adatok a nemzetközi eredményekkel összevetethetők (2. táblázat). A következő fejezetekben ezen főbb utóbetegségekkel foglalkozunk, a jelen helyzettel, a jövőt befolyásoló új tudományos eredményekkel.

Retinopathia prematurorum (ROP)

A koraszülöttek retinájának érrendszere fejletlen, mivel a retinalis erek a papilla területéről fejlődnek a periféria, az avascularis régió irányába [2]. Minél éretlenebb a koraszülött, annál nagyobb az avascularis zóna, csupán a papilla környezetében láthatók erek, a szemfenék úgynevezett I-es, legbelső zónájában. A szem fejlődése szempontjából a korai megszületés számos kockázati tényezőt hordoz: megszakítja az anya-magzat szoros kapcsolatot, sem optimális táplálék, sem hormonok, növekedési faktorok nem érkezik többé az anya felől, sőt a méhen belüli, a szem ereinek fejlődése szempontjából optimális, de a felnőttek értékeihez viszonyítva alacsony véroxigén-koncentrációjú környezetből a koraszülött a 21%-os oxigénkoncentrációjú külvilágba kerül. Ez számára hyperoxia. Méhen belül a magzatban 30–50 Hgmm-es artériásvér-oxigéntenzió mellett zajlik a programozott vasculogenesis, amelyet az idő előtti megszületés drámaian megzavar, a levegő 21%-os oxigénkoncentrációja

2. táblázat | A Debreceni Neonatalis Intenzív Központ 2012. évi eredményei a Vermont Oxford Network centrumainak 2011. évi adatbázisa tükrében, az 1500 g születési súly alatt születettek esetében

	Vermont Oxford Network	Debrecen
29. terhességi hét alattiak aránya	66,3%	59,5%
30. terhességi hét felettiak aránya	33,7%	40,5%
Antenatalis szteroidprofilaxis aránya	81%	84%
Szülőszobában kezdett nCPAP-kezelés aránya	30%	41%
Központban kezelték túlélési aránya	88%	97%
Túlélési arány krónikus morbiditás nélkül	56%	71%
Retinopathia prematurorum, III. stádium	6%	9%
Retinopathia prematurorum, IV–V. stádium	1,2%	1,5%
Bronchopulmonalis dysplasia, súlyos stádium	22%	12%
Intraventricularis vérzés, IV. stádium	5%	8%
Periventricularis leukomalacia	3%	3%

3. táblázat | A retinopathia prematurorum patofiziológia szerinti fázisai

A) Intrauterin fázis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normális vascularis endotheliumnövekedési faktorszint 2. Normális insulin-like growth factor-1 koncentráció 3. Érettségnek megfelelő 30–50 Hgmm oxigéntensio 4. Placentán át történő normális nutritio, metabolizmus 5. Normális angiogenesis
B) Postnatalis (korai) 1. fázis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alacsony retinalis vascularis endotheliumnövekedési faktorszint 2. Alacsony insulin-like growth factor-1 koncentráció 3. Alacsony eritropoetinkoncentráció 4. Csökkent nutritio 5. Angiogenesis lelassulása, apoptózis
C) Postnatalis (késői) 2. fázis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Megnövekedett retinametabolizmus 2. Retinaszövet hypoxiája 3. Magas retinalis vascularis endotheliumnövekedési faktorszint 4. Magas insulin-like growth factor-1 koncentráció 5. Magas eritropoetinkoncentráció 6. Patológias neovascularisatio

85–98 Hgmm-es parciális oxigénnyomást okoz [3]. A hyperoxia, a növekedési faktorok csökkenése a fejlődő retinaerekre káros, megáll a növekedésük, sőt apoptózisba mennek át [4, 5, 6]. Ez a ROP első fázisa közvetlenül a megszületés után következik be (3. táblázat).

A méhen kívüli élet minden szerv részéről fokozott anyagcserét igényel, így a koraszülöttek retinájának is növekszik a metabolikus aktivitása. Részben a kiterjedt avascularis terület, valamint az érfejlődés hirtelen bekövetkező megtorpanása a retina következményes hypoxiájához vezet, és néhány nap, illetve egy-két hét alatt az oxigénhiány növekedési faktorokat indukál, a leállt érképződés kóros érburjánzásba megy át, patológias neovascularisatio váltja fel a normális angiogenesis folyamatát. Ez a ROP második fázisa.

Az oxigén mint a ROP egyik rizikófaktora

Az oxigén-anyagcsere fontosságára utal a ROP története. A múlt század első felében zárt térben azért adtak a koraszülötteknek oxigént, hogy túlélésük javuljon. Az be is következett, azonban ezzel együtt egy új betegség is megjelent, a vaksághoz vezető ROP. Ezt felismerve csökkentették az oxigénkezelés mértékét, ami a betegség gyakoriságának csökkenéséhez vezetett, azonban nőtt a halálozás. Ez a közel egy évszázados megfigyelési ismeret az oxigént a ROP elsődleges rizikófaktorává tette.

Az intenzív neonatológiai ellátás a szervezet oxigéntartalmának monitorozását elsődleges feladatának tekintti, az ezen a téren elért felfedezések ma már a gyó-

gyítás minden területén széles körben elterjedtek. A neonatológia szülte a vérgáz-analizátorokat, a pulzoximétereket, a transcutan pO_2 -, pCO_2 -monitorokat, mindezeket azért, hogy megtaláljuk azt az optimális vér-oxigén-koncentrációt, amely mellett optimális a túlélés és legalacsonyabb a ROP incidenciája. Számos prospektív, randomizált nemzetközi tanulmány és metaanalízis után sem ismerjük az optimális értéket. A SUPPORT tanulmány 24–27. terhességi hétre született koraszülöttek [7] első élethetén oxigenizációjára koncentrált, azaz a ROP 1. fázisára. Két csoportot képeztek, a magasabb és az alacsonyabb pO_2 -csoportot. A halálozás az alacsonyabb oxigenizációs célt kitűző csoportban enyhén nagyobb volt (20%), mint a magasabb oxigén-koncentrációt megengedő csoportban (16%), azonban a súlyos stádiumú ROP számaránya az alacsonyabban oxigenizáltakban kisebb volt (9%), mint a nagyobb oxigénmennyiséget megengedő csoportban (18%). Ez azt jelenti, hogy az alacsonyabb pO_2 megfelezte a súlyos stádiumú ROP-ban szenvedő gyermekek számarányát. A megfigyelés megerősíti azt a feltételezést, hogy a szervezet és ezáltal a retina közvetlenül megszületés utáni alacsonyabb oxigéntartalma, ha közelebb áll a méhen belüli értékekhez, csökkentheti a normális angiogenesis leállítását.

A ROP 2. stádiumában a kóros neovascularisatio nem szolgálja a hypoxiás retina anyagcseréjének helyreállítását, sőt extrém fokú érproliferációkor az üvegtest felé beemelkedik a sáncot képző érburjánzás, az erek lefutása egyenetlen, a kaliberük ingadozik, faluk fragilis, a szemfenék bevérzik, majd fibrosis, retinaleválás, vakság lép fel. Felvetődött, hogy a 2. stádiumban egy magasabb oxigénkoncentráció gátolhatja a vazóaktív növekedési faktorok képződését, és ez kevésbé agresszív neovascularisatiót eredményezhet. Sem a STOP-ROP, sem a BOOST tanulmányok nem igazolták az elméletet, azaz a 2. fázis megengedőbben magasabb oxigénnyomása nem csökkentette az érproliferáció progresszióját, sőt egy másik komplikációt, a BPD-t súlyosbította [8]. Az eredmények inkonzuzívák, ugyanis egy metaanalízis szerint a súlyos ROP progressziója csökkent, ha az első fázisban a pulzoximetriával mért oxigenizáció alacsony (70–96%), a 2. fázisban pedig magasabb (94–99%) [9]. Ma úgy tűnik, az oxigén komoly rizikófaktor, s a ROP szempontjából az első fázisban mindent meg kell tenni a magas oxigénszaturáció elkerülése érdekében.

A szénhidrát-anyagcsere mint rizikófaktor

A koraszülöttek táplálásában a parenteralis glükóz bevitelének fontos szerepe van. A tolerancia maximális kihasználása a kalóriabevitel miatt kritikus. Abban az esetben, amikor ez az erőfeszítés hyperglykaemiát okoz, megnő a ROP gyakorisága [10]. Ennek magyarázata még nem egyértelmű, paralelizmust keresnek a felnőttkori diabetes mellitus okozta retinopathia és a ROP

patomechanizmusa között, azaz mindkettő microangiopathián nyugszik, a megnövekedett növekedési faktorok eredménye a kóros neovascularisatio, amelyet a retina hypoxiája indukál. Ebben a folyamatban felvetik az inzulin oki szerepét is. Ugyanakkor érdekes adat az IGF-1 protektív szerepének hangsúlyozása [2, 11]. A VEGF és az IGF-1 a normális angiogenesis obligát növekedési faktorai. Úgy tűnik, a retina astrocyta-glia sejtjei felelősek a VEGF termeléséért, amely, ha méhen belül egyenetlen, a fejlődő retinalis erek csúcán elhelyezkedő tip-sejtek filapodiájuk által vezetve a magasabb VEGF-régió felé mozognak, maguk mögött osztódásra bírva a formálódó kapillárisok endothelium-sejtjeit. Hirtelen oxigéntenzió-emelkedéskor, például a koraszülött megszületésekor vagy magas oxigénszaturáció bekövetkezésekor, az astrocyták prolilhidroxiláz enzime a HIF-1-alfa proteint hidroxilálja, ami kötődik a Hoppel–Lindau-proteinhez, ubiquitinizációja következik be, celluláris koncentrációja csökken, és megszűnik nukleáris induktív hatása. Következmény a VEGF transzkripciójának csökkenése, a normális retinalis angiogenesis leáll, sőt apoptózis következik be. Ha többletoxigén nélküli újraillesztéssel az első napok szigorú oxigénmonitorozásával sikerülne megőrizni a retina VEGF-termelődést, az önmagában előnyös lenne, de nem elegendő. A normális angiogenesishez IGF-1-alfa-hatásra is szükség van. Az adatok azt mutatják, hogy a koraszülöttek IGF-1-alfa-szintje alacsonyabb, mint érett társaiké [2]. Ha mindez gátolt VEGF-szintézissel társul, a ROP első fázisának legrosszabb állapota következhet be, a retina hypoxiássá fog válni, várható az agresszív neovascularisatio a későbbi 2. fázisban. A kifejezetten alacsony IGF-1-alfára utal a koraszülöttek méhen belüli retardációja, megszületést követő súlygyarapodási elmaradása, fejkörfogatuk növekedésének lassú volta [12, 13]. Ezen újabb rizikóhelyzet megoldására vetődött fel az optimális táplálás mellett a korai életkorban elindított IGF-1-alfa szubsztitúciója [2, 14].

A szénhidrát-anyagcsere, az inzulin, a táplálás és a növekedési faktorok ideális helyzetének beállításához további tanulmányok végzése szükséges.

A VEGF mint a ROP rizikófaktor és terápiás célpont

Az egészséges magzat VEGF-szintjeit normálalappértékeknek kell tekinteni. Korábban utaltunk rá, hogy a koraszülés lokális VEGF-csökkenés révén az angiogenesis leállításához vezet (ROP 1-es fázis). A 2. ROP-fázis magas VEGF-koncentrációját nem tekinthetjük kompenzációs hatásnak, hanem a szöveti hypoxiára adott válasznak, ami, sajnos, kóros retinalis neovascularisatiót okoz. A VEGF ezért mind a korai koraszülöttkorban, mind pedig néhány hetes korban fontos patológiai tényező. Diabetes mellitusban, maculadegenerációban az anti-VEGF-kezelés azért indokolt, mert ezekben a kór-képekben is retinalis hypoxia van, magas lokális VEGF-

szintézis, kóros neovascularisatio. Anti-VEGF gyógyszerek birtokában adódott a lehetőség, hogy a ROP 2. fázisában, a rapidan progrediáló neovascularisatiót gyógyszeresen gátolják [14]. Intravitrealis VEGF-antitest-, bevacizumabkezelés valóban hatékony volt a progresszió megállításában, elsősorban az igen éretlen koraszülöttek retinájának I-es zónájában.

A ROP egyéb kockázati faktora

Számos megfigyelési vizsgálat felvetette a koraszülöttek transzfúziójának szerepét – a szöveti oxigenizáció gyors változása okán – a ROP kialakulásában. A hatást annyira jelentősnek gondolták, hogy mindenki igyekezett a transzfúziók számát csökkenteni. Azonban még ma sem tudjuk a transzfúzió kóros szerepét. Ismert, hogy a hypoxia indukálta faktor-1-alfát (HIF-1-alfa) hidroxiláló prolinhidroxiláz enzim vasat tartalmaz, aktivitását az intracelluláris vas koncentrációja befolyásolja. Ezért ma már felvetik, hogy a ROP 2. fázisában a magasabb vas-koncentráció megengedhető, a transzfúziókkal azonban változatlanul nagyon óvatosan kell bánni. A 2. fázisban a magasabb vas talán lokálisan alacsonyabb VEGF-koncentrációt eredményezhet, ami a kóros neovascularisatiót fékezheti. Mindezek alapján további kutatás szükséges, vajon a koraszülött vasanyagcsereje hogyan hat a ROP patomechanizmusára.

A koraszülöttek anaemiájának kezelése magában foglalja az eritropoetinsubsztitúciót. A koraszülöttek veséje még nem érzékeny oly mértékben a hypoxiára, hogy renalis eritropoetinindukcióval válaszolna. A koraszülöttek életük elején hepaticus forrásra támaszkodnak. Maga az eritropoetin is egy hypoxia indukálta növekedési faktor, szerepe van az angiogenesisben [1]. Még nem ismert pontosan, de a VEGF analógiájára, az eritropoetin szabályozása a koraszülött életkorával változhat, talán más a ROP 1. fázisában, mint a másodikban, és az is elképzelhető, hogy korai subsztitúciója előnyös lehet. Késői, második fázisban történt subsztitúció esetében a koraszülött szervezete jó válaszkészség esetében vas-hiányossá válhat, ami az amúgy is magas VEGF-szintet tovább növelheti, és a subsztituált eritropoetinnel együtt a neovascularisatio progresszióját okozhatná. Még nincs elég adat abban a tekintetben, hogy ROP esetében az eritropoetinkezelés mellett vagy ellen határozottan állást lehessen foglalni.

Jelentős kérdés a neonatológiában a méhen belüli és a megszületés utáni infekciók kapcsolata a ROP patológiájával. A gombafertőzés káros hatása igazolt, hasonlóképpen a késői bakteriális infekcióké is. Az intrauterin infekció szisztémás inflammációs reakciót előidézve reaktív oxigéngyököket generálhat, amely megszületés után a koraszülött relatív hyperoxiájával nehéz helyzetbe hozhatja a retina angiogenesisét.

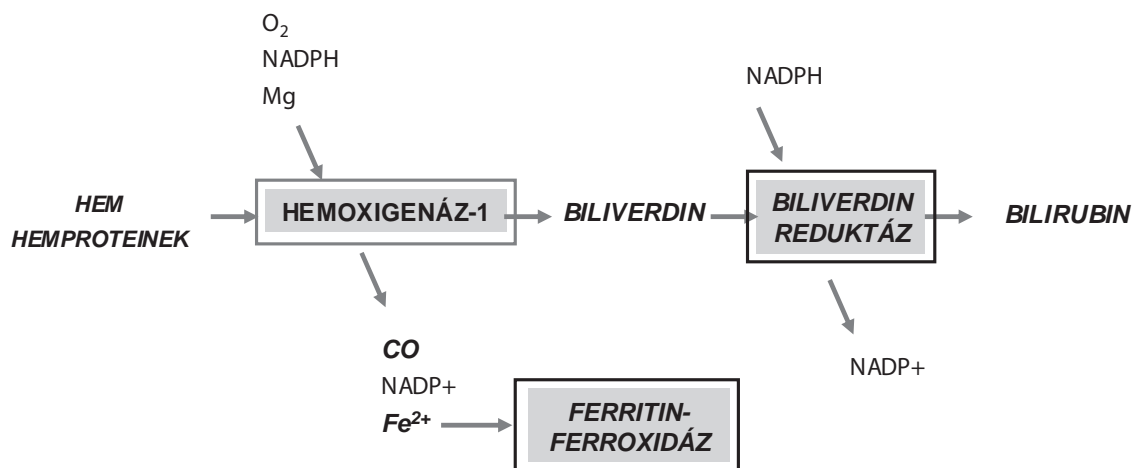
ROP esetében is felvetődik a genetikai faktorok hajlamosító szerepe, az egyéni érzékenység mögötti genetikai adottság. Vizsgálják a nitrogén-monoxid- (NO-) anyag-

cserét, az adenzint, az apelint, a béta-adrenerg receptorokat (β -ARs), a placentáris növekedési faktort (PIGF) [1, 15]. A β -AR-ek a vascularis endotheliumsejtekben expresszálódnak, hypoxiában fokozott mértékben, az erek kontrahálódnak, és a mélyülő hypoxia további VEGF-szintézist indukál. Habár a VEGF-hatás a ROP első fázisában előnyös lenne, ettől fontosabb a vasoconstrictio megelőzése, azaz béta-blokkolók pozitív hatással bírnának. Az adrenerg típusú érösszehúzó G-protein-receptor-kináz-5-aktivitáson keresztül történik, ezért a kináz funkcióvesztésével járó génpolimorfizmus az erek nyitva maradásához, a későbbi neovascularisatio megelőzéséhez vezet, a ROP szempontjából véd. A rendszer gátlása a szem védelmét eredményezheti, terápiás szempontból a β -blokkolókkal történő inhibíció talán hatékony lehetőség. Azok a génpolimorfizmusok, amelyek a NO alacsony szintézisét okozzák, a ROP szempontjából károsak, talán a ROP első fázisában vascularis obliteratiót okozva. Következésképpen lehet a még agresszívebb későbbi neovascularisatio a ROP 2. fázisában. A NO esetében is nagyon fontos megjegyezni, hogy ugyanaz a molekula a ROP két fázisában eltérően viselkedhet. A NO a retina keringését segítve előnyös az első fázisban, ugyanakkor már a másodikban káros, talán maga is hozzájárul a VEGF által vezényelt kóros neovascularisatiohoz.

A szénhidrát-anyagcsere ROP-ra gyakorolt feltételezett hatásain kívül a telítetlen zsírsavaknak is szerepük lehet. Állatkísérleti ROP-modellek bizonyítják, hogy az optimális esszenciális telítetlenzsírsav-ellátás a ROP incidenciáját akár 50%-kal csökkenti, ami klinikai vizsgálatok elvégzésére ösztönöz [1].

A ROP klinikai stádiumai

A ROP súlyossági stádiumainak alapja a 2. fázisban felépülő kóros neovascularisatio mértéke. Egyes stádiumú és a legenyhébb fokú a betegség, amikor a retina vitrealis felszínén a vascularis és az avascularis terület határán vékony demarkációs vonal húzódik, szövettanilag benne neovascularis érkezdemények láthatók, magas VEGF-szinttel. A kettes stádiumban a vonal vastagszik, úgynevezett „ridge” képződik. Harmadik stádiumban a neovascularisatio mellett fibrosis is megjelenik, a határvonal oly mértékben vastag, hogy beemelkedik az üvegtestbe. Negyedik stádiumban a fibrosis előrehaladtával a retina zsugorodik, emiatt részleges retinaleválás alakul ki, amely, ha érinti az éles látás helyét, vakságot okoz. Az ötödik stádiumban a retinaleválás teljes, a szemlencse mögött a levált retina hegesedik, szürke színt ad a pupilla területében, ezért nevezték korábban a ROP-ot retrolentális fibroplasiának. Az egyes és kettes stádium spon-tán regrediálhat, a határvonalat az erek átlépi, és a teljes retinafelszín normális ereződése végbemeget. Sajnos, abban az esetben, amikor a harmadik stádiumban az erek lefutása nem szabályos, kaliberük változó, dilatáltak, akár rupturálhatnak is, a jelenséget pluszbetegségnek tartják, ilyenkor a spontán regresszió nem következik be, a folya-



3. ábra | A hemoxigenáz-ferritin rendszer, amely a toxikus hemet katabolizálja, a vasat biztonságosan tárolja, antioxidáns bilirubint szintetizál és antiinflammatorikus szén-monoxidot képez

mat sebessége felgyorsulhat, és igen hamar látásvesztés lesz a következmény. Ez az agresszív ROP az ELBW-koraszülöttek I. zónájában folyó, korai retinabetegségét jellemzi, felismerése esetében azonnali kezelést igényel. Az időben felismerés szűréssel történik, minden 32. terhességi hét előtt és 1500 g születési súly alatt világra jött újszülöttet szűrni kell, sőt az érettebb koraszülötteket is, amennyiben oxigénterápiában részesültek [16]. A szűrés a negyedik élethéten indul, bár számos rizikófaktor együttese esetében akár korábban is. A szűrés célja, hogy idejekorán felismerésre kerüljön az agresszív ROP, és a kezeléssel megmenthető legyen a látás.

A ROP kezelése

Napjainkban az egyetlen hatékony kezelés a transzpupillaris lézerterápia, amelynek során az avascularis retina-területet ablálják. Korábban transcornealis fagyasztással roncsolták az avascularis terület VEGF-et ontó retinalis belső sejtrétegeit, sok késői utóhatással ugyan, jelentős arányban hatékonyan le tudták állítani a ROP progresszióját. Vannak közlések arra nézve, hogy négyes stádiumban, ahol sajnos a parciális retinaleválás része az agresszív ROP-nak, szemlencsét megtartó vitrectomia látásmentő beavatkozás lehet. Az anti-VEGF-kezelés hatékonyságának alátámasztása további kutatást igényel [17]. Egyéb potenciális terápiás lehetőségek közül a ROP I. fázisában alkalmazott IGF-1-IGFBP3 komplex (inzulinszerű növekedési faktor – inzulinszerű növekedési faktor kötő fehérje komplex 3) szubsztitúció már svéd kutatók által indított klinikai II. fázisú vizsgálati szakaszban van [14]. Az oxigénnek és szabad gyökeinek szerepe a patofiziológia során felvetődik, az antioxidánsok hatékonyságát is tanulmányozták. Randomizált, prospektív vizsgálatot d-penicillammal, egy rézkeláló, SH-donorral rendelkező gyógyszerrel magyar kutatócsoport végzett, akiknek biztató eredményeit amerikai kutatók is megismételték [18, 19, 20, 21]. Az E-vitamin,

a szuperoxid dizmutáz enzim kezelés a ROP vonatkozásában napirenden van. Napjaink sztárgyógyszere a tirozinkináz-inhibitorok családja, amelyek elméletileg számításba jöhetnek a kóros neovascularisatio leállítására, azonban mindenki nagyon óvatos, hiszen a ROP egy igen intenzív minőségi és mennyiségi fejlődési szakaszban lévő koraszülött szervezetére jelentős mellékhatást gyakorolhatna. Ezért ez a kutatás még az állatkísérleti szakaszba sem jutott.

Vannak újabb patofiziológiai kutatásokból kinövő, potenciális, prevenció és terápiás lehetőségek, amelyek ígéretesek lehetnek, például a vascularis endotheliumot védő hemoxigenáz-ferritin rendszer indukciója (3. ábra). Az erek oxigéntoxicitása terén végzett tudományos munkánk eredeti leírásai nem csupán a vascularis endotheliumra vonatkoznak, hanem igazak vesére, tüdőre, szívizomra, érlemeszesedéses szövetre és tumorokra is. Az irodalomban bevezettük a hemtoxicitás fogalmát, ahol a hem és annak szabadabbá váló vasa a biológia egyik legaktívabb sejt- és szövetkárosodást előidéző ágense, mivel a redoxaktív vasa reaktív szabadgyök-toxicitást katalizál [22, 23, 24]. Leírtuk azt is, hogy a sejtek a reaktív oxigéngyökökkel szemben egy indukálható, endogén védelmi mechanizmussal rendelkeznek, ez a transzkripció szinten regulálható hemoxigenáz-1 enzim (HO-1) és a poszttranszkripció szinten szabályozott ferritinrendszer [25, 26, 27, 28, 29]. A rendszer bilirubin mediálta antioxidáns potenciálján túl befolyással bír a sejtek, szövetek differenciálódására a ferritinnek a vasanyagcserére gyakorolt hatása által, sőt a korábban melléktermékként számon tartott szén-monoxidnak is van szabályzó funkciója, antitrombotikus, antiapoptotikus és antiinflammációs sajátosságú [30, 31].

Amit jelenleg a ROP-terápián terén evidenciaként kell fogadnunk, a ROP első fázisban a koraszülött oxigénkoncentrációjának olyan alacsony szinten való tartása, amely még a halálózást nem növeli, és az agyi hypoxia esélyével nem fenyeget [32, 33, 34, 35, 36].

4. táblázat | A bronchopulmonalis dysplasia patofiziológiájának néhány komponense

A) A tüdő oxigenizációs-ventilációs zavara	1. Hyperinflatio
	2. Atelectasia
	3. Hypoxia
	4. Hypercarbia
B) A tüdő vascularis zavarai	1. A vascularisatio csökkenése vagy leállása
	2. Vascularis remodeling
	3. Pulmonalis arteria- és bronchus-hiperreaktivitás
	4. Pulmonalis hypertensio
C) Szív érintettség	1. Jobbszívfél-elégtelenség
	2. Bal kamrai kontraktilitás gyengülése
	3. Nyitott ductus arteriosus

Számos rizikófaktor van azonban még az oxigén mellett, és a gyakorlat arra mutat, hogy a legszigorúbb kontroll ellenére is kialakul a ROP. A második következtetés a szűrés fontosságának kérdése, azért, hogy a lézerkezelés optimális időpontban és módon megtörténhessen.

Bronchopulmonalis dysplasia (BPD)

A BPD-t az 1960-as években lélegeztetett koraszülöttek krónikus utóbetegségeként írta le *Northway*. Ma a BPD jelentős arányban csak a nagyon éretlen koraszülöttek tüdőbetegsége. A northway-i időkben kezelt érettebb koraszülöttekben ma már alig alakul ki tüdőkárosodás, ami a respirációs terápiás eljárások fejlődésének köszönhető. A northway-i BPD patomechanizmusa elsősorban a mechanikai lélegeztetés következtében kialakuló tüdőszélesedésen alapul, ma az ELBW-újszülöttek BPD-jének lényege a tüdő fejlődésének megakadása, és csupán másodlagos a mechanikai sérülés (4. táblázat). A koraszülöttek életminősége szempontjából az új BPD-klasszifikáció legsúlyosabb, azaz harmadik stádiumának van meghatározó szerepe [37]. Definíció szerint a koraszülött legalább 28 napon keresztül igényelt oxigénterápiát, és életének a 36. terhességi hetében arra változatlanul szüksége volt, és a terápiás oxigén dózisa a 30%-os oxigén vagy a feletti. Ez a meghatározás egyben funkcionális állapotra is utal, hiszen a koraszülött jelentős mennyiségű oxigénkezelésre szorul. Valószínűleg a tüdő kapacitása nem tart lépést a szomatikus fejlődés igényével, a tüdőfejlődés elmarad attól a foktól, ami BPD hiányában létrejött volna.

A ma már életben tartható ELBW-koraszülöttek születéskori tüdőfejlődése a canalicularis-saccularis fázisban van. Az éretlen tüdő támasztószöveve fejletlen, nem vagy alig termelődik surfactans, kicsi a tüdő rugalmassága, az antioxidáns enzimek nincsenek felkészülve még a 21% oxigéntartalmú levegő oxigénhatására sem, a tüdőfolyadék eltávolítása alig működik. Ennek az éretlen szervnek

kell ellátnia a gázcserét, be kell fogadnia a teljes vérkeringés 50%-át, a ventilációnak és perfúciónak biztosítania kell a szervezet igényeit, amely csak intenzív újszülöttellátás támogatásával lehet eredményes.

A BPD multifaktoriális betegség, tényezői az éretlenség, a mechanikai lélegeztetés, az oxigénkezelés, a transfúzió, prae- és postnatalis infekciók, a fiú neműség, genetikai faktorok, jelentős részben mindazok, amelyeket a ROP esetében tárgyaltunk.

A respirációs kezelés mint a BPD egyik rizikófaktor

A respirációs kezelés mechanikai hatása a tüdő szöveten nyomot hagy [38]. Önmagában a tüdő szövetének feszülése inflammációs folyamatot indít el. A nagy légzési térfogattal (tidal volume – Ti) végzett lélegeztetés a tüdő túlfeszítését eredményezheti, amelyet volumen-traumának nevezünk. Az alacsony kilégzési végnomás a tüdő alveolusainak kollapszusát okozza, amelynek be-légzési fázisban történő megnyitási kísérlete az atelectasiás terület sérülése miatt a tüdőt instabillá teszi, a jelenség az atelectotrauma. A mechanikus lélegeztetés két ventilációs stratégiai módon végezhető, az egyik a nyomásvezérelt mód, a másik a térfogatvezérelt. Ennek kombinációja a nyomásvezérelt és térfogatgarantált. A cél a tüdő térfogatainak stabilizálása, a legkisebb térfogattal, a legkisebb nyomások mellett biztosítsuk az optimális gázcserét, ügyeljünk a tüdőszövet épségére. Tanulmányok a volumengarancia módszerének előnyét bizonyították. A tüdőprotektív lélegeztetési mód alapjait *Keszler* dolgozta ki, megállapította, hogyha a tüdőt sikerül egyenletesen és teljesen kinyitni, az alveolusokat megnyitni, akkor a ventilációhoz alacsony nyomások és térfogatok szükségesek. Ez az elv a klasszikus gépi lélegeztetéssel is kivitelezhető, azonban legteljesebben a nagyfrekvenciás, oszcillációs ventilációval (HFOV) hajtható végre. Ma HFOV-t leginkább úgynevezett „rescue” kezelésként alkalmazunk, amikor nem tudjuk egyenletesen megnyitni a tüdőt, például extrém éretlenségben, légmell veszélykor vagy már annak fennállásakor, túlságosan nedves vagy gyulladt tüdőnél, vérzéskor. A HFOV alkalmazásakor emelkedő légúti átlagnomással megnyitjuk az alveolusokat, majd a nyomást addig csökkentjük, ameddig a tüdő nyitva marad, és erre az átlagnomásra percenként 480–900 frekvenciával alacsony térfogatú és nyomású volumenoscillációt helyezünk, aktív kilégzéssel.

Napjaink lélegeztetési technikái egyre bővülnek, ugyanakkor reneszánszát éli az orron keresztül, folyamatosan pozitív légúti nyomást biztosító lélegeztetési mód, az nCPAP [39]. Ebben az esetben a koraszülött nincs intubálva, egy orreszköz zárt rendszert biztosít a légzés minden fázisában, és spontán légzés mellett stabil pozitív légúti nyomás tartható fent vele, 3–7 vízcm szinten. Amennyiben súlyos surfactanshiány van a légzési elégtelenség hátterében, a surfactans szubsztituálható,

akár intubálással, akár a nélkül, és a koraszülött a szubsztitúció után extubálásra kerül, indul az nCPAP. Ez a kezelési mód az INSURE, intubáció, surfactans, extubáció és nCPAP. Ezzel az eljárással metaanalízissel igazoltan csökkenthető a tartós mechanikus gépi lélegeztetés igénybevétele és a BPD incidenciája. Sajnos az ELBW-koraszülöttekben az INSURE-elv csupán az esetek harmadában vihető végig, kétharmaduk mechanikus lélegeztetésre szorul. Mégis, az INSURE alkalmazása az egyharmad ELBW-koraszülöttek mellett kifejti áldásos hatását az érettebb, de légzési elégtelenségben szenvedőkben is.

Az oxigén mint BPD-kockázati faktor

A legkifinomultabb lélegeztetési technikával sem lehetett a BPD-t eliminálni. A fokozott oxigénigény – mint a ROP esetében is – hasonló sejtkárosító hatást fejt ki a tüdőben is [40, 41, 42]. Fő különbség azonban, hogy a tüdőnek kell biztosítani az extrauterin élet megnövekedett anyacseréje számára az oxigént. Erre a tüdőszövet a fejlődés korai fázisában (23–28. terhességi hét) nem készült fel. Normális tüdőfejlődés a méhen belüli átlagos 50 Hgmm-es oxigéntenzió mellett biztosított. Már a levegő 21%-os oxigénkoncentrációja is hyperoxia a fejlődő tüdő számára, nem is beszélve arról, ha a szervezet ennek kétszeresét, háromszorosát igényli. Törvényszerű a tüdő fejlődésének leállása. A kérdés csupán annak mértéke, illetve, hogy van-e korrekciós képessége a tüdőnek. Erre a kérdésre van pozitív válasz, hiszen számos ELBW-újszülött tüdeje sikeresen alkalmazkodik a relatív hyperoxiához, fejlődésre képes. A tudománynak ezt az adaptációs készséget meg kell ismernie, és minden gyermek számára terápiás lehetőségként majdan nyújtania kell.

A tüdő szövetére is igaz, ami a retinára, azaz mind méhen belül, mind megszületés után a szomatikusan jól fejlődő koraszülött BPD-jének súlyossága enyhébb, vagy az utóbetegség incidenciája alacsonyabb. Ez a megfigyelés az angiogenezist szabályzó növekedési faktorok jó állapotára utal. Ezért a legalacsonyabb oxigénterápiát kell használni, a ventilációs barotraumatát a permisszív hypercapnia alkalmazásával minimálisra javasolt szorítani [43].

Az oxigénigény csökkenthető azzal is, ha a koraszülött respirációs aktivitását élénkítjük, amelynek az a haszna is megvan, hogy marad a gyermek az nCPAP respirációs kezelés szintjén, elkerülhető a mechanikus lélegeztetés. A koffein, adozinreceptor-antagonizmusán túl, VLBW-koraszülöttekben csökkenti a BPD gyakoriságát.

A BPD egyéb kockázati faktorai

BPD esetében alacsonyabb az A-vitamin-koncentráció, ezért intervenciós tanulmány keretében ELBW-koraszülöttek szubsztitúcióban részesültek, és a Cochrane-

elemzés a BPD incidenciájának csökkenését támasztotta alá. Az antenatalis kortikoszteroidprevenció csökkenti a koraszülöttek halálozását, a surfactanthiányos respirációs distressz (RDS) betegség súlyosságát és az intraventricularis vérzést (IVH). Vizsgálatok arra utalnak, hogy a köldökzsinór szteroidkoncentrációja hatást gyakorol az utóbetegségek súlyosságára. Felvetődik a kérdés, vajon a koraszülött szisztémás inflammációs reakciója az alacsonyabb, veleszületett szteroidkoncentrációval kapcsolatban van-e, és ezáltal a mellékvese állapota független rizikófaktorként szerepel-e a BPD esetében. Megszületés után alkalmazott szteroidkezelés két időperiódusban került elemzésre. A korai, az élet első hetében történt alkalmazás során csökkent ugyan a BPD-gyakoriság, azonban a mellékhatások, úgymint gastrointestinalis perforáció, vérzés, fekélyek, az infekció és a központi idegrendszeri bénulások gyarapodása kontraindikálták további alkalmazását. A késői postnatalis alkalmazás indikációja nagyon szigorú, hiszen az idegrendszer fejlődése lassulhat, az osteopenia fokozódhat, csupán akkor indokolt használata, ha az újszülött állapota a BPD súlyosbodása miatt kritikus helyzetbe kerül.

BPD esetében is felvetődik a reaktív oxigéngyökök elleni védelmi rendszer szerepe, a szuperoxid dizmutáz mellett a kataláz, a glutationperoxidáz-kezelés is számításba jön. A szuperoxid dizmutázzal végzett klinikai tanulmányban egyéves korra a patológiás pulmonalis események száma csökkent, de a BPD-incidencia nem változott.

A BPD genetikai rizikófaktorait tekintve jelentős előrehaladás következett be, számos jelölt gén van, amelyeknek szerepük lehet a jövő klinikai tanulmányaiban, majd pedig a betegség kezelésében [44, 45]. A BPD komplexitására utal a genetika faktorok és a környezet tanulmányozását segítő biomarkercsalád összeállítása. A teljesség igénye nélkül a következő fehérjék szerepét tanulmányozták: surfactant proteinek, mannózkötő lektin 2, tumornekrózis-faktor, interferon, angiotenzin-konvertáló enzim, interleukinek, az angiogenezist szabályzó növekedési faktorok, receptoraik, transzportfehérjék, a toll-like receptorok, a makrofágok migrációját gátló faktorok, koagulációs faktorok, mátrix-metalloproteinázok, szelektinek. Arra nézve azonban nincs bizonyíték, hogy egy vagy több gén együttese jelentős rizikótényező lenne a BPD kialakulásában.

A BPD megelőzése és kezelése

A BPD megelőzésének leghatékonyabb eszköze a koraszülöttség csökkentése lenne. A rizikófaktorok ismeretében törekedni kell a praenatalis szteroidprofilaxis megadására, megszületéskor a tüdő legatraumatikusabb megnyitására, amelynek módszere a megnyújtott belégzési időt alkalmazó újraélesztési protokoll, majd a profilaktikus surfactansszubsztitúció után a megnyitott alveolusok megőrzésére [46, 47]. Ez utóbbinak számos módja közül mindenképpen az nCPAP-t indokolt előny-

ben részesíteni, akár az INSURE-eljárás részeként, akár a lehető legkorábbi extubációs időpont kihasználásával. Ha mechanikus lélegeztetésre van szükség, a „lung protective” elmélet mentén javasolt a kezelés irányítása. Ahogyan a ROP esetében, a legalacsonyabb belégzett oxigénkoncentrációt alkalmazzuk, amely mellett még jó a túlélés és a központi idegrendszer esélye, és a retina ereinek, valamint a tüdő alveolocapillaris egységeinek fejlődése nem reked meg. Mindezek mellett nem specifikus jelzővel illetjük a következő kezeléseket: optimális táplálás, az infekciókontroll, a folyadék-sav bázis-elektrolit terápia, a vitaminpótlás, anaemia kezelése, a ductus arteriosus menedzselése, az endokrin rendszer ellenőrzése, a BPD fellépte esetében annak kompenzálása, felkészítés az otthoni életre, multidiszciplináris terápiás csoport segítségének igénybevétele.

Mivel BPD-ben a pulmonalis hypertensio rontja a betegség súlyosságát, növeli a halálozást, a kezelés során nagy hangsúlyt kell fektetni azokra a tényezőkre, amelyek hozzájárulnak e kóros állapothoz [48]. A tüdő fejlődésében való megtorpanás az alveolarisatio mellett az angiogenesis is befolyásolja. Ezentúl növekszik a pulmonalis erek tónusa, kontrakciós hiperreaktivitása, károsodik metabolikus funkciója, a vascularis simaizomsejtek proliferálnak, az extracelluláris mátrix károsodik. Sajnos, prospektív tanulmányi eredmény mind ez ideig nem áll rendelkezésre. A sildenafil, a foszfodieráz 5-ös enzim szelektív inhibitora hatékony lehet, de irányelvalapú alkalmazása még nem lehetséges.

Újabb az őssejtterápia a BPD-kezelés lehetőségeibe is bekerült. Igazoltnak tekinthetjük, hogy BPD-ben az őssejtek depléciója, károsodása bekövetkezik [49, 50]. Preklinikai tanulmányokban a mesenchymalis őssejtekkel végzett szubsztitúció csökkenti a károsodott tüdő gyulladási reakcióját, preventív a vascularis károsodással szemben, javíthatja az alveolaris fejlődést, gátolhatja a fibrosist, sőt a vascularis hiperreaktivitást is csökkentheti. Mindezek az adatok szélesítik a BPD prevenciójának és kezelésének lehetőségeit, azonban a hosszú távú hatékonysági és biztonsági vizsgálatok humán adatai még nem állnak rendelkezésre.

Intraventricularis haemorrhagia (IVH), periventricularis leukomalacia (PVL)

A koraszülöttek központi idegrendszere számára a megszületés kettős hatással bír, egyrésztől meg kell felelnie azoknak az extrauterin feltételeknek, amelyekkel érett társaiknak is számos esetben gondjaik támadnak, másrésztől a békés, méhen belüli fejlődés megszakad. A két legfontosabb patológia, amely ennek a nagy váltásnak következménye, egyben mortalitási és morbiditási tényező, az IVH és a PVL. Mellettük a neonatalis intenzív ellátásban egyéb agyi történések is előfordulhatnak, így intraparenchymalis, subduralis vérzés, ischaemiás, gyulladási folyamatok, agyi infarktusz, congenitalis hydrocephalus, malformatiók, tumorok, egyéb anyag-

csere- és genetikai betegségek agyi részvétele. VLBW-koraszülöttek leggyakoribb elváltozása mégis az IVH, 20%-os arányszámmal, ami ELBW esetén közelíti az 50%-ot [51, 52].

Az IVH súlyosság szerinti osztályozása a vérzés kiterjedésétől függ. Az egyes stádiumban az agy germinális mátrixa vérzik be, az agykamrák érintetlenek. Második stádiumban a vérzés betör a kamrarendszerbe, de nem okoz dilatációt. A III. stádiumban a kamrai vér kamratágulatot eredményez. A legsúlyosabb a IV. stádium, amelyben az előbbi folyamatokhoz masszív intraparenchymás vérzés társul. Az újabb tanulmányok arra utalnak, hogy a koraszülöttek agya még jelentős vérzés esetében is jó funkcionális teljesítményre képes [53]. Súlyosabb IVH esetében, ami a III–IV. stádium, posthaemorrhagiás hydrocephalus, idegrendszeri bénulás (cerebral palsy – CP) kifejlődésére nagyobb az esély, mint az I–II. stádiumban, és a gyermekek kétharmada speciális iskolai képzést igényelhet [54]. Az enyhe formájú IVH esetében is mutatkozhat finomabb funkcionális eltérés a későbbi életkor során. Mindezen kimenetek miatt nagyon nagy hangsúlyt kell fektetni az IVH patomechanizmusának, rizikófaktorainak megismerésére, hiszen a hatékony prevenciónak ezek az alapjai.

Az IVH kockázati faktorai

Az IVH patogenezeise multifaktoriális, ebből következik a megismert rizikófaktorok óriási száma. Miért a germinális mátrix vérzik koraszülöttekben, miért nem az agy egyéb területe? Érett újszülöttekben más a vérzések lokalizációja. A betegség talán legfontosabb tényezője az agy germinális mátrixában elhelyezkedő erek fragilitása (5. táblázat). A fejlődő agyban az oldalkamrák ependymája alatt helyezkedik el a germinális mátrix, a neuronok és a gliák prekursor sejtjeinek bölcsője, ahol a sejtek proliferálnak, majd migrálnak végső tartózkodási helyük felé. Ez a hatalmas fejlődési iram nagy anyag-

5. táblázat | A koraszülöttek intraventricularis haemorrhagiájának kockázati tényezői

A) A germinális mátrix fragilis erei	1. A vascularis endothelium membrana basalis fibronectinben deficiens
	2. A pericyták éretlensége
	3. Az astrocyták fibrilláris savanyú protein szintjének deficienciája
	4. Magas vascularis endothelialis növekedési faktor koncentráció
B) Thrombocyt- és koagulációs faktor eltérései	
C) Agyi vérkeringési zavarok	1. A vérkeringés agyi autoregulációjának zavara
	2. A szisztémás keringés vérnyomás-ingadozása
	3. Nyitott ductus arteriosus

cserét, bőséges vascularisatiót igényel. Azonban a germinális mátrix az érett újszülöttekben már nem található, nincs is rá szükség, a neuronok migrációjuk óriási részét megtették. Valószínű, az átmeneti időperiódus fokozott vascularisatiója átmeneti erekkel is megelégszik, amelyek méhen belül elég stabilak, de az extrauterin élet stresszét már kevésbé tolerálják. A germinális mátrix ereinek endotheliumsejtjei az úgynevezett „tight junctionokkal” kötődnek szorosan egymáshoz, s már az igen korai méhen belüli életben megbízhatóan hozzájárulnak a vér-agy gát fenntartásához, azaz a fragilitásnak jelen tudásunk szerint nem okai. Az endotheliumon kívül a bazálmembrán helyezkedik el, laminin, kollagén, fibronectin, proteoglikán és perlecan összetevői közül a fibronectin igen alacsony koncentrációban található, polimerizációja elmarad az érettekben megfigyeltekhez viszonyítva, nagymértékben hozzájárul az instabil mátrixhoz [51]. A transforming growth factor β (TGF- β) a germinális mátrixban kisebb mennyiségben van jelen, mint a koraszülöttagy egyéb területein, és mivel a fibronectin szintjét a TGF- β emeli, ez lehet a bazálmembrán gyengeségének egyik kiváltója. A pericyták körülveszik az endotheliumot, amelyek denzitása, folyamatossága a germinális mátrixban nem tökéletes, az erek instabilitásában nekik is szerepük van. A perivascularis burok alkotásában az astrocyták is részt vesznek. Fibrillaris savanyú proteinjuk (GFAP) intracelluláris koncentrációja, hasonlóan az előbb felsorolt faktorokhoz, kevesebb, mint az agy más területeinek GFAP-tartalma, ezért az astrocyták mechanikai ellenálló képessége csökkent, ami szintén hozzájárul a fragilitáshoz.

Méhen belül ez a környezet azonban nem kíván nagyobb stabilitást, a VEGF és egyéb hypoxiadependens angiogenetikus faktorok biztosítják a relatíve alacsony oxigénkoncentrációjú környezetben a neuron- és gliasejtek fejlődését. A germinális mátrix méhen belüli normális oxigénkoncentrációja még nem ismert, ezzel együtt a VEGF és egy másik hypoxia szabályozta fehérje, az angiopoetin-2 (ANGPT-2) koncentrációja sem. Összehasonlító vizsgálatok szerint az éretlen agy szürke- és fehérállományában mindkét fehérje koncentrációja kisebb, mint a germinális mátrixban. Ez alapján arról nyilatkozni, hogy a germinális mátrix hypoxiás, és szekunder módon magasabb a két növekedési faktor, következképpen ezért hypervascularizált a régió, nem lehet. Ebben a szövetkörnyezetben hasonlóképpen kellene hipotézist felállítani, mint ami már igazolást nyert ROP esetében. E szerint ideális a természetes helyzet, a méhen belüli állapot, amely ideális vascularisatiót, perfúziót, oxigenizációt teremt a neuron- és gliasejtek fejlődéséhez. A megszületés a régió oxigenizációját alaposan befolyásolja, valószínűleg a gyors relatív hyperoxia a vascularis rendszer apoptózisához vezet, majd a kialakult hypoxia kompenzációs növekedésfaktor-termelődést okoz. A folyamat akár órák, néhány nap alatt bekövetkezik. Nincs bizonyíték arra nézve, hogy ez a helyzet teremtene instabilitást a germinális mátrixban, ehhez

további vizsgálatok szükségesek. Adatok viszont arra nézve vannak, hogy a koraszülött megszületése után a germinális mátrix TGF- β -expressziója nő, a fibronectin-koncentráció emelkedik, stabilizálódik a bazálmembrán, a pericyták GFAP-tartalmuk növekedése révén mechanikailag is ellenállóbbak, így néhány napon belül az egész germinális mátrix érrendszere a mechanikai hatásoknak jobban ellenáll, fragilitása csökken. A folyamatot felgyorsíthatja a praenatalis szteroidprofilaxis, az indomethacin, amelyek már korábban, empirikus módon beváltak az IVH-profilaxis arzenáljába.

Az IVH fontos kockázati tényezője a cerebrális vérkeringés zavara [55]. Az agyi keringés fluktuációját okozhatja a koraszülött hypoxiája, hypercarbiája, acidosisa, mechanikus lélegeztetési komplikációk, nyitott ductus arteriosus, gyakori tracheatubus-szívás, sőt hiperozmoláris bikarbonátkezelés is. Nagyon jelentős a cerebrális vénás nyomás emelkedése pneumothorax, magas átlagos légúti nyomás, elhúzódó kitolási szak vagy vaginális szülés esetében. Rizikófaktor a hypotensio-hypertensio váltakozása, de bármelyik tartós fennállása is, szepszis, dehidráció, hypoxia. ELBW-koraszülöttekben az agyi autoreguláció még sérülékenyebb, mint érett társaikban, akár meg is szűnhet. A funkcionális agyi hyperaemia a germinális mátrixban is bekövetkezhet, ugyanis a növekvő metabolikus igény a neuronok, astrocyták és az erek sejtjeinek részvételével közösen vasodilatatiót okoz, következményes vérzésveszéllyel [56]. Természetesen rizikófaktorok a thrombocytopenia, a koagulációs zavarok.

Genetikai kockázati faktorokat, egyéni érzékenységeket keresve mindazokat az ismereteket itt is fel kell sorolnunk, amelyeket a ROP vagy BPD esetében ismerttünk. Számos citokin és koagulációs protein génpolimorfizmus közül praeliminaris evidencia ismert TNF- α , IL-1-béta, IL-4, IL-6 és IL-10 tekintetében [57].

Az IVH prevenciója és kezelése

A rizikófaktorokkal kapcsolatban utaltunk a praenatalis szteroidprofilaxis igen hatásos voltára. A szteroid alkalmazásának indikációja elsősorban az RDS-prevenció volt, és ezzel együtt derült fény arra, hogy szignifikáns mértékben csökken az IVH incidenciája is. A pontos mechanizmus még nem ismert, azonban elsősorban a germinális mátrix ereinek fragilitását csökkentheti, ahogyan azt korábban összefoglaltuk, fokozhatja a fibronectin termelődését, az astrocyták savanyú glikoprotein-génjének expresszióját, természetesen egyéb indirekt, előnyös hatásai mellett. Klinikai megfigyeléseken alapszik a prosztaglandin-anyagcsere gátlása után az IVH gyakoriságának alacsonyabb volta. Ugyan két éves korban végzett utánvizsgálatok azt mutatják, hogy az indomethacint nem kapó koraszülöttek nincsenek rosszabb állapotban mentális fejlődésüket tekintve az intervenció csoporthoz képest, mégis, evidencia nélkül is öröm az IVH bármilyen módon történő megelőzése.

A modern neonatológia mindent megtesz a számtalan rizikófaktor közömbösítésére, azonban, ha csupán a vérnyomás stabilitását tekintjük, nagyon nehéz a feladat, és még mindig nincs a kezünkben egy mindenki által elfogadott terápiás stratégia. Mit részesítsünk előnyben például a vérnyomás emelésére: a katecholaminokat, a volumenbólust, a hydrocortisont? Ki kapjon indometacin-t? Prospektív tanulmányok nélkül e kérdések megválaszolhatatlanok.

Hasonlóan összetett feladat a posthaemorrhagiás hydrocephalus kezelése. Ma már tudjuk, hogy a progresszív, obstruktív hydrocephalus többlépcsős süntműtétet igényel, elsőként még magas liquorfehérje-koncentráció mellett is elvégezhető a subgalealis sünt beültetése, ami a fehérjekoncentráció csökkenése után ventriculoperitonealis süntté konvertálható.

Ha motoros és mentális fejlődészavar marad vissza, az újszülött rehabilitációs programba kerül. Sajnos, az ilyen típusú magyar módszerek még nem voltak randomizált és prospektív módon értékelve, ami nélkül nem jelenthető ki, hogy vannak olyan hatékonyak, mint az ismert nyugat-európai rehabilitációs tréningek, negálni ennek el- lenére őket nem lehet.

Periventricularis leukomalacia (PVL)

Az IVH mellett a PVL cisztás formája nagy rizikót jelent a koraszülöttek agyi bénulására [58, 59]. A neonatológia fejlődése az utóbbi években csökkentette a PVL incidenciáját [60]. A vérnyomás monitorozása lehetővé vált, az alattomos hypotensiós epizódok felismerésének esélye javult, ezáltal hatékonyabban kontrollálhatóvá vált. Felismerésre került, hogy a hypocarbia szintén kapcsolatba hozható a PVL-lel, és ma már a paCO_2 szintén szorosan követhető [61]. Szülészeti oldalon preventív tényező a sectio caesarea, a magzat szisztémás inflammációs reakcióját csökkentő praenatalis antibiotikus kezelés. A gyulladáshoz vezető postnatalis is fontos, a nosocomialis infekció mind a PVL gyakoriságát, mind súlyosságát fokozza, különösen a gombafertőzések. A periventricularis régió ischaemiás hypoxiája, majd reperfüziója, a haemorrhagia következtében bekövetkező vascularis infarctus aláhúzza, hogy szinte minden rizikófaktor a PVL patomechanizmusának vascularis elméletét erősíti [62]. A nyitott ductus arteriosus a korai neonatalis periódusban két időszakhoz kötődik. Az első a megszületés utáni közvetlen időszak, amely a korai hemodinamikai instabilitáshoz jelentősen hozzájárulhat. A második időszak az első hét vége, a második élet- hét, ahol, sajnos, a szerzett infekciók által emelkedett vasodilatáló prosztaglandinok okozzák a nyitott ductus arteriosust. Mindkét típusú, hemodinamikailag jelentős nyitott ductus bizonyítottan PVL-kockázati tényező.

A PVL-t illetően jelenleg terápiás lehetőséggel nem rendelkezünk. Marad a rizikófaktorok prevenciója, korai felismerésük esetében eliminálása. A PVL azonban képzhető módszerekkel jól követhető [58, 59, 63].

A központi idegrendszer rendszeres ultrahangvizsgálata egyszerű, könnyen elsajátítható, dokumentálható és költségghatékony. Az MR-vizsgálat finomabb eltéréseket korábban felfed, speciális szakértelmet igényel, igen költséges, sajnos, terápiás következménye nincs, ugyanakkor a tudományos kutatás fontos eszköze, hozzásegíthet a PVL pontosabb lefolyásának megismeréséhez. Ma már a 40. terhességi hét körül végzett MR-vizsgálatnak CP irányában prognosztikai szerepe lehet.

A PVL jövőbeni kutatása az agy fehérállományának fejlődésbeli követését is feltételezi. MR-vizsgálatok fedték fel, hogy a koraszülöttek diffúz fehérállománybeli magas szignálintenzitású eltérése nem tekinthető betegségnek, hanem a koraszülöttek agyfejlődésének egyik állomása mutatja a speciális jelenséget. Azonban a punk- tált fehérállományi laesio kóros, szoros kapcsolatban van a CP-vel, kiterjedt formája arányosan súlyosabb életm- nőség-romlással jár [58]. A punkált laesiók valószínűleg izolált microgliaclusterek lehetnek, mikrostrukturális elváltozások, befolyásolják az érintett koraszülöttek agy- fejlődését [64]. A PVL klasszikus, cisztás formája neu- ronvesztéssel jár együtt, a thalamusban gliosis alakul ki, a periventricularis fehérállomány hatalmas területen szenvedhet sejtvesztést. A folyamat ebben a stádiumban ultrahanggal kitűnően diagnosztizálható, a cisztás PVL mellett kimutatható a ventriculomegalia, az agy töme- gének csökkenése, a liquorterek növekedése, sőt a fehér- állomány zsugorodása is mérhető. Ultrahangvizsgálattal a fehérállományban, periventricularisan echogenitás- fokozódást már az első életheten megfigyelhetünk, ame- lyek regrediálhatnak is, azonban, ha egy héten keresztül perzisztálnak, a folyamatot patológiás jelenségnek kell tartani, és a PVL 1-es stádiumaként értékeljük. Második stádiumban néhány apró ciszta jelenik meg a periventri- cularis régióban. A ciszták megjelenése a postnatalis élet- kor 3–4. hetében várható. Harmadik PVL-stádiumban a kiterjedt cisztákat a periventricularis fehérállomány- ban a frontoparietális és occipitalis lokalizációban talál- juk. Amennyiben ciszta subcorticalisan is látható, 4. stá- diumú a PVL.

Az MR-kutatás ma már a corpus callosum, a cingu- lum, a fornix, az anterior commissura állapotát is követni tudja, a traktográfia három dimenzióban mutatja az idegrostok lefutását, fejlődését, károsodását. A szürke- állomány, a basalis nucleusok, a cerebellum, az agyi me- tabolizmus, a perfúziós elemzés, a funkcionális MRI pontosabban kategorizálhatja majdan a koraszülöttek agyi laesióit, specifikus kezelést indikálhatnak, életm- nőséget prognosztizálhatnak. A koraszülött-agykutatásban is új tudomány születhet, az idegsejtek közötti kapcsolat tudománya, amelynek modellje a koraszülöttek connec- tomja [59]. A koraszülött-connectom térképet ad majd számunkra az egészséges és beteg agy szerveződésére, a minőségi túlélés esélyéhez segíti majd a jövő koraszü- löttjeit.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az OTKA K-75883 MTA–DE Vascularis Biológia, Thrombosis-Haemostasis Kutatócsoport, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045 az EU támogatásával, az ESZA társfinanszírozásával készült.

Irodalom

- [1] *Cavallaro, G., Filippi, L., Bagnoli, P., et al.*: The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.*, 2013. Doi: 10.1111/aos.12049. [Epub ahead of print]
- [2] *Hellström, A., Smith, L. E., Dammann, O.*: Retinopathy of prematurity. *Lancet*, 2013. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6. [Epub ahead of print]
- [3] *Carlo, W. A., Finer, N. N., Walsh, M. C., et al.*: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2010, *362*, 1959–1969.
- [4] *Hellström, A., Perruzzi, C., Ju, M., et al.*: Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, *98*, 5804–5808.
- [5] *Chen, J., Smith, L. E.*: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, 2007, *10*, 133–140.
- [6] *Heidary, G., Vanderveen, D., Smith, L. E.*: Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin. Ophthalmol.*, 2009, *24*, 77–81.
- [7] *Stenson, B., Brocklehurst, P., Tarnow-Mordi, W., et al.*: Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2011, *364*, 1680–1682.
- [8] [No authors listed] Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*, 2000, *105*, 295–310.
- [9] *Castillo, A., Deulofeut, R., Critz, A., et al.*: Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO₂ technology. *Acta Paediatr.*, 2011, *100*, 188–192.
- [10] *Ertl, T., Gyarmati, J., Gaál, V., et al.*: Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol. Neonate*, 2006, *89*, 56–59.
- [11] *Demendi, C., Börzsönyi, B., Nagy, Z. B., et al.*: Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2012, *160*, 40–44.
- [12] *Hellström, A., Hård, A. L., Engström, E., et al.*: Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*, 2009, *123*, e638–e645.
- [13] *Hård, A. L., Smith, L. E., Hellström, A.*: Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2013, *18*, 136–142.
- [14] *Mutlu, F. M., Sarici, S. U.*: Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.*, 2013, *6*, 228–236.
- [15] *Rusai, K., Vannay, A., Szebeni, B., et al.*: Endothelial nitric oxide synthase gene T-786C and 27-bp repeat gene polymorphisms in retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.*, 2008, *14*, 286–290.
- [16] *Fierson, W. M., American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists*: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2013, *131*, 189–195.
- [17] *Spandau, U., Tomic, Z., Ewald, U., et al.*: Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol.*, 2013, *91*, 170–175.
- [18] *Lakatos, L., Hatvani, I., Oroszlán, G., et al.*: Controlled trial of D-penicillamine to prevent retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr. Hung.*, 1986, *27*, 47–56.
- [19] *Vekerdy, Zs., Lakatos, L., Balla, G., et al.*: An international replication, and the need for long-term follow-up studies. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2006, *91*, F463–F468.
- [20] *Christensen, R. D., Alder, S. C., Richards, S. C., et al.*: A pilot trial testing the feasibility of administering D-penicillamine to extremely low birth weight neonates. *J. Perinatol.*, 2006, *26*, 120–124.
- [21] *Christensen, R. D., Alder, S. C., Richards, S. C., et al.*: D-penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity. *J. Perinatol.*, 2007, *27*, 103–111.
- [22] *Balla, G., Vercellotti, G. M., Eaton, J. W., et al.*: Iron loading of endothelial cells augments oxidant damage. *J. Lab. Clin. Med.*, 1990, *116*, 546–554.
- [23] *Balla, G., Vercellotti, G. M., Muller-Eberhard, U., et al.*: Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species. *Lab. Invest.*, 1991, *64*, 648–655.
- [24] *Jeney, V., Eaton, J. W., Balla, G., et al.*: Natural history of the bruise: formation, elimination, and biological effects of oxidized hemoglobin. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013. Doi: 10.1155/2013/703571. [Epub ahead of print]
- [25] *Balla, G., Jacob, H. S., Balla, J., et al.*: Ferritin: A cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J. Biol. Chem.*, 1992, *267*, 18148–18153.
- [26] *Balla, J., Jacob, H. S., Balla, G., et al.*: Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: Induction of sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, *90*, 9285–9289.
- [27] *Cermak, J., Balla, J., Jacob, H. S., et al.*: Tumor cell heme uptake induces ferritin synthesis resulting in altered oxidant sensitivity: Possible role in chemotherapy efficacy. *Cancer Res.*, 1993, *53*, 5308–5313.
- [28] *Balla, J., Balla, G., Jeney, V., et al.*: Ferriporphyrins and endothelium: a 2-edged sword-promotion of oxidation and induction of cytoprotectants. *Blood*, 2000, *95*, 3442–3450.
- [29] *Pamplona, A., Ferreira, A., Balla, J., et al.*: Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress the pathogenesis of experimental cerebral malaria. *Nat. Med.*, 2007, *13*, 703–710.
- [30] *Zarjou, A., Jeney, V., Arosio, P., et al.*: Ferritin prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, *20*, 1254–1263.
- [31] *Potor, L., Bányai, E., Becs, G., et al.*: Atherogenesis may involve the prooxidant and proinflammatory effects of ferryl hemoglobin. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013. Doi: 10.1155/2013/676425. [Epub ahead of print]
- [32] *Luttikus, A. K., Callsen, T. A., Stupin, J. H., et al.*: Pulse oximetry during labour – does it give rise to hope? Value of saturation monitoring in comparison to fetal blood gas status. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003, *110* (Suppl.), S132–S138.
- [33] *Wright, K. W., Sami, D., Thompson, L., et al.*: A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2006, *104*, 78–84.
- [34] *Vanderveen, D. K., Mansfield, T. A., Eichenwald, E. C.*: Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J. AAPOS*, 2006, *10*, 445–448.
- [35] *Askie, L. M., Henderson-Smart, D. J., Irwig, L., et al.*: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *349*, 959–967.
- [36] *Gaynon, M. W.*: Rethinking STOP-ROP: is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light

- adaptation state, and anemia in prethreshold ROP. *Retina*, 2006, 26 (Suppl.), S18–S23.
- [37] *Ali, Z., Schmidt, P., Dodd, J., et al.*: Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013, 288, 325–333.
- [38] *Duman, N., Tuzun, F., Sutcuoglu, S., et al.*: Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.*, 2012, 38, 1358–1364.
- [39] *Keszler, M.*: INSURE, Infant Flow, Positive Pressure and Volume Guarantee – tell us what is best: selection of respiratory support modalities in the NICU. *Early Hum. Dev.*, 2009, 85 (10 Suppl.), S53–S56.
- [40] *Farrell, M. R., Rogers, L. K., Liu, Y., et al.*: Thioredoxin-interacting protein inhibits hypoxia-inducible factor transcriptional activity. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010, 49, 1361–1367.
- [41] *Buczynski, B. W., Maduekwe, E. T., O'Reilly, M. A.*: The role of hyperoxia in the pathogenesis of experimental BPD. *Semin. Perinatol.*, 2013, 37, 69–78.
- [42] *Wong, R. W., Hagen, T.*: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) dependent regulation of thioredoxin interacting protein (TXNIP) transcription in hypoxia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013, 433, 40–46.
- [43] *Thome, U. H., Ambalavanan, N.*: Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2009, 14, 21–27.
- [44] *Shaw, G. M., O'Brodovich, H. M.*: Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.*, 2013, 37, 85–93.
- [45] *Bhandari, A., Bhandari, V.*: Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, 14, 173–179.
- [46] *Crowther, C. A., Aghajafari, F., Askie, L. M., et al.*: Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) – study protocol. *Syst. Rev.*, 2012, 1, 12.
- [47] *Chawla, S., Bapat, R., Pappas, A., et al.*: Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2013 May 7. [Epub ahead of print]
- [48] *Mourani, P. M., Abman, S. H.*: Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2013, 25, 329–337.
- [49] *O'Reilly, M., Thébaud, B.*: The promise of stem cells in bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.*, 2013, 37, 79–84.
- [50] *O'Reilly, M., Thébaud, B.*: Using cell-based strategies to break the link between bronchopulmonary dysplasia and the development of chronic lung disease in later life. *Pulm. Med.*, 2013, ID 874161.
- [51] *Ballabh, P.*: Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr. Res.*, 2010, 67, 1–8.
- [52] *Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., et al.*: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2010, 126, 443–456.
- [53] *Roze, E., Van Braeckel, K. N., van der Veere, C. N., et al.*: Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*, 2009, 123, 1493–1500.
- [54] *Patra, K., Wilson-Costello, D., Taylor, H. G., et al.*: Grades I–II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J. Pediatr.*, 2006, 149, 169–173.
- [55] *Wong, F. Y., Leung, T. S., Austin, T., et al.*: Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics*, 2008, 121, e604–e611.
- [56] *Iadecola, C., Nedergaard, M.*: Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat. Neurosci.*, 2007, 10, 1369–1376.
- [57] *Douglas-Escobar, M., Weiss, M. D.*: Biomarkers of brain injury in the premature infant. *Front. Neurol.*, 2013, 3, 185.
- [58] *De Bruïne, F. T., van den Berg-Huysmans, A. A., Leijser, L. M., et al.*: Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology*, 2011, 261, 899–906.
- [59] *Panigrahy, A., Wisnowski, J. L., Furtado, A., et al.*: Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. *Pediatr. Radiol.*, 2012, 42 (Suppl. 1), S33–S61.
- [60] *Van Haastert, I. C., Groenendaal, F., Uiterwaal, C. S., et al.*: Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J. Pediatr.*, 2011, 159, 86–91.
- [61] *Vaucher, Y. E., Peralta-Carcelen, M., Finer, N. N., et al.*: Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 2495–2504.
- [62] *Al Tawil, K. I., El Mahdy, H. S., Al Rifai, M. T., et al.*: Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. *Pediatr. Neurol.*, 2012, 46, 149–153.
- [63] *O'Shea, T. M., Allred, E. N., Dammann, O., et al.*: The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum. Dev.*, 2009, 85, 719–725.
- [64] *Volpe, J. J., Kinney, H. C., Jensen, F. E., et al.*: The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2011, 29, 423–440.

(Balla György dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: balla@med.unideb.hu)