

# Perinatale asfyxie en de kans op infantiele encefalopathie

## Huisartsgeneeskundige aspecten

A.J.C. SLOOTER

**Slooter A.J.C. Perinatale asfyxie en de kans op infantiele encefalopathie. Huisartsgeneeskundige aspecten. Huisarts Wet 1993; 36(12): 416-9.**

**Samenvatting** De pathogenese van infantiele encefalopathie is multifactorieel bepaald, waarbij vooral prenatale factoren een rol spelen. Dit literatuuronderzoek heeft betrekking op de voorspellende waarde van de parameters van perinatale asfyxie die de huisarts ter beschikking staan. In totaal werden twaalf relevante onderzoeken gevonden. Daaruit blijkt dat meconiumhoudend vruchtwater een geringe voorspellende waarde heeft. Een afwijkende foetale hartfrequentie blijkt een aanwijzing voor foetale hypoxie, zonder dat dit betekent dat dit de oorzaak is van infantiele encefalopathie. De Apgar-score blijkt weinig sensitief; een waarde na 10 minuten van  $\leq 5$  had de hoogste sensitiviteit (43 procent; specificiteit 95 procent). De uitkomst na hypoxische-ischemische encefalopathie is afhankelijk van de ernst: 20 procent van de kinderen met hypoxische-ischemische encefalopathie graad II en bijna alle kinderen met graad III overleden of hadden neurologische ontwikkelingsstoornissen.

Drs. A.J.C. Slooter, Van Beuningestraat 82C, 1051 XS Amsterdam; telefoon: 020-684.6338.

### Inleiding

De term infantiele encefalopathie (*cerebral palsy*) duidt op een motorische stoornis ten gevolge van een 'stationair' cerebraal defect, dat vroeg in de ontwikkeling is ontstaan. Hoewel de motorische stoornissen centraal staan en soms geïsoleerd voorkomen, zijn er vaak ook problemen op het gebied van waarneming, zintuigfunctie, spraak-taalontwikkeling, intelligentie en gedrag. Ook epilepsie is een frequent voorkomend probleem.<sup>1</sup> De incidentie wordt geschat op 2,7 per 1000 geborenen per jaar.<sup>2</sup>

De pathogenese van infantiele encefalopathie is multifactorieel bepaald: in twee onderzoeken waarbij respectievelijk 54.000 en 20.000 zwangeren betrokken waren, werd een associatie gevonden met onder meer maternale mentale retardatie, maternale medicatie, congenitale afwijkingen van de foetus, afwijkende ligging, infectie tijdens de partus en neonatale convulsies.<sup>3,4</sup> De belangrijkste risicofactoren doen zich voor in de prenatale periode; perinatale schade levert een veel geringere bijdrage dan vroeger werd gedacht.<sup>3-5</sup>

Een belangrijke vorm van perinatale schade is asfyxie, een stoornis in de cerebrale zuurstofvoorziening die gepaard gaat met hypoxie, hypercapnie en acidose.<sup>6</sup> Voor de huisarts die een kind met een afwijkende ontwikkeling ziet, is het belangrijk te weten, welke betekenis moet worden toegekend aan het wel of niet doorgemaakt hebben van perinatale asfyxie. Voor huisartsen die bevallingen leiden, is het belangrijk te weten wat de voorspellende waarde is van parameters van asfyxie ten aanzien van neurologische ontwikkelingsstoornissen, zoals infantiele encefalopathie. De huisarts heeft daarvoor slechts enkele parameters tot zijn beschikking. In dit literatuuronderzoek is de vraag aan de orde wat de voorspellende waarde van deze parameters is voor het ontstaan van infantiele encefalopathie.

### Literatuur

De literatuur werd verzameld met behulp van Medline over de jaren 1983-1992

(trefwoorden 'perinatal' gecombineerd met 'asphyxia', 'hypoxia' of 'acidosis', samen met 'cerebral' of 'brain'). Verder werd in de catalogus van de medische bibliotheek van de Vrije Universiteit en in FAMILI op deze trefwoorden gezocht. Gesprekken met deskundigen in de obstetrie en kinderneurologie leverden eveneens literatuur op. Tenslotte werd gezocht via de referenties bij de gevonden literatuur.

Naast de door *Tugwell*<sup>7</sup> genoemde eisen werden de volgende selectiecriteria gehanteerd: publicatie in het Nederlands, Engels, Duits of Frans, en relevant voor de huisartspraktijk. Dat laatste wil zeggen dat het onderzoek gebaseerd moest zijn op een populatie gezonde zwangeren, en dat gebruik werd gemaakt van middelen die de huisarts ter beschikking staan.

Aan deze criteria voldeden twaalf artikelen (*tabel 1*); daarbij ging het in alle gevallen om klinische studies.

### Meconiumhoudend vruchtwater

De incidentie van antenatale meconiumlozing is 8-22 procent.<sup>8-10</sup> Dit verschijnsel wordt wel beschouwd als een vroege aanwijzing voor een neurologische ontwikkelingsstoornis.<sup>11</sup> In een groot recent onderzoek bleek meconiumlozing echter een geringe voorspellende waarde te hebben: 0,4 procent van de neonaten met meconiumhoudend vruchtwater ontwikkelde later infantiele encefalopathie. De incidentie van infantiele encefalopathie in deze studie bedroeg 0,3 procent (relatief risico: 1,3).<sup>9</sup>

### Afwijkingen in de foetale hartfrequentie

Verskillende patronen van de foetale hartfrequentie – met name langdurige bradycardie – worden beschouwd als teken van foetale hypoxie.<sup>12,13</sup> Er is echter geen eenduidigheid in de literatuur over welke patronen correleren met latere neurologische ontwikkelingsstoornissen.<sup>14</sup>

Voor de detectie van een afwijkende foetale hartfrequentie beschikt de huisarts over de monaurale stethoscoop. De meeste

onderzoeken zijn echter gebaseerd op elektronische registratie (cardiotocografie; CTG) en niet op intermitterende auscultatie. Cardiotocografische bewaking bleek, vergeleken met intermitterende auscultatie, niet superieur bij de preventie van infantiele encefalopathie.<sup>15 16</sup>

Een bradycardie van minder dan 100 maar meer dan 60 per minuut bleek geen verhoogd risico op infantiele encefalopathie te geven.<sup>9 17</sup> Bij ernstiger bradycardiën (<60 per minuut) was dit wel het geval (relatief risico 2,9).<sup>18</sup> Omgekeerd vertoonde 78-98 procent van alle kinderen die op 4-7-jarige leeftijd een infantiele encefalopathie hadden ontwikkeld, *durante partu* geen afwijkingen in de hartfrequentie.<sup>16 18</sup> *Rosen & Dickinson* vonden hiervoor een percentage van 16 procent, maar vermelden niet op welke leeftijd de diagnose 'hersenschade' werd gesteld.<sup>14</sup>

Een afwijkende foetale hartfrequentie is dus een aanwijzing voor foetale hypoxie, maar dat hoeft niet te betekenen dat deze de oorzaak is van infantiele encefalopathie.

### De Apgar-score

Door Apgar werd een score ingevoerd waarmee men een globale indruk van de toestand van de neonatus kan krijgen (*tabel 2*).<sup>19</sup> Een lage Apgar-score wordt gebruikt als een maat voor de ernst van perinatale asfyxie.<sup>5</sup> Uit verschillende studies is echter gebleken dat een perinatale asfyxie (gedefinieerd als een lage pH in de navelstrengarterie) vaak niet samengaat met een lage Apgar-score (<7 na 5 minuten).<sup>8 20-22</sup> De Apgar-score is daarnaast nogal specifiek: behalve asfyxie zijn onder meer aangeboren afwijkingen en het ge-

bruik van sedativa door de moeder van invloed.<sup>23</sup> Tenslotte blijkt de Apgar-score afhankelijk te zijn van de zwangerschapsduur, zodat een score van 7 het maximum kan zijn voor een normaal maar prematuur kind.<sup>24</sup>

Alleen als de Apgar-score na 5 minuten nog steeds  $\leq 3$  was, bestond een duidelijke relatie tussen het percentage overlevende kinderen die een infantiele encefalopathie ontwikkelden, en het voortduren van de lage Apgar-score. Dit percentage steeg tot 57 procent als de Apgar-score na 20 minuten nog steeds  $\leq 3$  was.<sup>25</sup>

In een groot onderzoek werden de sensitiviteit en specificiteit van Apgar-scores ten aanzien van overlijden of 'zware handicap' (inclusief infantiele encefalopathie) onderzocht op verschillende tijdstippen. Een Apgar-score van  $\leq 5$  na 10 minuten bleek hiervoor de hoogste sensitiviteit te

Tabel 1 Geselecteerde literatuur

Auteur	Begincohort	Aantal patiënten aan begin en einde	'eindpunt' beschreven	Uitkomst 'blind' gemeten	Vervolgperiode (in jaren)
Nelson <sup>9</sup> , VS	zwangeren	51285; 45559 neonaten	+	?	7
Nelson <sup>11</sup> , VS	zwangeren	38260; 34423 neonaten	+	?	7
Rosen <sup>14</sup> , VS	kinderen met neurologisch letsel en overledenen	55, geen uitval	-	-	?
MacDonald <sup>15</sup> , Ierland	barenden	17381; 13084 neonaten, 42 van de 43 afwijkenden vervolgd	+	+	1
Grant <sup>16</sup> , Ierland	zwangeren	17381; 13079 neonaten	+	+	4
Painter <sup>17</sup> , VS	neonaten	50; 45	-	+	6-9
Nelson <sup>18</sup> , VS	zwangeren	51285; 45559 neonaten	+	?	7
Ruth <sup>21</sup> , Finland	levend geboren neonaten	982; 947	+	+	1
Nelson <sup>25</sup> , VS	zwangeren	54000; 37000 neonaten	+	?	7
Levene <sup>26</sup> , GB	neonaten	126; 122	+	?	1-5
Sarnat <sup>31</sup> , Australië	neonaten met HIE	21; geen uitval	+	?	1
Robertson <sup>33</sup> , Canada	neonaten met HIE	229; 200	+	?	3,5

HIE: hypoxische-ischemische encefalopathie

Tabel 2 Apgar-score<sup>19</sup>

	0	1	2
Hartslag	afwezig	<100 slagen/minuut	>100 slagen/minuut
Ademhaling	afwezig	oppervlakkig, onregelmatig	normaal, schreeuwen
Spiertonus	atonie	dubieuze tonus	normotonie
Reflexreactie	afwezig	alleen reactie geprikkelde extremiteit	reactie van het hele lichaam
Kleur	blauw of bleek	lichaam roze, acra blauw	hele lichaam roze

hebben (43 procent; specificiteit 95 procent).<sup>26</sup> Omgekeerd had 73-88 procent van de kinderen die op 1-7-jarige leeftijd infantiele encefalopathie bleken te hebben, na 5 minuten een Apgar-score van  $\geq 7$ .<sup>21 24</sup>

## Hypoxische-ischemische encefalopathie

Hypoxische-ischemische encefalopathie (HIE, synoniem: postasfytische encefalopathie) kan optreden na ernstige perinatale asfyxie.<sup>27-29</sup> Asfyxie is niet de enige oorzaak van HIE: een onbekend percentage van alle kinderen met HIE vertoont deze afwijkingen als gevolg van andere oorzaken (zoals metabole en neuromusculaire stoornissen).<sup>30</sup> Afhankelijk van de duur en de ernst worden drie graden onderscheiden:

- I Een milde vorm, met bewustzijnschommelingen en overprikkelbaarheid, normale spiertonus en tachycardie. Er treden geen convulsies op en er is een volledig herstel binnen 24 uur.
- II Een matig ernstige vorm, met lethargie, lichte hypotonie en bradycardie. Meestal treden convulsies op en de gemiddelde duur is vijf dagen.
- III Een ernstige vorm, met stupor, ernstige hypotonie, afwezige zuig- en Moro-reflex, respiratoire insufficiëntie en convulsies. De duur is variabel, variërend van uren tot weken.<sup>31 32</sup>

De uitkomst is afhankelijk van de ernst van de hypoxische-ischemische encefalopathie: alle kinderen met HIE-graad I hadden een normale neurologische ontwikkeling, evenals 80 procent van de kinderen met HIE-graad II. Bijna alle kinderen met HIE-graad III overleden of hadden neurologische ontwikkelingsstoornissen.<sup>26 31 33</sup> In vergelijking met een lage Apgar-score ( $< 6$  na 10 minuten) heeft het optreden van HIE-graad II of III een hogere sensitiviteit, maar een lagere specificiteit met betrekking tot overlijden of neurologische ontwikkelingsstoornissen.<sup>26</sup>

## Beschouwing

Infantiele encefalopathie is een aandoe-ning met een multifactoriële etiologie. Eén

van de oorzaken is perinatale asfyxie.<sup>3-5</sup>

Voor de bepaling van de neurologische prognose na perinatale asfyxie beschikt de clinicus over verschillende aanvullende onderzoeksmethoden.<sup>34 35</sup> Dit literatuur-overzicht behandelt de voorspellende waarde van de middelen die de huisarts ter beschikking staan: het aspect van het vruchtwater, de foetale hartfrequentie, de Apgar-score en tekenen van hypoxische-ischemische encefalopathie. Deze middelen blijken alle een geringe voorspellende waarde ten aanzien van het ontwikkelen van infantiele encefalopathie te hebben. Dit heeft consequenties voor de voorlichting aan de ouders: er kan een optimistisch beeld van de prognose gegeven worden, tenzij de asfyxie zeer ernstig was of aanleiding gaf tot ernstige neurologische complicaties in de neonatale periode.

Tenslotte werpen deze gegevens een ander licht op sommige strafzaken waarin degene die de verloskundige zorg heeft uitgeoefend, ervan wordt beschuldigd onzorgvuldig te hebben gehandeld bij de geboorte van een kind dat later infantiele encefalopathie bleek te ontwikkelen.<sup>36</sup>

## Dankbetuiging

Met dank aan Dr. W.H.J.P. Linssen, neuroloog, Sint Lucas Ziekenhuis, Amsterdam, voor zijn kritisch commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

## Literatuur

- 1 Le Coultre R. Infantiele encefalopathie. In: Le Coultre R. Kinderneurologie. Utrecht/Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1989: 54-60.
- 2 Rosen MG, Dickinson JC. The incidence of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 417-23.
- 3 Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986; 315: 81-6.
- 4 Torfs CP, Van der Berg B, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990; 116: 615-9.
- 5 Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988; 112: 515-9.
- 6 Ruys JH, Okken A, Kollée LAA. Acute

problemen bij de geboorte. In: Van der Brande JL, Van Gelderen HH, Monnens LAH. *Kindergeneeskunde*. Utrecht: Bunge, 1990: 110-6.

- 7 Tugwell PX. Hoe moeten medische tijdschriften worden gelezen? III. Het beoordelen van het klinische beloop en de prognose van een ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2367-70.
- 8 Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Fidler VJ, et al. Apgar score, meconium, and acidaemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 217-22.
- 9 Nelson KB, Ellenberg JH. Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders. *JAMA* 1984; 251: 1843-8.
- 10 Meis PJ, Hall M III, Marshall JR, et al. Meconium passage: a new classification for risk assessment during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 509-13.
- 11 Nelson KB, Broman SH. Perinatal risk factors in children with serious motor and mental handicaps. *Ann Neurol* 1977; 2: 371-7.
- 12 Visser GHA. Abnormal fetal heart rate patterns and subsequent handicap. *Baill Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2: 117-25.
- 13 Painter MJ. Fetal heart rate patterns, perinatal asphyxia, and brain injury. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 137-44.
- 14 Rosen MG, Dickinson JC. The paradox of electronic fetal monitoring. More data may not enable us to predict or prevent infant neurologic morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 745-51.
- 15 MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al. The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 524-39.
- 16 Grant A, O'Brien N, Joy MT, et al. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet* 1989; 25: 1233.
- 17 Painter MJ, Scott M, Hirsch R, et al. Fetal heart rate patterns during labor. Neurologic and cognitive development at 6-9 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 854-8.
- 18 Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. I. Univariate analysis of risks. *AJDC* 1985; 139: 1031-8.
- 19 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32: 260-7.
- 20 Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, et al. Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet*

- 1982; i: 494-6.
- 21 Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *Br Med J* 1988; 297: 24-7.
- 22 Silverman F, Suidan J, Wasserman J, et al. The Apgar score: is it enough? *Obstet Gynecol* 1985; 66: 331-6.
- 23 American academy of pediatrics, committee on fetus and newborn. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1986; 78: 1148-9.
- 24 Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS, et al. The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr* 1986; 109: 865-8.
- 25 Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981; 68: 36-44.
- 26 Levene ML, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; I: 67-8.
- 27 Low JA, Galbraith RS, Muir DW, et al. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 256-60.
- 28 Winkler CL, Hauth JC, Tucker M, et al. Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 637-41.
- 29 Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Huisjes HJ, et al. The relationship between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full term appropriate-for-dates infants. *Early Hum Dev* 1985; 12: 33-42.
- 30 Nelson KB, Leviton AL. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991; 145: 1325-31.
- 31 Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
- 32 Fenichel GM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 1983; 40: 261-6.
- 33 Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 473-84.
- 34 Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 671-82.
- 35 Veenhoven RH, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Onderzoekmethoden ter bepaling van neurologische prognose en therapeutische interventie bij voldragen pasgeborenen met asfyxie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 10-4.
- 36 Meijer van Putten JB. Verloskunde bijna onmogelijk door schadevergoedingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1899. ■

## Promoting systematic reviews of randomised controlled trials in primary care

### *Continued*

- 9 The Serials Directory. An International Reference Book, 4th Edition (Volume 2). Birmingham, USA: Ebsco Publishing, 1990.
- 10 FAMLII. Family medicine literature index. World Organisation of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians. London, Ontario: 1980-91.
- 11 Silagy CA. Developing a register of randomised controlled trials in primary care. *Br Med J* 1993; 306: 897-900.
- 12 Peto R. Why do we need systematic overviews of randomised trials? *Stat Med* 1987; 6: 233-40.
- 13 Jadad AR, McQuay HJ. Searching the literature. *Br Med J* 1993; 306: 66.
- 14 Dickersin K, Hewitt P, Mutch L, et al. Perusing the Literature. Comparison of MEDLINE searching with a perinatal trials database. *Controlled Clin Trials* 1985; 6: 306-17.
- 15 Anonymous. Cochrane's legacy (Editorial). *Lancet* 1992; 340: 1131-2. ■