

## Afkøling som behandling efter asfyksi ved fødslen

II Tegn på asfyksi under fødslen er et meget almindeligt problem og leder f.eks. til kejsersnit i ca. 5 procent af alle fødsler. Dødfødsel på grund af asfyksi er derimod sjælden, ca. 0,5 per 1 000 fødsler og død efter fødslen ligeså sjælden, 0,3 per 1 000 nyfødte børn [1]. Nogle børn dør når den livsbevarende behandling indstilles fordi der er tegn på alvorlig hjerneskade.

Den typiske neurologiske følgetilstand er cerebral parese. Det er blevet klart at kun ca. 10 procent af cerebral parese skyldes asfyksi, dvs. 0,1–0,2 per 1 000 børn, og at denne incidens ikke har ændret sig i de sidste 20 år [2]. Cerebral parese efter asfyksi er ofte kompliceret af andre handicap, som f.eks. psykisk udviklingshæmning eller epilepsi. Det er derimod tvivlsomt om asfyksi kan lede til psykisk udviklingshæmning eller indlæringsvanskeligheder uden cerebral parese [3].

Akut encefalopati efter asfyksi rammer skønsmæssigt 1–2 fuldbårne børn per 1 000 fødsler [1]. Hvis barnet udvikler moderat eller svær encefalopati er risikoen for at det dør eller at det overlever med handicap ca. 50 procent [4].

Man har for nuværende ingen etableret behandling, udover at holde blodtryk, blodgasser og blodsukker indenfor normale grænser og at behandle kramper, hvis de tilkommer.

### Sekundært energisvigt, apoptose og det terapeutiske vindue

En væsentlig del af den hypoxisk-iskæmiske hjerneskade sker først efter adskillige timer. Klinisk kan dette ses ved at barnet kan vågne op og f.eks. sutte (sv. suga, dia) efter genoplivningen. Efter 6–24 timer kan den kliniske tilstand forværres igen [5], selvom der ikke påny er iltmangel (sv. syrebrist) eller mangel på f.eks. sukker. Der kan tilkomme kramper. Undersøgelse af asfyktiske børn med magnetisk resonans fosfat-spektroskopi har vist at hjernens energistatus kan være normal få timer efter fødslen for så at forværres i de følgende timer og dage [6]. Blodgennemstrømningen kan ligeledes først være normal for derefter at blive for høj [7].

Hjernens glukoseoptagelse er forhøjet i dagene efter svær asfyksi [8] og magnetisk resonansprotonspektroskopi viser forøgede mængder laktat i hjernen [9]. Alt dette kan forklares ved en sekundær skade på mitokondriene, og svigtende oxidativ fosforlyring, »secondary energy failure«. Mitokondriedysfunktion er typisk for apoptose (programmeret celledød). Apoptose er en normal cellefunktion, og er bl.a. essentiel i føtalperioden for udviklingen af normale anatomiske strukturer. Apoptose kan aktiveres af subletale stimuli og cellen går til grunde timer til dage og måske uger senere. Der er fundet betydelige mængder af neuroner med cytologiske tegn

### SAMMANFATTAT

Hos ca. 10 procent af børn med cerebral parese er asfyksi ved fødslen den mest sandsynlige årsag til hjerneskaden.

Hjerneskaden ved asfyksi forværres i løbet af de følgende timer til dage.

Afkøling med kun 3°C der påbegyndes efter asfyksi synes at kunne bremse denne forværring.

Børn der har 50 procents risiko for at dø eller overleve med cerebral parese kan identificeres indenfor 3–6 timer.

Bivirkningerne ved afkøling var begrænsede i pilotforsøg.

Randomiserede kliniske forsøg er undervejs. Disse forsøg indebærer særlige videnskabetiske problemer.

### Serie: Hypotermi

Serien inleddes i Läkartidningen 13/01.

på apoptose hos børn der er døde efter asfyksi [10]. At neuroner altså primært kan restitueres efter asfyksi for derefter sekundært at gå til grunde giver forhåbning om at det er muligt at gribe ind gennem et »terapeutisk vindue«.

En behandling der kan forhindre den sekundære forværring, herunder stoppe det apoptotiske program, giver mulighed for at kunne reducere hjerneskaden på langt sigt. »Insulin-like growth factor-1« (IGF-1), den vigtigste generelle trofiske faktor i føtallivet, kan reducere den histologiske hjerneskade efter hypoxi-iskæmi hos lammefostre [11]. IGF-1 kan ikke umiddelbart anvendes klinisk fordi det skal gives i hjernens ventrikelsystem.

### Afkøling efter asfyksi

Afkøling af asfyktiske børn blev forsøgt allerede i 1950'erne i Sverige [12], men selvom de kliniske resultater var overras-

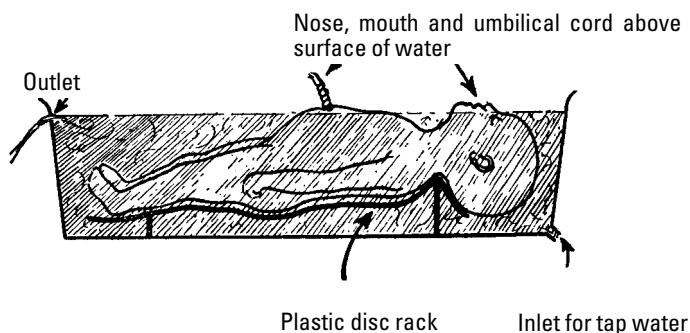
**Table I.** Oversigt over 3 pilotforsøg og 3 randomiserede, kontrollerede forsøg med hypotermi efter asfyksi ved fødslen.

	Auckland	Pilot forsøg Hammersmith	Bristol	Olympic Medical	RCT NIH-neo-net	Neo.nEURO
Antal børn	12	11	9	115+115	100+100	75+75
Inklusions kriterier						
gestationsalder	>36 uger	>35 uger	>35 uger	>35 uger	>35 uger	>35 uger
intrauterin asfyksi	–	+	–	–	+	–
Apgar score	<7/5 min	ventilation <sup>1)</sup>	<6	<5/10 min	<6/10 min	<5/10 min
Arterie syre-base	eller pH <7,10	pH <7,00 eller BD > 14	eller BD > 14	eller pH <7,00	eller pH <7,00 eller BD > 15	eller pH <7,00 BD>15
Neurologisk abn	+	+	+	+	+	+
EEG suppression	–	+	+	+	–	+
Afkøling metode	kølehætte	kold luft	pakning/hætte	kølehætte	madras	madras
rektaltemperatur	35,7–36,3 °C	33–34°C	33–35 °C	34–35 °C	33–34°C	33–34°C
start	4 t	<6 t	?	<6 t	<6 t	<6 t
varighed	48–72 t	48 t	72 t	72 t	72 t	72 t
Primært end-point død eller handicap	3	4	2 <sup>2)</sup>	70 procent – >50 procent	50 procent – >30 procent	83 procent – >61 procent
Studie status	(ref 20)	(ref 21)	(ref 22)	110 børn inkl	30 børn inkl	planlagt

<sup>1)</sup> genoplivning med manuel ventilation  
<sup>2)</sup> personlig meddelelse



**Afkøling af asfyktiske børn blev forsøgt allerede i 1950'erne i Sverige. Billeder fra en artikel af Björn Westin i Svenska Läkartidningen 1963; 60: 3608. Billedet til højre viser et enkelt arrangement for afkøling med rindende koldt vand.**



kende gode slog behandlingen ikke an, tværtimod. Samtidige randomiserede kontrollerede forsøg i USA viste bedre overlevelse af for tidligt fødte børn hvis hypotermi blev undgået [13], og sikring af normotermi har siden været en hovedopgave i plejen af nyfødte børn.

Forsøg med grise [14], rotter [15], og lam [16] i perinatalperioden har vist at afkøling til 3°C under den normale temperatur kan reducere hjerneskade efter iltmangel med 50–70 procent. Effekten er størst hvis afkølingen sker umiddelbart efter iltmanglen, mindre hvis man venter 6 timer og lille hvis man venter 12 timer. Hvis afkølingen forsinkes er det nødvendigt at fortsætte i flere dage. Det er sandsynligt at afkøling virker ved at stoppe det apoptotiske program [17], men uvist hvordan.

Accidentel afkøling af nyfødte børn er associeret med komplikationer vedrørende vejrtrækning (sv andhæmning), kredsløb til lunger og krop, væskebalance og blodets koagu-

lation [18]. Derfor undgår man så vidt muligt afkøling. Det er dog tvivlsomt om alle komplikationerne skyldes afkølingen i sig selv. En del af dem skyldes utvivlsomt at de nyfødte børn der utilsigtet bliver afkølede ofte har andre alvorlige sygdomme. Med omhyggelig observation og behandling kan problemerne formentlig holdes under kontrol.

#### Forudsigelse af død eller handicap efter asfyksi

For at kunne afprøve en behandling af udokumenteret værdi og med sandsynlige bivirkninger skal man kunne identificere børn med høj risiko for død eller handicap. Apgar score er for uspecifik, dvs de fleste børn med meget lave Apgar score overlever uden handicap, og encefalopati udvikles først fuldt ud når det er for sent at gribe ind. Blandt de parakliniske metoder der har prædiktiv værdi er EEG særligt værdifuld. EEG udtrykker cortex funktion og findes i en simpel komprimeret version fra et par biparietale afledninger der kan fortolkes af læger uden særlig neurofysiologisk viden. Børn der er født til tiden, indlagt på neonatalafdeling på grund af asfyksi og som har fladt EEG eller burst-suppression-mønster 3 timer efter fødslen har 80 procent risiko for enten at dø eller overleve med cerebral parese [19].

#### Tre pilotforsøg

Tolv nyfødte børn blev behandlet i New Zealand med en kølehætte for særligt at nedsætte hjernens temperatur. Hos de

første 6 børn blev rektaltemperaturen holdt på 36,3°C og hos de sidste 6 på 35,7°C [20]. Der var ingen tegn på bivirkninger til afkølingen.

10 børn blev behandlet i London med et koldt-lufttæppe og rektaltemperatur på 33,2°C i 48 timer. Sammenlignet med en historisk kontrolgruppe var blodtrykket lidt højere, pulsen lidt lavere og plasma-kalium lidt lavere og børnene var længere om at normalisere den metaboliske acidose efter fødslen, hvorimod der ikke var noget der tydede på øget blødningstendens [21]. To af de 10 børn fik en blodprop i en stor hjernevene og et barn udviklede blødning i et område af hjernen der var ødelagt af iltmangel. Disse 3 børn døde. 6 af de overlevende 7 børn har udviklet sig normalt. Alt i alt gik det derfor disse 10 børn bedre end forventet (7–8 døde eller handicappede).

9 børn blev behandlet i Bristol enten med en kølehætte eller med koldt vandspakninger til rektaltemperatur 33,5–34,5°C i 72 timer [22]. To fik problemer med kredsløbet til lungerne og to fik blødninger på hjernens overflade. Hos 3 af disse blev afkølingen indstillet. 7 af de 9 børn overlevede og har udviklet sig normalt. Det er også bedre end forventet.

### Randomiserede kontrollerede forsøg

Et forsøg med kølehætte og rektaltemperatur 34–35°C i 72 timer er i gang på 28 hospitaler i New Zealand, Canada og England. Til dato er ca halvdelen af de planlagte 230 børn randomiseret. Da det nu er blevet klart at det er vanskeligt at opnå selektiv afkøling af hjernen [23] er yderligere forsøg planlagt i USA, England og Europa. Disse vil benytte afkøling af hele kroppen til 33–34°C (Tabel).

I alle de kliniske forsøg er in- og eksklusionskriterierne næsten ens. Der indgår kun mature eller næsten mature børn. Asfyksi hos præmature børn er vanskeligere at definere og har måske en bedre prognose. Kombinationer af kliniske tegn før, under og umiddelbart efter fødslen bruges til at identificere børn med akut asfyksi af svær grad. Alle studier kræver at barnet viser neurologiske tegn på encefalopati i timerne efter fødslen. For yderligere at indsnævre behandlingsgruppen kræver de fleste protokoller at EEG er supprimeret i mere end 3 timer efter fødslen.

Eksklusionskriterierne sigter mod at undlade at inkludere børn der har alvorlige misdannelser, er meget væksthæmmede, eller som er så asfyktiske at intensiv behandling ikke vil komme på tale.

Det primære endpoint er andelen af børn der ved 18 måneders alder er døde, ikke kan sidde selv, ikke kan se, eller som scorer mere end 2 SD under middel ved en Griffith's udviklingsprøve, dvs andelen af børn der enten er døde eller som er overlevet med alvorligt handicap.

Indstilling af livsbevarende behandling er et særligt problem af uigenkaldelig betydning for det enkelte barn og familie. Der kan ikke lægges bånd på den kliniske beslutning. Beslutningsgrundlaget skal dokumenteres detaljeret. Det er en risiko at afkølingen ændrer de tegn på alvorlig hjerneskade som indgår i vurderingen, og det er en speciel risiko ved disse kliniske forsøg at hjerneskaden bliver reduceret så børn der ellers ville være døde vil overleve med svært handicap.

### En stor videnskabsetisk udfordring

Et randomiseret kontrolleret forsøg af afkøling efter svær asfyksi ved fødslen repræsenterer en stor videnskabsetisk udfordring. Behandlingen er hastende: alting tyder på at effekten falder hurtigt efter 3 timer og at effekten er lille efter 6 timer. Situationen er næsten altid uventet og kritisk for forældrene. De skal forstå at der er risiko for at barnet dør og risiko for at det overlever med handicap, og de skal forstå at den eksperimentelle behandling måske kan hjælpe og måske medføre bivirkninger. De skal forstå og acceptere at lodtrækning

(sv lottdragning) er nødvendig for at få sikker videnskabelig viden.

Det er ikke rimeligt at tro at man kan opnå et fuldstændigt informeret samtykke i en sådan situation [24]. Situationen vil altid være suboptimal på grund af tidspres. Moderen kan være under påvirkning af narkose i forbindelse med kejsersnit og faderen kan være fraværende på grund af situationens akutte natur og kun nås per telefon. Der kan således være problemer med at forældrene er »ude af sig selv«, dvs ikke er kompetente, at de ikke kan informeres tilstrækkeligt og at de føler sig pressede, dvs at samtykket ikke er helt frivilligt. Det er imidlertid heller ikke rimeligt at opgive at opnå informeret samtykke, ikke mindst fordi de fleste af 200 forældre der er blevet spurgt om deres nyfødte barn måtte deltage i et behandlingsforsøg bagefter sagde at, selvom det havde været svært at tage stilling, havde det stor værdi for dem at være blevet spurgt [24].

Et særligt problem kommer hvis forældrene skulle ønske afkøling uden randomisering. Hvis apparaturet er tilgængeligt mener jeg at det er nødvendigt at tilbyde det. Udfra en lægelig vurdering er det usikkert om det hjælper eller ej, selvom vi har en begrundet forhåbning. Det må man sikre at de forstår. Hvis de alligevel ønsker afkøling mener jeg at det er deres ret til at vælge på deres barns vegne.

### Konklusion

Moderat og svær neonatal encefalopati efter asfyksi ved fødslen er en uheldig situation med meget stor risiko for at barnet dør eller overlever med cerebral parese. Der er nu forhåbning om at prognosen kan bedres ved afkøling i de første 3 dage efter fødslen. Det skal afprøves i randomiserede kliniske forsøg.

### Referencer

1. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84: 927-32.
2. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996; 85: 954-60.
3. Bohr L, Greisen G. Prognosen for mature nyfødte med perinatal asfyksi. En litteraturreview. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 2845-50.
4. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1: 67-9.
5. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757-61.
6. Hope PL, Costello AM, Cady EB, Delpy DT, Tofts PS, Chu A et al. Cerebral energy metabolism studied with phosphorous NMR spectroscopy in normal and birth-asphyxiated infants. *Lancet* 1984; 2: 366-70.
7. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Vasoparalysis is associated with brain damage in asphyxiated term infants. *J Pediatr* 1990; 117: 119-25.
8. Blennow M, Ingvar M, Lagercrantz H, Stone-Elander S, Eriksson L, Forsberg H et al. Early [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy shows hypermetabolism during the postasphyctic period. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1289-95.
9. Groenendaal F, Veenhoven RH, van der Grond J, Jansen GH, Witkamp TD, de Vries L. Cerebral lactate and N-acetyl-aspartate/choline ratios in asphyxiated full-term neonates demonstrated in in-vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994; 35: 148-51.
10. Edwards AD, Yue X, Cox P, Hope PL, Azzopardi DV, Squier MV et al. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. *Pediatr Res* 1997; 42: 684-9.
11. Guan J, Bennet TL, George S, Waldvogel HJ, Faull RL, Gluckman PD et al. Selective neuroprotective effects with insulin-like growth

- factor-1 in phenotypic striatal neurons following ischemic brain injury in fetal sheep. *Neuroscience* 2000; 95: 831-9.
12. Westin B, Miller JA, Nyberg R, Wedenberg E. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery*, 1959; 45: 868-79.
  13. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22: 876-86.
  14. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 1995; 37: 667-70.
  15. Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, Gunning M, Edwards AD, Gluckman PD et al. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 1996; 9: 591-7.
  16. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102: 1098-106.
  17. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1193-9.
  18. Corneli HM. Accidental hypothermia. *J Pediatr* 1992; 120: 671-9.
  19. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F19-23.
  20. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants following perinatal asphyxia; a safety study. *Pediatrics* 1998; 102: 885-92.
  21. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106: 684-94.
  22. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106: 92-9.
  23. Van Leeuwen GM, Hand JW, Legendijk JJ, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. *Pediatr Res* 2000; 48: 351-6.
  24. Mason S. The EURICON study: Is obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials an elaborate ritual? – A European study: Interviews with parents and clinicians. *Lancet* 2000; 356: 2045-51.

## SUMMARY

### Cooling as treatment for birth asphyxia

#### Gorm Greisen

*Läkartidningen* 2001; 98: 1670-3

In about 10 per cent of children with cerebral palsy, the most probable cause is birth asphyxia. The brain injury following birth asphyxia evolves in part over hours or days – as a secondary process. This opens a 'window of opportunity' for intervention. Decreasing the temperature by as little as 3°C appears to be effective. It is possible to identify babies with a 50 per cent risk of death or survival with cerebral palsy within 3 to 6 hours after birth. Pilot trials of cooling suggest that the side-effects of cooling can be managed. Randomized controlled trials are underway. Obtaining informed consent from the parents for these trials represents a particular challenge.

Correspondence: Professor Gorm Greisen, M.D., Ph.D., Dept of Neonatology, The Juliane Marie Center, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø, Denmark. (greisen@rh.dk)

# Särtryck

## Läkartidningen

**N**är konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

## Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex  
av "Enligt min erfarenhet"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker