
Utfallet etter hjerte-lunge-redning av nyfødte

OVERSIKTSARTIKKEL

ANNE MARTHE BOLDINGH

amboldingh@gmail.com

Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Hun har foretatt litteratursøk, tolket resultatene og forfattet manuskriptet.

Anne Marthe Boldingh (f. 1980) er postdoktor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt finansiering fra Laerdal Foundation for Acute Medicine, men oppgir at det ikke er i konflikt med denne artikkelen.

ANNE LEE SOLEVÅG

Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus

Hun har bidratt med gjennomgang og revisjon av artikkelen.

Anne Lee Solevåg (f. 1977) er seksjonsoverlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BRITT NAKSTAD

Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med gjennomgang og revisjon av artikkelen.

Britt Nakstad (f. 1958) er barnelege, neonatolog, avdelingsleder og professor i pediatri.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Hjerte-lunge-redning av et kritisk sykt barn ved fødsel kan føre til overlevelse eller død. De som overlever kan utvikle komplikasjoner direkte etter fødsel eller senere i småbarns- og skolealder. Hypoksisk iskemisk encefalopati er en tilstand med nevrologiske symptomer hos den nyfødte etter hypoksi ved fødsel. Tilstanden klassifiseres som mild, moderat eller alvorlig. Vi ønsket å gi en oversikt over kort- og langtidsutfall etter hjerte-lunge-redning ved fødsel.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Vi søkte i databasen Medline for utfall etter hjerte-lunge-redning ved fødsel.

RESULTATER

Vi identifiserte 15 indekserte, fagfelleverderte originalartikler og to metaanalyser om utfall etter hjerte-lunge-redning ved fødsel eller fødselsasfyksi. Hypoksisk iskemisk encefalopati rammer generelt 38 % av pasientene i mild til moderat grad og 23 % i alvorlig grad. Dødeligheten varierte fra 10 % i høy- til 28 % i lavinntektsland. Overlevende utvikler ofte motoriske, kognitive og sensoriske utviklingshemninger. I noen tilfeller blir det først avdekket ved skolestart når mer komplekse ferdigheter kreves.

FORTOLKNING

Funksjonshemming ved skolealder er sterkt korrelert til tilstanden i småbarnsalder. Endringer i algoritmene ved hjerte-lunge-redning og rutinebehandling med hypotermi har redusert risikoen for alvorlige følgetilstander etter hypoksisk iskemisk encefalopati.

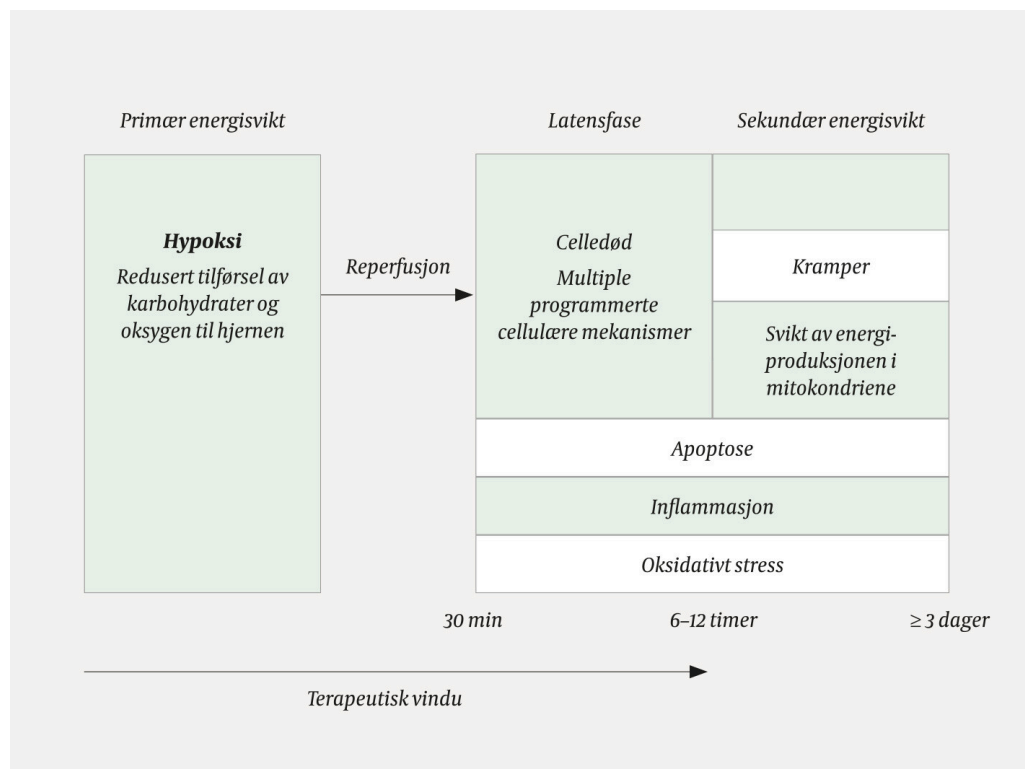
Nyfødte som like etter fødselen ikke puster selv og/eller har langsom hjerterytme, skal ifølge norske og internasjonale retningslinjer gjennomgå hjerte-lunge-redning (HLR) etter klart definerte algoritmer (1). Disse er inndelt i forskjellig trinn: avtørring, oppvarming og stimulering, bag-maske-ventilasjon, hjerte-lunge-redning med brystkompresjoner og ventilasjoner og eventuelt adrenalin (1-3).

Om lag 10 % av alle barn som blir født til eller nær termin, trenger taktil stimulering for å begynne å puste (2), mens 3 % vil trenge pustehjelp som bag-maske-ventilasjon. 0,1 % har behov for behandling med brystkompresjoner og/eller adrenalin (1, 4). Apgarskår etter fem og ti minutter brukes ofte retrospektivt til å identifisere barn som har gjennomgått fødselsasfyksi. Skåren inkluderer vurdering av pust, hjerteaksjon, hudfarge, reaksjon og tonus og kan

være 0 (ingen tegn til liv) til 10 (barnet har det svært bra). Grunnet store subjektive forskjeller i skåring er pH-verdien i navlestrengsblod et supplement til diagnosen (5).

Globalt forårsaker fødselsasfyksi hvert fjerde (23 %) nyfødtdødsfall, og 99 % av disse skjer i lavinntektsland (6). Fødselsasfyksi er en tilstand hvor mangel på oksygentilførsel før, under eller etter fødselen fører til kardiorespiratorisk depresjon, hypotensjon og redusert vevsperfusjon med påfølgende organskade (7).

På cellulært nivå fører oksygenmangel i hjernen til anaerob metabolisme og primær celledød med redusert energiproduksjon, acidose og akkumulering av intracellulære stoffer, sekundær celledød med mitokondriell svikt i energiproduksjon og forsinket celledød måneder etter hendelsen med kronisk inflammasjon og epigenomiske forandringer, se figur 1 (8).



Figur 1 De metabolske fasene etter fødselsasfyksi (8). I primærfasen opptrer energisvikt til hjernen etterfulgt av reoksygenering og gjenoppbygging av cellefunksjoner. En kaskade av cellulære mekanismer fører til at den mitokondrielle energiproduksjonen igjen begynner å svikte etter en «latensfase» på 6–24 timer og kan gi betydelig skade. Intervallet mellom primær- og sekundærfasen med energisvikt er et vindu for aktiv kjøleterapi

Hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE) oppstår hos 70 % av nyfødte som har overlevd alvorlig fødselsasfyksi, ofte definert som navlestrengs-pH < 7,0, apgarskår < 3 ved fem minutters alder, behov for resuscitering ved ti minutters alder og nevrologiske symptomer. Sistnevnte er i første rekke kramper og unormal muskeltonus og reflekser hos den nyfødte (9). De kan reverseres eller i motsatt fall utvikles til varig hjerneskade. Tidlig nevrologisk undersøkelse avgjør, sammen med navlestrengs-pH, apgarskår og behov for hjerte-lunge-redning, behovet for behandling. Tilstanden graderes ofte som mild, moderat eller alvorlig ved hjelp av skåringsverktøyet til Sarnat og Sarnat fra 1976 (10). Skåren baserer seg på kliniske og elektrofysiologiske funn inndelt i seks

hovedkategorier: bevissthetsnivå, nevrologisk kontroll, komplekse reflekser, autonom funksjon, tilstedeværende kramper og elektroencefalografi (EEG), se figur 2 (10).

Gradering av hypoksisk iskemisk encefalopati i mild, moderat og alvorlig grad, basert på nevrologiske symptomer

Hypoksisk iskemisk encefalopati Grad I mild	Hypoksisk iskemisk encefalopati Grad II moderat	Hypoksisk iskemisk encefalopati Grad III alvorlig
Irritabel	Slapp	Komatøs
Overaktiv «skvetten»	Reduserte spontane bevegelser	Reduserte eller fraværende bevegelser
Normale reflekser	Reduserte reflekser	Fraværende reflekser
Overaktivert sympatikus	Overaktivert parasympatikus	Sympatikus og parasympatikus undertrykt
Ingen kramper	Kramper fra 6–24 timers alder	Decerebreringstegn
Normalt EEG	Patologisk EEG	Patologisk EEG

Figur 2 Nevrologiske symptomer som forekommer i de forskjellige stadiene av hypoksisk iskemisk encefalopati. Modifisert versjon fra Sarnat og Sarnat (10)

Hos nyfødte som trenger resuscitering like etter fødselen, foreligger det nesten alltid hypoksi og en kombinert respiratorisk og metabolsk acidose. En nøkkelfaktor ved resusciteringen er derfor raskt igangsatt effektiv ventilasjon som medfører stigende hjertefrekvens og brystheving (1, 11). Tilstrekkelige ventilasjoner er vanskelig å utføre, og en suboptimal teknikk kan resultere i manglende klinisk respons hos barnet. Det er ikke helt uvanlig at det blir igangsatt brystkompresjoner ved vedvarende lav hjertefrekvens pga. utilstrekkelig ventilering (12).

En studie viste at henholdsvis 24 av 39 (62 %) og fem av 39 (13 %) barn ble brystkomprimert grunnet forutgående utilstrekkelig ventilasjon eller feilplassert intubasjonstube (13). Motsatt kan hypokapni, dvs. lav mengde av karbondioksid i blodet grunnet overventilering, gi økt risiko for intraventrikulære blødninger og hypoksiindusert hjerneskade. Her kan bruk av store tidalvolumer eller for hyppige ventilasjoner ligge bak (14, 15).

Reoksygenering etter asfyksi er forbundet med høy produksjon av frie oksygenradikaler. Det kan føre til oksidativt stress og forverre hjerneskaden etter resusciteringen. Nå får de nyfødte 21 % oksygen ved oppstart av assistert ventilasjon, i stedet for 100 % oksygen, som ble gitt før 2010. Dette har trolig bedret overlevelsen og forekomsten av hypoksiindusert hjerneskade ved fødselsasfyksi (16).

Etiske utfordringer

Etter ti minutter med effektiv hjerte-lunge-redning uten tegn til liv kan man vurdere å avslutte livredningen (2). Dersom denne grensen blir overtrådt, viste en studie at 88 av 94 (94 %) pasienter enten døde eller hadde alvorlig motoriske funksjonshemninger (17).

I tilfelle barnet har hatt hjerteaksjon (bradykardi) og/eller tegn til egenrespirasjon, men der det tross effektiv behandling ikke inntreffer bedring etter ti minutter, kan balansegangen være vanskelig. Faren for å avslutte for tidlig mens det fortsatt kan være mulig å oppnå spontansirkulasjon og overlevelse, må alltid avveies mot store nevrologiske skader eller en utsatt avgjørelse om å avslutte behandling (2). Overlevelse og komplikasjoner etter hjerte-lunge-redning kan derfor være en direkte konsekvens av beslutninger og handlinger til helsepersonell.

Et viktig etisk spørsmål ved resuscitering er om behandlingen vil medføre så store lidelser for barnet at den bør avsluttes. Det er derfor viktig med presis kunnskap om hvilke kliniske utfall som kan forventes hos barn som gjennomgår behandling i nyfødtp perioden (18).

Det er tre viktige faktorer som predikerer utfallet hos den nyfødte etter fødselsasfyksi og hjerte-lunge-redning: alvorlighetsgraden av fødselsasfyksi og hypoksisk iskemisk encefalopati, kvaliteten på behandlingen og den videre medisinske behandlingen ved nyfødtavdelingen.

Formålet med denne artikkelen var å klassifisere og gi en oversikt over kort- og langtidsutfall etter hjerte-lunge-redning ved fødsel.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i Medline-databasen med søkeordene «resuscitation», «asphyxia neonatorum», «hypoxic-ischemic brain injury», «infant», «treatment outcome/diagnosis», «short-term», «long-term», og «apgar score». Søkeordene ble kombinert på flere måter, se tabell 1 for kombinasjoner og antall publikasjonstreffer. Kun publikasjoner på engelsk ble inkludert.

Tabell 1

Oversikt over søkeord og kombinasjoner på Medline-indekserte artikler

Søkeord	Søkemetode
Resuscitation	«exp Resuscitation», «resuscitat*.mp», «cpr.mp», «(resuscitation adj2 delivery adj2 room).mp»
Asphvxia neonatarum	«Asphyxia neonatorum/», «(asphyxi* adj3 neonat*).mp», «(hirth* adj3 asphyxia*).mp»
Hypoxic-ischemic brain injury	«Hypoxia-ischemia, brain/», «hypoxic-ischemicencephalopathy.mp», «(neurology* adj3 disabil*).mp»

Søkeord	Søkemetsode
Infant	«exp Infant, Newborn/», «neonat* or baby or babies.mp», «Term birth/», «(delivery adj3 room).mp»
Treatment outcome/diagnosis	«treatment outcome/», «outcome*.mp», «exp Diagnosis/», «diagnos*.mp», «diagnosis.fs»
Short-term	«((«short term» or shortterm) adj5 (consequence* or outcome* or diagnosis*)).mp»
Long-term	«((«long term» or longterm) adj5 (consequence* or outcome* or diagnosis*)).mp»
Apgar score	«Apgar score/», «apgar.mp»

I begynnelsen ble det ikke gjort avgrensninger med hensyn til årstallet for publikasjonen, men da vi gikk gjennom titler og abstrakt, endte det med at vi bare tok med studier etter 2004, siden de var mest relevante. Dette hadde med definisjoner å gjøre og der det først i den senere tid var mulig å sammenligne resultatene. Søket ble avsluttet 15.1.2017. Vi inkluderte også artikler fra en litteraturlase opparbeidet under førsteforfatters ph.d.-periode og UpToDate-biblioteket. Inkludering av relevante artikler ble foretatt av førsteforfatter.

Vi identifiserte relevante artikler ved hjelp av en PICO-analyse (P = Patient/Problem, I = Intervention, C = Comparison, O = Outcome) (19). Barn som var født til eller nær termin uten etablert spontanrespirasjon ved fødsel (P), som fikk hjerte-lunge-redning (I), ble sammenlignet med friske nyfødte uten behov for hjerte-lunge-redning (C), med tanke på kliniske konsekvenser etter kort og/eller lang observasjonstid (O). Søket resulterte i 203 artikler hvor man studerte apgarskår hos nyfødte barn med hypoksisk iskemisk encefalopati og/eller hjerte-lunge-redning med asfyksi. Av disse hadde man i 13 artikler studert korttidsoppfølging, og i 31 artikler hadde man sett på langtidsoppfølging, men man hadde ikke studert begge utfallene i noen av artiklene. Korttidsutfallene omfattet overlevelse og kliniske symptomer. Utfall etter lang tid inkluderte overlevelse, ingen følgetilstander, eller motoriske, kognitive og/eller sensoriske senskader. Korttidsutfall ble studert rett etter fødsel. Langtidsutfall ble studert ved 18 måneder og 6–7 års alder.

Studier som omhandlet død og/eller sekveler kort eller lang tid etter gjennomgått hjerte-lunge-redning ved fødsel, ble inkludert. Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Relevante artikler ble lest i fulltekst, og 15 originalartikler og to metaanalyser ble inkludert. De resterende referansene i denne artikkelen handler generelt om bakgrunn og mekanismene ved hjerneskode.

Resultat

Korttidsutfall etter resuscitering

Utfallene hos et kritisk sykt barn kort tid etter fødsel, ofte etter hjerte-lunge-redning, er enten død, overlevelse med rask bedring eller behov for høyintensiv behandling. Korrekt utført resuscitering bør raskt føre til bedret spontansirkulasjon og egenrespirasjon. I motsatt fall kan utilstrekkelige ventilasjonsforsøk og brystkompresjoner forverre hypoksiskaden.

I en tidligere nevnt oversiktsartikkel fra 2007 fant man at 85 % av nyfødte som fikk høyintensiv behandling og var uten tegn til liv etter ti minutter, døde, mens 93 % av dem som overlevde, utviklet moderat til alvorlig funksjonshemming (17). Derimot fant man i en senere studie at 30 % av nyfødte som ble behandlet ved fødsel og var uten liv, hadde en normal utvikling ved 1–2 års alder (20). Forskjellen mellom disse to studiene kan delvis forklares av innføringen av 21 % oksygen i stedet for 100 % og terapeutisk kjølebehandling (hypotermi) i den nyeste studien.

I en metaanalyse som omfattet 184 land og over fire millioner fødsler, fant man at forekomsten av hypoksisk iskemisk encefalopati etter fødsel var 1–8 per 1 000 levendefødte i høyinntektsland og fem ganger høyere i lavinntektsland (6). Av alle levendefødte barn med tilstanden hadde 38 % mild til moderat grad og 23 % alvorlig hypoksisk iskemisk encefalopati (45 studier, n = 2,340) (6). Dødeligheten var 10 % i høyinntektsland og 28 % i lavinntektsland, med høyest risiko ved alvorlig grad av tilstanden (31 studier, n = 2,639) (6).

Langtidsutfall

En rekke måleverktøy for klinisk arbeid, radiologi, fysiologi og biokjemiske analyser brukes for å forutsi langtidsutfallet hos nyfødte med hypoksisk iskemisk encefalopati. Basert på Sarnat-metoden (10) utviklet langt flere nyfødte med moderat til alvorlig grad av sykdommen nevrologiske skader, sammenlignet med den milde formen (21, 22).

De siste tiårene har innføringen av hypotermibehandling i høyinntektsland bedret utfallet hos barn med hypoksisk iskemisk encefalopati som er født til eller nær termin. Dette er blitt vist i en rekke studier hvor resultatene er blitt sammenlignet med utfall hos de affiserte kontrollbarna som ikke fikk hypotermibehandling (23–29).

Globalt utvikler over én million barn som overlever en fødselsasfyksi, motoriske, kognitive og/eller sanseutfordringer i barne- og skolealder (6). En metaanalyse, hvor man sammenlignet hypotermibehandling med ingen behandling (21), omfattet seks randomiserte kliniske studier og en pilotstudie (samlet n = 1,214) (23–29). Alvorlig utviklingshemning var definert som motorisk cerebral parese (CP) og kognitiv utviklingshemning basert på «Mental Developmental Index» i The Bayley Scales of Infant and Toddler Development,

versjon II (21). I tillegg ble språk, emosjonell utvikling og sosial tilpasning evaluert. Risiko for død og/eller alvorlig funksjonshemning ved 18 til 22 måneders alder var tydelig redusert etter hypotermibehandling (21).

Det viste seg på den måten at syv barn må behandles for å unngå død og/eller alvorlig utviklingshemning hos ett barn (number needed to treat, NNT). Effekten av hypotermi var større blant nyfødte med moderat, i motsetning til alvorlig, affeksjon. Det understreker behovet for å optimalisere den hjernebeskyttende behandlingen, inklusive tidligere oppstart av hypotermibehandling. Bedret utvelgelse av nyfødte med hypoksisk iskemisk encefalopati som kan ha nytte av behandlingen, vil være viktig. Per i dag gjøres dette ved hjelp av alvorlighetsgraden av kliniske symptomer og blodgassverdier, inkludert pH-verdi. Det er mulig, men ikke sikkert vist at terapeutisk hypotermi, kombinert med allopurinol, melatonin og/eller erythropoetin (EPO), kan gi en bedre hjernebeskyttende effekt (30–33).

Cerebral parese er en forstyrrelse av muskelkontrollen som følge av hjerneskade hos den nyfødte. Følgende kriterier bør være oppfylt om cerebral parese skal kunne antas å være konsekvens av hypoksisk iskemisk encefalopati: pH-verdi < 7 i navlearterieblod, moderat til alvorlig hypoksisk iskemisk encefalopati og spastisk dyskinetisk tetraplegi (34). Barn som gjennomgikk hypotermibehandling i akutfasen, hadde ved 18 måneders alder 16 % økt overlevelse uten funksjonshemning (21). I tillegg var forekomsten av cerebral parese redusert med 12 %, kognitive vansker med 12 % og blindhet med 4 % (21). Derimot var det ingen forskjell i utvikling av døvhet.

I tre randomiserte kliniske studier undersøkte man barn ved 6–7 års alder og registrerte motoriske, kognitive og/eller sanseutfordringer (35–37). Den kombinerte utfallsvariabelen død eller IQ < 70 ble observert hos 47 % av barna i hypotermigruppen mot 62 % blant kontrollgruppen (37, 38). Resultatene var sterkt påvirket av utfallet ved 18–22 måneders alder, hvor 80 % av barna med alvorlig affeksjon var døde eller hadde IQ < 70 (37, 38). Ved skolestart var cerebral parese, kognitive avvik, syns- og hørselsvansker sterkt assosiert med graden av funksjonshemning ved 18 måneders alder. Barn med tilsynelatende normal utvikling kunne likevel ved skolestart ha kognitive vansker når kravene til mer komplekse ferdigheter ble større (37, 38).

Diskusjon

Det mest alvorlige utfallet etter fødselsasfyksi og hjerte-lunge-redning er andelen barn som dør, dvs. 10 %, respektive 28 % i høy- og lavinntektsland. Inntil 70 % av dem som overlever, utvikler hypoksisk iskemisk encefalopati i varierende grad. Forekomsten av senskader i forskjellige studier varierer på grunn av ulike definisjoner og inklusjonskriterier. Det er uttalte variasjoner i rapportert forekomst i høy- og lavinntektsland.

Endringer i behandlingsalgoritmer og rutinebehandling med terapeutisk hypotermi, især hvis behandlingen starter innen seks timer etter fødselen, har redusert risikoen for død eller alvorlig funksjonshemning ved hypoksisk iskemisk encefalopati. Hypotermibehandling reduserer cellulær skade,

avhengig av hvor tidlig behandlingen kom i gang etter fødselen. Gjeldende retningslinjer sier at hypotermibehandling skal påbegynnes innen seks timer etter fødselen. Nyfødte med moderat grad (II) av sykdommen har større utbytte av behandlingen enn barn med den alvorligste graden (III) (6).

Fortsatt er det behov for ytterligere optimalisering av den hjernebeskyttende behandlingen. Tilleggsbehandling med melatonin og erythropoietin har vist gode resultater i kliniske studier (32, 39).

Motoriske, kognitive og sensoriske utviklingsforstyrrelser ved skolestart (6 til 7 år) har sammenheng med ferdighetsnivået ved 18 måneders alder.

Finmotoriske og kognitive funksjonshemninger hos tilsynelatende friske barn kan likevel først avdekkes ved skolestart når det blir stilt større krav til kompleksitet av ferdigheter (36).

Det er viktig å ha kunnskap om det sannsynlige utfallet etter hjerte-lunge-redning hos et barn med fødselsasfyksi som en forutsetning for å kunne ta veloverveide avgjørelser om å avslutte eller fortsette resuscitering og behandling av barnet. Det bekrefter behovet for store nasjonale og internasjonale oppfølgingsstudier.

Artikkelen er basert på en prøveforelesning for doktorgraden ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 16.1.2017.

Hovedbudskap

Dødelighet etter hjerte-lunge-redning og fødselsasfyksi blant nyfødte er henholdsvis 10 og 28 % i høy- og lavinntektsland

Inntil 70 % av de overlevende utvikler varierende grad av hypoksisk iskemisk encefalopati etter alvorlig fødselsasfyksi

Terapeutisk hypotermi og forsiktig bruk av oksygen har redusert risikoen for død og motoriske, kognitive og sensoriske funksjonshemninger

Funksjonshemninger ved skolestart er sterkt korrelert til tilstanden i småbarnsalder

LITTERATUR

1. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation 2015; 95: 249 - 63. [PubMed] [CrossRef]
2. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2015; 132 (suppl 1): S204 - 41. [PubMed][CrossRef]
3. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary

Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132 (suppl 2): S543 - 60. [PubMed][CrossRef]

4. Ersdal HL, Mduma E, Svensen E et al. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: a prospective descriptive observational study. *Resuscitation* 2012; 83: 869 - 73. [PubMed][CrossRef]

5. Dalili H, Nili F, Sheikh M et al. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PLoS One* 2015; 10: e0122116. [PubMed][CrossRef]

6. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74 (suppl 1): 50 - 72. [PubMed][CrossRef]

7. Perlman JM. Interruption of placental blood flow during labor: potential systemic and cerebral organ consequences. *J Pediatr* 2011; 158 (suppl): e1 - 4. [PubMed][CrossRef]

8. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 397 - 403. [PubMed][CrossRef]

9. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121: 906 - 14. [PubMed][CrossRef]

10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696 - 705. [PubMed][CrossRef]

11. Skåre C, Kramer-Johansen J, Steen T et al. Incidence of newborn stabilization and resuscitation measures and guideline compliance during the first minutes of life in Norway. *Neonatology* 2015; 108: 100 - 7. [PubMed][CrossRef]

12. Poulton DA, Schmölder GM, Morley CJ et al. Assessment of chest rise during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Resuscitation* 2011; 82: 175 - 9. [PubMed][CrossRef]

13. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 20 - 5. [PubMed][CrossRef]

14. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ et al. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992; 81: 802 - 7. [PubMed][CrossRef]

15. Klinger G, Beyene J, Shah P et al. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal*

Neonatal Ed 2005; 90: F49 - 52. [PubMed][CrossRef]

16. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008; 94: 176 - 82. [PubMed][CrossRef]
17. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M et al. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 463.e1 - 5. [PubMed][CrossRef]
18. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ* 1994; 309: 184 - 8. [PubMed][CrossRef]
19. Hastings C, Fisher CA. Searching for proof: Creating and using an actionable PICO question. *Nurs Manage* 2014; 45: 9 - 12. [PubMed][CrossRef]
20. Shah P, Anvekar A, McMichael J et al. Outcomes of infants with Apgar score of zero at 10 min: the West Australian experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F492 - 4. [PubMed][CrossRef]
21. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 558 - 66. [PubMed][CrossRef]
22. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F34 - 8. [PubMed][CrossRef]
23. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349 - 58. [PubMed][CrossRef]
24. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663 - 70. [PubMed][CrossRef]
25. Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998; 53: 19 - 35. [PubMed][CrossRef]
26. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 692 - 700. [PubMed][CrossRef]
27. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574 - 84. [PubMed][CrossRef]
28. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*

2010; 126: e771 - 8. [PubMed][CrossRef]

29. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010; 157: 367 - 72, 372.e1 - 3. [PubMed][CrossRef]

30. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 145 - 53. [PubMed][CrossRef]

31. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain* 2013; 136: 90 - 105. [PubMed][CrossRef]

32. Wu YW, Mathur AM, Chang T et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics* 2016; 137: e20160191. [PubMed][CrossRef]

33. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006817. [PubMed]

34. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57 (suppl 3): 48 - 50. [PubMed][CrossRef]

35. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012; 71: 205 - 9. [PubMed][CrossRef]

36. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2085 - 92. [PubMed][CrossRef]

37. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140 - 9. [PubMed][CrossRef]

38. Shankaran S. Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clin Perinatol* 2014; 41: 149 - 59. [PubMed][CrossRef]

39. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol* 2015; 35: 186 - 91. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 28. mai 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0358

Mottatt 18.4.2017, første revisjon innsendt 1.11.2017, godkjent 28.2.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. juni 2026.