

Kartlegging av fødselsasfyksi hos fullbårne nyfødte i Troms og Finnmark

5.årsoppgave i Stadium IV, medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø
Veslemøy Astad, MK02
Veileder: Lauritz B. Dahl
Tromsø, 15.09.07



INNHALDSFORTEGNELSE.

1 Resymé.....	side 3
2 Innledning.....	side 3
2.1 Asfyksi.....	side 3
2.2 Dyremodellen for akutt neonatal asfyksi.....	side 4
2.3 Kronisk in utero partiell asfyksi.....	side 5
2.4 Asfyksiens etiologi.....	side 6
2.5 Asfyksiens patologi.....	side 6
2.6 Klinisk overvåkning og behandling av det asfyktiske barnet.....	side 7
3 Metode.....	side 11
4 Resultater.....	side 11
5 Diskusjon.....	side 13
6 Referanser.....	side 15
Vedlegg 1.....	side 16

1 RESYMÉ.

Asfyksi hos fullbårne nyfødte er en sjelden tilstand, men med høy morbiditet og mortalitet hos de som rammes. Sekveler forekommer i form av cerebral parese, mental retardasjon, blindhet/døvhet og epilepsi. Risikofødsler bør derfor selekteres til kvinneklinikker og større fødeavdelinger, med nødvendige kompetanse i beredskap for optimal behandling. Asfyktiske barn som blir født i distriktene hentes av ambulansefly med barnelege og neonatalsykepleier (kuvøseteamet) og fraktes til Nyfødt intensiv(NI)/UNN. Vi har gjennomført en kvalitetsundersøkelse ved hjelp av journaler ved UNN for perioden 1994-2005 samt data fra Medisinsk Fødselsregister (MFR) for samme periode for å avdekke om insidensen av alvorlig fødsels-asfyksi hos fullbårne i Troms og Finnmark er økende, og om det er noen fødeinstitusjoner som har relativt høyere insidens enn andre. Dessuten har vi studert de medisinske konsekvenser av asfyksi.

Undersøkelsen har ikke gitt grunnlag for å konkludere med en generelt økende asfyksiinsidens. Det er heller ingen av de mindre fødeinstitusjonene som skiller seg ut med en større asfyksiinsidens enn de andre institusjonene (gjennomsnittlig asfyksiinsidens er 0,1 % på fødestuene (se vedlegg 1, tabell 9)). UNN har en asfyksiinsidens på 1,3 % av fullbårne nyfødte (se vedlegg 1, tabell 9). Når det gjelder asfyksi hos fullbårne ser det dermed ut til at den eksisterende svangerskaps- og fødselsomsorgen i Troms og Finnmark fungerer tilfredsstillende, både med hensyn til selektering av risikofødsler til KK/UNN og overflytting/transport til NI/UNN ved hjelp av kuvøseteamet.

2 INNLEDNING.

2.1 Asfyksi.

Asfyksi er av the World Federation of Neurology group definert som følgende: En tilstand med nedsatt blodgassutveksling som, dersom den vedvarer, leder til progressiv hypoksemi og hyperkapni (1). Asfyksi kan opptre akutt, kronisk eller være en akutt forverring av en kronisk asfyksi. Jeg vil i denne oppgaven gjennomgå en del av teorigrunnlaget som er kjent omkring fødselsasfyksi, inklusive flere nye forskningsartikler. Jeg har i samarbeid med min veileder gjennomført et studium basert på data fra journaler ved UNN fra perioden 1994 til 2005, samt oppfølgingsdata fra de samme barna. Dessuten har vi innhenta data fra MFR.

Hensikten med studiet har vært å se om insidensen er økende, samt å se om det er noen forskjeller mellom fødestedene innad i landsdelen. Jeg vil også se om resultater fra nyere forskning bør få betydning for den videre planlegging av fødselsomsorgen. Nedenfor gjennomgås dyremodellen som har vært avgjørende for forståelsen av akutt asfyksi.

2.2 Dyremodellen for akutt neonatal asfyksi.

Dyremodellen for akutt neonatal asfyksi fra 1968 (2) har vært av enorm verdi for forståelsen av de fysiologiske forandringene man ser hos et asfyktisk barn, og for å danne det teoretiske grunnlaget for resuscitering/behandling. Dyremodellen gjennomgås derfor i detalj: Man induerte akutt neonatal asfyksi hos keisersnittforløste, nyfødte aper ved å føre hodene deres under vann umiddelbart etter forløsningen. En karakteristisk sekvens fulgte da: Etter noen få, overflatiske «åndedrag», stoppa apen å «puste». Denne *primære apnéen* varte inntil 10 minutter. Etter 1-2 minutter i primær apné begynte apen å gispe: gispinga tiltok først, for deretter å avta inntil den opphørte fullstendig. Hjerterytmen avtok raskt etter asfyksidebut, flata ut eller steig svakt ved den primære apnéen, for deretter å avta inntil hjerrestans. Blodtrykket forandra seg parallelt med hjerteaktiviteten. Perioden fra siste gisp til hjerrestans kalles *sekundær* eller *terminal apné*, og varer minst 10 minutter. En alvorlig blanda respiratorisk og metabolsk acidose utvikla seg. Ved slutten av terminal apné kunne PaCO₂ overstige 13,5 kPa, pH synke under 6,5 og PaO₂ var lik 0. S-kalium steig til minst 15 mmol/l.

I dette forsøket viste man at en nyfødt primat kan overleve minst 20 minutter med total oksygenmangel, hvorav siste del med pågående hjerneskade. Overlevelsen skyldes dels store glykogenlagre i hjerne, lever og myokard som glykolyseres anaerobt under asfyksien, og dels den nyfødte hjernens mulighet til å forbrenne laktat og ketoner. Reduserte glykogenlagre, på grunn av for eksempel veksthemming eller kronisk partiell asfyksi, vil dermed redusere fosterets evne til å tåle akutt asfyksi.

Blant dyra som døde mot slutten av den primære apnéen, blei det beskrevet hjerneskade post mortem. En del menneskebabyer som til og med har gjennomgått terminal apné, overlever likevel uten nevrologiske sekveler. Dermed ser det ut som akutt asfyksi ikke nødvendigvis medfører hjerneskade, med mindre den akutte asfyksien er veldig alvorlig eller kommer på toppen av en forutgående kronisk partiell asfyksi (omtalt seinere).

Responser fra dyret dersom saltvannsbeholderen fjernes, avhenger av asfyksistadiet. Dersom dyret er i primær apné og har gispebevegelser når saltvannet fjernes, vil normal

respirasjon raskt etableres. Dersom dyret er i primær apné uten å ha gispebevegelser, vil den forbli apnéisk til pH blir så lav at den utløser gispning, eller til ytre stimuli utløser gispning. Når dyret først gisper, vil tilstanden raskt bedres og gispene gå over til normal respirasjon.

Dersom dyret har nådd terminal apné når saltvannet fjernes, vil derimot ikke normal respirasjon komme i gang. For å resuscitere et dyr som er i terminal apné, må overtrykksventilasjon brukes, og dersom hjerteaksjonen er veldig lav eller fraværende, er også ekstern hjertekompresjon påkrevd.

Ut i fra dette kan man forvente at et nyfødt barns fysiologiske respons vil avhenge av dets pH: Dersom pH er over 7,25, vil det reagere som om det er i primær apné og gispeperiode, og normal respirasjon vil komme i gang. Dersom pH er mellom 7,0 og 7,10, kan den primære apnéen bli forlenga eller gispeforsøkene kan være for svake til å etablere alveolær ventilasjon. Ved en enda mer alvorlig intrapartum asfyksi med en pH under 7,0, vil man se et barn som er slapt, bradykard og i terminal apné.

Dyreforsøk har også bidratt med følgende kliniske kunnskap om den asfyktiske og apnéiske nyfødte:

- I primær apné kan gispning og dermed normal respirasjon komme i gang ved hjelp av ytre stimulering, som ved å gni barnet med et håndkle eller utøve kutan stimulering på annen måte.
- Medikamenter gitt til mora passerer over til fosteret, og kan forlenga den primære apnéen i en slik grad at gispning aldri kommer i gang og acidosen blir alvorlig.
- En baby født i terminal apné vil aldri greie å etablere spontan respirasjon, med mindre den blir intubert og overtrykksventilert. Dette er hvorfor effektiv ventilering må etableres uten noen form for forsinkelser i en slik situasjon.

2.3 Kronisk in utero partiell asfyksi.

Episoder med akutt total asfyksi som beskrevet over, er sjelden i klinisk praksis. Langt vanligere er forhold som leder til en gradvis utvikling av en føtal hypoksi, acidose og *kronisk in utero partiell asfyksi*. Dette kan inntreffe før eller under fødsel. Kronisk in utero partiell asfyksi kan forekomme hos tilsynelatende friske kvinner, som en forsterking av det normale asfyktiske stresset under en fødsel, særlig dersom fødselen blir langvarig eller hvis det er tilleggsproblemer, som vena cava-syndrom eller helt enkelt den svekkelsen av placentafunksjonen som kan komme med overtidighet. Patologiske årsaker til kronisk in utero

partiell asfyksi omfatter overdreven bruk av oxytocin, det vekstretarderte fosteret med redusert navlesnorsblodstrøm som reduseres ytterligere under riene, eller gjentatte episoder med navlesnorsokklusjon pga snurring rundt en del av fosteret eller navlesnorskompresjon mellom fosteret og moras bekken. Hvis episoden kun har vært kortvarig og fødselen går raskt, er det usannsynlig at barnet tar alvorlig skade. Vel kan respirasjonen være svekka og barnet kan være acidotisk med dårlig Apgar score, men det responderer godt på resuscitering og pådrar seg som regel ikke sekveler.

2.4 Asfyksiens etiologi (3).

Asfyksisituasjoner kan skyldes ulike stress-situasjoner som kan oppstå, noen representerer akutte hypoksisk-iskemiske insulter, andre kroniske eller akutt på kroniske insulter:

- Forstyrrelser i navlesnorssirkulasjonen (f eks navlesnorskompresjon eller navlesnorsprolaps)
- Forandringer i placentas gassutveksling (f eks placentaløsning eller -insuffisiens)
- Redusert maternell placenta perfusjon (f eks maternell hypotensjon eller hypertensjon)
- Redusert maternell oksygenering
- Mislykka etablering av adekvat kardiopulmonal sirkulasjon etter fødsel

2.5 Asfyksiens patologi.

Skademønsteret etter en asfyksiperiode avhenger av alvorlighetsgraden av asfyksien (partiell eller total), tidspunkt og varighet (akutt vs kronisk) og hjernens modenhetsgrad.

Observerte skademønstre etter asfyksi er som følger:

- Cerebralt ødem: Innen 24-48 timer kan det utvikles cerebralt ødem, med markert utflatning og utvidelse av gyri, og utsletta sulci. Ødemet oppstår ved to mekanismer: cytotoxisk: membranpumpesvikt fører til intracellulær væskeakkumulasjon, eller vasogent: svekka blod-hjerne-barriere tillater kapillærlekkasje og interstitiell væskeakkumulasjon.
- Selektiv neuronal nekrose: Dette er den vanligste skaden man kan observere hos fullbårne spedbarn etter asfyksi. Det er neuroner i grå substans som affiseres, og ofte er det cerebral korteks' lag III og IV og hippocampus som rammes. Dette kan representere ulike metabolske rater i de kortikale strukturene. Nekrosen kommer innen

få dager.

- Basalganglie- og hjernestammeskade: I dyreforsøk er det vist at disse strukturene snarere rammes som følge av akutt total asfyksi enn som følge av kronisk partiell asfyksi. Basalganglieskade antas å være ansvarlig for dyskinetisk CP som av og til ses hos overlevende etter asfyksi.
- Parasagittal skade: Iskemisk skade i cerebral korteks og subkortikal hvit substans i vaskulære vannskilleområder.
- Skader i hvit substans: Iskemiske insulter hos premature resulterer i periventrikulær leukomalaci.
- Fokale cerebrale infarkter: Forekommer faktisk oftere hos spedbarn som ikke har gjennomgått asfyksi.

2. Klinisk overvåkning og behandling etter fødselen.

Apgar score.

Apgar score vurderer hjerterytme, respirasjon, muskeltonus, irritabilitet og hudfarge. En asfyksiepisode kan medføre lav Apgarverdi, men kun dersom asfyksien oppstår umiddelbart forut for fødsel. En rekke andre faktorer kan også medføre lav Apgarverdi, som for eksempel prematuritet, medikamentpåvirkning, sepsis, fødselstraume, misdannelser (CNS, hjerte, lunger), metabolske og nevromuskulære sykdommer med flere. Apgar score < 7 representerer asfyksi. Apgar score 0-3 er alvorlig asfyksi, og er 4-6 moderat asfyksi.

Hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE).

Hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE) er tegn på CNS-affeksjon. Det har pågått, og pågår framdeles, en debatt hvorvidt barnet pådrar seg HIE i assosiasjon med hendelser antepartum eller intrapartum. Til tross for at mange risikofaktorer, som maternell hypothyreose, preeklampsi med mere, klart er antepartumhendelser, viser nye kohorteundersøkelser at de fleste hjerneskadene oppstår i forbindelse med selve fødselen (14). Sarnat og Sarnat introduserte et graderingssystem for å beskrive nevrologiske abnormaliteter hos asfyktiske barn (4). Symptomene stadieinndeles etter alvorlighetsgrad med god korrelasjon til prognose. Vennligst se vedlegg 1, tabell 1 for skjema.

HIE grad I/mild encefalopati er karakterisert ved sympatikusaktivering, stirrende blick, normal eller redusert spontanmotorikk, og en lavere responsterskel for alle stimuli,

inkludert en lett utløsbar Mororefleks. HIE grad I medfører ingen økt risiko for død eller funksjonshemming.

HIE grad II/moderat encefalopati er karakterisert ved kramper, letargi, hypotoni med redusert spontanmotorikk, vanskelig utløsbare primitive reflekser, og for det meste parasympatiske responser. HIE grad II medfører 25 % dødelighet eller alvorlig funksjonshemming (5). I tillegg har undersøkelser vist en signifikant kognitiv reduksjon ved 8-års-alder hos disse barna sammenligna med barn som hadde gjennomgått HIE grad I (6).

HIE grad III/alvorlig encefalopati er karakterisert ved et komatøst spedbarn, hypotont og uten spontanmotorikk. Primitive reflekser, inkludert sugerefleksen, er fraværende. Kramper kan være hyppige og langvarige, men i de alvorligste tilfellene kan kramper være totalt fraværende og EEG isoelektrisk. HIE grad III medfører 78 % risiko for død eller alvorlig funksjonshemming (5).

Neonatale kramper.

Neonatale kramper registreres på eget skjema. Krampeanfallet klassifiseres som *subtile* (blinking med øynene, stirrende blick, apné, sykling, boksing, tygging, smatting), *toniske* (stivhet i kroppen eller en kroppsdel), *kloniske* (rytmiske rykninger, frekvens vanligvis 1-4 pr sekund, i en kroppsdel eller den ene sida av ansiktet eller kroppen), *myokloniske* (som regel i fleksormusklene) eller *skvettenhet* (vanlig også hos friske nyfødte, kan stoppes når barnet holdes).

Neonatale kramper har mange differensialdiagnoser, inkludert HIE, intrakraniell blødning, fokalt hjerneinfarkt, meningitt, abstinenssymptomer ved maternelt stoffmisbruk, metabolske årsaker (hypoglykemi, hypokalsemi, hyponatremi), medfødte misdannelser i hjernen, medfødte metabolske sykdommer med flere.

Nyere data viser at krampene patofysiologisk kan skyldes en økt eksitabilitet i den nyfødte hjernen; hvor gamma amino butyric acid (GABA)-reseptorene faktisk fungerer eksitatorisk, og er mer aktive enn N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)-reseptorene (9). Nyere data slår også fast at kramper har en uheldig effekt på utviklingen av nervesystemet, og disponerer for kognitive og adferdsmessige komplikasjoner og epilepsi seinere i livet (10). Tidligere har man diskutert hvorvidt man skulle behandle krampene, eller om det var tilstrekkelig å finne årsaken(e) til krampene og behandle denne (disse). Man har nå fått overbevisende data om at krampene er skadelige i seg selv, og bør behandles (11). Dyrestudier har vist at kramper nedsetter neurogenese og forstyrrer neuronenes struktur,

funksjon og forbindelse («cells that fire together, wire together»). Det er også dokumentert at gjentatte krampeanfoll i spedbarnsalderen kan føre til nedsatt visuell-romlig læring og hukommelse (12,13).

Multiorgan-dysfunksjon.

Ved en asfyksiepisode vil blodet bli redistribuert for å kunne prioritere de viktigste organene, nemlig hjernen, hjertet og binyrene. Dette skjer på bekostning av nyrer, lever og GI-trakt, og disse organene er dermed utsatt for hypoksisk-iskemisk skade. Disse organenes funksjon følges derfor ved hjelp av blodprøver eller andre metoder, og er med på å danne et bilde av den totale asfyktiske situasjonen.

Undersøkelser:

Følgende parametere følges hos et nyfødt barn der man mistenker asfyksi (6):

- kroppstemperatur
- asfyksiparametrene: ASAT, ALAT, kreatinin og troponin T
- syre-base-status med pH, BE, aktuell bikarbonat, pO₂, pCO₂ og laktat
- trombocytter med tanke på trombocytopeni ifbm DIC eller som følge av beinmargsiskemi i den asfyktiske prosessen
- CRP med tanke på infeksjon/sepsis
- HIE-scoring
- BT med tanke på blant annet hypovolemi eller sepsis
- UL caput med tanke på hjerneødem
- EEG. Bakgrunnsaktivitet er en viktig prognostisk faktor. Et såkalt burst suppression-mønster er en sterk prediktor for dårlig prognose (7). BFM (brain function monitoring) er en del av den kontinuerlige overvåkningen av hjernens funksjon (subkliniske kramper avsløres bl.a)
- MR cerebrum

Behandling (7).

Behandling av HIE er symptomatisk, og retter seg mot følgende forhold:

- stabilisering av lungefunksjon med ekstra O₂/bag og maske/CPAP/intubering
- hypoglykemi

- hematologi: Hb og Trc
- Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ og elektrolytter
- syre/base
- BT: MAP holdes lik GA i antall fullgatte uker og alltid over 30 mmHg
- temperatur: Kjøling av hodet med kjølehetten er tatt i bruk, og rektaltemperaturen (måles dypt) holdes ved 35-36 grader
- væskebalanse/nyresvikt
- kramper (HIE grad II): også subkliniske kramper behandles (8)

Prognostiske faktorer.

Faktorer med prediktiv verdi for dårlig prognose er blant annet: ingen egenrespirasjon etter 30 minutter, Apgar < 3 ved 20 minutter, EEG med patologisk bakgrunnsaktivitet/burst suppression-mønster/lav amplitude som ikke bedres de første dagene (obs Fenemal kan gi et slikt mønster), oliguri etter 36 timer, HIE grad II/III og vedvarende nevrologiske funn etter 2 uker. Faktorer som *ikke* er av prognostisk verdi, er følgende: 1 og 10 minutters Apgarverdi, syre-base-verdier, kramper som isolert symptom, og asfyksiparametere. Disse sistnevnte kan være av diagnostisk verdi, men altså ikke av prognostisk verdi.

Sekveler.

Sekveler forekommer i form av cerebral parese (typisk spastisk kvadriplegi og dyskinetisk CP), mental retardasjon, blindhet/døvhet eller epilepsi.

Nyfødte med mild encefalopati har ingen økt risiko for sekveler. Nyfødte med alvorlig encefalopati derimot, har tydelig forhøya risiko for CP og mental retardasjon.

Langtidsprognosen for nyfødte med moderat encefalopati derimot, er langt vanskeligere å anslå. Nyere studier peker i retning av at disse nyfødte har en forhøya risiko for å få kognitive svakheter, som hukommelsesproblemer, visuell-motorisk/visuell-perseptiv dysfunksjon eller hyperreaktivitet, også dersom motoriske problemer ikke foreligger (14).

3 METODE.

Det blei innhenta ikke-personidentifiserbare data om Apgar score og andre data i "Melding om avsluttet svangerskap"/"Fødselsmelding" for Troms og Finnmark for perioden 1994-2005 fra Medisinsk fødselsregister (MFR), Universitetet i Bergen. Dessuten data for Troms og Finnmark fra databasen "Neonatalprogrammet" og fra papir- og elektroniske journaler, ved NI/UNN.

Prosjektet var av oss, i enighet med avdelingens ledelse, ansett som et kvalitetssikringsprosjekt. Det blei framlagt for Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge (REK Nord), som ikke så etiske betenkeligheter. Prosjektet blei også meldt til Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS, som ikke hadde innvendinger. Vi søkte også Sosial- og helsedirektoratet om dispensasjon fra taushetsplikten, men fikk avslag. Av den grunn kunne det ikke utleveres personidentifiserbare data fra MFR.

Statistikk: Dataene ble registrert i Excel og overført til og analysert i SPSS.

4 RESULTATER.

Data fra FMR.

Det blei født hhv. 24752 og 12698 (totalt 37450) barn i Norge av kvinner hjemmehørende i hhv. Troms og Finnmark i perioden 1994-2005 (tabell 2). Av disse hadde 357 (0,9 %) neonatal asfyksi. Disse fordelte seg i 273 (0,7 %) med moderat og 84 (0,2 %) med alvorlig neonatal asfyksi. Det var et statistisk signifikant høyere antall med asfyksi blant barn fra Troms ($p=0,005$). I tabell 3 er forekomst av asfyksi relatert til antall fødsler ved fødeinstitusjonene. MFR rapporterer antall barn av kvinner hjemmehørende i Troms eller Finnmark, og ikke antall fødte i de to fylkene, men dataene representerer likevel forhold i Troms og Finnmark. Det er lave andeler med asfyksi både ved de mindre og de større fødeenheter. Andelen levendefødte fullbårne med asfyksi (definert som Apgar score 0-6 ved 5 minutter) har vært nokså stabil omkring 1 % i den aktuelle perioden (tabell 4).

I tabell 5 anføres hvordan Apgar score ved 1 minutt utvikla seg videre til 10 minutter. Av de med Apgar 0-3 ved 1 minutt hadde 15,3 % fortsatt 0-3 ved 5 minutter. 34,7 % hadde økt til 4-6. 50 % av barna hadde altså per definisjon fortsatt asfyksi ved 5 minutter. Av de

uten asfyksi ved 1 minutt hadde 99,9 % heller ikke det ved 5 minutter.

Tabell 6 viser hvordan Apgar score predikerer liv/død. 99 % av de som overlever har Apgar score 7-10 ved 5 minutter. En ytterst liten andel hadde 0-3 (0,2 %) eller 4-6 (0,8 %). Det er omvendt med de som dør: av de som døde i løpet av første døgn hadde 62,5 % Apgar score 0-3 ved 5 minutter, mens 6,3 % hadde 4-6. 31,3 % hadde imidlertid Apgar score 7-10, dette kan skyldes andre forhold enn asfyksi i utgangspunktet, vennligst se diskusjonsdelen.

I tabell 7 er andelene levende/døde beregnet ut fra Apgar score ved 5 minutter. 77,4 % av dem med Apgar score 0-3 ved 5 minutter overlevde. Prosenten var henholdsvis 97,4 og 99,7 for de med Apgar score 4-6 og 7-10. 11,9 % av de med Apgar 0-3 døde i løpet av første døgn, 7,1 % døde i løpet av første uka. De fleste fullbårne nyfødte som dør av asfyksi dør med andre ord som regel i løpet av første leveuke.

Data fra UNN.

I tabell 8 er asfyksi relatert til type fødested. Kvinneklirikken på UNN har signifikant flere med asfyksi enn fødestuene og fødeavdelingene ($p < 0,001$). Tabell 9 reflekterer det samme, spesifisert med fødested.

I tabell 10 vises hvor mange med Apgar score 0-6 ved 5 minutter som utvikla tre alvorlige konsekvenser av asfyksien; nemlig encefalopati, mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS) og død. 31 av 208 (14,9 %) utvikla encefalopati, 94 av 188 (50 %) utvikla MAS og 15 av 213 (7 %) døde. Det var relativt flere med encefalopati eller død blant dem med Apgar score 0-3, mens det var relativt flere med MAS blant dem med Apgar score 4-6, ved 5 minutter.

I tabell 11 er umiddelbare konsekvenser av asfyksi (acidose, hypotermi, nyre- og lever- og beinmargspåvirkning, cerebrale symptomer, etc.) og seinere konsekvenser (CP, psykomotorisk forsinkelse, sensorisk skade og død) angitt. Det er høye andeler som har tidlige konsekvenser, mens det er lavere andeler som får varige konsekvenser.

5 DISKUSJON.

Som man ser av tabell 2 fødes det signifikant færre barn med Apgar score < 7 ved 5 minutter av kvinner hjemmehørende i Finnmark. Dette kan skyldes at man har greid å selektere risikofødslene til KK/UNN. Det er imidlertid kjent at perinatal dødelighet er høyere i Finnmark enn i Troms (Årsrapporter fra MFR). Som en delforklaring kan man derfor også tenke seg at noen barn i Finnmark, pga lange avstander, blir dødfødte, mens tilsvarende barn i Troms rekker fram til sykehuset i tide og blir født med asfyksi. Denne teorien kan vi ikke understøtte med data, så det blir kun spekuleringer.

Det er intet som tyder på at forekomsten av asfyksi er økende i den aktuelle perioden (se tabell 4). Dette tyder på at vår mistanke om at det har vært en økning av fullbårne nyfødte med asfyksi innlagt ved NI/UNN ikke stemmer. Vi har dessverre ikke detaljerte nasjonale asfyksidata, og kan derfor ikke sammenligne vår landsdel med landet forøvrig.

Som vi ser av tabell 8 og 9, er insidensen av fullbårne med Apgar score 0-6 ved 5 minutter i Troms og Finnmark høyest på KK/UNN (1,3 %), mens insidensen på fødestuene bare er 0,1 %. Insidensen på fødeavdelingene er 0,3 %. Det ser dermed ut til at mange av risikofødslene har kommet til UNN. Med andre ord synes kommunehelsetjeneste, fødestuer og fødeavdelinger å ha selektert de gravide til riktig fødeinstitusjon.

Tabell 5 viser at en lav Apgar score tidlig etter fødsel gjenspeiler en relativt lang periode der den asfyktisk prosess har fått utvikle seg, og at det tar tilsvarende lang tid å reversere dette gjennom resuscitering. De 28 (0,1 %) med Apgar score 7-10 ved 1 minutt som hadde 0-6 ved 5 minutter kan ha vært på grensen til asfyksi ved 1 minutt og ikke blitt behandla/overvåka godt nok, eller de kan ha hatt en medfødt sykdom/misdannelse og fallert etter hvert.

Datamaterialet bekrefter at Apgar score ved 5 minutter er av sterk prognostisk verdi for asfyksirelatert død i første leveuke hos fullbårne (se tabell 6 og 7). De fleste er presumptivt friske fostre som utsettes for asfyksi av ulike årsaker før og ved fødselen. Noen er imidlertid syke/misdanna og utvikler en asfyksi av ulike årsaker, for eksempel at de ikke tåler en normal fødsel eller dør kort etter av sin sykdom selv om Apgar score var normal.

Dessverre var det en del journaler som var mangelfulle. Dette gjaldt særlig data om utvikling av MAS, alvorlig encefalopati og sekveler (se tabell 10 og 11). Det er kjent fra annen litteratur (13) at mange med perinatal asfyksi scorer lavere enn normalen på kognitive

tester. Derfor må vår angivelse om antall med psykomotorisk retardasjon vurdert kun på klinisk grunnlag i tabell 11 tas med forbehold. Tallet er antakelig høyere. Adferds- og emosjonelle konsekvenser finnes det lite sikker litteratur om.

Oppsummert blir våre konklusjoner som følger:

- Asfyksi hos fullbårne nyfødte er en uvanlig tilstand.
- Asfyksi kan medføre alvorlige sekveler.
- Asfyksiinsidensen i Troms og Finnmark for perioden 1994-2005 er konstant.
- Datamaterialet gir ikke grunnlag for å foreslå spesielle endringer i fødselsomsorgen i Troms og Finnmark som kunne redusert antallet med asfyksi ytterligere.
- Det er behov for bedre markører som på et tidlig tidspunkt kan predikere alvorlighetsgraden av eventuelle sekveler.

6 REFERANSER.

1. Bax & Nelson, 1993.
2. Dawes G S 1968 Fetal and Neonatal physiology. Year Book, Chigago, side 141-159.
3. Textbook of Neonatology, Janet M. Rennie and N.R.C. Robertson, 1999.
4. Sarnat & Sarnat, Arch Neurology 1976;33:696.
5. Textbook of Neonatology, Janet M. Rennie and N.R.C. Robertson, 1999.
6. Robertson C M T, Finer N N, Grace M G A 1989 School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. Journal of Pediatrics 114: 753-760.
7. Metodebok i nyfødmedisin, UNN.
8. Holmes et al., 1982, Grigg-Damberg et al., 1989.
9. Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y. New concepts in neonatal seizures, NeuroReport 2002; 13:A3-A8.
10. Levene M. The clinical conundrum of neonatal seizures. Arch Dis Child 2002;86:75-77.
11. Janet M. Rennie og Geraldine B. Boylan, Curr Opin Neurol 2003;16:177-181.
12. Sogawa Y, Monokoshi M, Silveira DC, et al. Timing of cognitive deficits following neonatal seizures; relationship to histological changes in the hippocampus. Brain Res Dev Brain Res 2001; 131: 3-83.
13. Rogalski Landrot I, Minokoshi M, Silveira DC, et al. Recurrent neonatal seizures: relationship of pathology to the electroencephalogram and cognition. Dev Brain Res 2001; 129:27-28.
14. F F Gonzalez and S P Miller, Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2006;91;454-459

VEDLEGG 1.

Tabell 1: Klassifisering av hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE).

STADIUM:	Norm	I (mild)	II (moderat)	III (alvorlig)
Bevissthetsnivå		Irritabel	Slapp	Komatøs
Nevromusk. kontroll		Overreaktiv, "skvetten"	Reduserte spontane bevegelser	Reduserte eller fraværende bevegelser
Muskeltonus		Normal	Lett hypoton	Helt slapp
Kroppsstilling		Lett distal fleksjon	Sterk distal fleksjon	Strekkspasmer
Strekreflekser		Overaktive	Overaktive, Uhemmede	Fraværende
Myoklonier		Evt.	Ofte	Ikke
Komplekse refl.	Normale		Reduserte	Fraværende
Sugerefleks		Svak	Svak el. borte	Fraværende
Moro		Sterk; lav terskel	Svak; høy terskel	Fraværende
Tonic neck		Svak	Sterk	Fraværende
Autonom funksjon		"Sympaticuspreget"	"Parasympaticuspreget"	Begge undertrykt
Pupiller		Dilaterte	Små	Mellomstore, ulike
Respirasjon		Spontan	Apnoetendens	Sterk apnoetendens
Hjertefrekvens		Tachycardi (>160)	Bradycardi (<100)	Varierer
Spyttproduksjon		Sparsom	Rikelig	Varierer
Tarmmotilitet		Normal el. nedsatt	Diaré	Varierer
Kramper		Ingen	Vanligvis fokale el. multifokale fra 6-24 t's alder	Uvanlig (men decerebreringstegn)
EEG		Normal	Først lavspent og langsomt, senere 1-1.5 Hz "spike and wave"	Først periodisk isoelektrisk, senere komplett isoelektrisk
Varighet		< 24 timer	2-14 dager	Timer til uker

Tabell 2:

Antall nyfødte med Apgar score 0-3 og 4-6 ved 5 minutter for nyfødte der mødrene er hjemmehørende i Troms og Finnmark for perioden 1994-2005. Data fra MFR.

	Troms (%)	Finnmark (%)	Totalt
Totalt fødte*	24752	12698	37450
Apgar 0-3	59 (0,3)	25 (0,2)	84 (0,2)**
Apgar 4-6	204 (0,9)	69 (0,6)	273 (0,7)**

* For 2005 manglet tall fra MFR. Jeg har estimert antall fødte til 1890 og 740 i hhv. Troms og Finnmark. Tallet angir antall levende- og dødfødte for kvinner hjemmehørende i Troms eller Finnmark, alle er således ikke født i Troms eller Finnmark.

** Forskjell mellom fylkene for antall med Apgar score 0-6 er signifikant, $p=0,005$ (χ^2).

Tabell 3:

Apgar score ved 5 minutter relatert til antall fødsler ved fødeinstitusjonen. Fødende hjemmehørende i Troms og Finnmark 1994-2005. Data fra MFR.

Antall fødsler	Apgar 0-3 (%)	Apgar 4-6 (%)	Apgar 7-10 (%)	Totalt (100%)
1-49	2 (0,8)	2 (0,8)	252 (98,4)	256
50-499	24 (0,2)	73 (0,6)	12028 (99,2)	12125
500-1499	28 (0,2)	121 (1,0)	12095 (98,8)	12244
1500-2999*	28 (0,3)	75 (0,9)	7958 (98,7)	8061
3000+**	0	1 (0,9)	107 (99,1)	108
Annet	2 (0,5)	1 (0,3)	363 (99,2)	366

* De aller fleste av disse er født utenfor Troms og Finnmark. Ingen fødeinstitusjon i vår region har mer enn ca 1550 fødsler per år

** Alle disse er født utenfor Troms og Finnmark

Tabell 4:

Apgar score ved 5 minutter i relasjon til fødselsår for barn til kvinner hjemmehørende i Troms og Finnmark 1994-2005. Data fra MFR.

	Apgar 0-3 (%)	Apgar 4-6 (%)	Apgar 7-10 (%)	Totalt
1994	6 (0,2)	24 (0,7)	2927 (99,1)	2954
1995	9 (0,3)	14 (0,5)	3020 (99,2)	3043
1996	6 (0,2)	20 (0,7)	2857 (99,1)	2883
1997	4 (0,1)	23 (0,8)	2769 (99,0)	2796
1998	12 (0,4)	26 (1,0)	2633 (98,6)	2671
1999	9 (0,3)	30 (1,0)	2903 (98,7)	2942
2000	6 (0,2)	26 (0,9)	2949 (98,9)	2981
2001	7 (0,3)	29 (1,1)	2592 (98,6)	2628
2002	8 (0,3)	21 (0,8)	2625 (98,9)	2654
2003	4 (0,2)	22 (0,9)	2508 (99,0)	2534
2004	6 (0,2)	18 (0,7)	2501 (99,0)	2525
2005	7 (0,3)	23 (0,9)	2520 (98,8)	2550

Tabell 5:

Sammenheng mellom Apgar score ved 1 og 5 minutter for barn født 1994-2005. Data fra MFR.

Apgar 1 minutt	Apgar 5 minutter n(%)			
	0-3	4-6	7-10	Totalt
0-3	66 (15,3)	150 (34,7)	216 (50,0)	432 (100)
4-6	7 (0,5)	106 (7,7)	1257 (91,8)	1370 (100)
7-10	11 (0,0)	17 (0,1)	31304 (99,9)	31332 (100)
Totalt	84 (0,3)	273 (0,8)	32777 (98,9)	33134 (100)

Tabell 6:

Overlevelse/dødstidspunkt relatert til Apgar score ved 5 minutter 1999-2005. Prosent regnet innen dødskategoriene. Data fra MFR.

	Apgar 0-3 (%)	Apgar 4-6 (%)	Apgar 7-10 (%)	Totalt (%)
I live	65 (0,2)	266 (0,8)	32700 (99,0)	33031 (100)
Død 0-24 timer	10 (62,5)	1 (6,3)	5 (31,3)	16 (100)
Død 2.-7. døgn	6 (33,3)	2 (11,1)	10 (55,6)	18 (100)
Død 8.-28. døgn	0 (0,0)	2 (14,3)	12 (85,7)	14 (100)
Død 29.døgn-12 mndr.	2 (4,4)	2 (4,4)	41 (91,1)	45 (100)
Død 2. leveår	1 (6,7)	0 (0,0)	14 (93,3)	15 (100)
Død etter 2. leveår	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (100)	22 (100)
Totalt	84 (0,3)	273 (0,8)	32804 (98,9)	33161 (100)

Tabell 7:

Overlevelse/dødstidspunkt relatert til Apgar score ved 5 minutter 1999-2005. Prosent regnet innen Apgar-gruppene. Data fra MFR.

	Apgar 0-3 (%)	Apgar 4-6 (%)	Apgar 7-10 (%)	Totalt
I live	65 (77,4)	266 (97,4)	32700 (99,7)	33031
Død 0-24 timer	10 (11,9)	1 (0,4)	5 (0,0)	16
Død 2.-7. døgn	6 (7,1)	2 (0,7)	10 (0,0)	18
Død 8.-28. døgn	0 (0,0)	2 (0,7)	12 (0,0)	14
Død 29.døgn-12 mndr.	2 (2,4)	2 (0,7)	41 (0,1)	45
Død 2. leveår	1 (1,2)	0 (0,0)	14 (0,0)	15
Død etter 2. leveår	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (0,1)	22
Totalt	84 (100)	273 (100)	32804 (100)	33161

Tabell 8:

Type fødested relatert til antall fødte med Apgar score 0-6 ved 5 minutter, innlagt på Nyfødt Intensiv på UNN 1994-2005.

Type fødested	Antall fødte	Apgar < 7 n(%)
Fødestue	3403	4 (0,1)
Fødeavdeling	13476	41 (0,3)
Kvinneklinikk	16588	208 (1,3)
Ukjent	Vet ikke	1
Hjemme	Vet ikke	1

Tabell 9:

Fødeinstitusjon relatert til antall fødte med Apgar score 0-6 ved 5 minutter som ble innlagt på Nyfødt Intensiv på UNN 1994-2005.

Fødested	Antall fødte	Apgar < 7 n(%)
Kirkenes	3837	11 (0,3)
Hammerfest	5940	13 (0,2)
Alta	1290	1 (0,01)
Sonjatun	629	1 (0,2)
UNN	16588	208 (1,3)
Harstad	4857	16 (0,3)
Lenvik	1448	2 (0,1)
Andre	-*	3
Hjemme	-*	1

*Totalt antall ukjent.

Tabell 10:

Data for 256 fullbårne nyfødte med Apgar score hhv. 0-3 og 4-6 poeng ved 5 min. som ble innlagt på Nyfødt Intensiv på UNN i perioden 1994-2005, relatert til alvorlig encefalopati (Encef.), MAS og død. N=antall barn med opplysning om data.

Komplikasjon	N	Apgar score	
		0-3	4-6
	256	n=70 (%)	n=186 (%)
Encef. 2-3 (n=31)	208	20 (31,7)	11 (7,6)
MAS (n=94)	188	32 (54,2)	62 (48,1)
Død (n=15)	213	12 (5,6)	3 (1,4)

Tabell 11:

Asfyksiens konsekvenser for organfunksjoner, sekveler og overlevelse.

Konsekvens	N*	n (%)
Første pH (<7,20)	161	70 (43,5)
Hypotermi (<36°C)	97	35 (36,1)
Kreatinin (>100µmol/L)	114	49 (43,0)
ASAT (>50U/L)	98	94 (96,0)
ALAT (>50U/L)	100	52 (52,0)
Trombocytopeni (<100 10 ⁹ /L)	157	20 (12,7)
Encefalopati 2-3	208	31 (14,9)
MAS	188	94 (50,0)
Cerebral parese	204	15 (7,4)
Psykomotorisk retardert**	176	24 (13,6)
Lett		16 (9,1)
Moderat		2 (1,1)
Alvorlig		6 (3,4)
Sensorisk skade	176	18 (10,2)
Blind		6 (3,4)
Døv		1 (0,6)
Død	213	15 (7,0)

* Det relativt store antall barn med manglende verdier skyldes manglende data i journaler. Vi vet ikke om utelatt opplysning i journalen tilsier normale forhold eller ”vet ikke”.

** Klinisk vurdering.