CP-konferansen 2018
Tidlig er mulig
Oslo Kongressenter 26 januar

Hva oppnår vi ved nedkjøling av nyfødte med oksygenmangel?

What do we achieve by cooling newborns after reduced oxygen delivery?

Marianne Thoresen

Professor i Fysiologi, Universitetet i Oslo
og
Professor i neonatology, St Michaels Hospital, University of Bristol, UK

,

marianne.thoresen@medisin.uio.no marianne.thoresen@bristol.ac.uk

Transportkuvøse med kjøleutstyr for å hente pasient

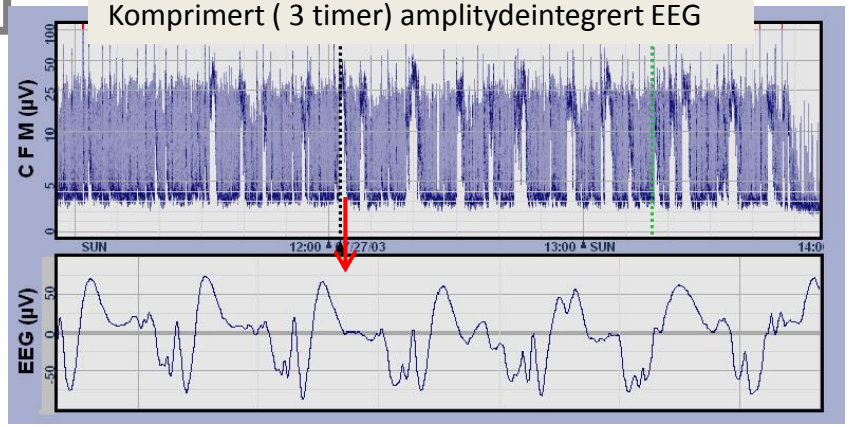
Barn med kramper etter asfyksi

Hjernaktiviteten (aEEG) viser kramper og skade

3 dager med kjølevest og 33.5°C rektal temperatur

Normalt aEEG mønster hos nyfødt

Komprimert (3 timer) amplitydeintegrert EEG



10 sekunder EEG fra en krampeperiode

Oversikt

Hvorfor kjøling etter oksygenmangel beskytter hjernen

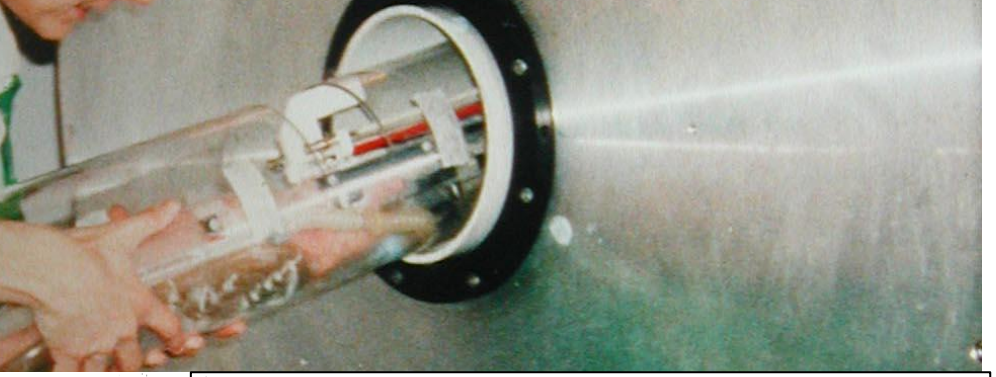
Velge de riktige pasientene

Randomiserte undersøkelser 1200 barn, 600 ble kjølt

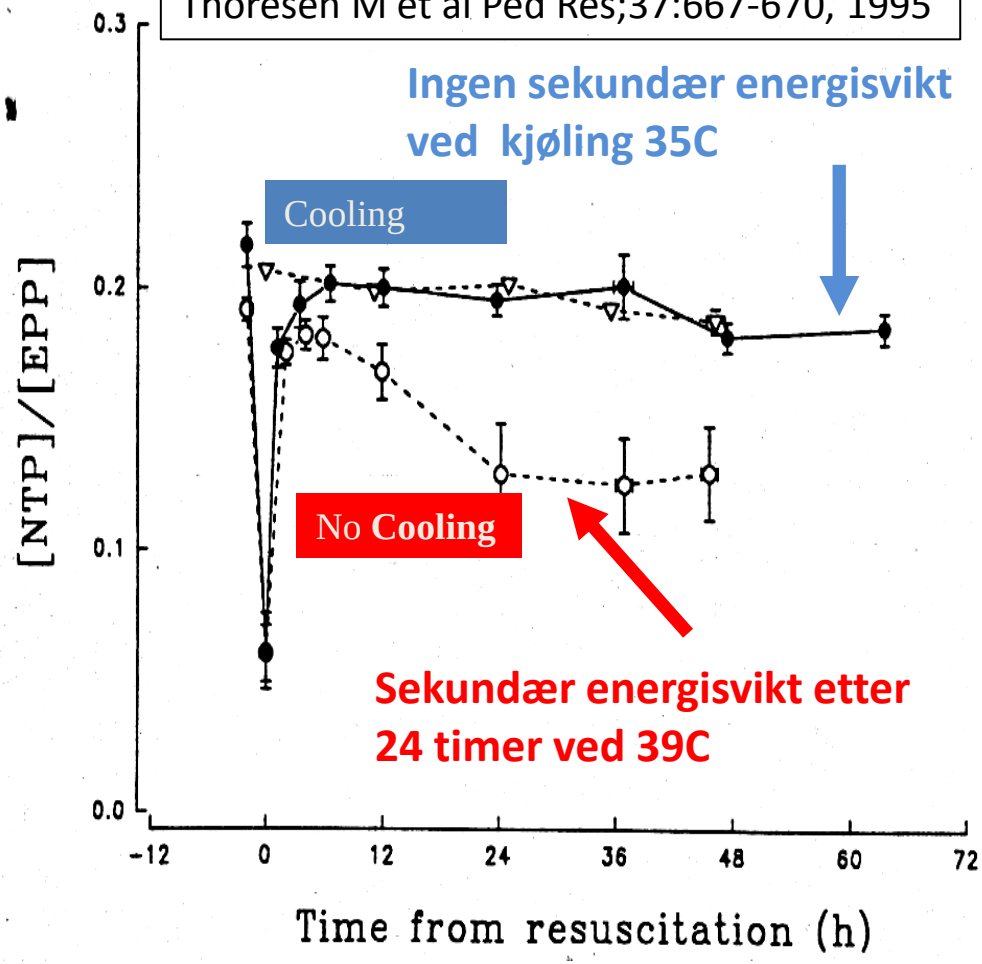
Resultater fra kjøling av 450 barn over 20 år (1998-2018) i Bristol, UK

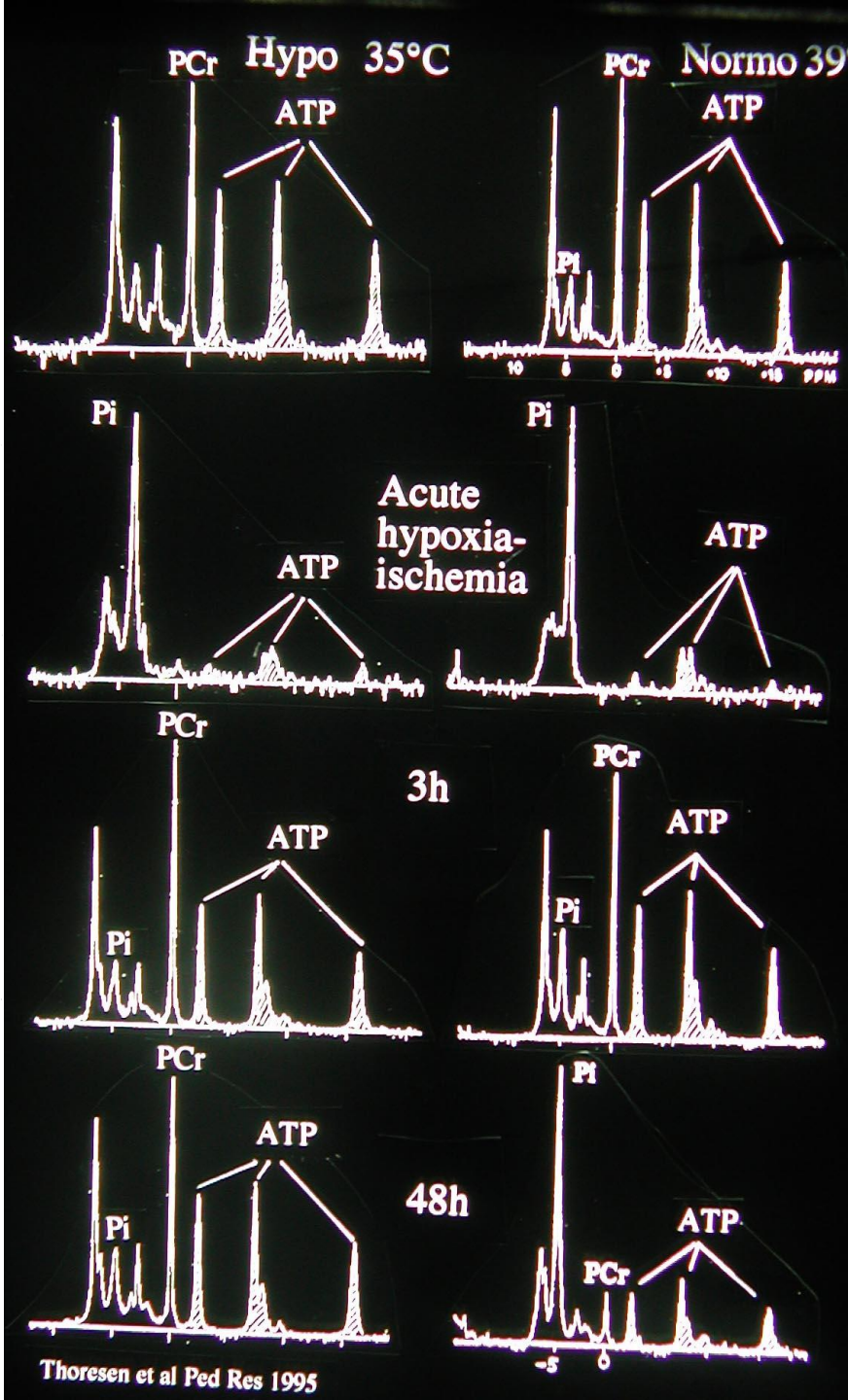
Vær varsom – bivirkninger av kjølebehandling

Kjøling + ny tilleggsbehandling → forskning

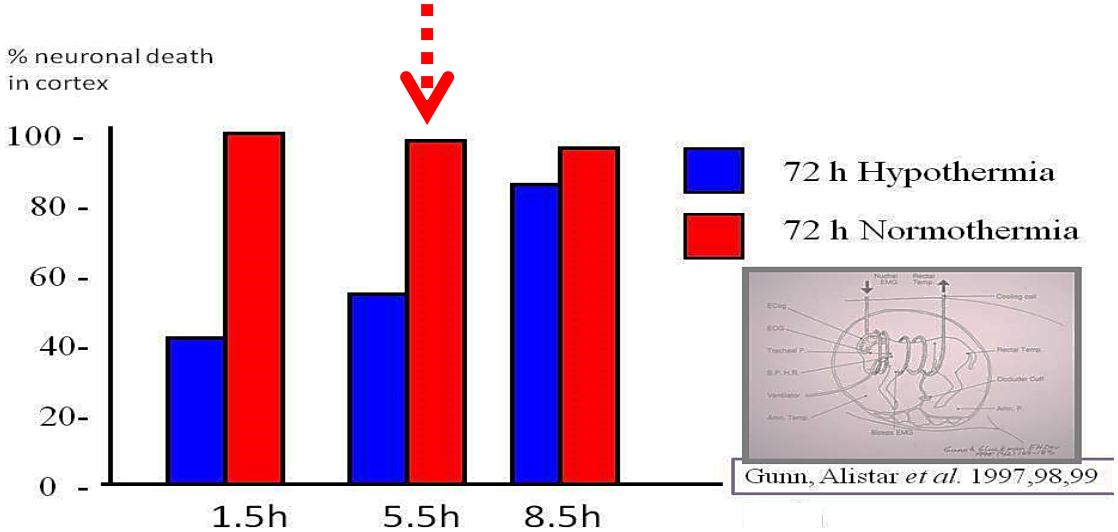


Thoresen M et al Ped Res;37:667-670, 1995

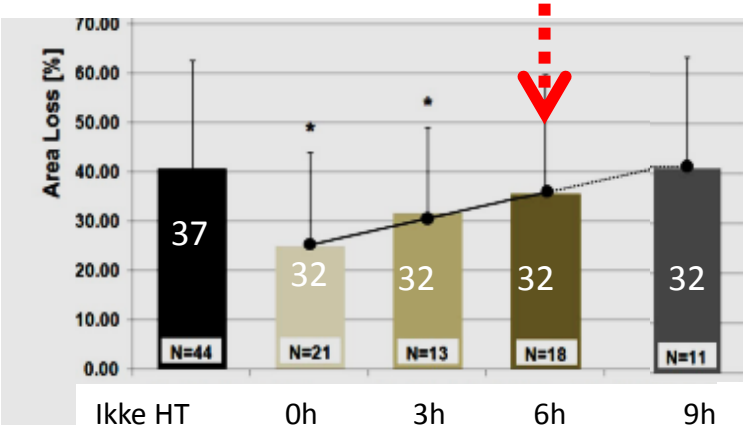




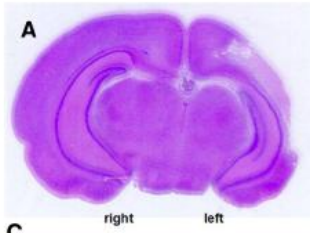
Kjøling i 3 dager basert på data fra nyfødte dyr; gris, rotte føtale lam



Tid før kjøling starter i timer etter skaden



7 dager rotte



Tid før kjøling fra 37 til 32 starter i timer etter skaden

Effekt av kjøling hvis den starter innen 6 timer etter at skaden skaden har skjedd

Resuscitation 97 (2015) 88–90

Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

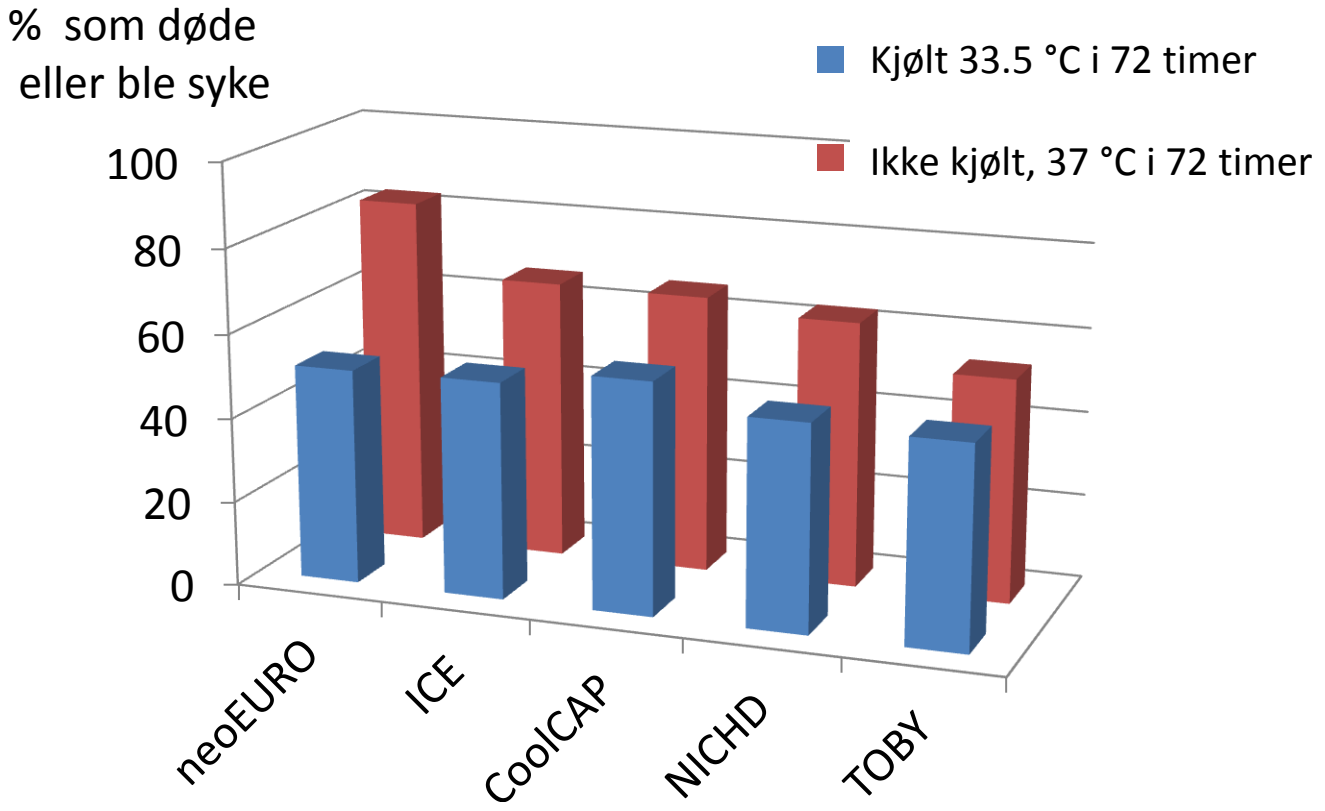
Experimental paper

Animal studies of neonatal hypothermic neuroprotection have translated well in to practice☆

Alistair J. Gunn[a], Marianne Thoresen[b,c,*]

[a] Department of Physiology, School of Medical Sciences, University of Auckland, Private Bag, 92019 Auckland, New Zealand
[b] Department of Physiology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway
[c] Neonatal Neuroscience, School of Clinical Medicine, University of Bristol, UK

1130 pasienter, 5 studier (publisert 2005-2010)
Start < 6 timer etter fødsel. Kjølt til 33.5°C eller 37.0°C i 72 timer



Kjølegruppen = 49% overlevet normale (28% døde 23% CP eller skadet)

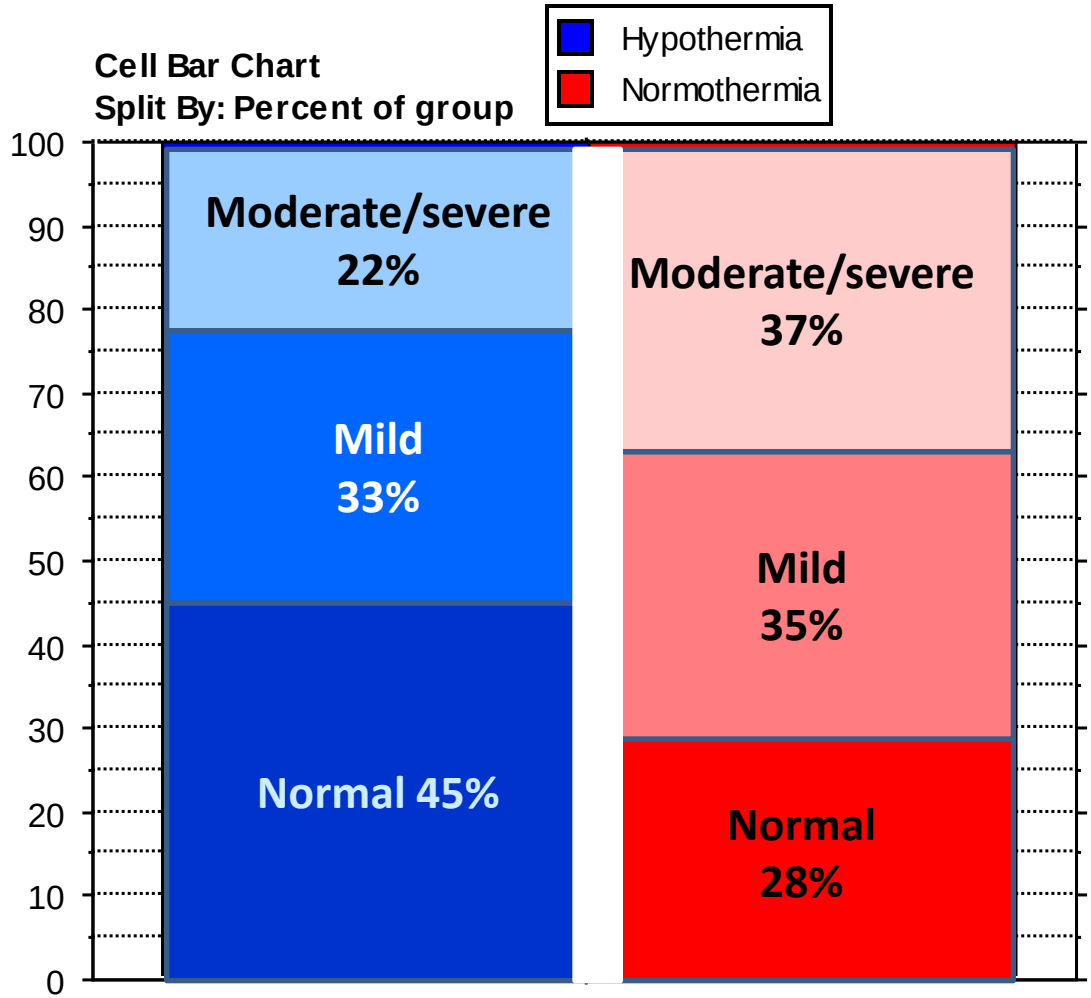
Normal temperatur gruppen =34% overlevet normale (29% døde 37% CP eller skadet)

15% flere friske i kjølegruppen→ kjøling ble standard behandling i 2010

I mange land, også Norge startet kjøling i 2007

Utvikling i TOBY trial ved 6-7 years of age

15% færre in cooled group (22 vs 37%)



Azzopardi D et al
NEJM July 2014
Long ter follow up
of the TOBY trial

Normal : IQ≥85, GMFCS=0, normal hearing and vision

Mild: IQ ≥70 <85 , GMFCS=1

Moderate/severe IQ<70 , GMFCS 2-5 and /or abnormal hearing and vision

Svært alvorlig basalganglie skade etter akutt asfyksi

Trenger hodestøtte i sittende

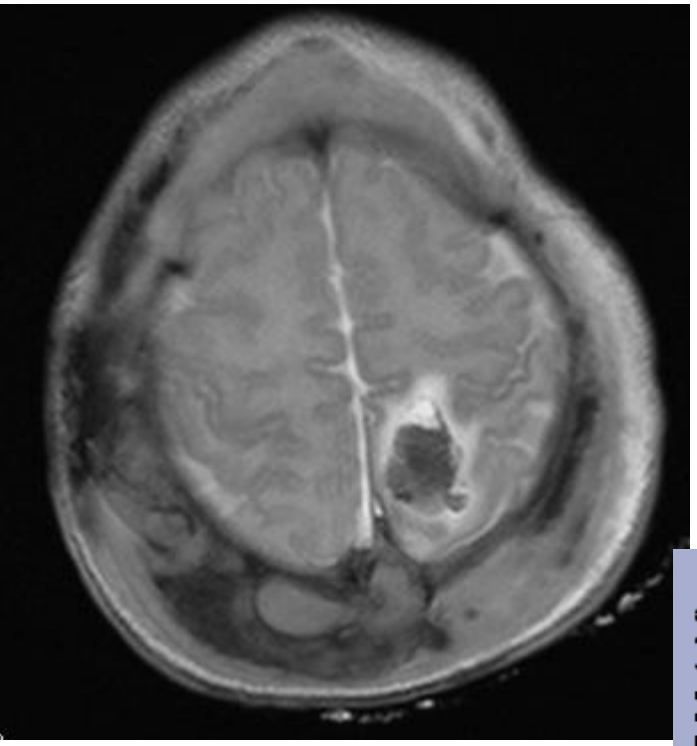
Forståelse mye bedre enn motorisk evne

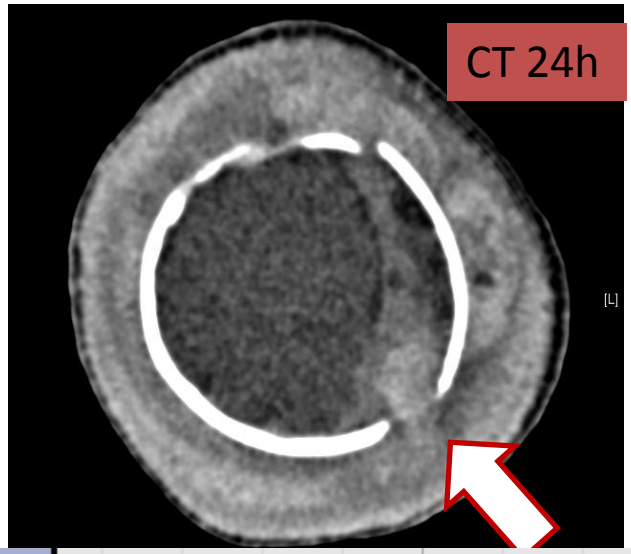
Postural støtte for å utvikle håndfunksjon

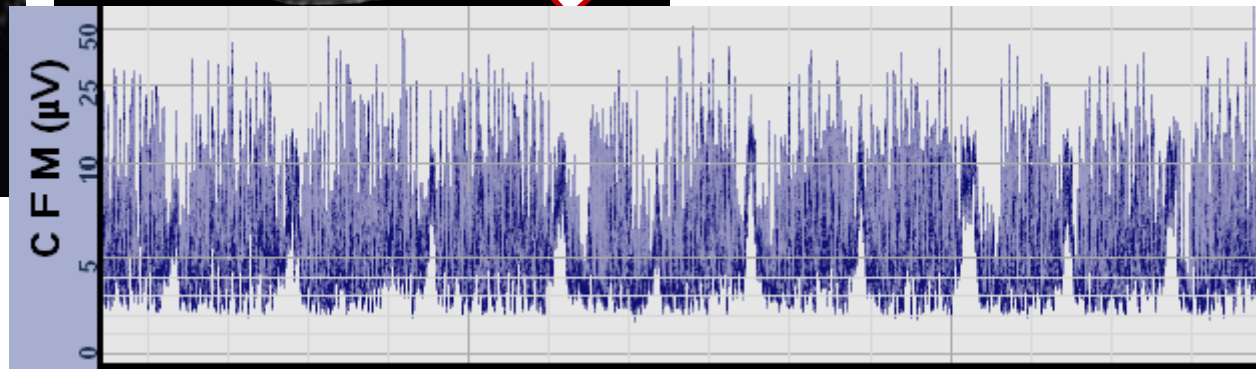
Kommunikasjon

Blødning inne i og utenfor hjernen etter traumatisk fødsel

Postnatalt collapse 30 minutter etter fødsel





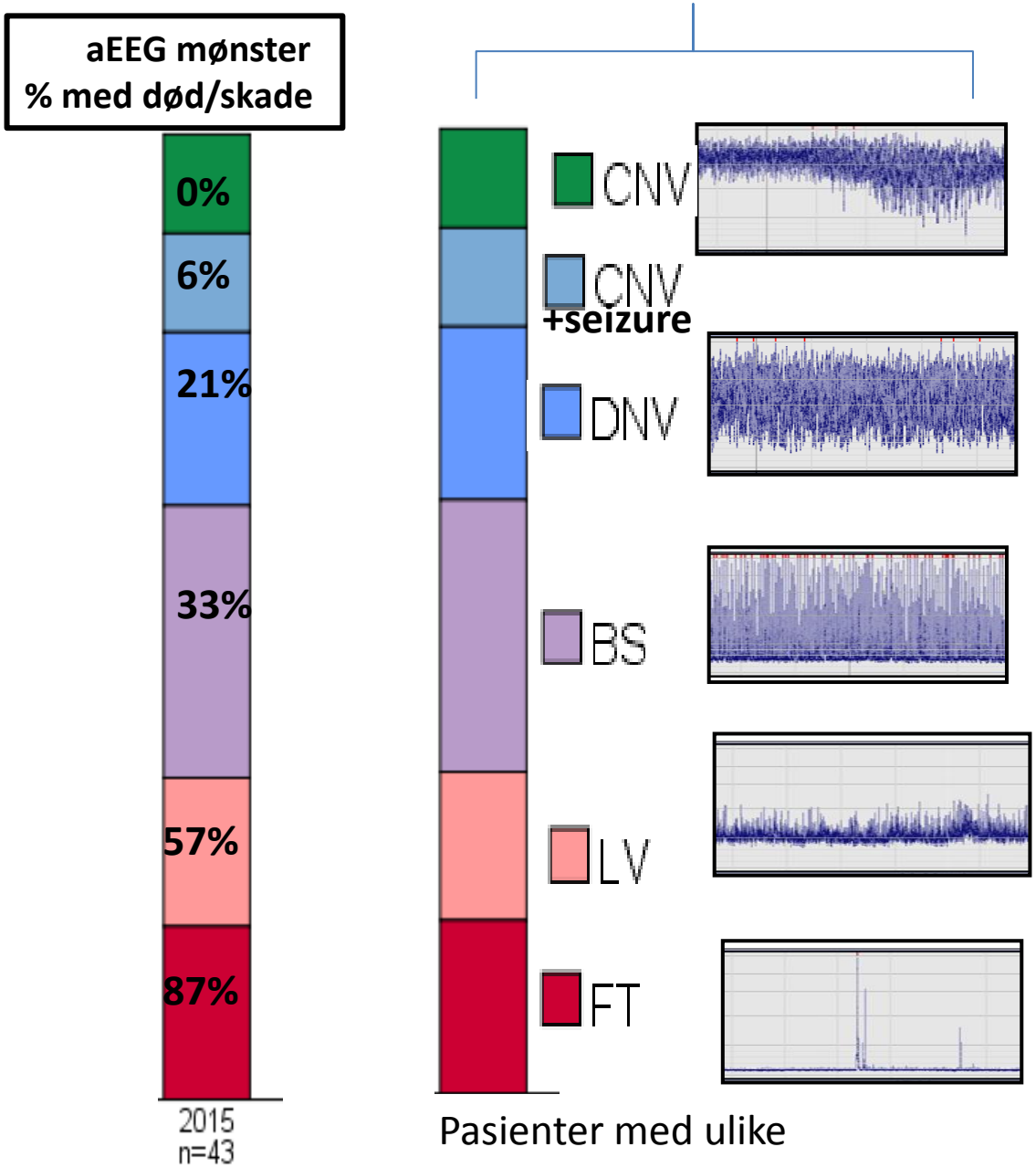


2 år Normal kognisjon og språk mild CP (diplegi GMFSC 1 ?)

6 år: Normal skole, ingen motoriske problemer, sannsynlig ikke CP

At 2 year of age

aEEG mønsteret før start av kjøling predikerer godt eller dårlig resultat etter 2 år



Pasienter med ulike aEEG mønstre

Resultater fra Bristol database (2007-2017)
n= 350 kjølebarn, historisk sammenligning med 5 RCT

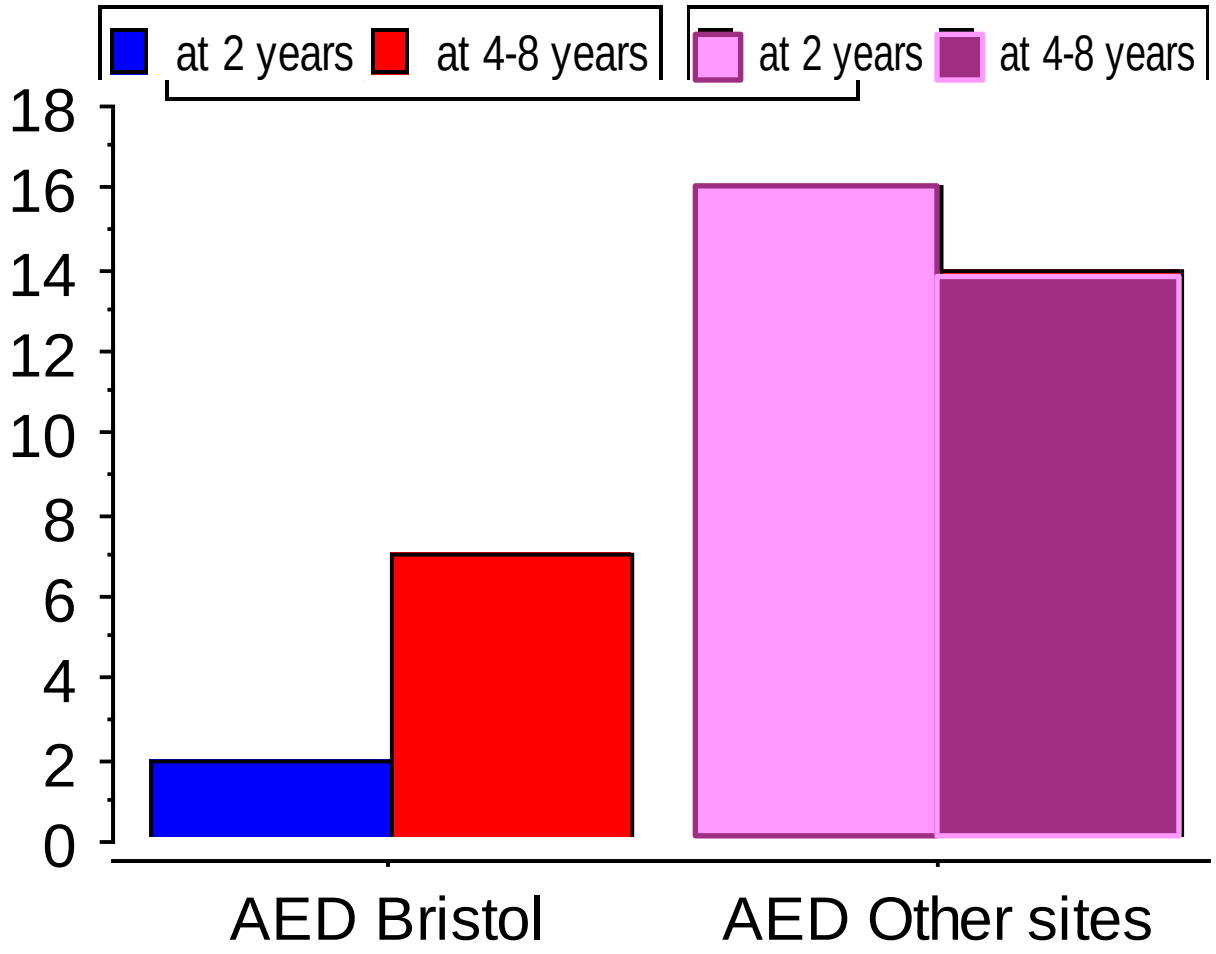
Sted	Antall kjølte pasienter	Dødelighet %	Overleved % med skade	Hvorav % uten CP	Hvorav %med mild eller alvorlig CP	% epilepsi medisin ved 2 år
Publisert 2005-2010	560	28 %	23 %	8%	Mild 5% Alvorlig 10%	15%
Bristol 2007-2017	350	10%	23%	8%	Mild 10% Alvorlig 5%	2%

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com
ORIGINAL ARTICLES

Factors Associated with Permanent Hearing Impairment in Infants Treated with Therapeutic Hypothermia

Elisa Smit, MRCPCH[1,2], Xun Liu, PhD[1], Hannah Gill, FRCP[1], Hemmen Sabir, MD[1], Sally Jary, MSc[1,2], and Marianne Thoresen, MD, PhD[1,2,3]

% som overlever og trenger epilepsimedikamenter ved 2 eller 4-8 års alder i Bristol eller andre steder



Liu X et al Epilepsia Sept 2017

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine

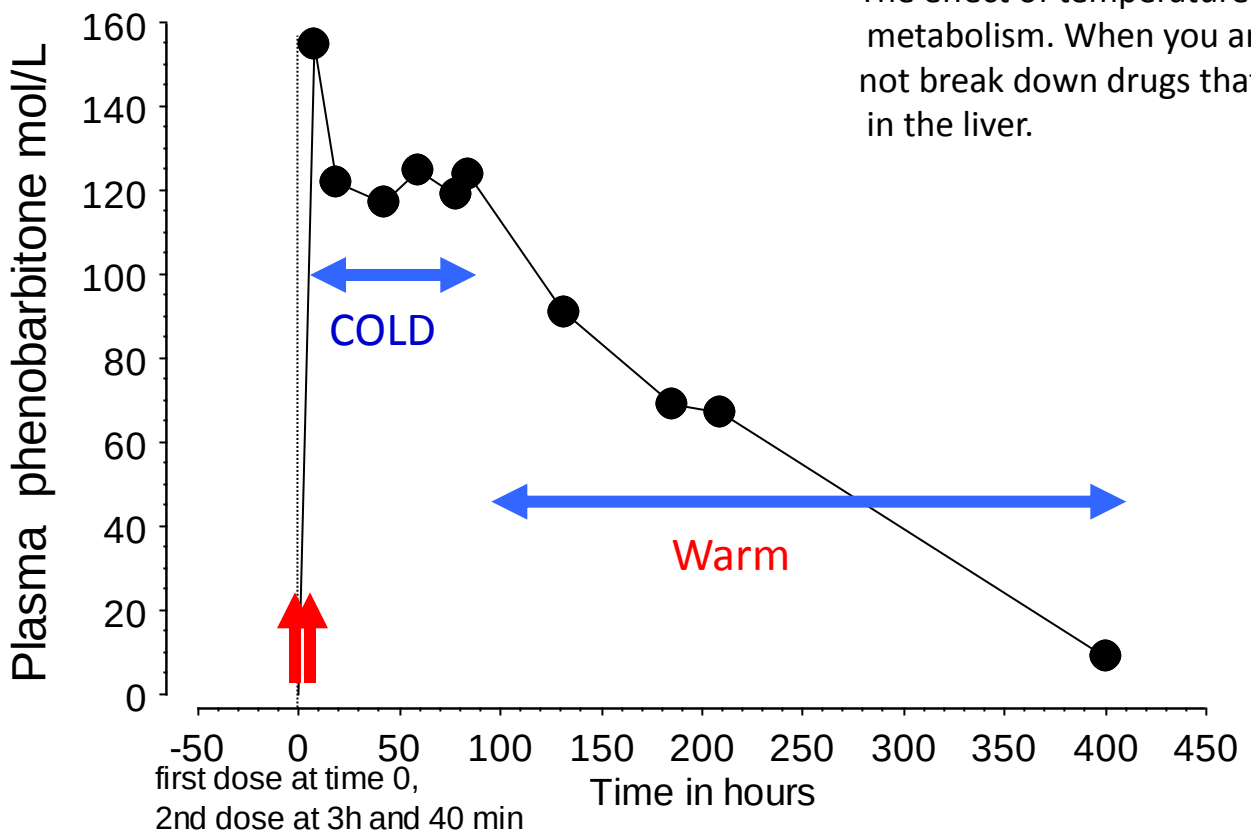
journal homepage: www.elsevier.com/locate/siny

Review

Physiological responses to hypothermia

Thomas Wood [a], Marianne Thoresen [a, b, *]

The effect of temperature on drug metabolism. When you are cold you do not break down drugs that are metabolised in the liver.



Studier med andre kjøleprotokoller har ikke vært effektive

Kjøle lenger (5 dager) eller kaldere (32°C)

Resultat **>> ingen effekt eller mulig skade av å kjøle lenger eller kaldere enn til 33.5°C I 3 dager**

(Shankaran S, JAMA Des 2016)

-

Starte kjøling senere enn etter 6 timer og kjøle 4 dager

Resultat **>> ingen effekt av å starte kjøling senere enn 6 timer 33.5°C i 4 dager**

(Laptook A, JAMA nov 1st 2017)

c

Sammendrag

***Kjøle*-protokollen vi utviklet I 1998-1999, basert på dyreforsøk, er fortsatt den eneste som har vist seg effektiv og brukes i hele verden Kjøl innen 6 timer, Varighet 72timer, Temperatur 33.5°C**

(Thoresen M, Pediatrics 2000)

Kjølebehandling skal gis der EEG viser at hjernen er påvirket av oksygenmangel

Optimal intensivbehandling er viktig, lav temperatur er bare en faktor, blodtrykk, ventilasjon og krampebehandling mm er like viktig

Vurdering av- og kunnskap om- MR , EEG og den effekt lav temperatur har på fysiologien, inklusive medikamenter er nødvendig for et godt resultat

Kjølebehandling bør sentraliseres. Det er lett a starte behandlingen lokalt, jo før jo bedre. EEG kan vurderes sentralt

Alle barn bør vurderes med testing fx Bayley III undersøkelsen ved 2 års alder (og senere) og resultatene vurderes I forhold til alvorlighetsgrad av asfyksien

Kjøling redusered dødelighet og og øker antallet friske barn som overlever

Kjøling gjør at færre barn har alvorlig CP og færre barn får epilepsi

Referenser ligger på www.thoresen.org.uk Passord for publikasjoner CoolHead