

Kylbehandling efter förlossningsasfyxi minskar skadeutveckling

BARN MED CEREBRAL PARES FÅR BÄTTRE FUNKTION, VISAR RETROSPEKTIV GENOMGÅNG I KVALITETSREGISTRET CPUP

Lena Westbom,
docent, överläkare,
barnmedicinska kliniken
● lena.westbom@med.lu.se

Gunnar Hägglund,
professor, överläkare,
ortopedkliniken;
båda institutionen för
kliniska vetenskaper
Lund, Lunds universitet;
Skånes universitetssjukhus

Cerebral pares (CP) är en samlingsterm för många olika grader och typer av motoriska funktionsnedsättningar som har gemensamt att de orsakats av icke-progressiva förändringar i hjärnan, som uppstått före 2 års ålder [1]. CP är den vanligaste motoriska funktionsnedsättningen hos barn. Orsakerna till CP har varierat genom åren, men den totala prevalensen har i flera decennier legat stabilt kring 2-2,5/1 000 födda i flera länder [2].

CPUP är ett uppföljningsprogram och nationellt kvalitetsregister för personer med CP, där hela landet är anslutet. Prevalensen barn med CP i CPUP Sverige i åldrarna 5-16 år var 2,15/1 000 under 2016, vilket talar för en mycket hög täckningsgrad [3-4]. Målet med CPUP är att genom standardiserad kontinuerlig uppföljning tidigt identifiera sekundära komplikationer och därigenom tidigt kunna sätta in behandling. Med CPUP har t ex andelen barn med CP i Sverige som drabbas av höftluxation reducerats från 8 till 0,4 procent [5-6].

CP-panoramats

Även om CP-prevalensen varit oförändrad under decennier, har CP-panoramats successivt ändrats. Ökande kunskap om riskfaktorer har lett till ständiga förbättringar för att minska hjärnskador hos foster och nyfödda barn. Dessa förbättringar har påverkat fördelningen mellan olika typer av CP och lett till en allt större andel med lägre grad av funktionsnedsättning [7-10].

I CPUP och i andra studier finns nu för första gången tecken på minskande total CP-prevalens bland barn födda under senare år [4, 10-11]. I den senaste undersökningen av CP-panoramats i västra Sverige bland barn födda 2007-2010 sågs en minskning av dyskinetisk CP hos barn födda i fullgången tid [10].

Förlossningsasfyxi och typ av CP

Förlossningsasfyxi orsakar en liten andel av all CP och då framför allt vid fullgången graviditet då talamus och basala ganglier snabbt kan få irreversibla skador på grund av särskilt ömtålig blod- och energiförsörjning. Skador i detta område orsakar CP av dyskinetisk typ, vilken hittills utgjort ca 15 procent av alla fall av CP i Sverige [3, 7-10]. Långvarig asfyxi kan också medföra utbredda kortikala skador, vilket gör att spasticitet blir det dominerande neurologiska symtomet i stället för dyskinesi, dvs CP av spastisk typ.

Rekommendationen i början av 2000-talet att förlösa med kejsarsnitt i stället för vaginal förlossning

vid sätesändläge och rekommendationer åren 2005 respektive 2011 att förlösa tidigare vid överburenhet (före graviditetsveckorna 43 respektive 42) har medfört minskad förekomst av asfyxi och perinatal död [12]. I projektet »Säker förlossning« har rutiner förbättrats och personal på förlossningskliniker genomgått extra utbildning med syfte att minska förekomsten av förlossningskomplikationer [13].

Kylbehandling vid förlossningsasfyxi

Kylbehandling som påbörjas före 6 timmars ålder och pågår under 72 timmar minskar omfattningen av den sekundära skadeutvecklingen under de första dygnet efter ett asfyxitillbud och har visat sig öka den neonatala överlevnaden vid svår asfyxi. Det finns hittills inga tecken på att den ökade överlevnaden skett till priset av svårare hjärnskador hos de barn som inte skulle ha överlevt utan kylbehandling. Kylbehandlade barn utvecklas bättre motoriskt och kognitivt än barn med lika svår asfyxi som överlever utan kylbehandling [14-16].

Huruvida dessa resultat står sig då kylbehandling överförs från strukturerade forskningsstudier till rutinsjukvård är dock inte studerat. Kylbehandling till 33,5 grader under 72 timmar vid svår asfyxi hos barn födda i fullgången tid angavs av Svenska barnläkarföreningen 2007 som »standardbehandling« i Sverige.

Indikationer för kylbehandling är måttlig eller svår hypoxisk ischemisk encefalopati med Apgarpoäng <5 vid 10 minuters ålder eller betydande acidosis i kombination med påverkad vakenhet, klinisk eller EEG-mässig anfallsaktivitet eller andra tecken på måttlig eller svår hypoxisk ischemisk encefalopati [17]. Barn med svår hypoxisk ischemisk encefalopati är ofta helt

HUVUDBUDSKAP

- Kylbehandling efter förlossningsasfyxi är associerad med lägre andel barn med den svåraste graden av rörelsehinder bland de barn som får CP.
- En lägre andel med kognitiv funktionsnedsättning ansas bland kylbehandlade barn jämfört med icke-kylbehandlade barn med CP efter förlossningsasfyxi.
- Nationella kvalitetsregister är viktiga instrument för att utvärdera effekter av nya behandlingsmetoder när dessa överförs från strukturerade forskningsstudier till ordinarie sjukvård.

TABELL 1. Jämförelse mellan gruppen med fastställd CP-diagnos som ingick i studieunderlaget och den grupp som inte ingick av samtliga barn födda 2000–2016 och registrerade i CPUP 1 juli 2017.

	Fastställd CP, n = 2150, procent	Misstänkt CP (ingick inte), n = 1526, procent
Kön		
Pojkar	58	56
Flickor	42	44
Grovmotorisk funktionsnivå (GMFCS)¹		
I	43	46
II	16	15
III	10	9
IV	15	13
V	16	17
Manuell funktionsnivå (MACS)²		
I	34	33
II	23	25
III	16	13
IV	11	11
V	16	18
Dominerande neurologiska symtom³		
Ataxi	4	4
Dyskinesi	10	10
Spasticitet	78	76
Inte klassificerbar	8	10

¹ Uppgift saknades för 30 och 36 barn i respektive grupp.

² Uppgift saknades för 58 och 86 barn i respektive grupp.

³ Uppgift saknades för 256 och 258 barn i respektive grupp.

slappa, medvetlösa och behöver avancerad intensivvård med respiratorbehandling inom den första levnadstimmen.

Vid beslut om kylbehandling avbryts normala värmeupphållande åtgärder, och barnet transporteras till enhet med kylbehandlingsresurser så fort som möjligt. Kylning på kylmadrass eller med kylmossa sker sedan på neonatal intensivvårdsenhet under noggrann övervakning och behandling för att upprätthålla normala fysiologiska parametrar. Enligt Svenskt neonatalt kvalitetsregister (SNQ) kylbehandlades 0,68/1 000 barn födda 2011–2015 [18].

Frågeställningar

Har då införandet av kylbehandling vid förlossningsasfyxi påverkat CP-panoramata? Har överlevande barn med CP efter kylbehandling lindrigare eller svårare funktionsnedsättning än barn med CP som överlevt svår asfyxi utan kylbehandling? För att söka svar på dessa frågor har vi använt CPUP-data för att jämföra fördelningen av olika CP-typer och associerade funktionsnedsättningar hos dessa barn.

METOD

En retrospektiv genomgång har gjorts av registerdata

TABELL 2. Andel barn med asfyxi enligt studiens klassifikation och anfall före 72 timmars ålder relaterat till kylbehandling.

	Antal	Måttlig asfyxi	Svår asfyxi	Anfall
Asfyxi, kylbehandlade, antal (procent)	39	17 (44)	22 (56)	32 (82)
Asfyxi, icke-kylbehandlade, antal (procent)	188	130 (69)	58 (31)	155 (82)
Inte asfyxi, antal (procent)	554			105 (19)
Summa, antal (procent)	781	147 (19)	80 (10)	185 (24)

från en i det närmaste total population barn med CP i Sverige: 3 676 barn födda 2000–2016 och registrerade i CPUP 1 juli 2017. Barnens funktionsnivåer klassificeras 1–2 gånger årligen enligt Gross motor function classification system (GMFCS) och Manual ability classification system (MACS), båda med en 5-gradig skala där nivå I innebär lägst funktionsnedsättning och nivå V störst nedsättning [19]. CP och CP-subtyp klassificeras efter 4 års ålder enligt Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE) [1] och rapporteras till CPUP av neuropediatriker.

De barn som ännu inte fått bekräftad CP-diagnos ingår inte i denna studie. Fördelningen av kön, dominerande neurologiskt symtom, GMFCS- och MACS-nivåer skilde sig inte mellan barn som ingick i underlaget till studien (n = 2 150, 59 procent) och övriga barn i CPUP (n = 1 526) (Tabell 1). Av de barn som var rapporterade av neuropediatriker exkluderades utrikes födda (n = 417) och barn med postnatal hjärnskada (n = 97) liksom de som inte hade varit aktuella för kylbehandling enligt kliniska kriterier: födda före graviditetsvecka 36 (n = 646), medfödda missbildningar (n = 199) eller medfödd infektion (n = 10). Resterande 781 barn födda år 2000–2016 hade alla av neuropediatriker konfirmerad CP-diagnos, subtyp och associerade tillstånd.

Definitionen av »asfyxi« i studien bestämdes av de intervall för Apgarpoäng vid 5 och 10 minuters ålder som samtliga kylbehandlade barn i studien hade. Apgarpoäng 0–1 vid 5 minuters ålder eller Apgarpoäng <4 vid både 5 och 10 minuters ålder klassificerades som »svår asfyxi«. I övrigt klassificerades Apgarpoäng <6 vid 5 minuters ålder eller <7 vid 10 minuters ålder som »måttlig asfyxi«; högre Apgarpoäng klassificerades som »ej asfyxi«. I studiens definition av »ej asfyxi« ingår Apgarpoäng 6 vid 5 minuters ålder, vilket skulle klassificerats som asfyxi enligt den sedvanliga definitionen [20].

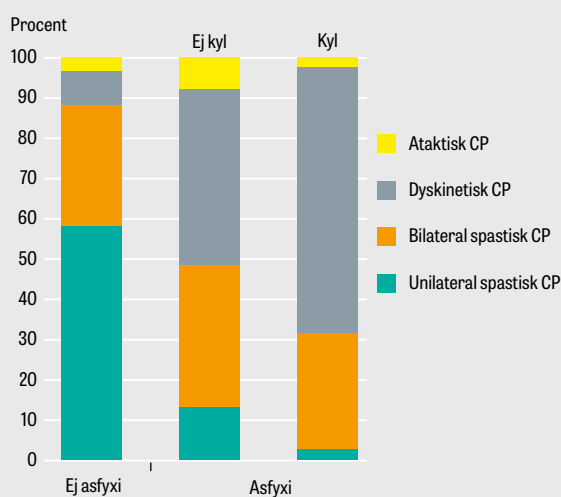
För bortfallsanalyserna användes χ^2 -test. Tvåsidigt Fishers exakta test användes för jämförelser mellan kylbehandlade och icke-kylbehandlade barn beträffande förekomst av dyskinetisk CP-typ, svårast respektive lindrigast motorisk funktionsnedsättning och intellektuell funktionsnedsättning.

Studien har godkänts av regionala etikprövningsnämnden i Lund (LU-443-99).

RESULTAT

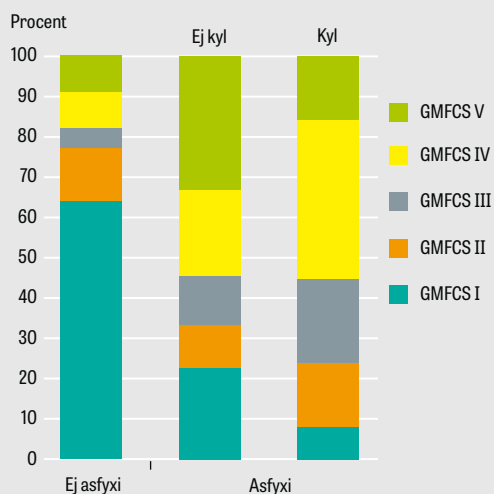
Av de 781 barnen (450 pojkar) hade 227 asfyxi enligt studiens definition, varav 39 hade kylbehandlats. De kylbehandlade barnen hade i större utsträckning svår asfyxi (Tabell 2). Bland kylbehandlade barn var dyskinetisk CP vanligare än bland övriga barn med CP ef-

FIGUR 1. CP-subtyper



► Fördelning av CP-subtyper för barn med CP relaterad till asfyxi och kylbehandling. Uppgift saknades för 4 barn i gruppen utan asfyxi och för 1 barn i den icke-kylbehandlade gruppen med asfyxi.

FIGUR 2. Grovmotorisk funktionsnivå



► Fördelning av grovmotorisk funktionsnivå enligt Gross motor function classification system (GMFCS) relaterat till asfyxi och kylbehandling. Uppgift saknades för 6 barn i gruppen utan asfyxi och 1 barn i vardera av de två grupperna med asfyxi.

ter asfyxi (25/39 [64 procent] respektive 77/187 [41 procent]; $P < 0,05$) (Figur 1).

Den svåraste motoriska funktionsnedsättningen (GMFCS V) var klart mindre representerad i den kylbehandlade gruppen barn än hos övriga barn med CP efter asfyxi (6/38 [16 procent] respektive 62/187 [33 procent]; $P < 0,05$). Andelen med den högsta motoriska funktionsnivån (GMFCS I) var dock lägre i den kylbehandlade gruppen (3/38 [8 procent] respektive 42/187 [22 procent]; $P < 0,05$) (Figur 2).

Uppgift om kognitiv funktion fanns för 25/39 (64 procent) av de kylbehandlade och 116/188 (62 procent) av övriga med asfyxi. Jämförelse mellan grupperna barn med och utan rapporterad kognitionsni-

vå visade likartad könsfördelning (pojkar 57 procent vs 54 procent), fördelning av CP-subtyper (spastisk CP 75 procent vs 72 procent, dyskinetisk CP 19 procent vs 18 procent), anfall före 72 timmars ålder (37 procent vs 38 procent), GMFCS-fördelning (I-III 68 procent vs 75 procent), MACS-fördelning (I-III 70 procent vs 71 procent). De kylbehandlade barnen med CP efter asfyxi hade lägre förekomst av intellektuell funktionsnedsättning än de icke-kylbehandlade barnen (10/25 [40 procent] respektive 76/116 [66 procent]; $P < 0,05$).

DISKUSSION

I de nationella kvalitetsregistren samlas prospektivt och strukturerat personbundna uppgifter om problem/diagnos, behandling och resultat. Styrkan med kvalitetsregisterdata är att de speglar verkligheten i ordinarie sjukvård utan strikt följsamhet till studieprotokoll som under pågående vetenskapliga projekt. I CPUP följs nästan alla barn med CP i landet från spädbarn ålder, och bedömningarna utförda av fysio- och arbetsterapeuter kunde användas för bortfallsanalys av den grupp barn som ännu inte rapporterats av neuropediatriner. Studiegruppen torde enligt analysen vara representativ för populationen jämnåriga med CP i landet.

Alla faktorer som ingår i kliniska indikationer för kylbehandling finns inte i CPUP-registret. Apgarpoäng vid 5 och 10 minuters ålder har använts för att klassificera asfyxi i relation till kylbehandling, med strängare avgränsning än rekommenderat för ICD-diagnos förlossningsasfyxi [20]. Barn som överlevt svår asfyxi utan CP finns inte i studieunderlaget, inte heller avlidna som skulle ha uppfyllt kriterier för CP-diagnos om de hade levt till 2 års ålder. Andra studier har visat att den ökade överlevnaden vid svår asfyxi inte har skett till priset av ökad andel barn med CP bland de överlevande [14-16], vilket stämmer med CP-panoramats utveckling i Sverige, där vi nu ser en tendens till sjunkande total CP-prevalens [4,10].

Nyfödda som uppfyllt kriterier för kylbehandling har troligen fått sådan behandling efter introduktionen, varför flertalet i jämförelsegruppen med icke-kylbehandlad asfyxi är födda tidigare.

Bättre funktion efter kylbehandling

Denna studie talar för att kylbehandling efter införande i ordinarie sjukvård 2007 medfört att de barn som överlevt men fått CP har bättre funktion såväl motoriskt som kognitivt än icke-kylbehandlade barn med CP, trots att andelen med svår asfyxi bland de senare var lägre (Tabell 2).

Andelen barn med CP som kan gå (GMFCS I-III) var ca 45 procent bland både kyl- och icke-kylbehandlade barn. En större andel av de icke-kylbehandlade barnen med asfyxi hade dock den högsta motoriska funktionsnivån (GMFCS I), vilket troligen beror på lägre andel med svår asfyxi bland dessa barn snarare än att kylbehandling orsakar skador.

Andelen barn med den största funktionsnedsättningen (GMFCS V) var hälften så stor i den kylbehandlade gruppen som i gruppen icke-kylbehandlade barn (Figur 2). Skiftet till den näst svåraste grovmotoriska nivån (GMFCS IV) är en för individens del betydande, kliniskt signifikant vinst. Vid GMFCS V är rörelsehindret så stort att man har svårt att hålla huvud och bål

mot tyngdkraften och inte kan sitta eller själv köra sin rullstol. Vid GMFCS IV kan man ofta själv ta sig fram med rullstol eller elrullstol och kanske ta stöd på benen vid korta förflyttningar eller överflyttningar.

Brist på neuropediatriker/barnneurologer med habiliteringskompetens inom svensk habilitering medför en betydligt lägre rapportfrekvens till CPUP (75 procent) än övriga yrkesgrupper [4]. Även för barn över 4 år saknas uppgifter om fastställd CP-diagnos för en tredjedel av barnen i CPUP, vilket verkar medföra att flera barn med misstänkt CP inte får sin diagnos eller differentialdiagnos fastställd och därmed kanske inte får optimala insatser.

Den totala CP-prevalensen tenderar att minska

Det betydelsefulla fyndet av bättre kognitiv utveckling efter kylbehandling behöver bekräftas och kan nyanseras mer då en större andel av barnen är psykiologtestade. I framtiden hoppas vi att landets habiliteringspsykiologer får möjlighet att erbjuda testning av barn med CP enligt de nationella rekommendationerna och rapportera in i CPUP. Förutsättning är skapad för detta i CPUP, och rapportering från några lands- ting sker redan nu.

Förutom vinster för barnet av psykosocial och pedagogisk natur kommer vi då i ett nationellt populationsbaserat material att kunna identifiera vinster eller förluster i kognitiv funktion av primärpreventiva insatser implementerade i ordinarie sjukvård. Den totala CP-prevalensen tenderar nu att minska [4, 10], framför allt bland barn födda i fullgånge tid under åren 2007-2010 [10]. Denna minskning sammanfaller i tid med både projektet »Säker förlossning« och introduktionen av kylbehandling.

SLUTSATS

Sammanfattningsvis visar studien med data från det nationella kvalitetsregistret CPUP att kylbehandling vid asfyxi hos nyfödda efter fullgånge graviditet påverkar CP-panoramats med minskad förekomst av de svåraste flerfunktionshindren hos överlevande barn som får CP. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Gunnar Hägglund är registerhållare för CPUP, som båda författarna var med och startade.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:E7T9*

REFERENSER

1. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE): a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-24.
2. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop Clin North Am.* 2010;41(4):441-55.
3. Westbom L, Hägglund G, Nordmark E. Cerebral palsy in a total population of 4-11 years olds in southern Sweden. Prevalence and distribution according to different CP classification systems. *BMC Pediatrics.* 2007;7:41.
4. CPUP (uppföljningsprogram för cerebral pares). Årsrapport 2017. <http://cpup.se/wp-content/uploads/2017/10/Årsrapport-CP-UP-20171016.pdf>
5. Hägglund G, Alriksson-Schmidt A, Lauge Pedersen H, et al. Prevention of hip dislocation in children with cerebral palsy. Twenty years result of a population-based prevention programme. *Bone Joint J.* 2014;96-B(11):1546-52.
6. Alriksson-Schmidt A, Arner M, Westbom L, et al. A combined surveillance program and quality registry improves management of childhood disability. *Disabil Rehabil.* 2017;39(8):830-6.
7. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. I. Analysis of the general changes. *Acta Paediatr Scand.* 1975;64(2):187-92.
8. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. II. Analysis of the various syndromes. *Acta Paediatr Scand.* 1975;64(2):193-200.
9. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003-2006. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):618-24.
10. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007-2010. *Acta Paediatr.* 2018;107(3):462-8.
11. Sellier E, Platt MJ, Andersson G, et al; Surveillance of Cerebral Palsy Network. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):85-92.
12. Grunewald C, Håkansson S, Saltvedt S, et al. Significant effects on neonatal morbidity and mortality after regional change in management of post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):26-32.
13. Millde Luthander C, Källén K, Nyström ME, et al. Results from the National Perinatal Patient Safety Program in Sweden: the challenge of evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(5):596-603.
14. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-92.
15. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al; TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(2):140-9.
16. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD003311.
17. Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.
18. Svenskt neonatalt kvalitetsregister (SNQ). Årsrapport 2015. Neonatalsvårdens omfattning och resultat 2015. http://www.medsicnet.com/pnq/Uploads/SNQ_Årsrapport%202015.pdf
19. Rosenbaum P, Eliasson AC, Hidecker MJ, et al. Classification in childhood disability: focusing on function in the 21st century. *J Child Neurol.* 2014;29(8):1036-45.
20. American Academy of Pediatrics; Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynaecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics.* 2006;117(4):1444-7.

SUMMARY

Therapeutic cooling is associated with better function in children with cerebral palsy due to birth asphyxia according to the national health care quality registry CPUP

Hypothermic treatment after birth asphyxia was introduced as a recommended practice in Sweden in 2007. CPUP is a national quality register and surveillance program that encompasses the total population of children with cerebral palsy (CP) in Sweden. In an analysis of CPUP data children with CP and asphyxia treated with cooling were compared to children with CP and asphyxia who were not cooled. A lower proportion of severe motor and cognitive impairments were observed in the group that did receive the cooling/hypothermic treatment.