

Subgruppen for Nyfødtmedisin

Nummer 2 – 2006 (PDF)

I denne filen finner du hele NeoNytt samlet i ett dokument. Klikk på en av lenkene under "Bookmarks" i venstre marg av PDF-leseren eller klikk på lenkene i innholdsfortegnelsen nedenfor for å gå direkte til aktuelt kapittel.

1) Fra Redaksjonen

2) Konsensus for Bilirubinbehandling i Norge

3) Orientering om etablering av Norsk Nyfødtmedisinsk Kvalitetsregister

Arild Rønnestad, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medisinske Senter, Oslo

4) Therapeutic antioxidant drugs for "Oxygen radical disease of the newborn" - when ?

Ola Didrik Saugstad, Pediatric Research Institute, Rikshospitalet Faculty Division and Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center, Oslo

5) Evolving strategies: Hyaluronic acid inhibitors – future therapeutic agents against lung injury and BPD ?

Rashmin Savani, Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States.

6) Amplitude Integrated EEG (aEEG) monitoring

Good enough for use in clinical practice?

Mona C. Toet, Neonatologist, Wilhelmina Childrens Hospital Utrecht, The Netherlands.

7) Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome

Mona C. Toet. Department of Neonatology, University Medical Center Utrecht/Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands.

8) Transport of Newborns Needing NO Inhalation or Is Severely Immature

Commentaries and Opinions by Terje Strand, Department of Anesthesiology, Ullevaal University Hospital, Oslo

9) Neonatal Transports of Sick Newborns Between Hospitals

Commentaries and Opinions by Jan Holt, Nordland Hospital, Bodø, and University of Tromsø, Tromsø

10) Low Birthweight Children as Adolescents

Ann-Mari Brubakk, Norwegian Institute of Science and Technology, NTNU, and St Olavs University Hospital, Trondheim.

11) Møtekalender

12) Subgruppemøte Neonatologi 12.oktober 2006 ved Akerhus Universitetssykehus - Møtested Thon Arena Hotel Lillestrøm

13) Neonatal hypoksi – iskemisk encefalopati. Konvensjonell og Avansert MR.

Andrés Server Alonso, Monika Haakonsen

Nevroradiologisk avdeling, Radiologisk divisjon Ullevål universitetssykehus, Oslo

K1

Kjære Pediatervenner

Styret i Subgruppen Neonatologi fratrer under Pediaterdagene på Ahus. Vi takker for tilliten gjennom de siste tre år. Vi synes vi har hatt aktive og inspirerende år og håper og tror at vi har tatt tak i viktige saker for nyfødtelegene. Vi tenker spesielt på "Enhetlige nasjonale kriterier for bruk av neonatale diagnosekoder i ICD-10", "Fedres rettinger ved sykdom hos barn jmf §9-10/9-11", "Kvalitetskriterier for ernæring av nyfødte", "Konsensus for bilirubinbehandling ved nyfødtafdelinger". Ved hjelp av NeoNytt har vi hatt til hensikt å spre informasjon om aktuelle saker og faglige tema.

I dette nummeret finner dere informasjon om arbeidet med Norsk Nyfødttmedisinsk Kvalitetsregister og Neonatalprogrammet. Det er sammendrag av forelesninger ved de Nyfødttmedisinske sesjonene under Pediaterdagene i høst.

Avtroppende styre er Claus Klingenberg (Tromsø), Ronnaug Solberg (Tønsberg), Ingebjørg Fagerli (Bodø) og Britt Nakstad (Norbyhagen/Oslo). Vi takker for oss og ønsker påtroppende styre lykke til.

For Subgruppen Nyfødttmedisin

Britt Nakstad
(leder)

K2

På de neste tre sidene finner du siste versjon av "Bilirubinskjema - tekst" og "gulsott hos nyfødte – en orientering til foreldrene"

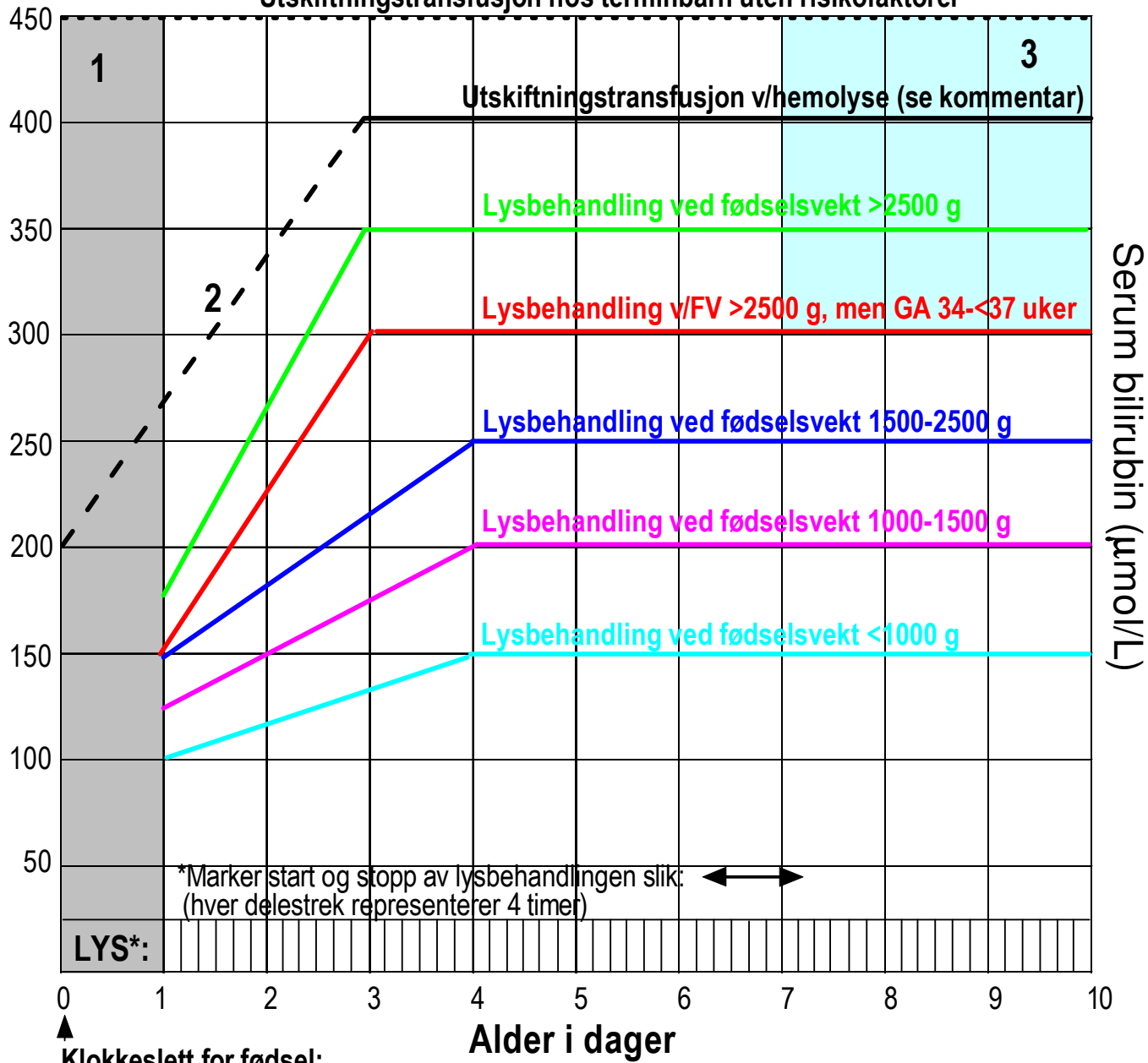
Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte†

Fødselsdato og klokkeslett:/.....-..... kl.....

Fødselsvekt:..... g Mors blodgruppe:..... Barnets blodgruppe:.....

DAT (Coombs):..... Gestasjonsalder (uker):

Utskiftningstransfusjon hos terminbarn uten risikofaktorer



Notater:

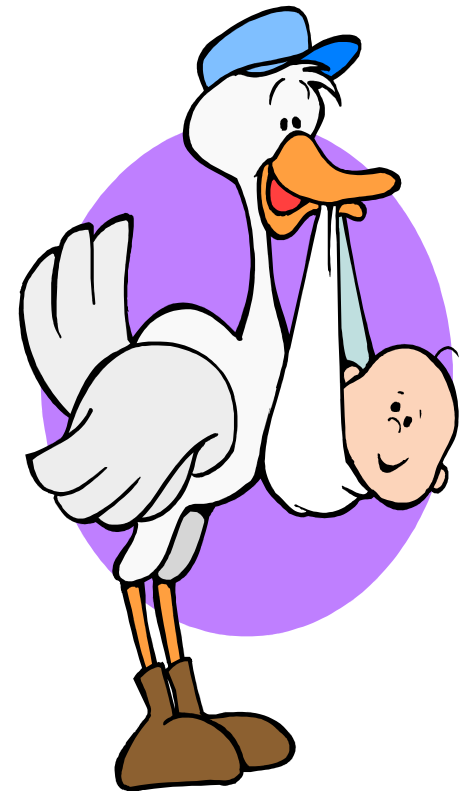
†Etter konsensus i Subgruppen i nyfødntmedisin, Norsk Barnelegeforening 2006

Prøvetaking	Screening for gulsott kan utføres ved transcutan fotometri (TcB) eller ved blodprøve som analyseres på total serum bilirubin (TSB). Blodprøve bør tas hvis TcB er innenfor 50 µmol/L av intervensjonsgrensen, eller hvis TcB > 250 µmol/L. Alle barn med afrikansk etnisitet bør screenes omkring 1 døgnns alder. Hos alle som blir synlig ikteriske i første levedøgn, og hos alle som krysser grensene for behandlingsindikasjon bør AB0 og Rhesus types hos mor og barn, og direkte og indirekte DAT ('Coombs') test bør utføres på barnet.
1 (grå sone):	Synlig gulsott i første levedøgn er alltid patologisk. Barnet bør undersøkes for hemolyse.
2 (sort linje):	Forslag til indikasjon for utskiftningstransfusjon ved hemolyse. I de første 4 levedøgn (stiplet, stigende linje) vil ofte <u>intravenøst immunglobulin (IVIG)</u> være et godt alternativ til utskiftningstransfusjon ved Rhesus og AB0 immunisering. 500 mg/kg immunglobulin gis intravenøst over 2 timer. Dosen kan gjentas, og behandlingen bør kombineres med intensiv fototerapi. <u>Dersom barnet er alvorlig sykt</u> (sepsis, acidose, asfyksi) - vurder å senke grensen for intervensjon (f.eks. med 50 µmol/L). <u>Anemi</u> : det vil kunne være indikasjon for utskiftning hvis Hgb i navlestrengsblodet er <11 g/dL, eller 11-13 g/dL og bilirubinverdien i serum stiger raskere enn 10 µmol/L/time. Under pågående, effektiv lysbehandling hos ellers friske barn vil grensen for utskiftningstransfusjon ved hemolytisk ikterus kunne heves (forslag: 50 µmol/L, slik at øvre grense blir omtrent 450 µmol/L) fordi 15-20% av bilirubinet da er fotoisomerer som ikke er toksiske og ikke trenger inn i hjernen.
3 (grønn sone):	Når en betydelig hyperbilirubinemi vedvarer, bør man vurdere andre årsaker enn fysiologisk gulsott eller hemolyse. Morsmelk-assosiert gulsott kan vare lenge på høyt nivå. Sjeldnere årsaker inkluderer galaktosemi, intra- og extrahepatisk gallegangsatresi og hypothyreose.
Øvrige fargede linjer:	Indikasjon for lysbehandling i ulike vektclasser (basert på fødselsvekt). Dersom barnet er sykt (sepsis, acidose, asfyksi) bør man vurdere å starte lysbehandling tidligere (forslag: 50 µmol/L lavere enn de angitte grensene). Hos premature kan man i fravær av hemolyse og under pågående, effektiv lysbehandling legge indikasjonsgrensen for utskiftningstransfusjon omtrent 50-100 µmol/L høyere enn de angitte grensene for fototerapi, avhengig av hvor sykt barnet ellers er. Hver enkelt pasient bør vurderes individuelt, idet man veier risikoen for bilirubin-encefalopati mot risikoen ved en utskiftningstransfusjon.
Væsketilførsel:	Rutinemessig økning av væske til barn under lysbehandling ("lystillegg") anbefales ikke. Hos friske nyfødte som lysbehandles er det viktigere å sørge for at tarmen har tilgang på melk som kan binde og transportere ut bilirubinet, enn å øke væske-tilførselen per se. Hos syke nyfødte og premature bør justering av væsketilførselen skje i forhold til vanlige kliniske og klinisk-kjemiske parametre for væskebalanse.
Effektiv fototerapi:	Innebærer belysning av det størst mulige hudområde med en irradians som ikke bør være mindre enn 20 µW/cm ² /nm bølgelengde (kan gjerne være høyere). Alle sykehus som gir lysbehandling bør ha utstyr for å måle effekten av sitt fototerapi-oppsett. Bruk av reflekterende flater (hvitt laken som kler sengen innvendig og hvitt forheng rundt lyskassen) øker effekten av behandlingen. Ved vanlige fluorescerende lamper kan lampene godt bringes ned til 10-20 cm fra barnet, hvis man har behov for maksimal effekt. Kvartslamper må derimot ikke plasseres nærmere barnets hud enn angitt av fabrikanten pga fare for brannskade.
Oppfølging og kontroller	Effekten av fototerapi må følges med TSB-målinger - TcB kan ikke brukes. Fototerapi kan seponeres når TSB er > 20 µmol/L under lysgrensen på tidspunktet for prøvetakingen. Ny kontroll av TSB etter 6 timer når man er på den stigende delen av kurven (første 3-4 levedøgn), etter 12 timer når man er på den flate delen av kurven. Kontrollen av TSB kan avsluttes når to påfølgende verdier er fallende eller stabile, og er minst 50 µmol/L under lysgrensen. Foreldrene får med seg skriftlig informasjon om gulsott, og får både muntlig og skriftlig beskjed om å oppsøke fødeavdelingen umiddelbart hvis barnet virker gulere, blir slappere, eller hvis avføring mister fargen.
Tidlig hjemreise	Alle barn som skrives ut før 3 dagers alder bør screenes med TcB eller TSB og oppfølging organiseres for barn med risikofaktorer. Følgende risikofaktorer har betydning: i) TSB eller TcB ved utskrivningstidspunktet <30 µmol/L under lysgrensen; ii) synlig gulsott i 1. levedøgn; iii) <37 ukers gestasjonsalder; iv) eldre søsken ble behandlet for gulsott som spedbarn; v) kefalhematom eller annen større blodutredning; vi) familiehistorie for hemolytisk anemi; vii) Øst-asiatisk etnisitet. Foreldrene må få med seg skriftlig informasjon om gulsott, og må få både muntlig og skriftlig beskjed om å oppsøke barselposten/fødeavdelingen umiddelbart hvis barnet virker gulere, slappere eller har sitringer/kramper. Ved telefonhenvendelse fra foreldre som er bekymret for at et nyfødt barn har gulsott, er slapp eller spiser dårlig, skal de få beskjed om å komme til fødeavdelingen/barselposten uten opphold for poliklinisk vurdering av barnet. Det skal <u>ikke</u> gis råd per telefon som fører til forsinkelser i forhold til dette.
Akuttbehandling:	Nyfødte som innlegges med (visuelt bedømt) uttalt gulsott bør umiddelbart legges i intensiv fototerapi <u>uten</u> å vente på resultatene av bilirubin-analyser. Dersom et slikt barn kommer først til en barselpost / fødeavdeling, må barnelege umiddelbart tilkalles for å vurdere barnet. Dette er særlig viktig for barn som kommer inn med neurologiske symptomer som kunne tenkes å skyldes bilirubin-påvirkning av hjernen. Full normalisering er beskrevet ved akutt behandling av nyfødte som hadde tegn på kjerneikterus. Intensiv fototerapi bør fortsettes inntil man er rede til å begynne utskiftnings-transfusjon, hvis man planlegger å gjøre dette. Dersom enteral væske ikke er kontraindisert, bør barnet få morsmelkerstatning ad libitum per os (økt tilbud av bindingssteder for bilirubin i tarmen vil redusere enterohepatisk sirkulasjon).

GULSOTT HOS NYFØDTE - EN ORIENTERING TIL FORELDRENE



Denne veilederen er utarbeidet av
Subgruppen for nyfødttmedisin i
Norsk Barnelegeforening



Kjære foreldre,

Gratulerer med barnet! Hensikten med denne veilederen er å gi en kort orientering om og forklaring på gulsott hos nyfødte.

Med "gulsott" forstås vi at huden får et synlig gulskjær. Dette skyldes at det gule gallefargestoff som heter *bilirubin* hopper seg opp i huden. For å se svak gulsott må man inspisere huden i godt lys (dagslys eller fluorescerende lamper).

Gulsott er et normalt overgangsfenomen hos nyfødte og skyldes bl.a. at leveren etter fødselen må begynne å utføre de oppgavene som mors lever tok seg av i fosterlivet. Alle nyfødte får derfor økt konsentrasjon av bilirubin i blodet sitt, men den blir ikke høy nok hos alle til at det synes i huden. Det tar som regel noen dager før mekanismene for utskilling av bilirubin er såpass i gang at gulsotten begynner å avta.

Hos noen nyfødte kan gulsotten øke tildels betydelig utover det vi oppfatter som normalt. Vanlige årsaker til dette er f.eks. uforlikelighet i blodgrupper mellom mor og barn, som Rhesus-uforlikelighet eller AB0-uforlikelighet. Hos noen kan også andre arvelige faktorer bidra til økt gulsott hos den nyfødte. Dersom dere tidligere har fått barn som fikk synlig gulsott, og særlig dersom et tidligere barn måtte behandles for gulsott, er sjansen for at det barnet dere nettopp har fått, også får gulsott, ganske stor.

Hvis gulsotten blir veldig uttalt, kan man merke at barnet blir slapt, søvning, og kanskje ikke er så interessert i å spise. Dette er et uttrykk for at bilirubinet kan påvirke hjernecellenes funksjon. Selv om dette pleier å gå over når gulsotten avtar, vil man likevel i noen tilfeller velge å behandle barnet for å redusere gulsotten.

Gulsott hos nyfødte blir først synlig i pannen, som regel er barnet da blitt 2-3 dager gammelt. Gulsotten når ofte toppen når barnet er 4-5 dager gammelt. Etter hvert som barnet blir mer gult, vil guldfargen bli synlig nedover kroppen og utover på armer og ben. Hvis barnet er synlig gult på hender og føtter er bilirubinnivået ganske høyt, og det er tilrådelig å ta en prøve. Man kan ta prøve på to måter. Den ene er ved hjelp av et lite apparat som holdes mot huden og sender et lite lysglimt inn i huden. Apparatet måler fargen i det lyset som reflekteres, og man får et tall for bilirubin-verdien. Fordi dette tallet ikke alltid er helt nøyaktig, vil man ofte ta blodprøve for å måle bilirubin-konsentrasjonen, særlig når tallene fra huden er høyere enn vanlig.

Gulsott kan behandles på flere måter, og valget av metode avhenger bl.a. av årsaken til gulsotten. Det vanligste er såkalt *lyskasse*. Lys i den blå delen av lys-spekteret påvirker bilirubinet i huden slik at kroppen kan skille det ut selv om leveren fortsatt ikke er fullt i gang med sin del av

jobben. Barnet må ligge mest mulig nakent i en seng eller kuvøse, og får tildekket øynene for å beskytte disse. Varigheten av slik behandling kan være fra noen timer til noen dager.

Hvis årsaken til gulsotten er blodgruppe-uforlikelighet mellom mor og barn, vil det en sjelden gang bli nødvendig å gjøre en *utskiftnings-transfusjon*. Da bytter man ut barnets blod med blod fra blodbanken. Slik behandling er nå blitt svært sjelden, fordi man for noen år siden oppdaget at man i stedet for å skifte blodet kunne oppnå den samme effekten ved å gi barnet immunproteiner intravenøst.

Hva bør/kan foreldre gjøre i forhold til gulsott hos den nyfødte?

Dere bør gjøre personalet på barselavdelingen oppmerksom på det dersom dere i familien har hatt tilstander eller sykdommer som kan påvirke barnets risiko for gulsott (hvis dere selv eller deres tidligere barn hadde behandlings-trengende gulsott som nyfødte; hvis dere kjenner til at det forekommer Gilberts syndrom i slekten; hvis dere kjenner til at det er tilfeller av hemolytisk anemi i slekten).

Dersom dere reiser hjem før barnet er 2-3 dager gammelt, kan det være fornuftig å måle bilirubin-nivået før hjemreise, eller når dere kommer tilbake for å ta "Følling-prøve". Ut fra dette nivået kan da helsepersonellet ta stilling til om det er ønskelig eller nødvendig å følge opp med flere prøver senere.

Dersom barnet etter hjemkomst blir synlige gulere, bør dere ta med barnet tilbake til barselavdelingen for å måle bilirubin. Dette er særlig viktig dersom barnet skulle bli enten påfallende slapp og ikke vil ta brystet, eller blir urolig/irritabel. Dersom en eller begge foreldre er fra Afrika bør barnet sjekkes for bilirubin ved 2-3 døgns alder, ved hjemreise fra barsel-avdelingen, og det bør tas ny prøve hvis barnet blir mer gult hjemme.

Hvis barnet forblir synlig gult utover 2-3 ukers alder, bør dere spørre Helsestasjonen om råd. Som regel vil dette være en normalt tilstand knyttet til brysternæring, men hvis avføringen til barnet samtidig mister fargen og blir hvitlig/grålig, må dette utredes nærmere så snart som mulig. Barn som er født endel før tiden (premature) kan også ha synlig men avtagende gulsott i mange uker etter fødselen.

Oslo 06.07.06

Kjære nyfødtevenner**Orientering om etablering av Norsk Nyfødte medisinsk Kvalitetsregister.**

Som de aller fleste av dere vil vite, vedtok Stortinget ved behandling av St.prp. nr. 65 (2002-2003) og St.prp. nr. 1 (2004-2005) å etablere en nasjonal perinatalmedisinsk database basert på "Norsk nyfødte medisinsk nettverk" og Neonatalprogrammet. Vedtaket ble fulgt opp med en bevilgning på 1,5 mill Kr til etableringen. Hensikten med etableringen er å samle inn strukturerte og kvalitetssikrede nasjonale data omkring medisinsk utredning og behandling av syke nyfødte til bruk i klinisk forskning, kvalitetssikring og kvalitetsutvikling innen nyfødte medisin.

På registerets etableringskonferanse i februar 2004 ble det valgt en styringsgruppe for registeret bestående av Dag Moster (Haukeland), Rønnaug Solberg (Tønsberg), Bjørn Myklebust (Levanger), Svend Harald Andersen (Fredrikstad) og Per Ivar Kaaresen (Tromsø). Styringsgruppen har de siste to årene, i samarbeid med Avd. for spesialisthelsetjenester i Sosial og Helsedirektoratet, arbeidet med å legge til rette for registerets oppstart som blant annet har inkludert å forbedre registreringsplattformen (Neonatalprogrammet) samt å avklare det rettslige grunnlaget for etablering av registeret. Registerets drift er sikret ved at Helse-Sør i 2004 vedtok å finansiere registeret som nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. Det rettslige grunnlaget er avklart etter at en avtale mellom Nasjonalt Folkehelseinstitutt (NFI) som databehandlingsansvarlig for Medisinsk Fødselsregisterforskriften og Rikshospitalet - Radiumhospitalet Helseforetak (RR-HF) som databehandler for deler av forskriften nå er klar. Dette betyr at Norsk Nyfødte medisinsk Kvalitetsregister (navnet bestemt av styringsgruppen) er hjemlet i forskriften for Medisinsk Fødselsregister og at registeret derav har lovhemlet rett til, uten samtykke fra den registrerte, å innhente visse opplysninger om gravide, deres helse og om barnets helseforhold i første leveår. Avtalen mellom NFI og RR-HF inneholder punkter som formaliserer samarbeidet mellom Medisinsk Fødselsregister og Norsk Nyfødte medisinsk Kvalitetsregister.

Neonatalprogrammet (Neo-2005) vil danne basis for registerets drift. Like viktig er det imidlertid at Neo-2005 skal være et godt hjelpemiddel i nyfødteavdelingenes daglige drift og som lokalt kvalitetssikrings instrument. En felles registreringsplattform er avgjørende for innsamling av ensartede nasjonale data. I samarbeid med Barnelegeforeningens subgruppe i nyfødte medisin er diagnosedefinisjoner bygget inn i programmet. Neonatalprogrammet vil også danne basis for et nasjonalt oppfølgingsprogram for risikopasienter. Oppfølgingsprogrammet er for tiden under utarbeidelse i regi av Sosial og Helsedirektoratet.

Første versjon av Neo-2005 ble sendt ut til avdelingene ved årsskiftet 2005 - 2006. I disse dager sendes det nå ut en ny versjon som også inneholder integrering mot fødeprogrammene Partus og Obstetrix. Vi arbeider også med integrasjon mot fødeprogrammet Natus og planlegger å ha denne klar i løpet av høsten. Integrasjonene betyr at sentrale opplysninger omkring den gravide, fødselsforløpet og den nyfødte kan

hentes automatisk inn i Neo-2005. Dette vil lette arbeidet med datainnsamling og samtidig redusere mulighetene for feilregistreringer. Neo-2005 inneholder også en modul for enkel digital eksport av lovpålagte data til Medisinsk Fødselsregister. Denne modulen fjerner avdelingenes tidligere papirbaserte melding til MFR.

Styringsgruppen for NNK vil arbeide videre med viktige spørsmål omkring driften av registeret, hvordan resultater skal innmeldes og tilbakemeldes samt etablering av brukerforum. Teknisk assistanse for oppstart og etablering av Neonatalprogrammet ved det enkelte sykehus vil bli gitt fra IT avdelingen ved RR-HF. Leder for NNK vil i løpet av høsten 2006 forsøke å besøke flest mulig avdelinger hvor det måtte være ønskelig med tanke på brukeropplæring og ikke minst feedback på funksjonalitet og alternative løsninger.

Norsk nyfødtmedisin holder i dag høy standard. Etableringen av Norsk Nyfødtmedisinsk Kvalitetsregister vil være et viktig bidrag til en fortsatt høy kvalitet og videreutvikling av de tjenester vi samlet er i stand til å tilby våre minste pasienter.

På vegne av styringsgruppen

Arild Rønnestad
Overlege, dr.med.
Leder, Norsk Nyfødtmedisinsk Kvalitetsregister

K4

Therapeutic antioxidant drugs for "Oxygen radical disease of the newborn" - when ?

Ola Didrik Saugstad

Department of Pediatric Research

Rikshospitalet Faculty Division, University of Oslo

Introduction

Around 1978 we understood that a burst of free radicals may be generated and induce injury in the post hypoxic reoxygenation period. It was at that time clear to me that there may be two principle ways to prevent or limit reoxygenation injury, i) by reducing the oxygen supplementation in the reoxygenation period, ii) to give blockers of xanthine oxidase (allopurinol) or other antioxidants.

I have however, asked for caution when people suggested to interfere the oxidative state by manipulating the redox potential. One reason for this is that reactive oxygen species also are important in regulating physiological functions such as the circulation as well as growth. Today the role of reactive oxygen species in biological signaling and as messenger molecules is strongly focused. Because the redox potential is an important regulator of cell growth and development, as well as cell death such as apoptosis, it is difficult to foresee the end result after manipulating such complex processes.

Effect of hyperoxia

It has been known for more than two centuries that hyperoxia has toxic effects on a number of organs. In neonatology the ill effects of hyperoxia first became evident when studies showed it is of importance in development of retinopathy of prematurity (ROP).

It is now clear that ROP is more frequent if SaO₂ is kept higher than 93%. Fluctuations in SaO₂ also should be avoided. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the development of ROP. This growth factor seems to be fundamental for vessel growth and vessel maintenance and is inhibited by hyperoxia. Hyperoxia therefore leads to a halt in vessel growth and a relative hypoxia in the retina. With an increasing VEGF an uncontrolled neo-vascularisation now occurs. Growth hormones released from the pituitary also promote retinal neo-vascularisation through insulin like growth factors (IGF). It has been shown that IGF-1 is needed for VEGF to maximally induce vessel proliferation. A lack of IGF-1 therefore seems to be needed for the halt in vascularisation in phase 1 of ROP and this growth factor rises quickly in the third trimester and falls precipitously after premature birth.

Oxygen radical disease in the newborn

Oxidative stress has been postulated to be implicated in several conditions and I coined the term "oxygen radical disease in neonatology". The idea was that oxidative stress may affect different organs often simultaneously giving different symptoms according to the organ most affected. Thus we have included bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease, ROP, and necrotizing enterocolitis into this entity. Later it became clear that free radicals are involved in periventricular leukomalacia as well as in regulating the ductus arteriosus and pulmonary circulation.

Newborns, and especially the preterm ones, are probably more prone to oxidative stress than later in life. There are some special reasons for this. These infants very often i) are exposed to high oxygen concentrations, ii) have infections of inflammations iii) have reduced antioxidant defense especially preterm infants, iv) have free iron which is speeding up the Fenton reaction leading to production of hydroxyl radicals. The brain is at especial risk due to its high concentrations of polyunsaturated free fatty acids and deficiency of superoxide dismutases and glutathione peroxidases. It has been shown that immature oligodendrocytes are prone to oxidative stress by contrast to mature ones. Oxidative stress in the brain may lead to excessive neuronal apoptosis. The glutathione availability is also limited in the newborn- especially the preterm infant and this is related to cell death.

Glutathione is an important antioxidant perhaps the most abundant because it also can regenerate other antioxidants; it has an anti-peroxide activity and can be a radical scavenger and is present in high concentrations in the cytosol but is constantly degraded and resynthesised. In the water compartment of the body glutathione together with ascorbic acid are important parts of the antioxidant defense whereas tocopherol is a major player in the lipid compartment acting as a chain breaker scavenging lipid peroxy radicals hence blocking the propagation of lipid peroxidation.

Ascorbic acids accumulate early in fetal life due to an active transport across placenta so the fetal brain is rich in ascorbic acid compared with the adult brain. The passage over placenta may decrease with increasing gestational age because the level in cord blood is higher in preterm than in term infants. Immediately after birth ascorbic acid concentrations fall in the blood. It has been found a relation between high ascorbic plasma concentration at birth and poor outcome in preterm infants. A low

antioxidant status *per se* has also been shown to be a risk factor for mortality

Lipid soluble vitamins as tocopherol to lesser extent are crossing placenta and the newborn, especially the preterm infant, is low in tocopherol. The last trimester with its explosive increase in fat mass also leads to higher levels during the end of the gestation. Tocopherol administration accumulates in leukocytes and may reduce oxidative burst, this may explain why intravenous α -tocopherol administration in very low birth weight infants may increase the risk of septicemia. Ascorbate acts in synergy with tocopherol by regenerating tocopheroxyl radicals to tocopherol forming dehydroxyascorbate.

Transition metals such as iron, copper, chromium, molybdenum, cobalt, manganese, nickel and vanadium can alternate between different redox states. They contain an unpaired electron and therefore may be classified as free radicals. These are important oxygen radical generating systems. Iron for instance is normally sequestered by proteins that bind iron which is transported to and used by cells. The transferrin capacity is low in the preterm and free iron increases in the brains of newborn rats after a hypoxic-ischemic insult.

NO is a free radical that may, according to *in vitro* studies, be oxidized or reduced depending on the concentration of NO and other oxidants such as transitional metals. This is therefore perhaps most interesting in newborn infants in circumstances where free iron is detected (eg extreme prematurity and asphyxia, see above).

Under physiologic conditions NO is found as NO^+ , NO^\bullet , and NO^- . NO reacts with superoxide and thus may act as a scavenger of peroxy radicals and inhibit lipid peroxidation. However, when superoxide reacts with NO the peroxynitrite ONOO^- is produced and this molecule is cytotoxic. In most cases SOD controls the level of superoxide, however if the NO concentration is great enough it out-competes SOD for reaction with superoxide and peroxynitrite is formed.

Oxidative stress and inflammation

Today it is evident there is a close relation between oxidative stress and inflammation. During infections or inflammation macrophages are activated via Toll like receptors releasing nitric or oxygen free radicals that may attack the tissue. Free radicals also induce pro-inflammatory cytokines. It is clear that inflammation is the brother of oxidative stress in many of the conditions mentioned. The effects of oxidative stress probably are mediated through complex signal systems. Growth factors such as IGF-1 and VEGF are to a large extent regulated by the oxygen level in the retina as well as in the lung and probably in other organs as well. Oxidative stress and inflammation both act via identical receptors such as Toll like receptor 4 in the cell membrane activating transcription factors as $\text{Nf-}\kappa\text{B}$. The lower antioxidant defense of premature infants may have long term consequences on growth and development. Further, their lowered detoxification capacity is making these infants more vulnerable to an increasing toxic environment.

Treatment with antioxidants

Antioxidants have so far not been shown to reduce or prevent injury in newborn infants. Neither Vitamins A, C nor E have demonstrated significant effects. Recombinant human superoxide dismutase has been tested out in

premature babies without significant effect in preventing injury. Other antioxidants as N-acetylcystein have also been tried without success. The lack of a therapeutic breakthrough in these conditions has been disappointing. Perhaps the right antioxidant or the right combinations of antioxidant(s) and anti-inflammatory agents has not been found. Or perhaps, the damage has been triggered or occurred already before birth or before therapy has been initiated. We today know that a careful control of the oxygen level at the tissue level is perhaps the most important mean to prevent these conditions, both immediately after birth during resuscitation and in the subsequent neonatal period. By reducing the FiO_2 during newborn resuscitation mortality is significantly lowered. By keeping $SaO_2 < 92-93\%$ on very and extremely low weight birth infants a reduced rate of severe ROP as well as chronic lung disease has been demonstrated.

Refererences may be given by the author on request

K5

Evolving strategies: Hyaluronic acid inhibitors – future therapeutic agents against lung injury and BPD ?

**Professor Rashmin Savani,
Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of
Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States.**

Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), a chronic pulmonary condition primarily seen in preterm infants suffering lung disease, has a multifactorial pathogenesis. Since its first description by Northway in 1967, its presentation and nature have changed dramatically. Currently, it is a condition that develops in 30-50% of infants less than 1000-gram birthweight and is thought to involve oxidative and nitrative stresses on an immature lung sustaining ventilator-dependent damage that results in an inflammatory response and ends in an aberration of lung development with decreased alveolarization. These infants have multiple bouts of infection that also correlate with the future development of BPD. Inflammation, largely an accumulation of neutrophils and macrophages into the injured preterm lung, results in the elaboration of pro-inflammatory and pro-fibrotic growth factors, an imbalance of the proteolytic activity in the lung and increased vascular permeability. Recent developments in BPD have focused strategies to limit inflammation and promote lung alveolar growth. Our laboratory has focused on the role of the extracellular matrix in the inflammatory response to lung injury. In particular, hyaluronan (Hyaluronic Acid, HA), a glycosaminoglycan (GAG) consisting of repeating disaccharide units of N-acetyl glucosamine and D-glucuronic acid, has been implicated in macrophage activation and

inflammatory responses in a wide variety of tissues, in particular after lung injury. Specifically, low molecular weight forms of HA (LMW HA, < 500 kDa), acting thorough specific receptors (RHAMM and CD44) have been shown to promote monocyte differentiation into macrophages and to stimulate inflammatory gene expression and chemotaxis of these cells. Using the bleomycin-induced lung injury model in rodents, blockade of LMW HA by the administration of HA-binding peptide to injured animals significantly limits macrophage accumulation and decreases fibrosis, suggesting that HA is cause rather than a consequence of the inflammatory response. In addition, human studies show that the concentration of HA in tracheal aspirates is raised in preterm infants at 2-10 days of age. Tracheal aspirate HA concentrations are correlated with the inflammatory response and active TGF β content. Furthermore, after controlling for the effects of gestational age and severity of lung disease, HA concentrations are predictive of death or BPD at 36 weeks post-menstrual age. This presentation will review the multifactorial pathogenesis of BPD and review the current and evolving strategies to limit the incidence and severity of this devastating disease.

K6

Amplitude –integrated EEG (aEEG) monitoring. Good enough for use in clinical practice?

Commentaries by

Professor Mona C. Toet, Neonatologist, Wilhelmina Childrens Hospital Utrecht, The Netherlands.

Only recently it was considered important as well as possible to use continuous electroencephalography (EEG) to monitor brain function in neonatal intensive care. The EEG signal for the single channel aEEG is usually recorded from one pair of biparietally placed electrodes (corresponding to P₃ and P₄ according to the international EEG 10-20 classification, ground F_z). The signal is amplified and passed through an asymmetrical band-pass filter that strongly attenuates activity below 2 Hz and above 15 Hz in order to minimise artefacts from such sources as, sweating, muscle activity and electrical interference. Additional processing includes semilogarithmic amplitude compression, rectification and time compression. The signal is written out on paper with a semilogarithmic scale at slow speed (6 cm/hour) at the cot side. When assessing the aEEG recording, one should start with the

background pattern. Subsequently one should note the presence or absence seizure activity.

The classification of background patterns distinguishes 5 different patterns in full-term infants.

To use this monitoring technique routinely in the neonatal intensive care, one should be aware of its limitations.

Guidelines for continuous monitoring in the fullterm infant:

- Perinatal asphyxia”
- Neonatal seizures and/or apneas
- Metabolic disorders
- Meningo-encephalitis
- Post-surgery, especially cardiac surgery
- Muscle paralysis

Predictive value after perinatal asphyxia for the aEEG:

The sensitivity and specificity of a poor background pattern for poor outcome at 3 hours was 0,85 and 0,77 respectively; at 6 hours 0,91 and 0,86 respectively. On the other hand 20% of full-term infants with a very poor back ground pattern within 6 hours after birth show recovery within the first 24 hrs. 61% of these infants with early recovery have a normal or mildly abnormal

outcome. The presence, time of onset, and quality of sleep-wake cycling pattern are influenced by the hypoxic-ischaemic insult to which the newborns were exposed. 96.1% of newborns who show normal sleep-wake cycling within 36 hours have a good neurodevelopmental outcome. aEEG should therefore be continued for a period of at least 48 hours or when sleep-wake cycling is established, even in infants with an initially severely abnormal background pattern.

Correlation between aEEG and EEG:

Overall there appeared to be a good correlation between the aEEG and EEG background pattern in the sick full-term infant. In the presence of a discontinuous-normal-voltage (DNV) background pattern a mild discrepancy was sometimes noted.

Seizures are most often recognisable on the aEEG as a rapid rise of both the lower and the upper margins of the tracing. Arousal during care procedures often results in a transient rise of the aEEG background and may be misinterpreted as epileptic seizure activity. It is therefore very important that all care procedures are documented on the tracings to facilitate correct interpretation. A status epilepticus usually looks like a "saw-tooth" pattern, but a continuously raised background pattern can also sometimes be seen. Occipital focal, low amplitude, and short duration ictal activity are missed on aEEG. One should however also realise that

focal seizures often generalise and will then be identified by the aEEG. And about 60% of all seizures in newborn infants are subclinical. "Uncoupling" is especially common following initiation of treatment of clinical seizures.

Additional value of raw EEG or two channels:

It helps with seizure detection, especially when in doubt. And it is present either in review mode, or with simultaneous display. Some newer machines offer two channels which may allow better detection of focal seizures, for instance in children with neonatal stroke.

Conclusions:

- aEEG (CFM) is a reliable instrument to **monitor** newborn infants (background, seizures and the effect Anti epileptic drugs)
- aEEG is useful for selection of patients for intervention studies
- Monitoring for longer periods of time compensates for not detecting all seizures
- Perform at least one full EEG during the aEEG registration, especially when in doubt
- New digital equipment is of additional value as it also provides the raw EEG (CFAM/ Olympic/ Nervus/ BrainZ)

References:

1. Bjerre I, Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy. *Arch Dis Child* 1983; 58:997-1002
2. Verma UL, Archbald F, Tejani NA, Handwerker SM . Cerebral function monitor in the neonate. I: Normal patterns. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:154-161.
3. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function studies in neonates. *Clin Electroencephalogr* 1984; 15:185-192.
4. Thornberg E, Thiringer K . Normal pattern of the cerebral function monitor trace in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:20-25.
5. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 741-748.
6. Hellström-Westas L, Rosen 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-F38.
7. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS . Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F19-F23.
8. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103:1263-1271

9. Hellström-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude integrated EEG monitoring sick newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1992; 81:812-819
10. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, van Huffelen AC: Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (Cerebral Function Monitor) and standard EEG in neonates. *Pediatrics* 2002; 109:772-779
11. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111:351-351.
12. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LGM, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated EEG in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. In press; *Pediatrics Pediatrics*, 2005; 115:327-332
13. Van Rooij,L.G, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 May; 90(3):F245-51
14. Sher M.S, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter M. J. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003; 28:277-280.

15. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F165-F170.

K7

CEREBRAL OXYGENATION AND ELECTRICAL ACTIVITY AFTER BIRTH ASPHYXIA: ITS RELATION TO OUTCOME

M.C.Toet, neonatologist, Wilhelmina Childrens hospital Utrecht,
The Netherlands.

Objective: To determine the value of cerebral oxygen saturation (rSO_2), oxygen extraction (FTOE) measured by Near Infrared Spectroscopy (NIRS) and amplitude integrated EEG (aEEG) after birth asphyxia in relation to neurodevelopmental outcome.

Design/Methods: NIRS measured rSO_2 , FTOE and aEEG were monitored simultaneously, together with arterial oxygen saturation (SaO_2) and blood pressure during the first 48 hours after severe birth asphyxia in 18 term infants. FTOE was calculated as $[SaO_2 - rSO_2] / SaO_2$. Neurodevelopmental outcome was assessed at 3, 9, and 18 months; and 3 and 5 years of age. At the time points 6,12,18,24,30,36,42 and 48 hours after birth the mean values of SaO_2 , rSO_2 , FTOE and mean arterial blood pressure were calculated over a 1-hour period. A stepwise regression model was used to investigate the relative contribution

of rSO₂, FTOE or aEEG to developmental outcome.

Results: Nine Infants died during the neonatal period due to neurological deterioration, and 8 infants had a normal outcome at 5 years of age. One child developed learning disabilities and mild diplegia. The rSO₂ and FTOE remained stable in infants with a normal outcome. The rSO₂ increased and the FTOE decreased after 24 hours in the infants with an adverse outcome. (rSO₂: 65 % versus 84 % at 12 and 48 hours respectively $p < 0,001$; FTOE: 0,32 versus 0,12 at 12 and 48 hours respectively $p < 0,001$). aEEG showed the closest relationship with outcome (F-value 123.28). rSO₂ also showed a significant correlation after 24 hours after birth (F-value 90.18)

Conclusions: Cerebral oxygen saturation (rSO₂) and cerebral oxygen extraction (FTOE) appears to reflect secondary energy failure. aEEG showed the closest relationship with outcome after severe birth asphyxia.

Transport av nyfødte er alvorlig immature og pasienter som trenger NO-behandling under transport.

TERJE STRAND

avdelingssjef, Luftambulansesavdelingen, Ullevål universitetssykehus.



Transportmessig har Norge en del utfordringer; lange transportavstander, klima, mørketid, dårlige veiforbindelser for å nevne noen. Befolkningen er heller ikke større enn at pasientgrunnet for å bygge opp erfaring blir begrenset. Dette gjelder bl.a. transport av syke nyfødte i kuvøse. En begrenset kapasitet på nyfødtintensiv avdelinger og økende grad av funksjonsfordeling medfører at det er behov for gode transportsystemer, både til regionsykehusnivå og tilbakeføring av pasienter som fortsatt er under intensivbehandling fra regionsykehus til lavere nivå.

Mange nyfødtttransporter utføres i dag av *Statens Luftambulansetjeneste*.

Denne tjenesten ble etablert i 1988 og eies i dag av de regionale helseforetakene som gjennom et felles selskap (Luftambulansen ANS) forvalter kontrakter med fly- og helikopteroperatører, mens sykehusforetakene (oftest de som ligger nærmest basen) har ansvar for å organisere den medisinske bemanningen. Tjenesten har i dag følgende struktur:

- 11 helikopterbasen, alle fast bemannet med anestesileger i tilstedevakt.

- 7 flybaser, alle (unntatt fly 2 på Gardermoen som er bemannet med ambulanspersonell) bemannet med spesialsykepleiere (intensiv/anestesi). Vaktordning for anestesilege i Tromsø, Bodø, Ålesund og Oslo.
- 5 redningshelikopterbasert bemannet med anestesilege.

Statens luftambulans utførte i 2005 over 15000 oppdrag.

Vår avdeling på Ullevål us har ansvar for medisinsk bemanning av helikopterbasen på Lørenskog (2 helikopter), intensivambulansen i Oslo og Akershus og ambulansflybasen på Gardermoen (2 fly). Avdelingen utførte i 2005 ca. 4000 pasienttransporter.

Årlig utfører staben på ca. 16 leger (8 heltidsansatte) og 14 sykepleiere (8 heltidsansatte) ca. 150 kuvøsetransporter fordelt på helikopter (30-40), fly (50-60) og intensivambulans (50-70). På disse transportene benytter vi kun basens eget personell (det er mulig å ta med f. eks. barnelege, men dette har ikke blitt gjort de senere årene). Andre baser, spesielt i Nord-Norge har egne transportteam som medbemanner luftambulansetjenesten ved kuvøsetransporter.

Undersøkelser (tdnlf, BMJ m.fl.) viser at risikoen ved transport av syke nyfødte øker når transportene utføres av personell med dårlig erfaring og når transporttiden øker.

I tillegg til trenet personell og redusert transporttid der det er mulig, ligger nøkkelen til en tryggest mulig transport i god kommunikasjon mellom transportteam, avleverende og mottakende avdelinger samt en optimal stabilisering før transporten iverksettes.

I tillegg til de utfordringene som ligger i norsk geografi, klima og sykehusstruktur byr transport av syke nyfødte på en rekke faglige utfordringer. F. eks. opplever man ikke sjelden at diagnosen er uavklart. Det kan også være behov for at transportteamet tar med medikamenter (f. eks. surfactant) og eventuelt utstyr (f. eks. NO-utstyr) som ikke inngår i det faste transportoppsettet eller heller ikke er tilgjengelig på avleverende avdeling.

Alt utstyr må uansett være forbredt og godkjent for bruk i transportmiddelet. Dette gjelder innfestning i alle typer fartøy, og for fly og helikopter skal også EMC tester være utført (utstyret skal ikke interferere med radioer og navigasjonshjelpemidler etc.).

I tillegg må de som transporterer pasientene ha god kunnskap om utstyret som brukes (være sertifisert i dette), og man må før hver transport være sikker på at man har tilgang på nok strøm og medisinske gasser. Relativt få norske ambulanser har medisinsk luft, få har 220 V strømforsyning og 12 V-anlegget tåler ikke alltid belastningen ved tilkobling av transportkuvøse

med tilhørende utstyr. Gassforbruket må beregnes i forkant av oppdraget med en minimumsmargin på 50 % mer enn forventet forbruk.

Ved hjelp av gode systemer kan de fleste komplikasjoner unngås; hypotermi, hypotensjon, hypoglycemi, hypoventilasjon, tubedislokasjon, subcutane infusjoner, utstyrsvikt m.m..

Er man i tvil om behov for sikring av luftveiene skal barnet intuberes før transport, tuben skal fikseres svært godt og posisjon være røntgenologisk verifisert.

Ved bruk av vasoaktive infusjoner skal pasienten ha minimum 2 venøse innganger.

Barnet skal monitoreres med temperatur og ellers som en tilsvarende voksen intensivpasient; SpO₂, EKG, BT, evt. ETCO₂. Det bør være mulighet for kontroll av blodsukker og blodgasser ved lengre transporter.

Når det gjelder valg av transportmiddel er dette av betydning først og fremst for transporttiden, men også noe for behandlingsmuligheter underveis og evt. behov for omlastninger.

Over korte avstander er selvsagt ambulansebil mest hensiktsmessig og raskest.

Over litt lengre strekninger i Sør-Norge vil helikoptertransport nesten alltid være raskest forutsatt at det er flyvær. Disse transportene vil ofte kunne foregå fra ”dør til dør”, men det er dessverre fortsatt en del norske sykehus som ikke har helikopterlandingsplass, hvor man derfor trenger bistand av ambulansetjenesten til transport frem til helikoptret.

Ambulanseflyene er mindre væravhengige enn helikoptrene og er dessuten raskeste og eneste alternativ dersom avstandene blir svært lange som for eksempel fra sør til nord i landet eller utenlands.

I Norge utføres kuvøsetransporter som nevnt med dels av barneleger, dels av anestesileger.

Barnelegene har sin styrke i at de til daglig arbeider med syke nyfødte, anestesilegene fra luftambulansetjenesten er godt trent i transport og bruk av det utstyret (sprøytepumper etc.) som er godkjent for transportbruk .

Vi har gode erfaringer med et anestesilegebemannet system. Et relativt stort volum av nyfødtttransporter og en liten, men stabil legestab gjør det mulig å bygge opp erfaring hos den enkelte. Ved nyrekruttering prøver vi dessuten å ansette kollegaer som har erfaring med nyfødte og vi krever at alt personell på avdelingen gjennomgår kurs i kuvøsetransporter i løpet av det første året etter at de tilsettes. (Dette kurset går over 2 dager og arrangeres 1-2 ganger i året i regi av Luftambulansesavdelingen, Ullevål us med god hjelp av eksterne foredragsholdere fra neonatalavdelinger).

NO-behandling under transport.



Det finnes god dokumentasjon av effekt av NO-behandling ved for eksempel persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte. Det er også vist bedret oksygenering ved NO-behandling av voksne pasienter med respirasjonssvikt.

Avdelingen hadde i 2000 et etablert system for transport av pasienter på ECMO gjennom et nært samarbeide med Rikshospitalet. Vi erfarte imidlertid at en del store ECMO-sentre i andre land ikke utførte ECMO-transporter, men brukte NO under transport som en "bridge to ECMO".

Dette var en av grunnene til at vi ønsket å kunne tilby NO-behandling. I tillegg så vi indikasjoner for å rykke ut å starte NO-behandling der dette var indisert, men behandlingen ikke var tilgjengelig på lokalt sykehus. En siste grunn var muligheten til å kunne transportere pasienter hvor NO-behandling allerede var startet lokalt.

Vi ville ha et system som kunne brukes til pasienter i alle aldersgrupper og på forskjellige typer ventilatorer (både intermitterende og konstant flow). Systemet måtte være godkjent for bruk både i ordinær ambulans, helikopter og fly.

I 2002 var INOvent det eneste alternativet på markedet. Dette var imidlertid et av de apparatene vi allerede hadde vurdert og som tilfredstilte de krav vi hadde, inkludert dokumentasjon fra bruk i luftambulansetjeneste i USA.

2 INOvent apparater ble i 2002 anskaffet til helikopterbasen på Lørenskog, opplæring ble gitt og prosedyrer utarbeidet.

Den første transporten ble utført sommeren 2002 og det er til nå gjennomført 23 transporter under pågående NO-behandling. 7 med helikopter, 7 med ambulansfly og 9 med

intensivambulansse alene (ambulansseflytransportene har selvsagt også inkludert ambulanssetransport til og fra flyplass). NO har vært administrert til pasienter som har ligget på Babylog 2000, LTV-1000 og Servo 300 under transport.

14 pasienter har vært nyfødte, de resterende i alder 5 måneder til 55 år. I 12 av transportene var det transportteamet som etablerte NO-behandlingen.

Av de 14 nyfødte var det 5 med mekonium aspirasjon, 5 med pulmonal hypertensjon av annen årsak (ukjent på transporttidspunktet) og 4 med misdannelser (hjerne/lunger). Transportteamet startet NO på 6 av disse pasientene. Det er ellers verdt å merke seg at 11 av de nyfødte fikk ett eller flere vasoaktive medikamenter, transportteamet økte sederingen og curariserte 9 av pasientene og la thoraxdren i et tilfelle. Dette er med andre ord kompliserte intensivpasienter hvor NO-behandling alene ikke løser problemet.

Vår NO-behandlingstid har vært fra 1 t til 4 t 55 min.. 12 av de 23 pasientene fikk bedret SpO₂ og / eller redusert FiO₂. Vi har ikke hatt dødsfall eller alvorlige komplikasjoner under transport. I to tilfelle har det manuelle systemet på INOvent-apparatet vært benyttet, en gang fordi man ønsket å starte behandlingen svært raskt etter ankomst hos pasient (dette går raskere enn ved normal oppstart av det elektroniske systemet i INOvent) og en gang på grunn av at apparatet av ukjent årsak skrudde seg av. Sistnevnte tilfelle fikk ingen konsekvens for pasienten da man raskt gikk over til manuelt system, apparatet ble restartet og fungerte uten problemer på resten av transporten.

Behandlingen har hos oss vært holdt på et svært begrenset antall personer og det er kun 4 av avdelingens leger som i dag gjør slike transporter selvstendig.

Vi mener vi har etablert et trygt system for transport av pasienter i alle aldre under pågående NO-behandling, samt mulighet for å rykke ut for å etablere behandling der hvor slik behandlingsmulighet ikke finnes på lokalt sykehus.

Det er viktig at kollegaer både på voksen- og nyfødt-intensiv kjenner til dette tilbudet samt mulighet for transport på ECMO i de mest ekstreme tilfellene.

NO-behandling under transport vil sannsynlig begrense behovet for langt mer ressurskrevende ECMO-transporter, men forutsetter en tidlig nok varsling av transportteamet.

Neonatal transports of sick newborns between hospitals

Commentaries and Opinions by

Jan Holt, MD PhD, Nordland Hospital, Bodø, and University of Tromsø, Tromsø

The principles for safe neonatal transports have evolved during the last 30-40 years. When antenatal transfer is not possible, neonatal transfer is indicated for sick and preterm infants (<34 wk GA) born in hospitals without facilities for intensive care.

Shortage of intensive care capacity has promoted backtransfer from tertiary centres to local hospitals for continued care.

Neonatal transfer should be well organised and safe because it is an important part of a continued care that a particular infant may require.

Every delivery unit should have a program for resuscitation and early stabilization of newborns in need of intensive care.

Guidelines and training is necessary. The referral process should be effective in a way that allows the clinicians to take care of the infant while waiting for the transport team to arrive. The

transport team should be available on a 24 hours a day basis, and anticipated response time defined. It is essential that the referring physician provide the receiving physician with specific clinical information on the patient being referred.. The transport team should carefully evaluate the patient`s condition to make a preliminary diagnosis and to prepare for development of complicating conditions that might occur. Copies of all records and examinations should be available.

The transport team should have a lower threshold for tracheal intubation than in the neonatal intensive care unit.and it may be required if the infant is unstable, has a rising oxygen requirement $FiO_2 > 40\%$, rising pCO_2 , recurrent apnoea or is < 30 wk GA. Most infants in need of interhospital transfer should have an i.v line and monitoring of circulation, temperature, blood glucose and infection. Infants who are intubated or suffering from respiratory distress should have an x-ray before departure to evaluate the position of the endotracheal tube and to exclude pneumothorax and diaphragmic hernia. Although infants with respiratory distress syndrome are treated with CPAP in the neonatal intensive care unit, it might be hazardous to use this equipment during transit instead of intubation.

The transport team should be familiar with the equipment available and possible equipment faults.

A stable patient should be under continuous observation during transit.

The family should be taken care of during the process of stabilization, transfer and after transport. There should be guidelines agreed upon for acute and return neonatal transports, and no organization is complete without a method of analyzing its efficiency.

K10

Low birth weight children as adolescents

Ann-Mari Brubakk, Norwegian Institute of Science and Technology, NTNU and St Olav University Hospital, Trondheim, Norway.

In a large study we have examined a cohort of very low birth weight (VLBW: birth weight <1500g) and small for gestational age (SGA: birth weight <10th percentile at term) adolescents at 14 years of age and compared them with a cohort of controls with normal birth weight born at term. Two thirds of VLBW children and all controls had also been examined at one and six years with neurological examination and cerebral MRI (Skranes 1997).

Clinical Investigation:

Among the VLBW adolescents 25% had a psychiatric diagnosis and 45% had psychiatric symptoms. They had increased autistic spectrum symptoms and attention deficit symptoms compared with controls (Indredavik 2004). On neuropsychological testing, the VLBW adolescents had a lower estimated IQ, reduced visual perceptual and motor functioning and problems with attention, working memory and executive functions (Kulseng 2005). SGA adolescents performed in between VLBW and controls, however the difference did not reach significance in almost all areas. VLBW adolescents also had motor problems, as measured with Movement Assessment Battery

for Children (Inderdavik 2004). In the SGA group, deficits in manual dexterity was seen in SGA- males. Visual acuity was significant lower in the controls, a reduced Cup/Disc ration indicated optic nerve atrophy and thus a cerebral aetiology in those with reduced vision (Lindquist 2006). Slight hypermetropia was seen in the SGA-group.

Cerebral MR examination consisted of conventional qualitative MRI, estimation of cerebral cortical thickness, cortical area and volume and volumetric measurements of the sub-cortical structures, Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Proton MR Spectroscopy.

On conventional cerebral MRI, dilation of the ventricular system was found in 82% of the VLBW children, and in 20% of controls. White matter reduction was found in 53% of the VLBW children, and in 2% of controls (Skranes 2005). Higher scores on ADHD rating scales were related to Corpus Callosum thinning and white matter reduction. There were no differences between SGA's and controls.

Cerebral cortex thickness, area and volume, and volume of sub-cortical structures were measured by the automated method mentioned above. Both cerebral cortical surface area and cortical volume were reduced in the VLBW group compared to controls. The mean cortical thickness in the VLBW group was also reduced in the parietal and temporal region and in the cortical part of hippocampus compared to controls. In the prefrontal area, the cortex was thicker in this group. The thick frontal cortex was only seen in the VLBW's with normal estimated IQ (IQest) and may indicate a compensatory mechanism. IQest was associated with total cortex surface volume and area in the VLBW group (Martinussen 2005).

Magnetic Proton Resonance Spectroscopy: In order to investigate whether biochemical changes still could be detected at 14 years of age in VLBW, proton MRS was performed of the left frontal lobe. Probabilistic neural network analysis indicated differences in the spectra from VLBW and SGA compared to controls (Bathen 2006). Preliminary results of the neural network analysis indicate that there is a correlation between the different peaks of the spectra and neuropsychological tests.

Diffusion Tensor Resonance Imaging (DTI) indicates direction of white matter tracts, changes in DTI may indicate injury. Analysis of the DTI data shows reduced Fractional Anisotropy (FA) in 11 areas in the VLBW group, this correlated with low scores on the ADHD rating scale and the arithmetic test in several areas of the white matter in the VLBW group suggesting that white matter changes plays a role both in attention deficits and problems with mathematics in this group (Vangberg 2006). Preliminary results indicate reduced FA in the Cerebellum in the SGA group.

Summary of the 14-15 years study: Almost all children have been followed from birth to adolescents and information from pregnancy, perinatal period, one, six and fourteen years of age has been collected. The study provides a unique insight into how VLBW children are developing and functioning on a psychiatric, cognitive, motor and visual level and how this relates to cerebral MRI findings at the same age.

K11

Møtekalender - NeoNytt 2-2006

Europaediatrics, (inkl ESPR)

October 7 – 10, 2006, Barcelona, Spania

<http://www.kenes.com/europaediatrics/index.asp>

Pediaterdagene 2006 (AHUS)

13. – 15. oktober 2006

Thon Arena Hotel, Lillestrøm

<http://www.legeforeningen.no/?id=17521>

AAP National Conference & Exhibition

New Orleans, LA, USA

Nov 4 - 6, 2006

http://www.pedialink.org/cme/_coursefinder/CMEList.cfm?d=yea&i=2006&o=4&grp=1

De Norske Perinataldagene

8. -10. November 2006, Bodø

<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=103107&subid=0>

Neonatal Gastroenterology and Nutrition

November 13 -15,2006-09-05

Warschawa, Polen

http://www.mkt.de/ipokrates/download/Program_Warschau2006.pdf

Neonatal Neurology

November 23 -25, 2006

Tallinn, Estland

http://www.mkt.de/ipokrates/download/Program_Tallinn2006.pdf

Neonatal Update 2006

27 November - 1 December, Imperial College London

<http://www.elsevier-international.com/journals/siny/supp.cfm?ID=690>

Hot Topics in Neonatology

December 3th – 6th, 2006 Omni Shoreham Hotell, Washington, D.C.

<http://www.hottopics.org/>

4th Annual Symposium on Advances in Perinatal Cardiology

Febr 17 – 20, 2007

St. Petersburg, FL, USA

<http://www.medicalconferences.com/scripts/cinfo.pl/116259?http://www.allkids.org/conferences>

Cardiology in Neonates and Infants 2007

March 1-2, 2007; London, UK

<http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/institutes/nhli/events/shortcourses/news/cardneo/>

7th Annual Symposium on Congenital Heart Disease

February 17-20, 2007

St. Petersburg, FL, USA

<http://www.medicalconferences.com/scripts/cinfo.pl/116259?http://www.allkids.org/conferences>

XX Nordic Congress of Perinatal Medicine

April 20 -21, 2007

Tampere, Finland

<https://eventsi.congreszon.fi/ei/cm.esp?id=309&pageid= 1SQ0P1MLJ>

2007 PAS (Paediatric Academic Societies) Annual Meeting

May 5 – 8. 2007

Toronto, Canada

<http://www.pas-meeting.org/>

8th World Congress of Perinatal Medicine

September 9 – 13, 2007

Firenze, Italia

http://www.mcaevents.org/congressi/2007/wcpm8/first_announcement.pdf#search=%22world%20congress%20perinatal%20medicine%22

K12

PEDIATERDAGENE 2006

Subgruppemøte i Neonatologi

Tid/Sted: Torsdag 12.oktober kl 17-19 på Thon Arena Hotell

Første del er fellesmøte med Subgruppen Infeksjonsmedisin

17:00-17:45

GBS infeksjon hos nyfødte – Tid for generell screening eller skal vi behandle risikogrupper?

Innledning: Nyfødtverlege Alf Meberg, Tønsberg, og Arne Brandtsæter, Folkehelseinstituttet.
Paneldebattanter fra nyfødtmedisinske og obstetriske miljøer.

Slutt på fellesmøte

17:45-18:15

Neonatal hypoksisk-iskemisk encefalopati. Konservativ og avansert MR.

Andres Server Alonso og Monika Haakonsen, overleger ved Nevroradiologisk avdeling Ullevål Universitetssykehus

18:15-18:45

Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome.

Mona Toet. Department of Neonatology, University Medical Center Utrecht/Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands.

18:45-19:00

Det avgående styret takker for seg. Valg av nytt styre i subgruppen

Hilsen

Subgruppestyret Neonatologi 2005-2006

NEONATAL HYPOKSISK-ISKEMISK ENCEFALOPATI. Konvensjonell og Avansert MR.

Andrès Server Alonso, Monika Haakonsen
Nevroradiologisk avdeling, Radiologisk divisjon
Ullevål universitetssykehus.

Introduksjon.

Hypoksisk-iskemisk encefalopati (**HIE**) forekommer mellom 0,5 og 1% av fullbårne barn, og 10% av disse utvikler alvorlige neurologiske sekveler eller dødsfall. Premature barn er mer utsatt; mellom 5 og 15% av premature <1500 gr. har store spastiske motoriske deficit, og mellom 25 og 50% har lette sekveler.

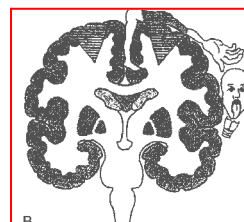
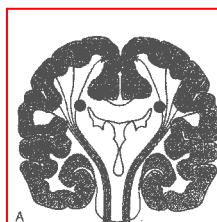
Patofysiologi.

Definisjoner.

- **Hypoksi** er nedsatt O_2 -metning i blod grunnet respiratorisk depresjon.
- **Iskemi** er nedsatt cerebral blodtilførsel.
- **Asfyksi** er forstyrrelse av "gas utveksling" i fetal-maternal sirkulasjon $\uparrow pCO_2$ og $\downarrow pO_2$.

Skademekanisme ved asfyksi er meget komplekse. Det er 3 teorier:

1. **Sirkulatorisk teori:** Hjernensblodforsyning endrer seg i løpet av fosterlivet hvilket medfører en sammenheng mellom skadetidspunkt og skadens lokalisasjon. Hos premature (*fig. A*) ligger "watershed" i periventrikulær hvit substans. Hos fullbårne barn (*fig. B*) ligger "watershed" i parasagittal område mellom anterior/media og media/posterior cerebral sirkulasjon.



2. **Metabolsk teori:** De mest sårbare områder i hjernen, er de som har høyest metabolsk aktivitet: nucleus lentiformis, thalamus, perirolandisk cortex og bakre del av hjernestamme.
3. **Eksitotoksisk teori:** Iskemi/anoksisk episode forstyrrer glutamathomøostasen med påfølgende nevrotoksisk økning i ekstracellulær glutamatkonsentrasjon.

Type og timing av risikofaktorer for HIE.

Type skade	Type hypoksi	Klinisk anamnese
<u>Antenatal</u>	Subakutt/kronisk	Preeklampsi,maternal infeksjon, antepartum blødning, intrauterin vekstretardasjon, kronisk prematur fødselsveer.
<u>Perinatal</u>	akutt	Ruptur av uterus eller navlestreng, abruptio placenta,traumatisk fødsel, lavt apgarscore<5 etter 5 min., navlearterie-pH <7, neurologiske tegn konsistent med HIE grad II eller III.
	Subakutt/kronisk	Abnorme fosterbevegelser, prematur fødsel, abnorm cardiotocografi, mekoniumfarvet fostervann, langvarig vannavgang.
<u>Postnatal</u>	akutt	Status epilepticus,hjertestans.
	Subakutt/kronisk	Sepsis, anemi, posthemorragisk hydrocefalus, langvarig ventilasjon, bradycardi og ↓O ₂ metning.

Nevropatologiske lesjoner assosierte med neonatal HIE.

Fullbårne barn	Premature
Focal hjerneskode Arteriell okklusjon Venøs okklusjon "watershed" lesjoner	Periventrikulær eller intraventrikulær blødning Hvit substans sykdom
Nekrose av dype grå nuclea Basal ganglia Thalamus Diencephalon	Nekrose av dype grå nuclea Basal ganglia Thalamus Diencephalon
Hjernestamme nekrose Pontosubicular nekrose Selektive nuclea Cerebellær nekrose	Hjernestamme nekrose Pontosubicular nekrose Selektive nuclea Cerebellær nekrose
Intraventrikulær blødning Hvit substans sykdom	Kortikale infarkter

HYPOKSISK-ISKEMISK SKADE HOS PREMATURE.

Gradering av germinal matrix intraventrikulær blødning.

Grad I	Subependymalt blødning
Grad II	Intraventrikulær blødning uten ventrikulær dilatasjon
Grad III	intraventrikulær blødning med ventrikulær dilatasjon
Grad IV	Periventrikulær hemorragisk venøs infarkt

PVHI=GRAD IV



Periventrikulær leukomalaci (PVL).

Tidlig PVL:

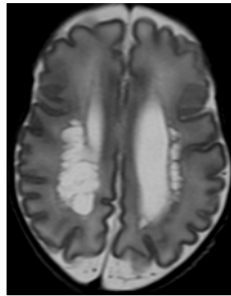
- Små hyperintense foci i periventrikulær hvit substans på T1W
- Diffus og uttalt høy-signal intensitet i hvit substans på T2W (DEHSI), når de er i termin tilsvarende alder.

End-stage PVL:

- Ventrikulomegali med ujevne konturer i corpus/trigonum til sideventrikler
- Redusert volum av periventrikulær hvit substans
- Dype, prominente sulci som støtes opp mot sideventrikler
- Høy-signal intensitet i periventrikulær hvit substans, oftest i peritrigonal region bilateral
- Tynn corpus callosum
- Forsinket myelinisering

Ved uttalt hypoksisk-iskemisk skade, kan sees patologiske signalforandringer i basal ganglia, thalami og hjernestamme.

PVL



Cerebrovaskulære lesjoner i perinatal perioden-premature.

Type sykdom	Lesjoner	Type cerebral parese
Intracerebral blødning	Hemorragisk infarkt i periventrikulær hvit substans, nær til IVH	Spastisk dyplegi
Cerebral hypoperfusjon	Iskemisk infarkt i periventrikulær hvit substans ± cystiske forandringer (PVL)	Spastisk dyplegi

HYPOKSISK-ISKEMISK SKADE HOS FULLBÅRNE.

Tidlig MR funn (<1 uke)

Hjerneødem

Tap av normal signal i PLIC

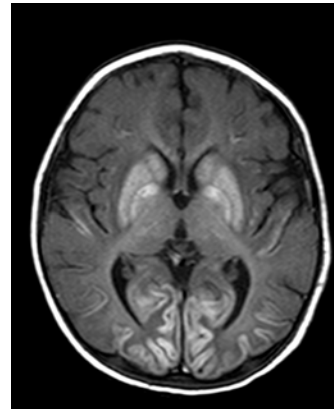
Patologiske signal forandringer i basal ganglia

Hjernestamme lesjoner

Tap av grå-hvit substans differensiering

Cortical highlighting

Patologiske signalforandringer i basal ganglia og biparietal

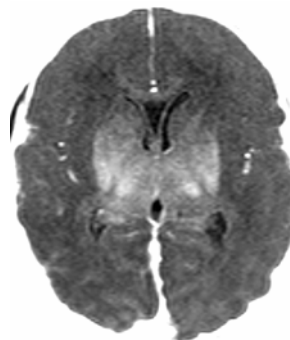


Hjerneødem.

Det kan oppstå i løpet av de første 24-48 timer. 5 tegn:

1. tap av ekstraaksial rom
2. tap av sulci
3. utvisking av fissura silvi
4. redusert fissura interhemisferica
5. "slit-like" fremre horn til sideventrikler

*uttalt hjerneødem
signalforandringer i basalganglia*



Posterior limb capsula interna (PLIC).

- 1/3-1/2 PLIC er myelinisert på T1/IR fra uke 37.

- Det kan ta 1 til 2 dager før man ser tap av normal intensitet inn i PLIC.
- Det kan være assosiert med signalforandringer i basal ganglia, thalami.
- Utvikling: normal signal intensitet fra myelin kommer tilbake etter noen uker/måneder; men det kan være diskontinuitet, ujevn særlig hvis samtidig atrofi i basal ganglia, thalami.

Basal ganglia/thalami.

Patologiske signal forandringer i basal ganglia og thalami sees ved alvorlige asfyksi, særlig i:

- Bakre del av n.lentiformis
- Ventrolateral thalami

Lette lesjoner:

- Fokale lesjoner
- Normal signal intensitet inn i PLIC

Moderate lesjoner:

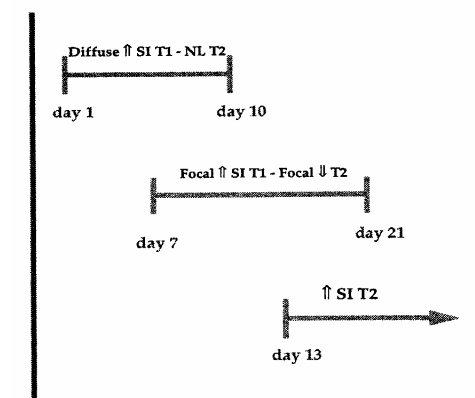
- Fokale lesjoner med affeksjon av posterior og lateral n.lentiformis, samt lateral thalamus med patologisk signal i PLIC.

Alvorlige lesjoner:

- Diffus affeksjon av basal ganglia, inkludert n.caudatus som kan spre seg til mesencephalon, assosiert med patologisk signal inn i PLIC,
- Forandringer i corticospinale baner omkring sulcus sentralis, hippocampus og hjernestamme, ofte ledsager forandringer i basal ganglia/thalami:

Utvikling:(basal ganglia signal intensitet=SI etter en periode av total anoksi:NL=normal.

Cortex.



- Cortical "highlighting" (høy signal på T1W) sees omkring sulcus centralis, fissura interhemisferica og insula.
- Utvikling: disse forandringer sees etter flere dager, med p.max. i løpet av uke 2, og kan vare i flere uker.
- Patologi: disse forandringer representerer laminær nekrose.
- Outcome:
 1. lett grad av highlighting: normal
 2. diffus highlighting; spastisk dyplegi, mikrocefali, moderat intellektuelt deficit.

Grå-hvit substans differensiering.

- Tap av grå-hvit substans differensiering
- Isolert fokal infarkt er ikke typisk funn i HIE, men kan ledsage andre lesjoner. Infarkt hos barn med HIE er vanligvis bilaterale og parasagittale; diffusjon kan være nyttig i løpet av første uke.
- Outcome: hvis manglende affeksjon av basal ganglia, den motoriske outcome kan være utrolig bra.

Cerebellum.

- Cerebellær vermis atrofi i follow-up undersøkelser hos pasienter hvor MR påviste ødem i thalami.

Cerebrovaskulære lesjoner i perinatal periode-termin barn.

Type sykdom	lesjoner	Type cerebral parese
Cerebrovaskulær hypoperfusjon	Utbredt corticale/subcorticale infarkter i parasagittal region av hvit substans	Spastisk quadriparese
Stort arterielt trombose	Wedge-shaped infarkt i en vaskulær område	Spastisk hemiparese

AVANSERT MR I HIE.

Tidlig påvisning av hjerneskade er meget viktig for behandling. Diffusjon kan påvise forandringer ved cellulær nivå som ikke kan sees ved andre teknikker, og MR spektroskopi kan bidra til å forstå de metaboliske mekanismer (patofysiologi) som forekommer ved neonatal asfyksi. Disse avanserte MR teknikker vil hjelpe oss å veilede bruk av tidlig nevroprotektiv behandling i det nyfødte hjerne.

1. DIFFUSJON.

Diffusjon kan være nyttig i tidlig fase av HIE, når konvensjonell MR kan være negativt.

Premature:

- Redusert diffusjon i affiserte områder: i hvit substans omkring frontale horn, trigonum; ADC kan bli normal inn i 10-12 dager.
- Ved dyp alvorlig HIE: redusert diffusjon i dorsal pons, midthjerne, amigdala, striatum og thalamus.
- ADC kan være nyttig for å påvise DEHSI (diffuse excessive high signal intensity) i hvit substans.

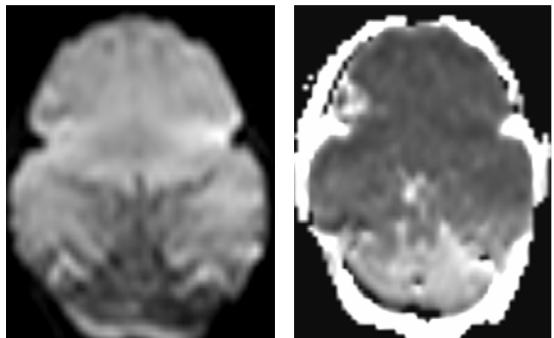
Termin:

- Redusert diffusjon (\downarrow ADC), til og med når det ses normal signal intensitet på T1W/T2W.
- Kan være normal i de første 24-48 timer, hvis bare hypoksi og ikke arteriell okklusjon.
- Normalisere seg omkring 7 dager.

Diffusjon viser the white cerebrum sign=meget alvorlig Cortical og subcortical iskemisk skade.

2.SPEKTROSKOPI.

Flere studier tyder på at MRS kan være sensitiv i de første 24 timer etter fødsel.



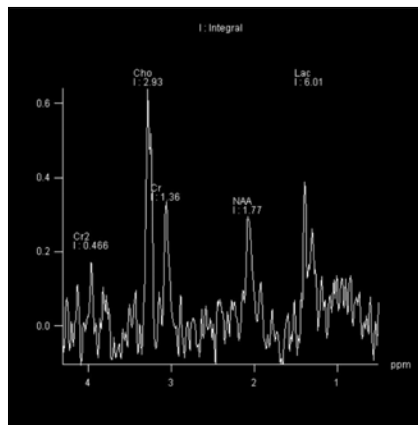
Premature:

- ↑laktat, ↓NAA

Termin:

- ↑laktat, ↓NAA
- ratio NAA/Cho ↓, laktat/NAA ↑; disse ratio har en prognostisk verdi.
- Husk at små mengder laktat er normal, både hos premature og termin barn; derfor meget viktig med ratio.
- Laktat produseres i den akutte fasen, som en slutt produkt av anaerobisk glykolyse; etter resuscitering, reduseres og øker igjen etter 24 timer. Forhøyet laktat kan sees flere uker etter HIE.
- ↑myo-inositol, glutamat

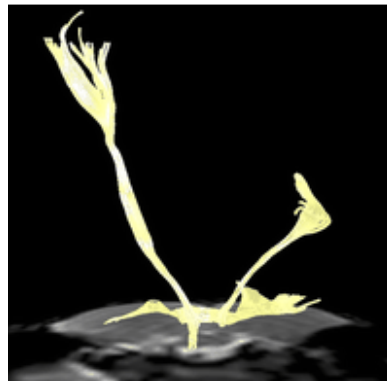
spektroskopi viser økt laktat



ANDRE AVANSERTE MR TEKNIKKER:

- morfometri
- diffusjon tensor imaging (DTI)

cerebral parese i en 20 mndr. gammel barn med spastisk hemiplegi. Traktografi viser volumtap av venstre corticospinal traktus. Lee SK.Radiographics.2005.



SEKVELER ETTER HIE.

prematuro

Fullbarn

<i>Periventrikulær leukomalaci porencefali</i>	Diffus atrofi Ulegyria Gliose
<i>Cystisk encefalomalaci Forsinket myelinisering</i>	Cystisk encefalomalaci Forsinket myelinisering

RESYME.

<i>alder</i>	<i>Lett til moderat hypotensjon</i>	<i>Alvorlig hypotensjon</i>
<i>Prematur(<34 uker)</i>	Periventrikulær hvit substans skade	Thalamus, basal ganglia og hjernestamme
<i>Termin barn</i>	Parasagittal watershed skade	Dorsalhjernestamme, ventral cerebellar vermis, thalamus, basal ganglia og perirolandisk cortex
<i>Større barn(>6mnd)</i>	Parasagittal watershed skade	Basal ganglia og diffus cortical skade

Referanser.

1. Barkovich AJ, et al. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. **AJNR** 20:1399-1405,1999.
2. Huppi PS, Amato M. Advanced magnetic resonance imaging techniques in perinatal brain injury. **Biol Neonate** 80:7-14,2001.
3. Roelants-van Rijn AM, et al. Neonatal diffusion-weighted MR imaging:relation with histopathology or follow-up MR examinations. **Neuropediatrics** 32:286-294,2001.
4. Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. **AJNR** 13:959-972,1992.
5. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the premature infant:imaging findings. **AJNR** 16:1837-1846,1995.
6. du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. **Curr Opin Neurol** 15:151-157,2002.
7. Counsell SJ, et al. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. **Arch Dis Fetal Neonatal** 88:269-274,2003.