

Nevroprotektiv behandling ved fødselsasfyksi

BAKGRUNN Fødselsasfyksi kan forårsake alvorlig sykdom og død. Ved å sette inn tiltak i den såkalte «latensfasen» som inntreffer 6–24 timer etter den hypoksiske hendelsen kan den neurologiske skaden etter fødselsasfyksi begrenses. Vi ønsker å presentere et utvalg av slike tiltak som i dag er etablert behandling eller som virker lovende.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Vi søkte i databasene Medline og Cochrane Library etter behandlingsalternativer for fødselsasfyksi.

RESULTATER Et overveldende antall potensielle behandlinger ble identifisert. Vi valgte ut fra dette 44 indekserte fagfelleverderte originalartikler på engelsk om nevroprotektive strategier etter fødselsasfyksi. Behandlingsalternativene retter seg mot ulike cellulære mekanismer som fører til neurologisk skade etter fødselsasfyksi. Kun hypotermibehandling har i randomiserte kliniske studier bedret langsiktig utfall for nyfødte med fødselsasfyksi. Xenongass, erytropoetin og allopurinol er under klinisk utprøving.

FORTOLKNING Effekten av xenongass, erytropoetin og allopurinol i kombinasjon med den etablerte behandlingsformen hypotermi må studeres nærmere. Antioksidanter, stamcellebehandling og mekanismer for DNA-reparasjon kan åpne for nye muligheter i fremtiden.

Fødselsasfyksi forårsakes av en rekke tilstander som oppstår i perinatalperioden og som fører til hypoksi, iskemi, hyperkapni og metabolsk acidose (1). Symptomer og funn som tyder på fødselsasfyksi inkluderer hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE) med (sub)kliniske kramper og redusert bevissthetsnivå. Årsaker til fødselsasfyksi er fremstilt i tabell 1. Fødselsasfyksi forekommer ved 1–10 per 1 000 fødsler, med ulik forekomst i ulike deler av verden (2). Globalt forårsaker tilstanden mer enn 800 000 årlige dødsfall i nyfødtperioden, og en betydelig andel av de barna som overlever får sen-skader som cerebral parese og epilepsi (3).

De neurologiske skademekanismene etter fødselsasfyksi deles skjematisk inn i tre metabolske faser (4) (fig 1) (5, 6), og målet med behandlingen er å begrense pågående celledskade. Hypoksi fører til en primær energisvikt (fase 1), men kort tid etter reoksygenering gjenoprettes aerob metabolisme og cellefunksjoner (fase 2). En kaskade av cellulære mekanismer (7, 8) fører imidlertid til at etter denne såkalte «latensfasen» på 6–24 timer begynner mitokondriell energi-produksjon igjen å svikte. Denne sekundære energisvikten (fase 3) varer i 24–48 timer etter den hypoksiske hendelsen. Skaden som skjer i denne fasen er betydelig (9). Nevroprotektiv behandling rettet mot «latensfasen» kan begrense den sekundære nevronskaden ved fødselsasfyksi (5) (fig 1). Ny kunnskap om cellulære reparasjonsmekanismer kan dessuten åpne for behandlingsformer som ikke bare begrenser skade, men også kan reparere defekter i det umodne nervesystemet (10).

Formålet med denne artikkelen er å gi en

oversikt over etablerte tiltak for å begrense neurologisk skade etter fødselsasfyksi. Siden disse er få, presenteres også et utvalg foreslåtte strategier som virker lovende for fremtidig behandling av fødselsasfyksi.

Kunnskapsgrunnlag

Vi har søkt i databasene Medline og Cochrane Library med søkeordene «perinatal asphyxia», «asphyxia neonatorum», «hypoxic ischemic encephalopathy» OR «hypoxia-ischemia, brain»; «treatment», «therapeutics» OR «neuroprotective agents» AND «infant, newborn». Det ble ikke gjort avgrensninger med hensyn til publikasjonens alder. Kun publikasjoner på engelsk ble inkludert. Søket ble avsluttet 9.12. 2011. Et overveldende antall potensielle behandlinger ble identifisert. På grunnlag av diskusjoner med ledende fagpersoner innen nyfødtmedisinsk forskning, publiserte abstrakter fra internasjonale barnelegekongresser i 2011 og publikasjoner fra egen forskningsgruppe presenterer vi de intervensjonene som etter en skjønsmessig vurdering er mest lovende. Med utgangspunkt i forskning ved eget institutt har vi i tillegg tatt med mer innovative metoder som cellebasert behandling og mekanismer for DNA-reparasjon. Disse metodene omtales i 44 Medline indekserte artikler og en Cochrane-oversikt fra vårt litteratursøk. De resterende referansene i denne artikkelen er generelle om asfyksi og mekanismer og omhandler ikke nevroproteksjon spesielt.

Resultater

Mekanismene som fører til celledskade etter fødselsasfyksi er skjematisk fremstilt i figur 2

Anne Lee Solevåg

a.l.solevag@medisin.uio.no

Britt Nakstad

Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus

Artikkelen er basert på en prøveforelesning for doktorgraden ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 9.12. 2011.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Tiltak for å begrense neurologisk skade etter fødselsasfyksi retter seg mot den såkalte «latensfasen» 6–24 timer etter skadetidspunktet

Terapeutisk hypotermi er i dag den eneste etablerte behandlingen ved fødselsasfyksi

Xenongass, allopurinol og erytropoetin kan muligens forsterke den nevroprotektive effekten av terapeutisk hypotermi

(11). Nevroprotektive strategier deles i det følgende inn etter hvor i denne kjeden de virker. For enkelhets skyld presenteres hver strategi under én overskrift selv om mange behandlinger har flere virkningsmekanismer. I tillegg er strategiene kategorisert som ikke-medikamentelle, medikamentelle eller cellebaserte.

Ikke-medikamentell behandling

Generelt. Forebygging gjennom god fødselsomsorg samt adekvat behandling og stabilisering like etter fødselen er viktig. Eksperimentelle og kliniske studier har vist at hyperoksi etter fødselsasfyksi forverrer skade både hos dyr og mennesker (12, 13). Siden bruk av ekstra oksygen ved gjenopplivning etter asfyksi heller ikke bedrer kortsiktig utfall klinisk eller eksperimentelt (14, 15), bør man derfor unngå hyperoksi og kanskje til og med tilstrebe moderat hypoksemi (16).

Hypotermi. Hypotermibehandling ved moderat til alvorlig fødselsasfyksi er blitt etablert behandling (17). Studier har vist at hypotermi reduserer cellulært energiforbruk (18), anaerob metabolisme og danning av frie radikaler (19). Hypotermi reduserer også frigjøring av glutamat (19) og proapoptotiske faktorer (6). Hypotermibehandling av nyfødte i Norge er en sentralisert oppgave og gjennomføres etter standardisert protokoll fra de store randomiserte kliniske hypotermistudiene (20–22). Alle fødesteder skal ha rutiner for overflytting til regionalt kjølesenter av nyfødte med gestasjonsalder ≥ 36 uker med moderat til alvorlig fødselsasfyksi, selv om randomiserte kliniske studier har vist best effekt ved moderat asfyksi (23). Nedkjøling skal påbegynnes innen seks timer etter den hypoksiske hendelsen (i praksis oftest fra fødselstidspunktet) og kan foregå ved nedkjøling av hele kroppen eller selektiv nedkjøling av hodet. Ved helsekroppshypotermi som praktiseres i Norge, tilstrebes såkalt moderat hypotermi definert som rektaltemperatur på $33,5^{\circ}\text{C}$ i 72 timer før gradvis gjenoppvarming.

Medikamentell behandling

Antioksidanteffekt. Allopurinol brukes til å behandle urinsyregikt og hemmer hypoksaninkatabolismen som genererer frie radikaler etter hypoksi/iskemi (24) (fig 2). Allopurinol virker også ved direkte å nøytralisere frie radikaler og binde fritt jern som frigjøres fra proteiner ved hypoksi (25). Fritt jern reagerer med hydrogenperoksid og danner toksiske hydroksylradikaler (11).

En Cochrane-oversikt fra 2010 (26) inkluderte tre randomiserte kliniske studier (24, 27, 28). Allopurinol gitt intravenøst innen henholdsvis to og fire timer etter fødselen i en total dose på 40 mg/kg førte i disse studiene ikke til reduksjon i dødelighet, anfallshyppighet eller antall patologiske funn ved cerebrale bildeundersøkelser i nyfødteperioden. Allopurinolbehandling reduserte imidlertid forekomst av det kombinerte utfallet av død og alvorlig handicap ved fire til åtte års alder når barna med mest alvorlig asfyksi ble ekskludert fra analysen (29). En klinisk studie av antenatal allopurinol pågår (30).

Tabell 1 Noen årsaker til fødselsasfyksi, inndelt i tilstander før (antepartum), under (intrapartum) og etter fødselen (postpartum) (2)

Antepartum	Intrapartum	Postpartum
Avklemming av navlesnoren	Avklemming av navlesnoren	Respirasjonsdepresjon pga. opiatet i mors sirkulasjon
Anemi	Anemi	Luftveisobstruksjon
Blødning	Blødning	Medfødt sepsis
Uterushyperaktivitet	Uterushyperaktivitet (f.eks. som følge av overstimulering)	Medfødte hjertefeil og lungeanomalier
Placentaløsning	Placentaløsning	
Placentadysfunksjon	Uterusruptur	
	Fødselsdystoki	
	Traumatisk forløsning/fødselstraume	

N-acetylcystein brukes som slimløsende behandling og ved paracetamoloverdosering. N-acetylcystein hevdes å krysse placenta og blod-hjerne-barrieren (31), kan trygt brukes i svangerskapet (32) og er en kilde til L-cystein som er nødvendig for danningen av den endogene antioksidanten glutatation (31). Studier på nyfødt gris har vist at N-acetylcystein gitt som intravenøs bolus på 150 mg/kg eller 30 mg/kg henholdsvis ti eller fem minutter etter oppstart av reoksygenering etterfulgt av 100 mg/kg/time eller

20 mg/kg/time reduserer oksidativt stress etter hypoksi/iskemi og bedrer systemisk og cerebral hemodynamikk (33, 34).

Glutamatantagonister. Xenon er en glutamat N-metyl-D-aspartatreseptorantagonist (NMDA-reseptorantagonist) og har nevroprotektive effekter både in vitro (35) og in vivo (7). Inhalasjon av 50% xenon i 18 timer kombinert med terapeutisk hypotermi er i klinisk utprøving (Marianne Thoresen, upublisert foredrag, PEDIATERDAGENE 2012).

I tillegg til nevroproteksjon stabiliserer xenon kardiovaskulære funksjoner (36) og beskytter myokard (37).

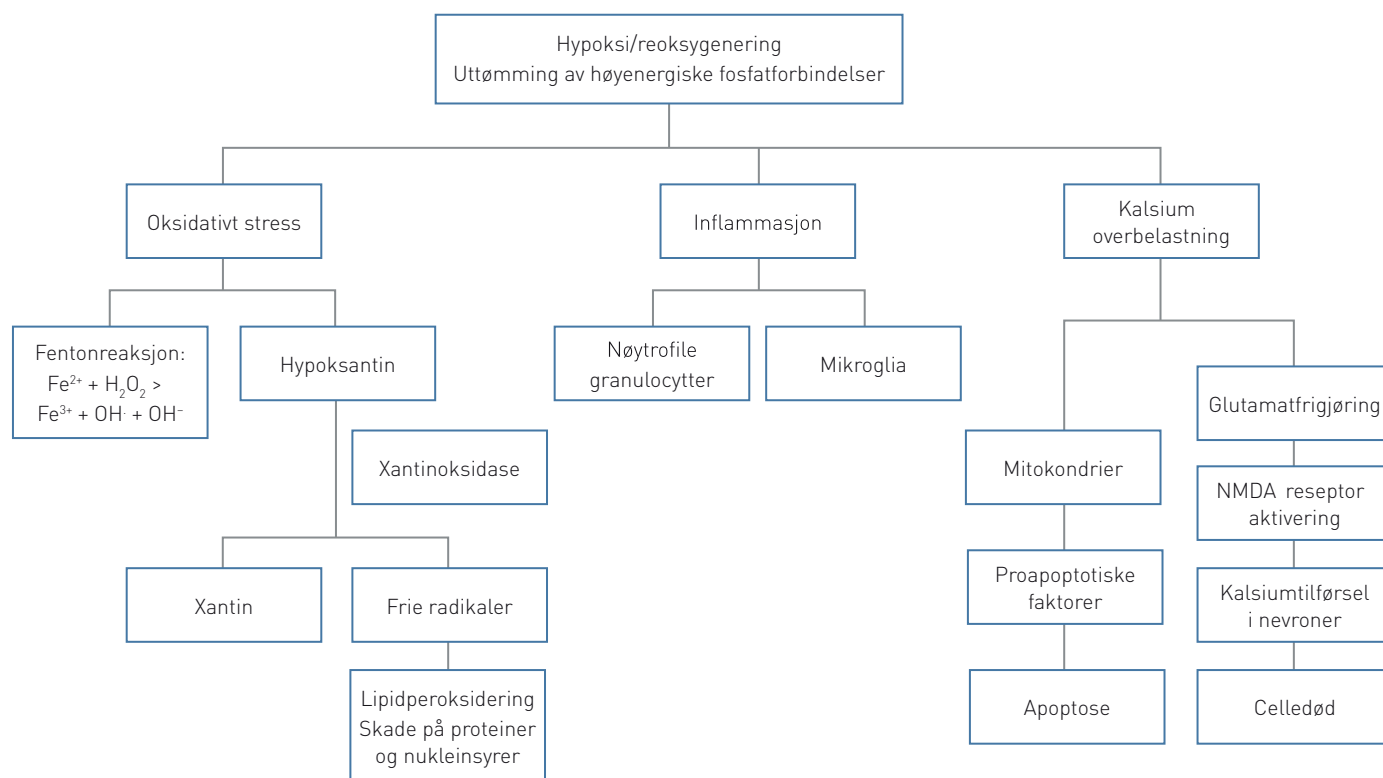
En stor ulempe ved xenon er at gassen er sjelden og dyr. Forskere som studerer xenoninhalasjon hos nyfødte har derfor utviklet systemer for resirkulasjon av gassen i en lukket krets (38).

Antiinflammatorisk behandling. Erythropoetin (EPO) er et hematopoetisk hormon og har også reseptorer utenfor hematopoetisk vev, inkludert hjernen (39).

I tillegg til å ha antiinflammatorisk effekt kan EPO redusere hjerneskade etter hypoksi



Figur 1 De tre metabolske fasene etter fødselsasfyksi. Ved å sette inn tiltak i latensfasen kan den sekundære energisvikten med påfølgende skade begrenses. Latensfasen blir derfor også kalt «mulighetenes vindu» [5, 6]



Figur 2 Skjematisk presentasjon av noen av mekanismene for neurologisk skade etter fødselsasfyksi. Ved hypoksi frigjøres jern fra sin binding til proteiner. Fritt jern (Fe^{2+}) reagerer med hydrogenperoksid (H_2O_2) og danner det toksiske hydrokylradikalet ($OH\cdot$) [fentonreaksjon] (11). NMDA = N-metyl-D-aspartat

via redusert NO-produksjon (40), hemmet glutamattoksisitet (41) og redusert lipidperoksidering (42). Dessuten stimuleres og moduleres nevronale antiapoptotiske mekanismer, angiogenese og nevrogenese (43).

300 enheter/kg eller 500 enheter/kg rekombinant EPO gitt subkutant innen 48 timer etter fødselen har vist seg å bedre neurologisk utfall etter fødselsasfyksi, med mest uttalt effekt hos jenter (44). Høyere doser (2 500 enheter/kg) gitt innen 4–6 timer til nyfødte med mild/moderat hypoksisk iskemisk encefalopati har dessuten hatt positiv effekt på anfallskontroll, EEG-bakgrunnsaktivitet og neurologisk utvikling ved seks måneders alder (45). Man gjennomfører nå studier av EPO kombinert med hypotermi-behandling.

Cellebasert behandling

Stamcellebehandling. Stamcellebehandling kan gis via stimulering av endogene stamceller eller ved transplantasjon av eksogene stamceller. Det foreligger teoretisk og dyreeksperimentelt rasjonale for at administrering eller stimulering av neurotrofe faktorer/vekstfaktorer som EPO, insulinliknende vekstfaktor (insulin-like growth factor) og hjernederivert neurotrofisk faktor (brain derived neurotrophic factor) kan redusere hjerneskade etter fødselsasfyksi (46–49). Mesenkymale stamceller fra navlesnorsblod er muligens det mest lovende alternativet for eksogen stamcellebehandling av hjerneskade etter fødselsasfyksi (50).

DNA-reparasjonsenzymmer. Hypoksi fører til skade på DNA-baser. Endogene reparasjonsmekanismer involverer DNA-reparasjonsenzymmer inkludert DNA-glykosylaser. Seiersted og medarbeidere har nylig publisert en studie av DNA-glykosylasen NEIL-3 (endonuclease VIII-like 3) (10). I denne studien hadde NEIL-3-knockoutmus redusert evne til regenerasjon av skadet hjernevev, sannsynligvis både ved redusert proliferasjon av nevronale forløpere og ved hemmet evne til differensiering til modne nerveceller. Disse funnene gir kunnskap som kan danne grunnlaget for behandling rettet mot endogene reparasjonsmekanismer.

Diskusjon

Hypotermi er i dag den eneste neuroprotektive behandlingen med dokumentert effekt og trygghetsprofil i randomiserte kliniske studier (20–22). Man må imidlertid behandle 8–9 pasienter for at én skal overleve uten moderate til alvorlige sekveler (Number needed to treat, NNT), og nesten halvparten av alle hypotermibehandlede barn får permanent neurologisk skade (23). Det er derfor behov for å optimalisere denne behandlingsformen for eksempel ved å starte nedkjøling tidligere, endre dybde (temperatur) ved nedkjøling og/eller gi tillegg av potenserende medikamenter.

Preklinisk og klinisk forskning fokuserer nå på additive eller synergistiske effekter av hypotermi i kombinasjon med annen neuroprotektiv behandling (51, 52). Hypotermi

endrer skademekanismene etter fødselsasfyksi, så vel som medikamenters farmakokinetikk og farmakodynamikk. Optimalt tidsvindu, doser og eventuelle bivirkninger er derfor viktig å studere nøye in vitro og i dyrestudier før kliniske studier.

Kombinasjon av behandlingsmetoder rettet mot ulike skademekanismer kan være nødvendig for å oppnå best mulig utfall etter fødselsasfyksi. I dag er xenon-, EPO- og allopurinolbehandling mest overbevisende, og randomiserte kliniske studier er på vei. Cellebaserte behandlingsformer og behandling rettet mot antioksidantforsvar virker også lovende og kan bli viktige i fremtidig behandling av asfyksirammede barn.

Anne Lee Solevåg (f. 1977)

er overlege ved Nyfødtdavdelingen, Barne- og ungdomsklinikken (BUK), Akershus universitetssykehus (AHUS).

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

Britt Nakstad (f. 1958)

er barnelege, neonatolog og professor i pediatri, Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus.

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

Litteratur

- Rennie JM. Robertson's textbook of neonatology. London: Churchill Livingstone, 2005: 1128.
- McGuire W. Perinatal asphyxia. Clin Evid 2006; nr. 15: 511–9.
- Black RE, Cousins S, Johnson HL et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet 2010; 375: 1969–87.
- Lorek A, Takei Y, Cady EB et al. Delayed («secondary») cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res 1994; 36: 699–706.
- Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH et al. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest 1997; 99: 248–56.
- Roelfsema V, Bennet L, George S et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep. J Cereb Blood Flow Metab 2004; 24: 877–86.
- Hobbs C, Thoresen M, Tucker A et al. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. Stroke 2008; 39: 1307–13.
- Kittaka M, Giannotta SL, Zelman V et al. Attenuation of brain injury and reduction of neuron-specific enolase by nicardipine in systemic circulation following focal ischemia and reperfusion in a rat model. J Neurosurg 1997; 87: 731–7.
- Vannucci RC, Towfighi J, Vannucci SJ. Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. J Cereb Blood Flow Metab 2004; 24: 1090–7.
- Sejersted Y, Hildrestrand GA, Kunke D et al. Endonuclease VIII-like 3 (Neil3) DNA glycosylase promotes neurogenesis induced by hypoxia-ischemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 18802–7.
- Bolann BJ, Ulvik RJ. Release of iron from ferritin by xanthine oxidase. Role of the superoxide radical. Biochem J 1987; 243: 55–9.
- Vento M, Asensi M, Sastre J et al. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. J Pediatr 2003; 142: 240–6.
- Munkeby BH, Børke WB, Bjørnland K et al. Resuscitation with 100% O₂ increases cerebral injury in hypoxic piglets. Pediatr Res 2004; 56: 783–90.
- Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. Pediatrics 1998; 102: e1.
- Solevåg AL, Dannevig I, Nakstad B et al. Resuscitation of severely asphyctic newborn pigs with cardiac arrest by using 21% or 100% oxygen. Neonatology 2010; 98: 64–72.
- Niatsetskaia ZV, Charlagorla P, Matsukevich DA et al. Mild hypoxemia during initial reperfusion alleviates the severity of secondary energy failure and protects brain in neonatal mice with hypoxic-ischemic injury. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32: 232–41.
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2010; 122 [suppl 2]: S516–38.
- Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R et al. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res 1995; 38: 919–25.
- Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. Neuroreport 1997; 8: 3359–62.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361: 1349–58.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet 2005; 365: 663–70.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574–84.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 951–8.
- Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F163–5.
- Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. Pharmacol Rev 2006; 58: 87–114.
- Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2008; nr. 2: CD006817.
- Gunes T, Ozturk MA, Koklu E et al. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. Pediatr Neurol 2007; 36: 17–24.
- Van Bel F, Shadid M, Moison RM et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. Pediatrics 1998; 101: 185–93.
- Kaandorp JJ, van Bel F, Veen S et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97: F162–6.
- Kaandorp JJ, Benders MJ, Rademaker CM et al. Antenatal allopurinol for reduction of birth asphyxia induced brain damage (ALLO-Trial); a randomized double blind placebo controlled multicenter study. BMC Pregnancy Childbirth 2010; 10: 8.
- Farr SA, Poon HF, Dogrukol-Ak D et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. J Neurochem 2003; 84: 1173–83.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR et al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 447–51.
- Johnson ST, Bigam DL, Emará M et al. N-acetylcysteine improves the hemodynamics and oxidative stress in hypoxic newborn pigs reoxygenated with 100% oxygen. Shock 2007; 28: 484–90.
- Lee TF, Tymafichuk CN, Bigam DL et al. Effects of postresuscitation N-acetylcysteine on cerebral free radical production and perfusion during reoxygenation of hypoxic newborn piglets. Pediatr Res 2008; 64: 256–61.
- Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. Combination of xenon and isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygen-glucose deprivation injury in a neuronal-glial coculture model. Anesthesiology 2003; 99: 748–51.
- Coburn M, Kunitz O, Baumert JH et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2005; 94: 198–202.
- Preckel B, Schlack W, Heibel T et al. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. Br J Anaesth 2002; 88: 264–9.
- Chakkarapani E, Thoresen M, Hobbs CE et al. A closed-circuit neonatal xenon delivery system: a technical and practical neuroprotection feasibility study in newborn pigs. Anesth Analg 2009; 109: 451–60.
- van der Kooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A et al. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. Brain Res Brain Res Rev 2008; 59: 22–33.
- Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 4635–40.
- Morishita E, Masuda S, Nagao M et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. Neuroscience 1997; 76: 105–16.
- Sun Y, Calvert JW, Zhang JH. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration. Stroke 2005; 36: 1672–8.
- Sola A, Wen TC, Hamrick SE et al. Potential for protection and repair following injury to the developing brain: a role for erythropoietin? Pediatr Res 2005; 57: 110R–7R.
- Zhu C, Kang W, Xu F et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2009; 124: e218–26.
- Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. Pediatrics 2010; 125: e1135–42.
- Galvin KA, Oorschot DE. Continuous low-dose treatment with brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin-3 protects striatal medium spiny neurons from mild neonatal hypoxia/ischemia: a stereological study. Neuroscience 2003; 118: 1023–32.
- Gonzalez FF, McQuillen P, Mu D et al. Erythropoietin enhances long-term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke. Dev Neurosci 2007; 29: 321–30.
- Lin S, Fan LW, Rhodes PG et al. Intranasal administration of IGF-1 attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. Exp Neurol 2009; 217: 361–70.
- Wang L, Zhang Z, Wang Y et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. Stroke 2004; 35: 1732–7.
- van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F et al. Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. Brain Behav Immun 2010; 24: 387–93.
- Cilio MR, Ferriero DM. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 293–8.
- Fan X, van Bel F. Pharmacological neuroprotection after perinatal asphyxia. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23 [suppl 3]: 17–9.

Mottatt 30.1. 2012, første revisjon 31.5. 2012 og godkjent 16.8. 2012. Medisinsk redaktør Are Breen.