

# INTRAPARTAL ACIDOSE - ASFYKSI

## Sandbjerg 2010

---

**Arbejdsgruppens medlemmer 2009 & 2010:** Diana Bach, Nana Wiberg, Gitte Esberg, Jan Stener Jørgensen, Lone Storgaard, Katrine Fuglsang, Ulla Christiansen, Lone Krebs (2009) Lone Hvidman (tovholder)

---

**Arbejdsgruppens medlemmer 2002:** Niels Ulbjerg, Gorm Greisen, Charlotte H. Søgaard, Signe F. Bjørn, Lene Sperling, Jan Stener Jørgensen, Thea Lousen, Jane Hess, Lars Frost, Carsten Nickelsen, Lillian Kempf, Lone Hvidman

---

### Status

Guideline er en revision af guidelinen "Intrapartal asfyksi" fra 2002  
Guideline er godkendt på Sandbjergmødet 2010

Kontaktperson: Lone Hvidman

---

### Afgrænsning af emnet

- Et vigtigt kvalitetsmål for håndtering af fødslen er hyppigheden af betydende hypoksi/acidose opstået intrapartalt. Det er arbejdsgruppens primære formål at opstille kriterier for denne tilstand samt medvirke til at afklare begreberne 'Asfyksi' og "Acidose".
  - Det skal vurderes, om man kan differentiere mellem tilfælde forårsaget af hypoksi opstået under fødslen og tilstande, der er indtrådt under graviditeten allerede før fødselens start.
  - Arbejdsgruppen skal desuden belyse prognosen ved forskellige grader af acidose samt ved lav Apgar score.
  - Denne guideline omhandler ikke overvågning af barnet under fødslen og forholder sig således ikke til begrebet "truende asfyksi" vurderet før barnets fødsel ved bl.a. mekoniumafgang, CTG-forandringer, nedsat fosteraktivitet og UL-diagnostik. Acidose opstået postpartalt, f.eks. pga dårlig håndtering af den nyfødte, skal heller ikke vurderes.
- 

### Definition af begreber

Asphyxia stammer fra græsk og betyder "uden puls".

I diagnoseklassifikationen baseres **Asfyksi** alene på **Apgar score** ved 1 minut i henhold til ICD 10 og er således IKKE ensbetydende med, at barnet har været udsat for iltmangel under fødslen. Lav Apgar score kan være betinget af intrapartalt hypoksi, men kan også skyldes andre sygelige tilstande hos barnet.

**Acidose** betyder syreophobning. Acidose kan inddeles i respiratorisk og metabolisk acidose.

## Acidose i navlesnorsblod baseres på niveau af pH, base excess (BE) og/eller laktat.

Respiratorisk acidose skyldes ophobning af CO<sub>2</sub>, mens metabolisk acidose skyldes ophobning af laktat pga anaerobt stofskifte ved længerevarende føtal hypoksi.

---

### Kodning

- Asphyxia neonatalis gravis (Apgar score 0-3 ved alder 1 min) DP210
- Asphyxia neonatalis levis (Apgar score 4-7 ved alder 1 min) DP211
- Asphyxia neonatalis uden spec. (Apgar score < 7 ved 1 min) DP219

- acidose under fødslen (fødselsdiagnose)

- Partus complicatus med asfyksi og fosteracidose DO683

-acidose barnet

- Syreophobning DE872
  - acidosis metabolica tardi neonati. DP740
- 

### Guideline

**Kriterier** for intrapartal acidose baseret på arterielt navlestrengsblod.

- **Acidose** pH < 7,10 (Evidensgrad 2-3 )
- **Respiratorisk acidose** pH < 7,10 og pCO<sub>2</sub>>10 KPa (SBE < -10mmol/l, ABE < -12 mmol/l eller laktat ≤ 10 mmol/l)
- **Metabolisk acidose**  
pH 7,10 og (SBE < -10 mmol/l eller ABE < -12mmol/l eller Laktat > 10 mmol/l) (Evidensgrad 1)
- **Svær metabolisk acidose**  
pH 7,0 og SBE < -16 mmol/l

### Metode/prøvetagning

Det anbefales at tage navlesnorsprøve fra arterie og vene til bestemmelse af pH, BE og evt laktat på *alle* nyfødte. Man kan vælge et af følgende alternativer:

- Hurtig dobbelt afnavling.
- Prøverne tages direkte fra karrene indenfor det første minut uden at afnavle, herefter kan afnavling afventes til pulsationen er ophørt.
- Der tages prøve fra arterien før venen

Analysetidspunkt

- pH og BE indenfor 30 min efter prøvetagning
- Laktat analyseres indenfor 10 min efter prøvetagning

### Validering korrekt prøvetagning

- pH v. umbilicalis mindst 0,02 højere end i a. umbilicalis
- PCO<sub>2</sub> i a. umbilicalis mindst 1 KPa højere end i v. umbilicalis (Evidensgrad 1)
- Foreligger kun én prøve, opfattes den som stammende fra v.umbilicalis

### Håndtering af påvirket nyfødt

- Påvirket nyfødt defineres som: Apgar < 7 efter 5 min og/eller metabolisk acidose
  - Indicerer skærpet overvågning i minimum 6 timer - gerne i pædiatrisk regi.
- Ved svær metabolisk acidose (pH < 7,0, SBE < - 16 mmol/l) og/eller Apgar < 6/1 konfereres med højt specialiseret neonatalafdeling mhp overflytning til køleterapi
- Børn med apgar < 8/10 - uanset pH og BE - konfereres med lokal neonatalafdeling mhp evt overflytning
- Før udskrivelse og dagligt under indlæggelsen laves Thompson score

### Kvalitetssikring

- Fødestederne bør indberette resultatet af navlesnorsblodprøver (art. og vene) til SST
- Sundhedsstyrelsen ansøges om at publicere fødestedernes incidens af metabolisk acidose og svær metabolisk acidose.
- Ved incidens af metabolisk acidose  $\geq 2\%$ , bør afdelingen gennemgå procedurer og arbejds gange.
- Børn, der indlægges på neonatalafdeling pga metabolisk acidose, bør have udført Thompson score
- Børn, der behandles med køleterapi, registreres i en national database, hvori bl.a. indgår Thompson score

### Klinisk billede

- Et nyfødt barn med respiratorisk acidose kan have lav Apgar score ved fødslen, men vil oftest rette sig hurtigt
- Et nyfødt barn med metabolisk acidose vil oftest have lav Apgar score og således være klinisk påvirket f.eks. i form af
  - Neurologisk påvirkning - nedsat/fraværende respiration, tonus og reflekser
  - Cirkulatorisk påvirkning - nedsat/fraværende puls, perifer cirkulation og iltning
- Et nyfødt barn med lav Apgar og normale navlesnorsprøver vil have anden årsag end intrapartal hypoksi til påvirkningen.

### Prognose

- Barnets langtidsprognose vurderes dårligt ud fra Apgar score, pH og BE ved fødslen men bedre ved neonatal scoring – Sarnat/Thompson.
- Risiko for alvorlige neurologiske senfølger kan groft angives således:

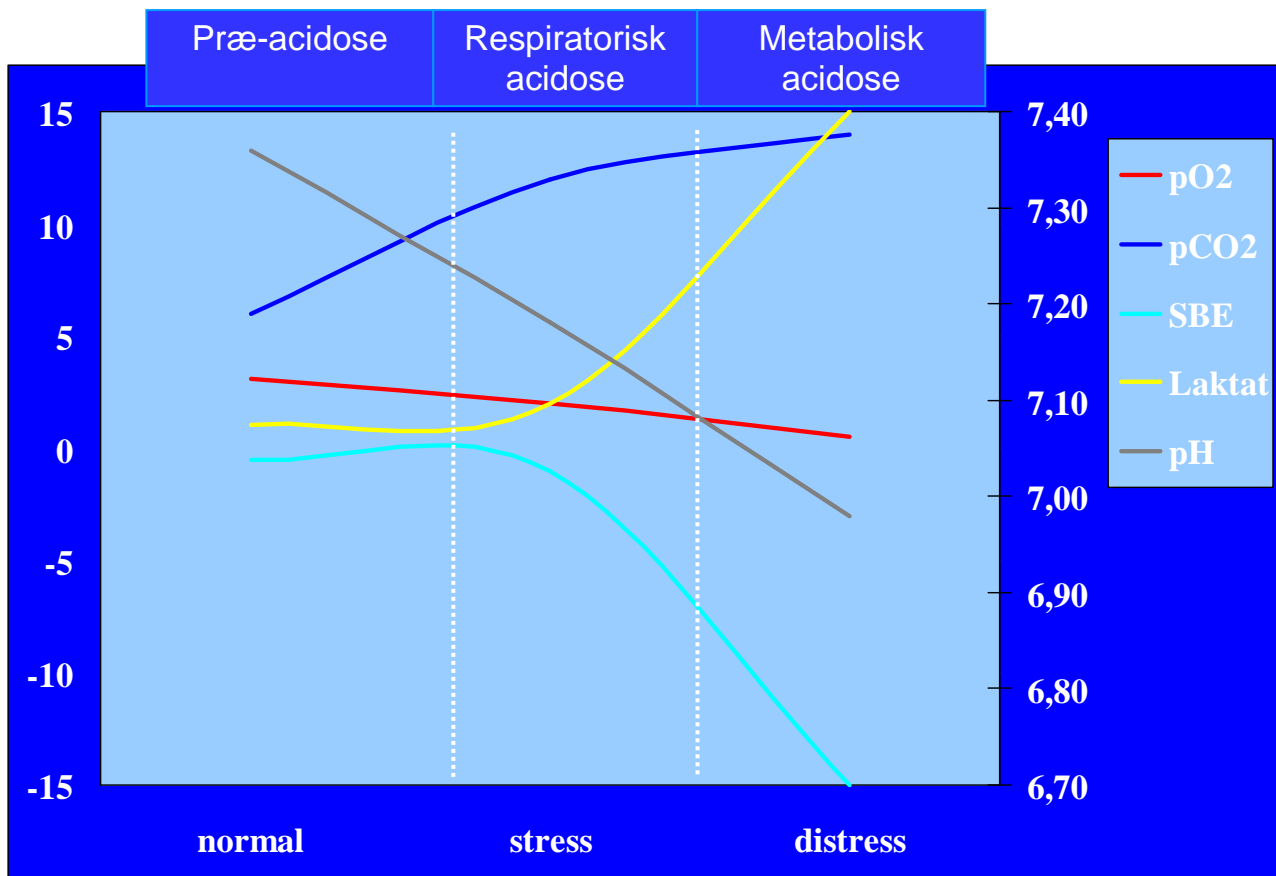
Sarnat score grad 0 & I:	0%
Sarnat score grad II:	30%
Sarnat score grad III:	70%
Thompson score 0-10:	0%
Thompson score 11-14:	20-25%
Thompson score 15-22:	70 %
Max. Thompson score >15 og abnorm score dag 7:	>90%

## Baggrund

### Disposition

- Patofysiologi
- Syre-base nomenklatur
- Syre-base værdier i navlesnors arterie og vene
- a-v pH differencen
- Metode/prøvetagning
- Kriterier for intrapartal acidose
- Kvalitetskriterier
- Legale aspekter
- Prognose for barnet
- Køleterapi
- Referencer

### Patofysiologi



De fysiologiske ændringer i fosterets blod ved nedsat luftskifte i placenta er velbeskrevet (Saling 1966).

Hos fosteret er der under den normale fødsel relativt lav ilt-tension ( $pO_2$ ), når man sammenligner med tilstanden hos det nyfødte barn i atmosfærisk luft. Således har det normale foster en ilt-saturation i aorta på ca 60% og en  $pO_2$  på ca 4 KPa. Tilsvarende er kuldioxid-tensionen ( $pCO_2$ ) relativt høj. pH er derfor tilsvarende meget lavere hos fosteret under fødslen, end hvad der er normalt forekommer i den humane organisme efter fødslen.

Under den normale fødsel kan barnet kompensere for den periodevise stress af veer under veepauserne og bibeholde normale syre-base værdier. Ved intermitterende navlesnorsafklemning falder iltindholdet i blodet og der ophobes  $CO_2$ . Der opstår derved respiratorisk (eller hypercapnisk acidose), der primært skyldes  $CO_2$  ophobningen.

Hvis barnet under fødslen udsættes for vedvarende "stress" i form af f.eks. for hyppige veer- og dermed afkortede vepauser -, eller hyppige langvarige navlesnorsafklemninger eller grader af placentainsufficiens falder ilt-tensionen. Fosteret kompenserer ved centralisering af kredsløbet - også kaldet "dykkerrefleks" eller "brainsparing".

Ved centraliseringen nedsættes cirkulationen i de perifere væv (f.eks. ekstremiteter, muskulatur, mavetarmgebet), hvor der efterhånden opstår anaerobt stofskifte (glycolyse) med begyndende mælkesyre (laktat) ophobning medførende faldende pH. Laktatkoncentrationen i det føtale blod stiger - På grund af redistribution i det føtale kredsløb vil der i længere tid være tilstrækkeligt ilt i det centrale, vitale gebet (hjerne, hjertemusklatur, binyrer) til et fortsat aerobt stofskifte - og fosteret kan, afhængigt af dets ressourcer, modstå iltmangelen i nogen tid.

Hvis ilttilførslen yderligere falder eller afbrydes, som ved vedvarende navlesnorskompresion eller uterushypertoni (distress), er der ikke længere tilstrækkeligt ilt tilstede i de centrale organer til aerobt stofskifte. Der vil nu opstå en svær metabolsk acidose med fortsat faldende pH og hurtigt stigende laktat i det føtale blod. Fosteret tåler kun denne tilstand i en kort periode.

Ophører tilstanden ikke indtræder kredsløbskollaps og irreversible skader på hjernevæv og hjertemusklatur. Ultimativt indtræder intrauterin fosterdød.

Ved SBE værdier under -10 mmol/l er den metaboliske komponent i acidosen så udtalt, at der er tegn på betydelig laktatdannelse, svarende til laktat værdier over 10 mmol/l. Ved rutinemæssig måling af syre-base værdier på navlesnorsblod efter fødslen er det tidligere fundet at ca 2% havde SBE værdi under -10 mmol/l (Low 1997) og 2,5% vil have plasma laktat værdier over 10 mmol/l (Westgren 1995, Wiberg 2008). Nyere tal undersøgelser tyder på lavere forekomst.

Ved fuldstændig afklemning af navlesnoren kan pH falde 0,01-0,04 enheder pr. min (Saling 1966, Mayers 1972). Information om laktatfald følger.

## Syre-base nomenklatur

pH,  $pCO_2$  og laktat i blod måles direkte med elektroder i blod-gas apparatet. Laktatværdien er et udtryk for den metaboliske komponent og varierer i forskellige blodkompartments, med højst koncentration i plasma, lavere i hæmolyseret blod og lavest i fuldblod (Foxdal et al 1991). Den metaboliske komponent kan også beregnes med en algoritme indbygget i apparatet. Værdien varierer signifikant imellem de forskellige blodgasapparater pga. de forskellige programmerede algoritmer i apparaterne og med valg af væskekompartments hvori BE måles (Roemer VM 2005; Wiberg et al 2006) - Se Fig.2. Den metaboliske komponent kan beskrives som BE (base excess) eller BD (base deficit) og er enslydende værdier med modsat fortegn. Afhængig af væskekompartment underopdeles værdierne i; BE i fuldblod = ABE (aktuel base excess) = BD<sub>blod</sub> (Base deficit i blod) eller BE i ekstracellulærvæsken = SBE (standard base excess) og BDefc (base deficit i

ekstracellulærvæsken. SBE afviger en smule fra de øvrige værdier. ABE er forskellen i koncentrationen af stærk base mellem blodet og det samme blod titreret med stærk syre eller base til pH=7,40 ved pCO<sub>2</sub>=40 mmHg og temperaturen 37°C (Siggaard-Andersen O, 1974). Dette er en værdi udregnet efter bufferkapaciteten i den målte blodprøve. Ved beregning af SBE justeres ABE-værdien for hele organismens ekstracellulær-volumen bufferkapacitet. I Danmark har vi almindeligvis anvendt SBE. I nogle engelsksprogede artikler vil man finde udtrykket "Base Deficit of the extracellular fluid compartment " (BD<sub>ecf</sub> ), hvilket stort set svarer til den negative værdi af SBE. Ved SBE værdier under -10 mmol/l vil ABE værdien almindeligvis ligge nogle mmol lavere, således at grænseværdien -10 mmol/l er i overensstemmelse med James Lows definition af asfyksi (Low J 1997 ,Westgate J 1994)

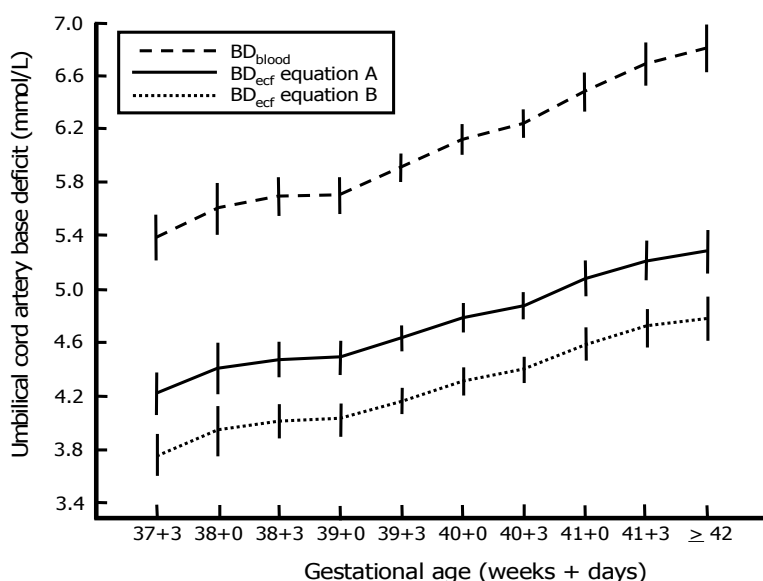


Fig. 2 Kilde: Wiberg et al 2008

Den beregnede værdi, BE, er således influeret af væsentlige confounders, hvilket gør sammenligning mellem resultater fra forskellige studier vanskelig. Problemstillingen vanskeliggøres yderligere af, at mange studier ikke eksplicit gør rede for om der er anvendt ABE eller SBE. I modsætning hertil måles laktat direkte af blodgasapparatet. Det kunne tale for at gå over til anvendelse af laktat som rutine i stedet for BE.

Det kunne derfor være interessant at sammenligne BE og laktat fra navlesnorsprøverne fra danske fødeafdelinger i en periode på f.eks. 1 år. Det forudsætter imidlertid, at afdelingerne kommer til at råde over udstyr til laktatmåling.

### Syre-base værdier i navlesnors arterie og vene

Mens blodet i arteria umbilicalis repræsenterer det blandede blod fra fostret, repræsenterer blodet i vena umbilicalis blodet fra placenta. Der er derfor forskel på syrebase værdier og iltension i de to kar. Forskellen afhænger af flow i karrene og placentas funktion. Mens middelværdierne for pH i de to kar afviger med ca. 0,08 pH-værdi, kan forskellen specielt ved lav pH og ved en hurtigt udviklet

acidose være mere end 0,20 pH-enheder, og i tilfælde af en længerevarende placentainsufficiens med langvarig acidose mindre end 0.03 pH-enheder. Forskellen i pCO<sub>2</sub> værdier mellem de to kar er tilsvarende med en øvre grænse i arterien på ca. 10 Kpa (Rosén KG-stanbogen, Wiberg 2006), mens forskellen mellem SBE i arterie og vene er mindre. (Nickelsen et al 1987, Westgate J 1994). To små studier har vist at koncentration af laktat er højere i umbilical venen end i umbilical arterien (blod udtaget ved føtoskopi) (Nikolaides et al 1989, Soothill et al 1986a), men nyere og større studier har vist at koncentration er højst i umbilical arterien men med små forskelle mellem arterie og vene. (Soothill et al 1986b; Piquard et al 1990; Wiberg et al 2008b)

Hvis man ønsker én parameter som påviser acidose påvirkning i et tidligt stadium, før den anaerobe metabolisme er manifest bør pH-værdien i a.umbilicalis anvendes, og pH=7,10 foreslås som grænseværdi. (Thorp and Rushing, 1999).

Middelværdi og spredning for syrebase-værdier i navlesnorskar er undersøgt i mange materialer:

	Antal Målinger N	Middelværdi Ns-a PH	Mean - 2SD
Saling (1964)	77	7,25	7,09
Kubli et al (1972)	3317		7,10
Romer et al (1976)	3804	7,27	7,10
Huisjes and Aarnoudse (1979)	852	7,20	7,02
Sykes et al (1982)	899	7,20	7,04
Eskes et al (1983)	4667	7,23	7,09
Lauener et al (1983)	1911		7,10
Suidan et al (1984)	61	7,26	7,10
Yeoman et al (1985)	146	7,28	7,18
Yudkin et al(1987)	885	7,20	7,04
Nickelsen and Weber (1987)	300	7,24	7,10
Ruth and Raivio (1988)	106	7,29	7,15
Low (1988)	4500	7,26	7,13
Thorp et al (1989)	1694	7,24	7,10
Ramin et al (1989)	1292	7,28	7,14
Fee et al (1990)	13601	7,27	
Miller et al (1990)	147	7,27	7,15
Romer and Wesseler (1991)	2549	7,27	7,13
Vintzileos et al (1992)	243	7,28	7,14
Westgate (1993)	1716	7,26	7,04
Nagel et al (1995)(25)	1614	7,21	7,03
Westgren et al (1995)	3301	7,27	7,10
Helwig et al (1996)	15073	7,27	7,10
Herbst (1997)	23016	7,28	7,10
Kitlinski et al (2003)	24390	GA afhængigt	7,07 v/GA 40
Victory et al (2004)	20456	7,24	7,10

Sammenlagt og vægtet efter materialernes størrelse findes middelværdien 7,26 og nedre normalværdi til 7,10.

SBE-middelværdi er vurderet i en del af ovenstående materialer, men bestemt som enten ABE eller SBE. For ABE findes middelværdier mellem  $-7,5$  og  $-8,5$  mmol/l med laveste normalværdi omkring  $-12$  mmol/l og for SBE middelværdier mellem  $-3,6$  og  $-4,6$  mmol/l og nedre normalgrænse omkring  $-10$  mmol/l.

Plasma-laktat stiger gradvist med gestationsalderen i både umbilical arterien og venen (Wiberg et al 2008 IV) (korrelationen mellem arterie og venen er under udarbejdelse). For laktat i plasma findes middelværdier mellem  $1,8$  og  $4,6$  mmol/l med statistisk cut-off på henholdsvis  $10$  mmol/l (Westgren 1995),  $10,3$  mmol/l v/GA 40 uger (Wiberg 2008 IV),  $9,0$  mmol/l tidligt neonatalt (da Silva 2000),  $8,0$  mmol/l - (Gjerris 2008)

### **a-v pH-differencen = forskellen mellem pH i a. umbilicalis og v. umbilicalis**

Differencen er afhængig af 1: fosterets metabolisme, 2: placentas funktion og 3: flow i a umbilicalis.

- Såfremt der er anaerob metabolisme hos fosteret vil man forvente en højere laktatkoncentration i a. umbilicalis end i v. umbilicalis – medførende øget pH-difference
- Ved nedsat placentafunktion både kronisk og akut vil luftskiftet mellem føtalt blod og maternelt blod være mindsket, dvs afgivelsen af  $CO_2$  fra det føtale blod mindskes, og pH-differencen mindskes.
- Ved nedsat flow i a. umbilicalis opstået på grund af ns-komplikation og med normal placentafunktion vil der være normale syrebase værdier i v. umbilicalis, men der er ophobning af  $CO_2$  og evt. laktat i a. umbilicalis, - dvs en øgning af differencen.

Tolkningen er derfor:

- Lavt pH i a. umbilicalis med stor a-v pH-difference tyder på hurtigt udviklet acidose – ofte på grund af NS-komplikation
- Lavt pH i a. umbilicalis med lille a-v pH-difference tyder på længerevarende acidose - ofte på grund af placentainsufficiens.

Der opnås således relevant information ved at bestemme pH i både arterie og vene. Yderligere er cut-off værdierne for påvirket nyfødt og prognose baseret på værdierne i a. umbilicalis og man kun kan være sikker på rent faktisk at have taget prøve fra arterien ved dobbelt prøvetagning med påvisning af forskel mellem værdierne i arterie og vene ( $pH > 0,02$  (lavest i art.) og for  $PCO_2 \geq 1$  Kpa (højst i art.) (Westgate 1994)

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der tages prøve fra såvel arterie og vene ved alle fødsler.

### **Metode/Prøvetagning**

Blodprøver til blodgas- og syrebasebestemmelse bør udtages anaerobt i præhepariniseret prøvesprøjte, dvs uden tilblending af luft i prøven. Vedrørende luft i sprøjten er der beskrevet ændringer i  $pO_2$  allerede ved små mængder atmosfærisk luft i sprøjten. Det anbefales, at prøven efter blanding med heparin i prøveglasset hurtigt analyseres i blodgasapparatet, og såfremt der går længere tid, at prøven opbevares på is (Lock et al).

Blodprøver taget fra navlestrengen giver et øjebliksbillede af den føtale syre-base balance. Hvis navlestrengsblodet er i forbindelse med placenta som f.eks. ved sen afnavling kan der observeres progressive forandringer i syre-base balancen formodentlig pga. den fortsatte metabolisme i placenta

og den fysiologiske forandring i det neonatale kredsløb (Ullrich og Ackerman 1972; Armstrong og Stenson 2006; Wiberg et al 2008a(I)).

Fra navlesnorskarrene bør prøverne derfor så vidt muligt enten udtages før barnet trækker vejret, eller navlesnoren skal afklemmes dobbelt før barnet trækker vejret. Når barnets respiration er etableret vil værdierne for pO<sub>2</sub> og pCO<sub>2</sub> i løbet af få minutter ændre sig, og pH-værdien vil stige. Vil man opnå information om fosterets syre-base balance præcis ved fødselstidspunktet rekommanderes det derfor, at prøverne tages øjeblikkeligt efter fødslen enten ved dobbelt afklemning af navlestrengen eller ved direkte punktering af karene (RCOG 2001; ACOG 2005). Blandet blod fra fosteret samles i umbilical arterien, hvorfor målinger på denne korrelerer bedst med den føtale vævsoxygenation og syre-base balance. Blodet i umbilical venen reflekterer en kombination af den føtale tilstand, placenta funktionen og den materielle syre-base status. Det er lettest at samle blod fra venen, og i tilfælde af metabolisk acidose med insufficient føtal cirkulation (begyndende føtal hjertesvigt), er arterierne ofte blodfattige og derfor svære at punktere.

Der foreligger flere undersøgelser, som vurderer ændringer i pH, pCO<sub>2</sub> og SBE hvis udtagningen af blodprøven fra et afklemt stykke af navlesnoren forsinkes i op til 30 min (Pærregård et al. 1987, Duerbeck et al. 1992). Ændringerne i værdierne i arterien er en smule større end i venen, men ændringerne er så små, at de ikke har klinisk betydning. Såfremt blodet opbevares i prøvesprøjten uden afkøling, har forandringerne heller ikke klinisk betydning indenfor de første 30 minutter. Dog bør laktat analyseres indenfor 10 min.

Blodprøvetagning fra begge kar er ikke obligatorisk men anbefales (Westgate 1994). I de fleste tilfælde vil forskellen i syre-base værdierne indikere fra hvilket kar prøverne er taget, og parrede prøver giver en indsigt i årsagen til og varigheden af acidosen og dermed betydningen af syre-base forstyrrelsen.

### **Kriterier for intrapartal acidose**

Ifølge ICD10 anvendes følgende koder

P21.0	Asfyxia neonatalis magno gradu =	Apgar 0-3 efter 1 minut
P21.1	Asfyxia neonatalis levi gradu =	Apgar 4-7 efter 1 minut

Disse kriterier fungerer rimeligt, fordi de bliver anvendt på børn som udskrives efter indlæggelse på neonatalafsnit. Det betyder, at mature børn som retter sig hurtigt efter fødslen er sorteret fra. Dette reducerer problemet med lav specificitet. Det ville dog være mere logisk at anvende Apgar scores ved 5 minutter som kriterium. Apgar score ved 10 minutter ville være endnu bedre, men mangler for ofte.

Der er ikke konsensus vedr anvendelse af koder for nyfødte med henholdsvis respiratorisk og metabolisk acidose. På nuværende tidspunkt anvender nogle afdelinger for metabolisk acidose

DE872 Syreophobning

mens andre anvender

P740 Acidosis metabolica tarda samt

P91.3 og P91.4 for hypoksisk iskæmisk encefalopati ( baseret på Sarnat score).

Arbejdsgruppen anbefaler, at man snarest når til konsensus – som minimum inden for landets grænser.

Arbejdsgruppen anbefaler følgende kriterier for intrapartal acidose

- **Acidose** pH < 7,10 (Evidensgrad 2-3 )
- **Respiratorisk acidose** pH < 7,10 og pCO<sub>2</sub> > 10 KPa og (SBE < -10 mmol/l, ABE < -12 mmol/l eller laktat ≤ 10 mmol/l)
- **Metabolisk acidose** pH 7,10 og (SBE < -10 mmol/l eller ABE < -12 mmol/l eller Laktat > 10 mmol/l) (Evidensgrad 1)
- **Svær metabolisk acidose** pH 7,0 og SBE < -16 mmol/l

### **Kvalitetskriterier**

Formålet er at beskrive håndterbare variable til kvalitetsvurdering af fødegang, med henblik på ændringer over tid, samt sammenligning mellem fødesteder.

Kvalitetskontrol af fødestedets fødselsovervågning kan foretages ved regelmæssige opgørelser af hyppigheden af nyfødte med tegn på acidose. Dette kan gøres ved månedlige opgørelser af antal børn med metabolisk acidose (pH < 7,10 og SBE < -10 mmol/l), eller med større følsomhed ved antallet af børn med lav navlesnors-arterie pH (pH < 7,10). Da forskellige afdelinger har forskellige populationer, kan man med fordel opgive kvalitetsvariablene for Robsons gruppe 1 og 3.

”The International Cerebral Palsy Task Force” fastsatte essentielle kriterier for at definere en akut perinatal hypoksisk skade, inkluderende evidens for metabolisk acidose ved NS-arterie pH < 7 og SBE < -10 mmol/l. (1) Dette er tilfældet i ca 20-25 ud af 1000 fødsler (ca 2%), men af disse vil kun 3-4 børn udvikle neonatal encephalopati og andre organsystem-komplikationer (Andres RL et al 1999) Indenfor denne sidste gruppe vil ≥ 1 barn få betydende persisterende hjerneskade/død. (Apgar 1953).

Den nyeste guideline for elektronisk fosterovervågning under fødslen fra RCOG fra 2001 ([http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm\\_guideline\\_final\\_2may2001.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm_guideline_final_2may2001.pdf)) anbefaler, at der som minimum tages navlesnorsprøver på børn født ved akut sectio, instrumentel vaginal fødsel, hvor der under fødslen er taget skalp-pH, eller hvor barnet er klinisk påvirket. Den Canadiske guideline anbefaler, at der tages prøve fra arterie og vene ved alle fødsler, men som minimum i tilfælde med risikofaktorer for dårligt perinatalt udkomme eller hvor indgreb udføres på føtal indikation.

Udtræk fra det danske fødselsregister viser, at der i 2009 blev indberettet NS pH på 71,9% af alle børn og SBE på 65,3%. Det er uvist, hvor mange prøver der er taget, som ikke er indberettet til Fødselsregisteret.

### **Legale aspekter**

Fundet af normal blodgas-status i NS-blod ved fødslen kan være af stor medico-legal betydning, ved at udelukke intrapartal hypoksi/acidose som tilgrundliggende årsag ved svær neonatal morbiditet/mortalitet .

## Prognose for barnet

- **Lav Apgar**

Apgar score blev etableret med henblik på identifikation af børn, der havde brug for assistance ved fødslen og ikke til at udsige noget om prognosen (Apgar 1953). De nedenfor refererede undersøgelser bekræfter, at Apgar score kun bør anvendes på denne måde.

Apgar er udtryk for barnets neurologiske tilstand ved fødslen - ikke nødvendigvis et mål for graden af hypoksi.

Lav Apgar score kan skyldes:

–Kroniske skader (f.eks. infektioner & malformationer)

–Kortere eller længere svær iltmangel - overstået **før fødslen**

–Svær iltmangel af en vis varighed **under fødslen**

Lav Apgar ses således også ved normal pH.

Der er ringe korrelation mellem svær acidose og lave Apgar scores: Kun 21% af børn født med Apgar < 7/1, og 19% med Apgar < 7/5 minutter havde svær acidose, dvs. NS a-pH < 7.10 og SBE < -13 (Sykes GS 1982).

NCCP ( The National Collaborative Perinatal Projekt) fulgte 41.018 af 51.285 født mellem 1959 og 1966 og korrelerede Apgar score ved 1/5/10/15 og 20 minutter med efterfølgende udkomme (Nelson & Ellenberg 1981)

- Apgar 0-3 ved 20 minutter var signifikant relateret til mortalitet indenfor det første leveår: Mortaliteten var 96% ved børn under 2500 g og 59% ved børn over 2500g.
- 55% af børn der udviklede Cerebral Parese havde Apgar > 7 ved 1 min. 73% havde Apgar > 7 ved 5 min.

Ruth and Raivo (1988) fandt ved at bruge Apgar < 7 ved 5 minutter - en sensitivitet på 12% og en positiv prædiktiv værdi på 19% - for abnorm neurologisk udvikling ved 12 mdr.'s alderen.

Levene et al (1986) fandt at Apgar under 5 ved 10 minutter var den mest sensitive af de forskellige scoringstidspunkter og værdier til at forudsige dårligt udkomme ved 2½ års alderen. Specificiteten var 95%, men sensitiviteten kun 43%.

Endelig fandt Casey et al (2001) blandt 132.228 børn til terminen en mortalitetsrate på 24% ved Apgar på 3 eller mindre efter 5 minutter (øget en faktor 8 ved pH under 7,0), mod 0,2 promille ved Apgar 7-10.

- **Føtal acidose som risikofaktor**

Tidlige neonatale kramper, som ofte reflekterer intrapartal acidose (Dennis and Chalmers 1982), er rapporteret associeret med obstetriske komplikationer/risikofaktorer såsom maternel asthma, præeklampsi, antenatal blødning, igangsættelse med oxytocin, urgm. præsentationer (Patterson 1989), primiparitet, overbårenhed, forlænget 2. stadium, og oxytocin stimulation (Minchom 1987).

Lav navlesnors-pH er associeret med primiparitet (Lauener 1983), IUGR (Nieto 1994), præeklampsi(Flachowsky1991, Brockerhoff 1994), varighed af 1. (Yudkin 1986) og 2. stadium af

fødslen (Roemer 1976, Katz 1987, Yudkin 1986, Nickelsen og Weber 1987), underkropspræsentation (Yudkin 1986, Helwig 1996), navlesnors-omslyngning (Roemer 1976, Lauener 1983) langt interval mellem ROM og fødsel (Lauener 1983), epidural analgesi (Lauener 1983), spinal analgesi (Roberts 1995) – og overbårenhed (Helwig 1996).

Kun et af disse studier (Yudkin 1986) så på den uafhængige effekt af de forskellige obstetriske risikofaktorer på syre-basestatus ved fødslen og fandt at præeklampsi, primiparitet, forlænget 1. og 2. Stadium, pethidin administration, NS-omslyngning, UK, høj fødselsvægt, og overbårenhed alle var uafhængigt associerede med lav NS arterie pH ved fødslen.

Det er dog ikke umiddelbart klart, at faktorer associeret med lavt NS-arterie pH også indebærer en forhøjet risiko for klinisk signifikant asfyksi (Herbst 1997).

### • **Prognosen ved lav pH og lav SBE**

- Der er en grad af hypoksi/acidæmi ved alle fødsler.
- Sykes et al definerede patologisk acidose ved pH på 7,10 eller mindre og base deficit over 12. Ved undersøgelse af børnene 4-5 år efter fandtes ingen signifikant relation mellem acidose og udvikling. (Dennis et al 1989)
- Der er fundet relation mellem acidose hos højrisiko graviditeter og neonatale neurologiske udfald (Huisjes et al 1980) og større neurologiske udfald ved 1 års alderen (Low et al 1984).
- Flere har fundet at børn med lav Apgar og svær acidose har bedre prognose end børn med lav Apgar uden acidose. (Dijxhoorn et al 1986, Ruth & Raivo 1988 og Dennis et al 1989)
- Ingen øget mortalitet eller større morbiditet ved pH over 7 (Goldaber et al 1991, Goodwin et al 1992, Winckler et al 1991)
- Der ser ud til at være en dosis-respons-lignende sammenhæng mellem pH under 7 og hypoksisk encefalopati, men dog således at mindst 50-60 % af børnene ikke udvikler encefalopati.
- Ved betydende acidose, som ved NS-a pH < 7.0 / SBE < -10, er der risiko for hjerneskade, men frekvensen er ikke kendt (Low JA 1994).

Ved undersøgelse af 93 nyfødte med pH < 7,00 fandt Andres (1999) at meget lave pH-værdier var associeret med hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE), kardio/pulmonær genoplivning, neonatale kramper, intubation, og IUGR:

– HIE / ikke-HIE

- Mean pH 6,69 / mean pH 6,93 ( $P = 0.03$ )
- Mean BE -24 / -15 ( $P = 0.03$ )

– Kardio/pulmonær genoplivning +/-:

- Mean pH 6,83 / mean pH 6,93 ( $P = 0.03$ )
  - Mean BE -18,5 / mean BE -15 ( $P = 0.03$ )

– Kramper / ikke-kramper:

- Mean pH 6,75 / mean pH 6,90 ( $P = 0.03$ )
  - Mean BE -21 / mean BE -15 ( $P = 0.01$ )

– Intubation / ikke-intubation:

- Mean pH 6,83/ mean pH 6,94 ( $P < 0.001$ )
  - Mean BE -18 / mean BE -14 ( $P < 0.001$ )

– IUGR / ikke-IUGR:

- Mean pH 6,72 / mean pH 6,93 ( $P = 0.01$ )
- Mean BE -22 / mean BE -14 ( $P = 0.02$ )
- Efter følgende at have korrigeret for fødselsvægt og gestationsalder i multivarians analyse fandt Andres, at kun BE og ikke pH korrelerede uafhængigt til morbiditet og mortalitet.

Van den Berg (1996) fandt retrospektivt at 84 nyfødte med NS-a pH < 7.0 udviste signifikante forskelle i følgende variable vedrørende den umiddelbare neonatale tilstand: neurologiske, respiratoriske, cardiovaskulære og gastro-intestinale komplikationer, og efterfølgende indlæggelse på neonatal intensivt afsnit (NICU). Lignende sammenhænge er fundet af Nagel (1995) ved 30 børn med NS-a pH < 7.0

Her fandt man til gengæld ved 1 og 3 års opfølgning af børnene, at de, som forlod NICU uden svær sygdom, havde en god langtidsprognose. En metaanalyse (Van de Riet 1999) viser en odds ratio på 24 for neonatal død ved sammenligning af pH over og under 7,00.

#### • **Prognosen ved høj laktat**

- Høje koncentrationer af laktat i den fœtale cirkulation (plasma) er vist at være relateret til hypoksi (Nordstrom et al 1994; Nordstrom et al 2001) med signifikant positiv korrelation til laktat målt i skalpblod (fuldblod).
- Det er påvist, at laktat i navlestrengblod i lighed med eller muligvis bedre end Base Excess (BE) kan reflektere graden af metabolisk acidose (Suidan et al 1984; Westgren et al 1995, Gjerris et al 2008).
- Der er signifikant korrelation mellem base-deficit og laktat (da Silva S et al). Plasma-laktat over 9 mmol/l var associeret med moderat til svær encefalopati (sensitivitet 84%, specificitet 67%). Base-deficit og laktat er ligeværdige værdier til fastlæggelse af acidose. Bedst til at udsige prognosen er værdier taget efter 30 minutter og ikke på NS.
- Det er vist at laktat alene eller i kombination med pH er diskret bedre associeret med Apgar 5 <7 og <4 sammenlignet med pH alene eller pH i kombination med BE (Wiberg 2008V).
- Det er ikke endeligt fastlagt hvilken værdi laktat i navlesnorsblod, der udgør den optimale grænse mellem normal og forhøjet laktat. Statistisk cut-off (> 2 SD) for arterielt laktat er i 2 større svenske studier fastsat til 10 mmol/l (Westgren 1995 og Wiberg 2008IV (for GA 40 uger)). Et dansk studie har foreslået cut-off på 8,0 mmol/l (Gjerris et al 2008) . I et enkelt studie havde 1% af alle nyfødte og 0.2% af alle nyfødte med Apgar 5 >8, laktat > 10mmol/l i kombination med pH <7.1. Man konkluderede, at ovenstående værdier var en god prognostisk faktor for metabolisk acidose (Melin M 2009).

- **Prognose på baggrund af neonatal scoring**

Svær hypoksi viser sig neonatalt som hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE) og kan føre til multiorganpåvirkning samt varig hjerneskade i form af cerebral parese med forskellige grader af spastisk lammelse (tetra-, di-plegi), mental retardering og evt epilepsi.

Barnets langtidsprognose vurderes dårligt ud fra Apgar score og syre base værdier og man kan med fordel anvende et score-system for hypoksisk ischæmisk encephalopati (HIE) – Sarnat score eller Thompson score. Thompson score bygger på Sarnat score, men er mere enkelt og med god interobservatør-overensstemmelse. Også overvågning med amplitudeintegreret EEG i første levedøgn er et væsentlig prediktivt redskab.

<b>SARNAT-SCORE</b>	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III
Bevidsthedsgrad	Normal	Hyperalert	Døsig	Komatøs
Muskeltonus	Normal	Normal – høj	Lav, specielt OE	Meget lav
Reflekser	Normal	Livlige	Svage	Ingen
Autonom tonus	Normal	Sympatisk	Parasympatisk	Vekslende
Kramper	Normal	Ingen	Almindelige	Subkliniske
Varighed	Konfirmation	< 48 timer	2 – 14 dage	Dage til uger

**THOMPSON SCORE** Scoringen kan ikke anvendes på et paralyseret barn

<b>Tegn</b>	Score 0	1	2	3	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7
<b>Tonus</b>	Normal	Hyperton	Hypoton	Helt slap							
<b>Bevidsthed</b>	Normal	Irritabel, stirrende	Sløv	Reaktionsløs							
<b>Kramper</b>	Ingen	< 3 / dag	≥ 3 / dag								
<b>Kropsstilling</b>	Normal	Knyttede hænder med flekterede, adducerede, opponerede tommel-fingre. Cyklende arme og ben	Udtalt flektion af tæer, fingre og håndled	Anfald med opistotonus, extendede albuer og pronation af hænderne (decerebreret)							
<b>Moro reflex</b>	Normal	Delvis	Fraværende								
<b>Gribe reflex</b>	Normal	Svag	Fraværende								
<b>Sutte reflex</b>	Normal	Svag, bider eventuelt	Fraværende								
<b>Respiration</b>	Normal	Hyperventilering	Korte apnøer	Apnø (respiratorkrævende)							
<b>Fontanelle-tonus</b>	Normal	Fyldig	Spændt								
	<b>Total antal point</b>										

Multiorganpåvirkning støtter diagnosen HIE. Udover neurologiske symptomer ses specielt nyrepåvirkning med an-/oliguri efterfulgt af polyuri, leverpåvirkning, respirationspåvirkning og evt hypotension.

Høj temperatur øger risikoen for følger efter hypoksi og kølebehandling er vist at bedre prognosen for i hvert fald børn med moderat svær HIE.

Hypoglykæmi og formentlig væksthæmning og inflammation kan øge barnets følsomhed for hypoksi, mens infektion og metaboloisk sygdom (inborn error of metabolism) kan øge følsomheden og i sig selv være alvorligere end hypoksien

Hvis kredsløb og iltning kun genoprettes delvist efter fødslen normaliseres laktacidosen kun langsomt eller slet ikke og dermed kan der komme yderligere hypoksisk skade.

### Risiko for alvorlige neurologiske senfølger

- Børn med CP relateret til Sarnat og Thompson (HIE score)

	Max HIE score	Sarnat 1	Sarnat 2	Sarnat 3
0/10*	0-10	0/10	0/0	0/0
3/13*	11-14	0/0	2/12	1/1
14/17*	15-22	0/0	2/2	12/15
		0/10**	4/14**	13/16**

\*: antal med CP/antal i den HIE score kategori

\*\* : antal med CP/antal i den Sarnat kategori

- Association neonatal score og alvorlige senfølger

#### Sarnat

Sarnat 1: ca 0 %

Sarnat 2: ca 30 %

Sarnat 3: ca 70%

#### Thompson (HIE score)

Abnormt outcome ved 1 år ( 40 børn)

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)
Max score > 10	65	100	100	61
Max score > 15	92	82	71	96
Abnorm score dag 7	63	100	100	57
Abnorm dag 7 og max score > 15	92	100	100	93

### Oplysninger af prognostisk værdi for overlevende børn

- Amplitude-integreret EEG (aEEG)

Prædiktiv værdi af burst suppression/continuous low voltage ved 6 timer for dårligt outcome

	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hellström-Westas	95	89	86	96
Toet	91	86	86	91
Rooij	93	85	88	91

Rooij, 2005

N = 65 : FT/CLV

59 : No recovery

All died

6: Recovery

1 severe disability

5 normal

PPV for normalt outcome

CNV 6 timer pp : 91 %

CNV 24 timer pp: 61 %

- Andre prognostiske redskaber
  - MR-spektroskopi med måling af laktatophobning i hjernen
  - Forøget signal på diffusionsvægtet MR-scanning
  - Abnormt signal i capsula interna på MR-scanning
  - Nedsat autoregulation ved UL-bestemt flow i cerebrale kar
  - Sutteevne ved 1-2 ugers alder

## Køleterapi

0,5-1 % af alle nyfødte rammes af moderat til svær HIE. Af disse vil 25 % dø og 25 % overleve med handicap. Neurondød finder sted i to faser: den første fase i umiddelbar relation til det hypoksiske event, anden fase med en latenstid på 6 eller flere timer. Anden fase er årsag til en væsentlig del af det samlede celledøds.

Der er publiceret 8 randomiserede studier og konklusionen er, at køleterapi af nyfødte med HIE reducerer såvel mortaliteten som risikoen for senfølger efter HIE.

I studierne er børnene kølet senest 6 timer post partum

Indikation:

GA > 36+0 uger og < 6 timer gammel – med MINDST et af følgende:

- Apgar < 6/10
- PH < 7,0 eller arteriel BE < -16 indenfor de første 60 leveminutter
- Behov for ventilation > 10 minutter post partum

OG

- Encefalopati kriterier (se køleinstruks)

OG

- aEEG-kriterier (se køleinstruks)

Opfylder det nyfødte barn således ét af de første tre kriterier skal en højt specialiseret neonatalafdeling kontaktes mhp overflytning og evt køleterapi.

## Referencer

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. ACOG Committee Opinion No. 326. *Obstet Gynecol* 2005;106: 1469–70
2. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal academia. *Am J Obst Gynecol* 1999;181:86-71
3. Apgar V.A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, July-August, 1953, page 260.
4. Armstrong L, Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch dis child fetal neonatal ed* 2006 Sep;91(5):F342-5. Epub 2006 Apr 25
5. van den Berg PP, Nelen WLDM, Jongsma HW, Nijland R et al. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH<7.00. *Am J Obst Gynecol* 1996;175:1152-7.
6. Brockerhoff P, Bahlmann F, Casper F et al. Hypertensive Komplikationen in Schwangerschaft – eine Sonderauswertung der Perinatalerhebung Rheinland-Pfalz. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:64-7
7. Casey et al. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N.Engl.J.Med.* 2001,feb 15, 519-20.
8. Dennis J, Chalmers I. Very early neonatal seizure rate: a possible epidemiological indicator of the quality of perinatal care. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:418-26
9. Dennis J,Johnson A, Mutch L, Yudkin P, Johnson P. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one-halfyears. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jul;161(1):213-20.
10. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Fidler VJ, Touven BC Huisjes HJ. Apgarscore, meconium and acidaemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 Mar;93(3):217-22
11. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determination. *Obstet Gynecol* 1992;79:959-62.
12. Eskes TKAB, Jongsma HW, Houx PCW. Percentiles for cord gas values in human umbilical cord blood. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;14:341-6.
13. Fee SC, Malee K, Deddisch R, Minogue, JP, Min D, Socol ML. Severe acidosis and subsequent neurologic status. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:802-6.
14. Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline. SOGC Clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29. Suppl 4. SOGC
15. Foxdal et al. The effect of different blood sampling sites and analyses on the relationship between exercise intensity and 4.0 mmol.l-1 blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(1):52-4.
16. Flachowsky S. Klinische Bedeutung der Klassifikation der Hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe frauenheilk* 1991;51:602-6.
17. Gjerris AC, Stær-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: A valuable tool in assessment of fetal metabolic acidosis. *EJOG* 2008; 139:16-20.
18. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal academia. *Obstet Gynecol* 1991 Dec;78(6):1103-7
19. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in term newborn with severe umbilical academia. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Dec;167(6):1506-12.

20. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-4. *Acta Pædiatrica* 2001; 90:271-277.
21. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants . *Arch Dis Childh* 1995; 72:F34-F38
22. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ et al. Umbilical cord blood acid baes status: What is normal? *Am J Obst Gynecol* 1996;174:1807-14.
23. Herbst Andreas. Acidemia at birth. Disputats. Lund.1997.
24. Huisjes AJ, Aarnoudse JG. Arterial or venous pH as a measure of neonatal morbidity? *Early Hum Dev* 1979;3:155-61.
25. Huisjes HJ, Touwen BC, Hoekstra J, van Woerden- Blanksma JT, Bierman-van Eendenburg ME, Jurgens-van der Zee AD, Fidler VJ, Olinga AA. Obstetrical-neonatal neurological relationship. A replication study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980 May;10(4):247-56
26. Katz M, Lunenfeld E, Meizner I et al The effect of the duration of the second stage of labour on the acid-base state of the fetus. . *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:425-30
27. Kitlinski ML, Källén K, Marsál K, Olofsson P. Gestational Age–Dependent Reference Values for pH in Umbilical Cord Arterial Blood at Term. *Obstet Gynecol* 2003;102:338–45.
28. Kubli F, Ruttgers H, Henner HD. Clinical aspects of fetal acid-base balance during labor. In: Long LD, Bartels H, eds. *Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta*. Bethesda, Maryland: National institutes of Helth, 1972:487-94.
29. Lauener PA, Calame A, Janecek P, Bossard H, Monod. Systematic pH-measurements in te umbilical artery: Causes and predictive value of neonatal acidosis. *J perinat Med* 1983;11:278-285
30. Levene MI, Sands C, Grindulix, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986 Jan 11;1(8482):67-9
31. Lock R, Francke K, Nozli B. *Håndbog i prøvetagning og håndtering af fuldblod*. Radiometer Medical. Copenhagen.
32. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated with motor cognitive deficit in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Mar 1;148(5):533-9
33. Low JA. The role of blood gas and acid-assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1235-40.
34. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ, Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet gynecol* 1994;170:1081-7. ( + *Clin Invest Med* 1993;16:133).
35. Low JA. Intrapartum fetal aphyxia: Definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:957-9.
36. MacLennan A, for the International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-1059
37. Mayers RE. Two paterns of perinatal brain damage and there condition of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112: 246-76
38. Melin M, Bonnevier A, Cardell M, Hogan L, Herbst A. Changes in the ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid-base status at birth. *BJOG* 2008;115:1669-75.
39. Minchom P, Niswander K, Chalmers I et al. Antecedents and outcome of very early neonatal seizures in infants born at or after term. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:431-9.

40. Miller JM, Bernard M, Brown HL, St. Pierre JJ, Gaberts HA. Umbilical cord blood gases for term healthy newborns. *Am J Perinatol* 1990;7:157-9.
41. Nagel HCT, Vanderbussche FPHA, Oepkes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LAEM, Gravenhorst JB. Follow-up of children born with an umbilical artery blood pH < 7. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1758-64.
42. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981 Jul;68(1):36-44
43. Nickelsen C, Weber T. Acid-base evaluation of umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;24:153-165
44. Nickelsen CN, Weber T. Acid-base evaluation of the umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;161:996-1001.
45. Nieto A Villar J, Matorass R et al. Intrauterine growth retardation: fluctuation of pH measured between the beginning and completion of labor. *J Perinat Med* 1994;22:329-35.
46. Nicolaidis et al. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Oct;161(4):996-1001.
47. Nordstrøm et al. Lactate in fetal scalp blood and umbilical artery blood measured during normal labor with a test strip method.. 1994 *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 250-254
48. Nordstrom et al. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood.2001 *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Apr;13(2):141-5. Review
49. Patterson CA, Graves WL, Bugg G, Sasso IS, et al. Antenatal and intrapartum factors associated with the occurrence of seizures in the term infant. *Obstet Gynecol* 1989;74:361-5.
50. Pærregaard A, Nickelsen CAN, Brandi L, Andersen GE. The influence og sampling site and time upon umbilical cord blood acid-base status and pO<sub>2</sub> in the newborn infant. *J Perinat Med* 1987;15:559-63.
51. Piquard F et al 1990; Lactate movements in the term human placenta in situ. *Biol Neonate*. 1990;58(2):61-8.
52. Ramin SM, Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Little BB, Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 1989;74:256-8.
53. [www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm\\_guideline\\_final\\_2may2001.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm_guideline_final_2may2001.pdf)
54. Van de Riet et al. Newborn assessment and long-term adverse outcome: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Apr;180:1024-9.
55. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE et al. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1995;85:79-83.
56. Røij LGM, Toet MC, Osredkar D et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F245-F251
57. Romer VM, Harms K, Buess H, Horvath TJ. Respons of fetal acid-base balance to duration of second stage of labour. *Int J Gynaecol Obstet* 1976;14:455-71.
58. Romer VM, Wessler K. Anmerkungen zur pH-metrie im Nabelschnurblut. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:607-13.
59. Roemer VM. Measured quantities in perinatal medicine--the base excess. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005 Jun;209(3):81-9. German.
60. Roemer VM. How to determine and use Base Excess(BE) in perinatal medicine. *Z Geburtshilfe neonatal* 2007;211:224-229.
61. Roemer VM, Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine – pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. *Geburtsh neonatal* 2008;212:136-146.
62. Sundström A-K, Rosén D, Rosén KG. Fosterovervågning (lærebog=stanbogen). Neoventa Medical AB 2000.

63. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage predictive values of metabolic acidosis and the Apgar scores. *BMJ* 1988;297:24-7.
64. S da Silva et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-323
65. Saling E. *Das Kind in Beriech de Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (1966)
66. Siggaard-Andersen O. *The Acid-base status of the blood*. 4<sup>th</sup> edition .Copenhagen Munksgård 1974
67. Soothill PW et al. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol*. 1986 Aug;68(2):173-6.
68. Soothill PW et al Effect of gestational age on fetal and intervillous blood gas and acid-base values in human pregnancy. *Fetal Ther*. 1986;1(4):168-75.
69. Suidan et al 1984a *Am J Obstet Gynecol* 150:33-37
70. Suidan JS, Wasserman JF, Young BK. Placental contribution to lactate production by te human fetoplacental unit. *Am J Perinat* 1984b; 1:306-309
71. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Molloy PM, Wei GU, Stirrat GM. Do Apgar scores indicate asphyxia. *Lancet* 1982;1:494-6.
72. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:600-5.
73. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(4):695-709.
74. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Pædiatr* 1997;86:757-61
75. Toet MC, van der Mei W, de Vries LS et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002;109:772-779
76. Ullrich JR, Ackerman BD. Changes in umbilical artery blood gas values with the onset of respiration. *Biol Neonate*. 1972;20(5):466-74.
77. Victory R et al. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2021-8.
78. Vintzileos AM, Egan JFX, Campbell WA, et al Asphyxia at birth as determined by cor blood pH measurements in preterm and term gestations: correlation with neonatal outcome. *J Mat Fet Med* 1992;1:7-13.
79. Westgate J, Garibalde JM, Green KR. Umbilical gas analysis at delivery: A time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1054-63.
80. Westgate J et al. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1151-60.
81. Westgren et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Nov;173:1416-1422.
82. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. (Wiberg III). Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *AJOG* 2006:
83. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. (Wiberg I). Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG* 2008;115:697-703

84. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Åberg A, Olofsson P. (Wiberg IV) Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age dependent: a population-based study of 17867 newborns. BJOG 2008
85. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Approach to new acid-base reference standards in umbilical cord blood at birth. Thesis Lund University, Malmö, Sweden 2008V. ISBN 978-91-86059-25-5. Holmbergs AB
86. Winkler et al. Neonatal complications at term as related to degree of umbilical artery acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1991 Feb;164:637-641.
87. Yeomans ER, Hauth JC, Gilstrap LC, Strickland DM. Umbilical cord pH, pCO<sub>2</sub> and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. Am J Obstet Gynecol 1985;191:798-800.
88. Yudkin PL, Johnson P, Redman CWG. Obstetric factors associated with cord gas values at birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;24:167-176.