

L'hypothermie induite dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né

Christophe Barrea¹, Marie-Christine Seghaye², Oreste Battisti³

1. Assistant en Pédiatrie, CHU de Liège, ULg

2. Professeur Chargé de cours ULg et chef de service de Pédiatrie, CHU de Liège, ULg

3. Professeur de Pédiatrie, Chargé de cours ULg de Pédiatrie, CHU de Liège, ULg

L'encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale est associée à une grande mortalité néonatale et à une morbidité neurologie sévère à long terme. L'avancée de la compréhension physiopathologique de ces lésions a permis le développement d'interventions destinées à augmenter la survie et la qualité de vie des enfants nés en asphyxie. Le processus reliant l'accident cérébral anoxo-ischémique à la cicatrice gliale irréversible est complexe. Celui-ci semble être la combinaison de différents mécanismes variables en fonction de la sévérité de la lésion, de sa durée et des modifications biochimiques opérées dans le cerveau. Le laps de temps durant lequel l'affection s'opère nous fournit une fenêtre rendant opportun tout traitement neuroprotecteur. Par ailleurs, le développement de la neuro-imagerie et des systèmes de monitoring, et la découverte de nouveaux biomarqueurs ont amélioré le diagnostic, la prise en charge ainsi que le suivi et le pronostic d'un nouveau-né souffrant d'une encéphalopathie anoxo-ischémique. Plusieurs pistes potentielles visant à entraver la perte neuronale dans ces lésions anoxo-ischémiques ont été investiguées. L'hypothermie induite est actuellement la seule thérapie reconnue comme bénéfique. Cependant, malgré ses avantages significatifs, 40 à 50% des enfants traités continuent à mourir ou à souffrir de troubles neurologiques considérables. Une adaptation des protocoles et le développement de stratégies complémentaires sont donc nécessaires pour pallier ces déficits encore existants.

Introduction

L'anoxo-ischémie cérébrale est de loin l'étiologie d'encéphalopathie du nouveau-né la plus fréquente. Chez les enfants nés à terme, son incidence atteint 2 à 9/1.000 naissances vivantes, avec un taux de mortalité de 15-20% et une morbidité significative à long terme retrouvée chez 25% des survivants. Chez les prématurés, les lésions anoxo-ischémiques sont plus communes, avec une incidence de 5% chez les enfants nés avant 32 SA et jusqu'à 19% des enfants nés avant 28 SA (1).

Son diagnostic nécessite une recherche étiologique comprenant l'examen macro- et microscopique du placenta, l'anamnèse maternelle et familiale, l'examen clinique du nouveau-né ainsi que l'analyse d'échantillon sanguin et la réalisation de différents examens complémentaires nécessaires pour asseoir le diagnostic et évaluer le pronostic de la lésion.

Manifestations cliniques

L'encéphalopathie anoxo-ischémique est un syndrome hétérogène qui peut se manifester en néonatalogie sous forme d'altération de la conscience (hyperalerte, irritation, léthargique, obnubilation), de difficultés respiratoires ou d'alimentation, d'hypotonie ou de crise convulsive. Au moment de l'accouchement, l'enfant présente souvent une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine avec un score d'Apgar bas.

Examens complémentaires

La neuro-imagerie est un carrefour indispensable dans l'évaluation de l'encéphalopathie néonatale. Elle fournit des informations concernant le type et le décours de la lésion cérébrale.

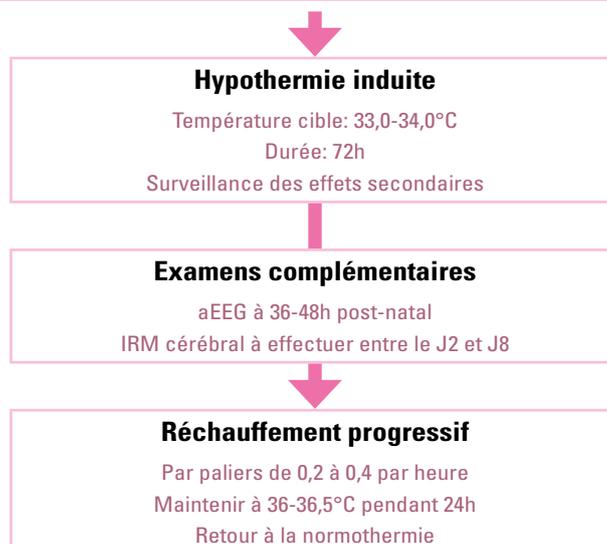
L'échographie trans-fontanelle permet de détecter les hémorragies et de définir les tailles des ventricules. Elle peut aussi détecter les dommages de la substance blanche, avec toutefois certaines limites (2).

Tableau 1: Classement des encéphalopathies en trois degrés en fonction de l'atteinte clinique.

Degré	Clinique	Pronostic
Moyen	Hyperalerte, hyperactif, tonus musculaire normal, sans crise épileptique	Grande probabilité d'avoir un développement tout à fait normal
Modéré	Hypotonie, diminution des mouvements actifs, crises épileptiques souvent associées	20 à 35% de risque de séquelles secondaires
Sévère	Stupeur, flasque, absence de réflexes primitifs, accompagné habituellement de crise épileptique	75% de risque de mourir durant la période néonatale. Les survivants présentent des séquelles

Tableau 2: Critères pour permettre la mise en place de l'hypothermie thérapeutique.

Suivi pluridisciplinaire de l'enfant Utilisation de la plate-forme d'échange des professionnels de santé (PEPS)			
A	AG > 36 semaines et < 6h de vie		
	Anoxo-ischémie périnatale avec Apgar < 5 à 10 minutes		
B	<u>Ou</u> réanimation nécessaire à 10 minutes		
	<u>Ou</u> pH < 7 ou BD > 16 ou lac > 100 avec 1h de vie		
C	Encéphalopathie modérée à sévère: altération de la conscience + 1 item sur les 6 répertoriés ci-dessous		
	Conscience	Bébé peu présent Regard dans le vague	Comateux
	Activité motrice globale	Pauvre ou agité Mouvements stéréotypés (boxe, pédalage)	Absente ou trémulation de décortication
	Posture	Extension des membres Flexion distale	Décérébré Enroulement des membres supérieurs
	Tonus axial/ périphérique	Hypotonie franche, mains et pieds crispés	Tonus axial et périphérique flaccides
	Succion	Faible, mâchonnement sans aspiration	Absente
	Système nerveux autonome	Myosis, FC lente, respiration périodique ou polypnéique, réflexes du tronc présents	Mydriase aréactive, FC immuable, apnée ou gasps, réflexes du tronc abolis
	Convulsions	± présentes	± présentes
D	Anomalies sur 30 minutes d'EEG/aEEG réalisé après 1h de vie		



Le scanner cérébral est utile pour mettre en évidence les hémorragies ainsi que les calcifications cérébrales. Par ailleurs, elle permet d'évaluer l'œdème, l'atrophie cérébrale, la taille des ventricules et les dommages sévères de la substance blanche (3). Il reste toutefois un examen de second choix compte tenu de sa faible spécificité, de sa sensibilité relative et de son irradiation importante.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) est l'examen le plus sensible pour détecter les lésions périventriculaires de la matière blanche, les lésions profondes de la matière grise, les infarctus, les hémorragies, les malformations cérébrales et les autres causes d'encéphalopathie néonatale. Par ailleurs, la spectroscopie et la mesure de la restriction à la diffusion peuvent fournir rapidement des indications quant au timing et au pronostic de la maladie (4).

L'électroencéphalogramme, dans sa forme classique (EEG) et comprimée (aEEG), permet de distinguer les épilepsies néonatales des autres phénomènes. Il possède par ailleurs une valeur pronostique. Enfin, bien que d'utilisation difficile et délicate, l'analyse du tissu cérébral par la spectroscopie proche infra-rouge ou NIRS (*Near-InfraRed Spectroscopy*) garde une place dans la détection et l'évaluation de la sévérité de l'anoxo-ischémie cérébrale (5).

Le pronostic

Initialement, les encéphalopathies ont été classées en trois degrés en fonction de l'atteinte clinique (**Tableau 1**) (6). Il en résulte que la plupart des enfants avec une encéphalopathie moyenne se développent normalement, tandis que ceux qui sont atteints par la forme sévère sont plus susceptibles de développer une morbidité neurologique à long terme. Les enfants atteints d'encéphalopathie modérée constituent un groupe plus hétérogène. Les séquelles observées peuvent se présenter sous forme de dyslexie, de troubles de l'attention, voire être plus sévères et être responsables d'épilepsies, de déficits visuels, moteurs ou cognitifs (7).

Un score ultérieur basé sur 3 paramètres mesurés à la naissance (le massage cardiaque > 1 minute, une fréquence respiratoire > 30/min et un déficit en base > 16mmol/L mesuré moins de 4h après la naissance) a été développé pour aider à prédire les conséquences sur le développement cérébral ainsi que sur la morbidité systémique (8). La présence de 1, 2 ou des 3 paramètres dans n'importe quelle combinaison est corrélée à une probabilité croissante de survenue d'une morbidité sévère à long terme. Ce score a l'avantage d'être facilement réalisable dans les 4h qui suivent l'accouchement. Il permet ainsi de sélectionner de manière sensible (89%) et spécifique (76%) les nouveau-nés qui doivent bénéficier d'un traitement neuroprotecteur. Il est admis que la survenue de crise épileptiforme n'a pas d'impact sur le taux de mortalité, de morbidité ou sur le développement neuronal évalué à 18 mois de vie (9).

L'électroencéphalogramme d'amplitude (aEEG) enregistré dans les 6 heures après la naissance constitue le meilleur examen prédictif chez les enfants à terme souffrant d'asphyxie périnatale et non traités par thérapie. Une normalisation rapide de l'aEEG et la survenue rapide d'un cycle veille-sommeil normal sont de bons facteurs positifs.

Cependant, chez les enfants traités par hypothermie induite, la valeur prédictive d'un aEEG anormal est réduite du fait des effets de l'hypothermie en elle-même, mais aussi des drogues adjacentes administrées. La normalisation précoce de cet examen reste un bon facteur d'évolu-

tion positive, mais la persistance d'un aEEG pathologique ne possède aucune valeur prédictive. Une mesure vers 36-48h a été suggérée pour récupérer une valeur prédictive positive significative (10).

Ainsi, pour aiguiller le pronostic et sélectionner les nouveau-nés qui souffrent d'encéphalopathie anoxo-ischémique et chez qui un traitement neuroprotecteur est nécessaire, un tableau récapitulatif des différents critères a été proposé. La présence de tous les critères est indispensable pour permettre la mise en place de l'hypothermie thérapeutique (**Tableau 2**) (11).

Physiopathologie

L'approche thérapeutique se base sur la compréhension de l'évolution des dommages neurologiques engendrés après une anoxo-ischémie cérébrale.

La lésion cérébrale ischémique

La diminution focale ou globale du débit sanguin artériel (ischémie) et donc de l'apport en oxygène (hypoxémie) provoque un changement métabolique dans les tissus hypoperfusés (hypoxie). La phosphorylation oxydative est progressivement mais rapidement remplacée par l'oxydation anaérobie qui, contrairement à la précédente, est inefficace à long terme. Il en résulte une déplétion énergétique avec développement d'une acidose, libération de médiateurs inflammatoires et de neurotransmetteurs (principalement le glutamate), formation de radicaux libres, accumulation de calcium et peroxydation des lipides. Cette cascade moléculaire provoque la mort cellulaire soit par nécrose, soit par induction de l'apoptose.

Dans les suites d'une occlusion vasculaire, nous retrouvons donc un foyer nécrotique central entouré d'une zone de dysfonctions métaboliques et ioniques, appelée pénombre, dont l'intégrité structurale est toujours préservée. Cette zone constitue la cible thérapeutique majeure de l'ischémie cérébrale (**Figure 1**).

La plupart des dommages irréversibles sont infligés dans les premières heures après la survenue de l'ischémie, mais les processus pathologiques peuvent continuer plusieurs jours durant.

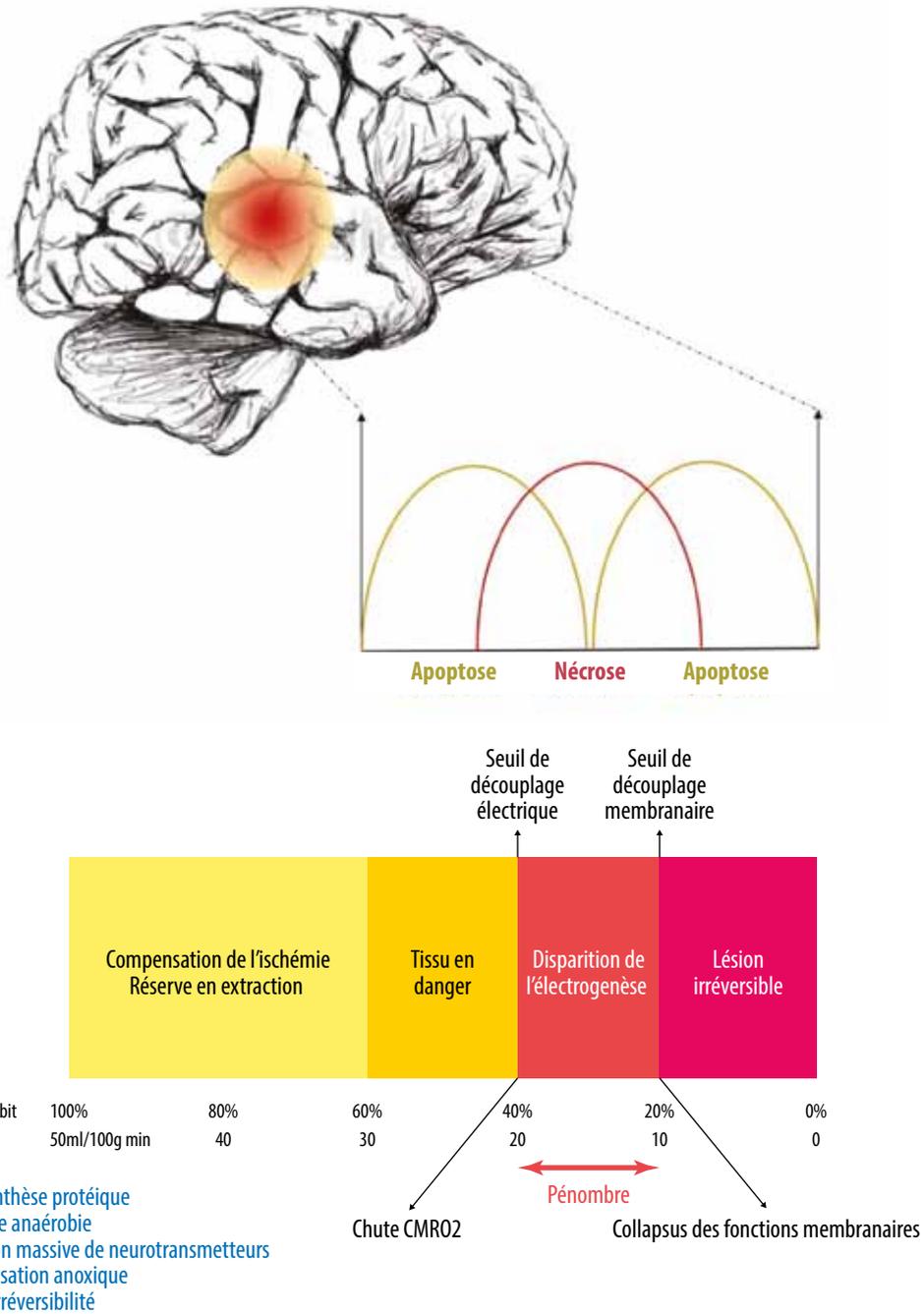
L'hyperthermie secondaire

Chez l'individu sain, la température cérébrale est approximativement 1,5°C supérieure à celle mesurée en intrarectal (12). Dans les premiers jours qui suivent tout incident ischémique, une hyperthermie se développe dans la zone de pénombre qui entoure la région cérébrale infarctée. Cette particularité a pu être démontré grâce à l'IRM spectroscopique qui se base sur la relation entre la température et la fréquence de résonance des protons de l'eau et de l'N-acétyl-aspartate. Cette technique permet la mesure de la température avec une précision de $\pm 0,3^\circ\text{C}$ (13, 14).

Il est admis que, dans les premiers stades de l'ischémie cérébrale, l'altération métabolique et la réponse inflammatoire qui se développent en périphérie de la zone infarctée sont probablement les responsables de l'hyperthermie observée dans cette région (15).

Différents mécanismes peuvent influencer l'importance des dommages occasionnés par l'hyperthermie.

Figure 1: Foyer nécrotique entouré par la zone de pénombre constituée de cellules en souffrance.



Des études sur des modèles animaux ont démontré une augmentation significative de la libération de glutamate responsable secondairement d'une dépolarisation excessive et néfaste pour les cellules périlésionnelles (16).

Par ailleurs, ces mêmes modèles animaux ont permis de démontrer la présence d'une inflammation locale entraînant un chimiotactisme, une infiltration et une activation de la microglie, des macrophages et des leucocytes dans la zone péri-infarctée (17). Cette augmentation de la cellularité et, par surcroît, du métabolisme diminue encore l'oxygène disponible et donc l'énergie nécessaire aux cellules en souffrance.

Enfin, signalons la présence d'altération métabolique induite par l'hyperthermie parmi lesquelles on trouve la présence d'un stress oxydatif (18), l'altération du cytosquelette (19), de certaines kinases et des molécules chaperonnes (20).

Prise en charge

La prise en charge d'un nouveau-né atteint d'une encéphalopathie doit s'effectuer dans un centre de soins intensifs néonataux. Rappelons d'ores et déjà que, outre la prise en charge des manifestations

neurologiques, le maintien de l'homéostasie physiologique reste primordial (21).

Actuellement, l'hypothermie induite est la seule thérapie reconnue comme bénéfique. Différentes études ont démontré une réduction d'environ 15% du taux de décès et de morbidité neurologique à 18 mois de vie (22), 2 ans (23) et 8 ans (24) après un traitement par hypothermie induite dans les cas d'encéphalopathie néonatale. Contrairement aux autres stratégies neuroprotectives avancées, l'hypothermie induite a l'avantage de contrer la cascade ischémique de manière multimodale si elle est initiée dans les 6 premières heures de vie.

Effets bénéfiques de l'hypothermie

Parmi tous ses effets bénéfiques, la réduction de l'activité métabolique associée à une réduction de la consommation d'oxygène et de glucose constitue l'avantage primordial de l'hypothermie. Il est estimé que chaque réduction de température d'1°C diminue l'activité métabolique de 6 à 10% (25).

Le blocage de la réponse inflammatoire est un autre mécanisme bénéfique. Les réponses cellulaires et humorales sont toutes deux inhibées notamment par la diminution de la synthèse et de la libération d'une variété de médiateurs inflammatoires (26).

D'autre part, l'hypothermie diminue les altérations de la barrière hémato-encéphalique et préserve l'autorégulation hémodynamique cérébrale (27).

L'hypothermie prévient la formation de l'œdème cérébral ainsi que l'hypertension intracrânienne secondaire.

Enfin, l'hypothermie est responsable de l'inhibition de la production de radicaux libres (28), de l'inhibition de la neurotoxicité glutamatergique susmentionnée (29), de l'inhibition de l'activation de la voie des caspases et des gènes pro-apoptotiques ainsi que de la prévention des dysfonctions mitochondriales (30).

Procédure

Température optimale

Une étude comparant les effets d'un refroidissement à 36, 35, 34, 33 et 32°C pendant 4h, initié 90 minutes après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez le rat, a démontré de meilleurs résultats chez les spécimens refroidis à 34°C, suggérant que cette température est optimale dans l'hypothermie induite à visée thérapeutique (31). Par ailleurs, en dessous de cette température, les différents effets secondaires à l'hypothermie ont tendance à se manifester plus fréquemment (32).

Durée du refroidissement

Dans la littérature, il est admis que l'ischémie cérébrale induit ses effets délétères à travers différents processus opérationnels des heures, voire des jours après l'occlusion vasculaire. De telles observations suggèrent ainsi qu'une hypothermie aura un effet plus efficace si elle est prolongée.

Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus établi quant à la durée adéquate de l'hypothermie, celle-ci dépendant notamment de la sévérité de l'ischémie et de l'occurrence d'une reperfusion. En théorie, une durée plus longue devrait être plus efficace, mais aussi moins bien tolérée et plus endommageante.

Fenêtre thérapeutique

Le bénéfice attendu est plus important lorsque le traitement est initié tôt (< 6h) (33).

Méthodes d'induction de l'hypothermie

Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour induire une hypothermie modérée sont les techniques de refroidissement de surface ou intraveineux. Le refroidissement de surface est facile à utiliser et ne requiert aucune instrumentation complexe. Les principales limitations de cette procédure sont la pauvre tolérance des patients et la faible rapidité d'induction d'une hypothermie efficace.

Le refroidissement endovasculaire est plus rapide et plus confortable, mais impose un remplissage conséquent.

D'autres procédures ont été à l'essai, mais n'ont toujours pas percé l'étape expérimentale. Citons le ballon placé au niveau des narines et perfusé avec du liquide salin réfrigéré, l'administration d'un aérosol composé d'éléments perfluorochimiques, l'injection intrapéritonéale de neurotensine ou encore l'injection de 3-iodothyronine.

Par ailleurs, pour améliorer l'inconfort lié à l'hypothermie induite, diverses approches pharmacologiques visant à prévenir et/ou à traiter le frissonnement et la vasoconstriction ont été développées (34). Ces stratégies consistent en l'administration de mépéridine (péthidine), de magnésium, de clonidine ou encore de dexétomidine. Bien qu'aucune méthode optimale de réchauffement ne soit pour l'instant instaurée, les études animales suggèrent qu'un réchauffement progressif est préférable (35).

Effets secondaires de l'hypothermie

La survenue des effets secondaires est en rapport direct avec la profondeur et la durée de l'hypothermie et avec la vitesse de la période de réchauffement. Fondée sur des expériences cumulatives, l'hypothermie contrôlée au-dessus de 33°C est recommandée pour éviter les effets secondaires délétères associés aux températures plus basses. Parmi ceux-ci, la pneumonie est retrouvée dans 33%-78% des cas, suivie de la thrombocytopénie, de l'arythmie cardiaque avec allongement des intervalles PR et QT et des bradycardies sinusales, de l'hypotension artérielle sévère (< 50mmHg), des troubles ioniques, de la pancréatite et des troubles sévères de l'hémostase (36). Les données récentes concernant ces effets secondaires sont rassurantes (37).

Pistes thérapeutiques adjuvantes

L'introduction de l'hypothermie induite dans la prise en charge de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né a largement contribué à la réduction du taux de mortalité et de morbidité. Cependant, cette thérapie est loin de fournir une protection complète contre les complications neurologiques. Le développement de thérapies adjuvantes est nécessaire pour pallier ce déficit et améliorer le taux de survie sans handicap de ces patients.

A cet effet, diverses pistes pharmacologiques sont actuellement à l'étude. Parmi celles-ci, citons l'érythropoïétine, la mélatonine et les statines. L'association de l'hypothermie induite avec un de ces agents pharmacologiques pourrait améliorer les résultats actuellement obtenus. Quelques-unes de ces molécules sont prometteuses, mais de plus amples études cliniques sont cependant nécessaires pour déterminer la place de ces drogues potentiellement neuroprotectrices dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né (38).

Par ailleurs, la prise en charge à long terme de ces nouveau-nés requiert une approche et un suivi particuliers. Un monitoring cérébral récurrent par EEG, la prévention des infections, des soins développementaux et un support familial appropriés sont nécessaires afin d'éviter tout traumatisme cérébral supplémentaire et d'optimiser le statut neurodéveloppemental du patient lors de sa sortie de l'hôpital (39).

Conclusion

Dans les minutes qui suivent l'installation d'un accident vasculaire ischémique, s'initie une cascade d'évènements moléculaires et cellulaires responsable d'une destruction parenchymateuse secondaire. L'hypothermie induite agit de manière plurifactorielle et inhibe la plupart de ces processus. De ce fait, elle représente une thérapie neuroprotective adéquate.

Cependant, malgré les preuves indéniables de ses effets bénéfiques, différentes questions persistent.

Chez les enfants chez qui une encéphalopathie anoxo-ischémique a été mise en évidence, le décours précis de la lésion, la nature et la sévérité des dommages occasionnés sont rarement certains. La maturité de

l'enfant, le statut nutritionnel et hormonal, l'inflammation ainsi que la présence d'anomalies développementales peuvent altérer la réponse aiguë à la lésion.

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les applications optimales de l'hypothermie dans les différentes conditions cliniques.

D'autres caractéristiques telles que l'âge, la race, l'ethnie, le sexe, le score d'Apgar, la médication maternelle, les facteurs affectant la réponse à l'hypothermie, le rôle de l'infection, l'étiologie de la lésion (événement sentinelle, détresse fœtale, lésion pré- ou postnatale) et les facteurs obstétricaux (l'histoire maternelle, la race, l'ethnie, l'âge, la déficience en folates ou en vitamine D) sont autant de variables qui méritent d'être analysées.

Dans l'attente des réponses d'investigations ultérieures, un protocole de prise en charge est proposé ici.

Pour finir, rappelons que la température adéquate, les pratiques de sédation et les médicaments adjuvants restent encore à définir afin d'évoluer vers une prise en charge optimale des enfants atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique.

Références

1. O'Shea TM Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):135-45.
2. Shankaran S, Kottamasu SR, Kuhns L. Brain sonography, computed tomography and single-photon emission computed tomography in term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993;20:379.
3. Lupton BA, Hill A, Roland EH, et al. Brain swelling in the asphyxiated term newborn: pathogenesis and outcome. *Pediatrics* 1988;82:139.
4. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40:181.
5. Tichauer KM, Wong DY, Hadway JA, et al. Assessing the severity of perinatal hypoxia-ischemia in piglets using near-infrared spectroscopy to measure the cerebral metabolic rate of oxygen. *Pediatr Res* 2009;65(3):301-6.
6. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3,5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:473.
7. Van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007;166:654.
8. Shah PS, Beyene J, To T, et al. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:729.
9. Kwon JM, et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011;26(3):322-8.
10. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on aEEG in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:e131-9.
11. Service Universitaire de Néonatalogie de la Citadelle de Liège, Encéphalopathie hypoxo-ischémique: hypothermie contrôlée 2010;1-19.
12. Covaciu L, Rubertsson S, Ortiz-Nieto F, et al. Human brain MR spectroscopy thermometry using metabolite aqueous-solution calibrations. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:807-14.
13. Marshall I, Karaszewski B, Wardlaw JM, et al. Measurement of regional brain temperature using proton spectroscopic imaging: validation and application to acute ischemic stroke. *Magn Reson Imaging* 2006;24:699-706.
14. Campos F, Blanco M, Barral D, et al. Influence of temperature on ischemic brain: basic and clinical principles. *Neurochemistry International* 2012.
15. Campos F, Blanco M, Barral D, et al. Influence of temperature on ischemic brain: basic and clinical principles. *Neurochemistry International* 2012.
16. Takagi K, Ginsberg MD, Globus MY, et al. Effect of hyperthermia on glutamate release in ischemic penumbra after middle cerebral artery occlusion in rats. *Am J Physiol* 1994;267:1770-6.
17. Rodriguez-Yanez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol* 2008;21:353-7.
18. Chang CK, Chang CP, Liu SY, Lin MT. Oxidative stress and ischemic injuries in heat stroke. *Prog Brain Res* 2007;162:525-46.
19. Morimoto T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Zhao W. Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1997;746:43-51.
20. Kobayashi MS, Asai S, Ishikawa K, et al. Global profiling of influence of intra-ischemic brain temperature on gene expression in rat brain. *Brain Res Rev* 2008;58(1):171-91.
21. Yager JY, Armstrong EA, Black AM. Treatment of the term newborn with brain injury: simplicity as the mother of invention. *Pediatr Neurol* 2009;40:237.
22. Edward AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
23. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:692.
24. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Gunn AJ. Functional outcome at 7-8 y of survivors of Coolcap trial is highly associated with 18 m neurodevelopmental assessment. *Pediatr Acad Soc* 2011;4750:10.
25. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:513-30.
26. Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkappaB). *Neurochem Int* 2006;49:164-9.
27. Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke* 1996;27:913-8.
28. Novack TA, Dillon MC, Jackson WT. Neurochemical mechanisms in brain injury and treatment: a review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:685-706.
29. Friedman LK, Ginsberg MD, Belayev L, et al. Intraischemic but not postischemic hypothermia prevents non-selective hippocampal downregulation of AMPA and NMDA receptor gene expression after global ischemia. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;86:34-47.
30. Li H, Wang D. Mild hypothermia improves ischemic brain function via attenuating neuronal apoptosis. *Brain Res* 2011;1368:59-64.
31. Kollmar R, Blank T, Han JL, Georgiadis D, Schwab S. Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short- and long-term outcome. *Stroke* 2007;38:1585-9.
32. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-20.
33. Hacke W, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis Hypothermia in acute ischemic stroke. *Lancet* 2004;363:768-74.
34. Sessler DI. Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke* 2009;40:614-21.
35. Eschel G, et al. Comparison of fast versus slow rewarming following acute moderate hypothermia in rats. *Pazdiatr Anaesth* 2002;12:235-42.
36. Jaramillo A, Illanes S, Diaz V. Is hypothermia useful in malignant ischemic stroke? Current status and future perspectives. *J Neurol Sci* 2008;266:1-8.
37. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122:e791-8.
38. Buonocore G, Turrigi S, Kramer BW, Balduini W, Perrone S. New Pharmacological Approaches in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Pharm Des* 2012.
39. Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, Ferriero DM. A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat Rev Neurol* 2011;7(9):485-94.