

Therapeutische Hypothermie bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie

# Neuroprotektion nach perinataler Asphyxie

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) ist eine Folge der perinatalen Asphyxie und kommt in industrialisierten Ländern mit einer Häufigkeit von 2–3 pro 1000 Lebendgeborenen vor [1]. In Entwicklungsländern ist diese Inzidenz um ein vielfaches höher, bis zu 15 pro 1000 Lebendgeborenen [2]. Weltweit sind etwa 23% aller neonatalen Todesfälle Folge einer Asphyxie [2]. Genaue Daten zur Inzidenz der HIE in der Schweiz fehlen bislang.

**+** L'encéphalopathie hypoxique-ischémique est une conséquence de l'asphyxie périnatale et survient dans les pays industrialisés avec une incidence de 2–3 pour 1000 naissances vivantes [1]. Dans les pays en développement, l'incidence est beaucoup plus élevée, à 15 pour 1000 naissances vivantes. [2] Dans le monde, environ 23% de tous les décès néonataux sont une conséquence d'une asphyxie [2]. Des données précises sur l'incidence de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique en Suisse ne sont pas encore établies.

Die neurologische Langzeit-Morbidität ist abhängig vom Schweregrad der HIE. Sarnat und Sarnat beschrieben 1976 drei akute Stadien der Enzephalopathie, entsprechend einem leichten, mittelschweren und schweren neurologischen Insult [3]. Stadium I ist gekennzeichnet durch neurologische Übererregbarkeit, spärliche Schleimproduktion und Mydriase. Epileptische Anfälle treten nicht auf. Dieses Stadium dauert oft nur 24 Stunden und die Prognose ist



Dr. med. Cornelia Hagmann, PhD  
Zürich



Prof. Dr. med. Thomas M. Berger  
Luzern

gut. Stadium II ist charakterisiert durch Lethargie, Muskelhypotonie, reichliche Schleimproduktion, Miosis und Krampfanfälle. Etwa 50% der Neugeborenen mit HIE Stadium II werden neurologische Folgeschäden haben. Entgegen früherer Annahmen können kognitive Defizite auch ohne begleitende motorische Störungen auftreten [4]. Am schwersten betroffen sind Neugeborene mit einer HIE Stadium III. Diese Patienten sind komatös, leiden an einer Dysregulation des Atemzentrums und einem Verlust der Reflexe, haben aber selten Krampfanfälle. Das EEG ist isoelektrisch und die Prognose dieser Patienten ist sehr schlecht. Bei Neugeborenen mit HIE Stadium III wird daher oft ein Abbruch der intensivmedizinischen Massnahmen diskutiert.

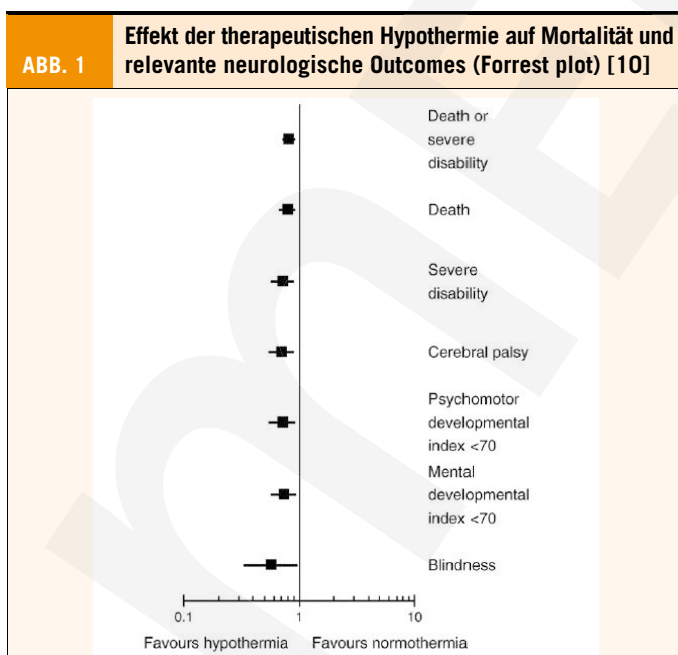
## Suche nach neuroprotektiven Interventionen

Während Jahrzehnten war die Behandlung von Neugeborenen mit HIE rein supportiver Natur und die Prognose blieb trotz technologischer Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin praktisch unverändert. Erst ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der HIE ermöglichte die Entwicklung gezielter therapeutischer Interventionen.

Es wurde nachgewiesen, dass die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren, die Bildung von freien Sauerstoffradikalen und die Erhöhung von intrazellulärem Kalzium entscheidend sind für den Übergang von der primary energy failure in die secondary energy failure und damit für das Ausmass der neurologischen Schädigung. Initial blieben Interventionen (z.B. NMDA-Rezeptorblocker, Xanthinoxidase-Hemmer, Kalziumantagonisten, etc.), die in Tierexperimenten vielversprechend waren, in klinischen Studien bei Neugeborenen aber ohne überzeugenden Erfolg.

## Der Durchbruch: die therapeutische Hypothermie

Erst in den letzten Jahren konnte überzeugend gezeigt werden, dass eine therapeutische Hypothermie (TH) das Ausmass hypoxisch-ischämischer Hirnläsionen reduzieren kann. Mehrere prospektive randomisierte Studien bei Neugeborenen mit mittelschwerer bis schwerer HIE haben bewiesen, dass eine TH während 72 Stun-



den neuroprotektiv und sicher ist (Abb.1). In diesen Studien kamen entweder eine selektive Kühlung des Kopfes (selective head cooling) oder eine systemische Kühlung (whole body hypothermia) zur Anwendung (Tab. 1).

Eine Metaanalyse der publizierten Hypothermiestudien zeigte, dass eine TH die Überlebenschance nach HIE signifikant verbessert mit einer NNT von 9 (95% CI 5–25) und gleichzeitig mit einer erhöhten Chance für ein intaktes Überleben (keine CP, normale mentale Entwicklung, normales Sehen und Hören) assoziiert ist (Tab. 2) [5]. Diese Studien zeigten aber auch, dass die Neuroprotektion durch TH bei Neugeborenen mit mittelschwerer Enzephalopathie (Sarnat Stadium II) am ausgeprägtesten ist [5]. Eine signifikante Neuroprotektion auch bei schwerer HIE (Sarnat Stadium III) wurde nur in einer der Studien nachgewiesen [6].

Um die beste Neuroprotektion zu erreichen, sollte so rasch wie möglich nach Geburt gekühlt werden (innerhalb der ersten 6 Stunden nach Geburt), und die Kühlung sollte während 72 Stunden aufrecht erhalten werden. Zusätzlich ist die Neuroprotektion abhängig von der Tiefe der Hypothermie, mit maximalem Schutz bei einer Temperatur von 33 bis 34°C. Die einzigen nennenswerten Komplikationen der TH beim Neugeborenen sind transiente Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck, welche jedoch selten therapeutische Konsequenzen haben. Aufgrund dieser Daten ist die TH weltweit zur Standardtherapie bei HIE des Neugeborenen geworden. In der Schweiz wurde diese Therapie an den ersten Zentren im Jahre 2005 eingeführt. Heute bieten alle neun Level III Neonatologiezentren diese Therapie an.

Der genaue neuroprotektive Mechanismus der TH ist nicht bekannt. Es konnte aber gezeigt werden, dass sie die Ausschüttung von Exzitotoxinen und die Bildung von freien Radikalen vermindert, die Apoptose hemmt, vor Krämpfen schützt, und v.a. den Hirnmetabolismus um 5–7% pro 1°C Hypothermie herabsetzt [7].

### Praktische Aspekte der therapeutischen Hypothermie

Bei der TH werden drei Phasen unterschieden: (i) Ansteuern der Zieltemperatur, (ii) Erhaltung der Hypothermie während 72h und (iii) Wiedererwärmung zur Normothermie über 8 Stunden (d.h. kontrollierter Temperaturanstieg um 0.2–0.5°C pro Stunde). Die ideale Kühlungsmethode sollte folgende Anforderungen erfüllen: die Zieltemperatur sollte so schnell wie möglich erreicht werden können (innerhalb von 30 Minuten), die Körpertemperatur sollte während 72 Stunden ohne grosse Temperaturschwankungen im Zielbereich gehalten werden können, und eine langsame Erwärmung sollte möglich sein.

Aktive Kühlung wird von passiver Kühlung unterschieden, und selektive von systemischer Kühlung. Passive Kühlung beinhaltet, dass jede zusätzliche Wärmequelle wie z.B. Inkubatorheizung oder Overheadheizung ausgeschaltet wird. Aktive Kühlung bedeutet,

Übliche Vorstufen und molekulargenetische Eigenschaften der Typ I und Typ II Ovarialkarzinome								
TAB. 1	Erstautor (Name der Studie)	Jahr	Art der Kühlung	N, total	N, gekühlt	Dauer der Kühlung (Stunden)	Zieltemperatur (°C)	Follow-up Periode
	Gunn	1998	Selektiv	22	12	72	36.0	Spitalaustritt
	Shankaran	2002	Systemisch	19	9	72	34.5	Spitalaustritt
	Akisu	2003	Selektiv	21	11	72	36.5	4-10 Tage
	Eicher	2005	Systemisch	65	17	48	33	12 Monate
	Gluckman (CoolCap trial)	2005	Selektiv	234	116	72	34-35	18 Monate
	Shankaran (NICHD trial)	2005	Systemisch	239	102	72	33.5	18 Monate
	Bhat	2006	Systemisch	35	20	72	33.5	18 Monate
	Lin	2006	Selektiv	58	30	72	34-35	Spitalaustritt
	Robertson	2008	Systemisch	36	21	72	33-34	7-10 Tage
	Azzopardi (TOBY trial)	2009	Systemisch	325	163	72	33-34	17 Tage
	Simbruner (neo.nEURO. network trial)	2010	Systemisch	111	53	72	33-34	18 Monate
	Zhou	2010	Selektiv	194	100	72	34-35	18 Monate

dass eine manuell steuerbare, semi-automatische oder servo-kontrollierte Kühlungsmethode verwendet wird. Dabei wird entweder eine Matratze oder ein wrap verwendet, welche durch zirkulierendes Wasser gekühlt oder erwärmt werden können. Servo-kontrollierte Methoden zeigen eine bessere Kontrolle der Körpertemperatur als semi-automatische Methoden [8]. Für die selektive Kopfkühlung wird eine cooling cap verwendet [9]; diese Methode der Kühlung ist sehr aufwendig und geht mit einer milderer systemischen Kühlung einher.

In jeder Phase der Kühlung soll die Körperkerntemperatur kontinuierlich überwacht werden (rektale Temperatursonde, Blasen-katheter mit Temperatursonde), um sowohl eine überschüssige Kühlung als auch eine überschüssige Erwärmung zu vermeiden.

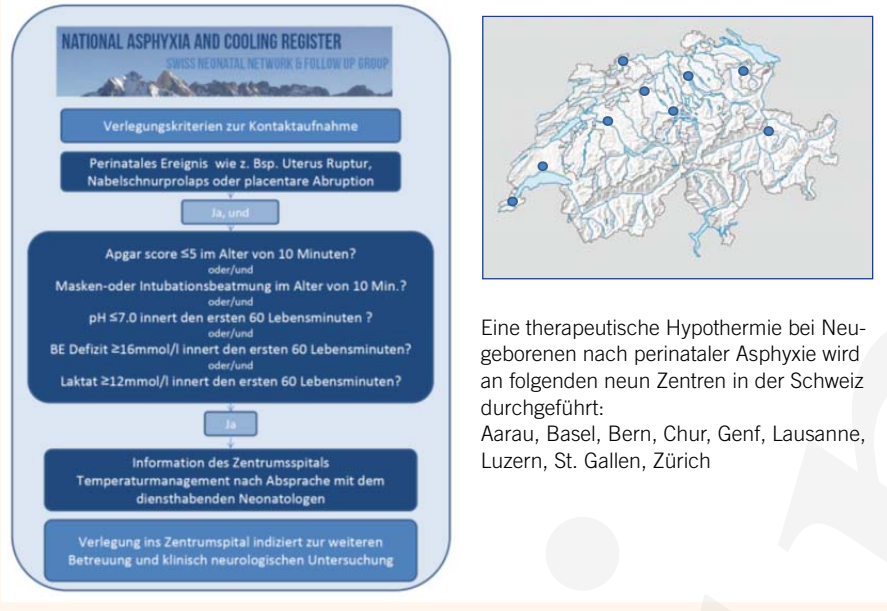
### National Asphyxia and Cooling Register

Obwohl die TH zweifellos neuroprotektiv ist, sind die Langzeiteffekte dieser Therapieform noch nicht bekannt. Die publizierten Resultate basieren auf einem Outcome im Alter von 18 Monaten. In

TAB. 2 Number needed to treat	
Effekt der therapeutischen Hypothermie auf Mortalität und relevante neurologische Outcomes (schwere Behinderung: mental developmental index (MDI) < 70 und/oder gross motor function classification system level (GMFCS) 3–5 und/oder bilaterale kortikale Blindheit) [5].	
	<b>Number needed to treat (NNT) (95% CI)</b>
Mortalität	14 (8-47)
Tod oder schwere Behinderung	9 (5-25)
Überleben mit normalem Outcome	8 (5 bis 17)

**ABB. 2 Verlegungskriterien**

Verlegungskriterien für Neugeborene nach perinataler Asphyxie zur Evaluation für eine allfällige therapeutische Hypothermie in einem der neun Level III Neonatologiezentren der Schweiz (Quelle: National Asphyxia and Cooling Register).



Eine therapeutische Hypothermie bei Neugeborenen nach perinataler Asphyxie wird an folgenden neun Zentren in der Schweiz durchgeführt:  
Aarau, Basel, Bern, Chur, Genf, Lausanne, Luzern, St. Gallen, Zürich

der Schweiz sollen daher alle Kinder nach einem standardisierten Protokoll gekühlt und monitorisiert und in einem nationalen Register erfasst werden. Dadurch wird eine Qualitätssicherung ermöglicht und allfällige adverse events sowie Langzeitverläufe können prospektiv erfasst werden. Im Frühjahr 2011 wurde in der Schweiz zu diesem Zweck ein nationales Register eingeführt (National Asphyxia and Cooling Register). Dieses Register wird es zudem ermöglichen, eine genaue Inzidenz der HIE bei Neugeborenen in der Schweiz zu eruieren und neuroprotektive Interventionsstudien zu koordinieren.

In diesem Register werden alle reifen Neugeborenen mit HIE Stadium II oder III, unabhängig davon, ob sie einer TH zugeführt werden oder nicht, erfasst. Die neun neonatologischen Level III Zentren (Abb. 2), an denen diese Therapie angeboten wird, haben sich auf ein einheitliches Hypothermieprotokoll geeinigt ([www.neonet.unibe.ch/forms\\_full\\_asp.html](http://www.neonet.unibe.ch/forms_full_asp.html)). Das Register stellt zudem einheitliche Elterninformationsblätter und Datenerfassungsblätter zur Verfügung. Termingeborene und reifere Frühgeborene mit einem Gestationsalter von mindestens 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, welche weniger als 6 Stunden alt sind und welche gewisse Behandlungskriterien erfüllen (siehe unten), sollten für eine Hypothermiebehandlung in Betracht gezogen werden.

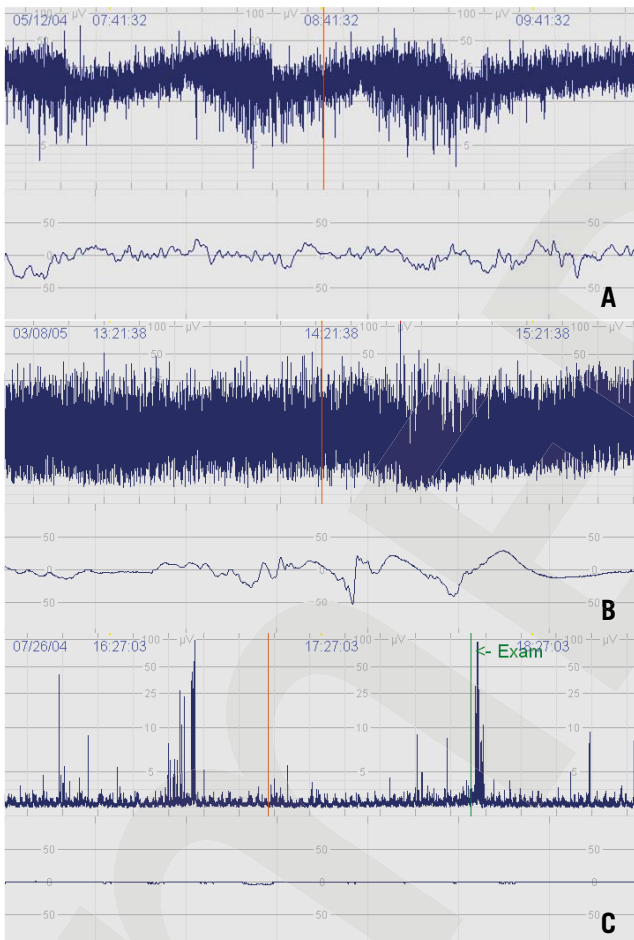
**A** Neugeborene mit einem Gestationsalter  $\geq 36$  SSW, welche mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Apgar Score  $\leq 5$  im Alter von (5) oder 10 Minuten
  - Reanimationsmassnahmen im Alter von 10 Minuten: Intubation oder Maskenbeatmung (Zeichen einer sekundären Apnoe)
  - Azidose (pH  $< 7.00$ ) innert 60 Minuten nach Geburt
  - Basendefizit  $\geq 16$  mmol/l innert 60 Minuten nach der Geburt
  - Laktat  $\geq 12$  mmol/l innert 60 Minuten nach der Geburt
- Die biochemischen Marker (c-d) können im Nabelschnurblut oder in kapillären oder arteriellen Blutproben bestimmt werden.

**B** Krampfanfälle oder moderate/schwere HIE definiert als Sarnat Stadium II und III) oder Thompson Score  $\geq 7$

Neugeborene, welche diese Kriterien erfüllen, sollten zur Hypothermiebehandlung in das zuständige tertiäre Neonatologiezentrum verlegt werden. Sobald die Indikation zur TH gestellt worden ist, soll mit einer passiven Kühlung begonnen werden (d.h. noch vor der Verlegung ins Zentrum).

Während der TH soll die elektrische Aktivität des Gehirns kontinuierlich monitorisiert werden. Bei Neugeborenen erfolgt dies am besten mittels eines amplituden integrierten Elektroenzephalogramms (aEEG). Das aEEG erlaubt Rückschlüsse auf den Schweregrad der HIE (Abb. 3) und die Prognose. Zudem erleichtert das



**Abb. 3: Amplituden-integriertes EEG: A) Normales aEEG mit normalem EEG, B) abnormales aEEG und EEG bei diskontinuierlicher Hintergrundaktivität, und C) schwer pathologisches aEEG und EEG mit burst suppression, resp. inactive flat trace.**

aEEG das Erkennen von länger anhaltenden Krampfanfällen. Das nationale Hypothermieprotokoll schlägt daher eine kontinuierliche Monitorisierung mittels aEEG vor. Zusätzlich werden regelmässige Schädelsonographiekontrollen, sowie neurologische Untersuchungen und ein formales EEG empfohlen. Im Alter von 5–14 Tage sollte ein MRI durchgeführt werden, um das Ausmass und die exakte Lokalisation der Hirnläsionen zu dokumentieren (Abb. 4). Eine Registerkoordinatorin wird in regelmässigen Abständen Dateneingabe und deren Vollständigkeit prüfen sowie das Follow-up für Registerpatienten koordinieren helfen.

**Abkürzungen:**

aEEG: amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm

HIE: Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

TH: therapeutische Hypothermie

**Dr. med. Cornelia Hagmann, PhD**

Klinik der Neonatologie

UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich

cornelia.hagmann@usz.ch

**Prof. Dr. med. Thomas M. Berger**

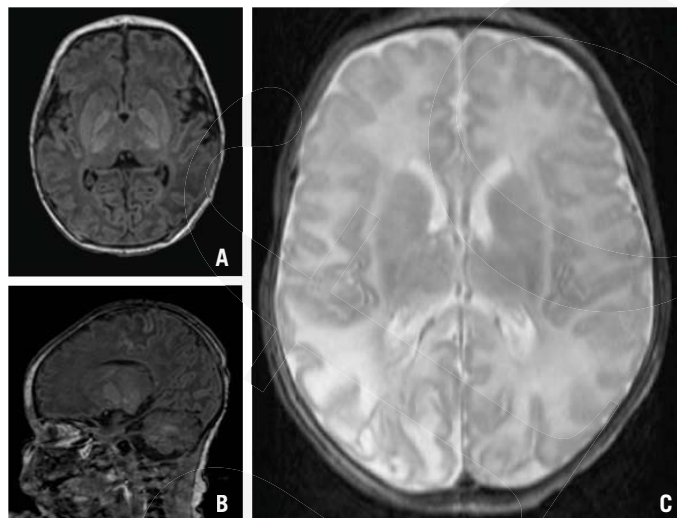
Neonatologische und pädiatrische Intensivstation

Kinderspital Luzern, Spitalstrasse, 6000 Luzern

thomas.berger@luks.ch

**Literatur:**

1. Evans K, Rigby AS, Hamilton P, Titchiner N, Hall DM. The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2001 Mar;21(2):114-20.
2. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bulletin of the World Health Organization*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Jun;83(6):409-17.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696-705.
4. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. [Review]. 2006 Nov;91(6):F454-9.
5. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, 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.
6. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.n EnTP. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2010 Oct;126(4):e771-8.
7. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 May;37(5):667-70.
8. Strohm B, Azzopardi D, Group UTCRS. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep;95(5):F373-5.
9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2005 Feb 19-25;365(9460):663-70.
10. Roka A, Azzopardi D: Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Earl Hum Dev* 2010; 86:361-367



**Abb. 4: Typische Verletzungsmuster nach peripartaler Asphyxie. Patient 1: erhöhte Signalintensität in den Basalganglien und den ventrolateralen Thalami, vereinbar mit selektiver neuronaler Nekrose (axiale (A) und sagittale (B) T1-gewichtete MRI Untersuchung); Patient 2 (C): erhöhte Signalintensität in der weissen Substanz posterior rechts mit abnormalem Cortex, vereinbar mit einer watershed infarction (axiale T2-gewichtete MRI Untersuchung)**

**Take-Home Message**

- ◆ In industrialisierten Ländern beträgt die Inzidenz der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) 2–3 pro 1000 Lebendgeborenen; weltweit ist die perinatale Asphyxie verantwortlich für 23% aller neonatalen Todesfälle
- ◆ Mehrere prospektive randomisierte Studien haben den neuroprotektiven Effekt einer therapeutischen Hypothermie (TH) nach perinataler Asphyxie mit HIE belegt mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität (NNT 14) und einer Verbesserung der neurologischen Langzeitresultate
- ◆ Bei der TH soll innerhalb der ersten 6 Lebensstunden rasch auf eine Körperkerntemperatur von 33–34°C gekühlt werden; die kontrollierte Wiedererwärmung erfolgt nach 72 Stunden (maximal 0,5°C/Stunde)
- ◆ In der Schweiz wurde 2011 ein National Asphyxia and Hypothermia Register eingerichtet, um die Qualität der TH bei Neugeborenen mit HIE zu sichern und Langzeitresultate prospektiv zu erfassen

**Messages à retenir**

- ◆ Dans les pays industrialisés l'incidence de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) est de 2–3 pour 1000 naissances vivantes, l'asphyxie périnatale est responsable de 23% de tous les décès néonataux dans le monde entier
- ◆ Plusieurs études prospectives randomisées ont démontré l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie thérapeutique (HT) après une asphyxie périnatale avec EHI avec une réduction significative de la mortalité (NNT 14) et une amélioration des résultats neurologiques à long terme
- ◆ Avec la HT il est nécessaire de rapidement refroidir à une température corporelle de 33-34°C pendant les 6 premières heures de la vie. Le réchauffement contrôlé se produit après 72 heures (maximum 0.5°C/heure)
- ◆ En Suisse, 2011, un national asphyxia and Hypothermia Register a été créé pour assurer la qualité de la TH chez les nouveau-nés avec EHI et pour enregistrer les résultats à long terme de façon prospective