

HYPOTHERMIEBEHANDLUNG NEUGEBORENER

1. Hintergrund

Eine schwere perinatale Asphyxie kann zu einer Hypoxisch-Ischämischen-Enzephalopathie (HIE) führen. Eine frühzeitig (weniger als 6h nach dem Ereignis) einsetzende Kühlung kann die postasphyktische Schädigung des Gehirns durch einen sekundären Energiemangel verhindern¹⁻³.

Während die bisherigen Studien die Effektivität bei einem umschriebenen Patientenkollektiv bewiesen haben, sind noch viele Fragen zur Kühlung offen (Gestationsalter bei Einschluss, Zeitpunkt & Dauer der Therapie, Begleittherapie etc.). Die vorliegende Empfehlung regelt das Vorgehen in unserer Abteilung, dabei sind nicht alle Maßnahmen „evidence based“, sondern stellen einen Kompromiss dar, welcher ein einheitliches Vorgehen ermöglicht. Anpassungen sind nach einer gewissen Zeit möglich.

2. Indikation zur Hypothermiebehandlung

Jedes Neugeborene mit einer Asphyxie (Kriterien siehe Abbildung rechts) muss neurologisch untersucht werden! Das Ergebnis ist zu dokumentieren (s. Anhang).

Entsprechend der aktuellen Datenlage und den ILCOR-Empfehlungen wird eine Hypothermiebehandlung bei Neugeborenen erwogen, die > 36+0 SSW, jünger als 6 Stunden sind und keine schwere intrakraniellen Blutungen haben. Haben diese Kinder sowohl einen Hinweis für eine „Asphyxie“ UND ein „Enzephalopathie“ wird die Hypothermie begonnen⁴.

Die Eltern müssen keine besondere Einverständniserklärung unterschreiben, sie erhalten ein spezielles Aufklärungsblatt zur Hypothermiebehandlung⁵.

3. Kühlung

Es wird eine selektive Kopfkühlung mittels CoolCap angestrebt. Dabei sollte die Körperkerntemperatur zwischen 34 und 35°C liegen. Die Regulation der Kopf-temperatur und der Aufwärmprozess erfolgen mittels Servokontrolle des Gerätes⁶.

Sollte das CoolCap-Gerät nicht verfügbar sein, kann eine Ganzkörperkühlung erfolgen, dabei sollte die Körperkerntemperatur zwischen 33 und 34°C liegen⁷.

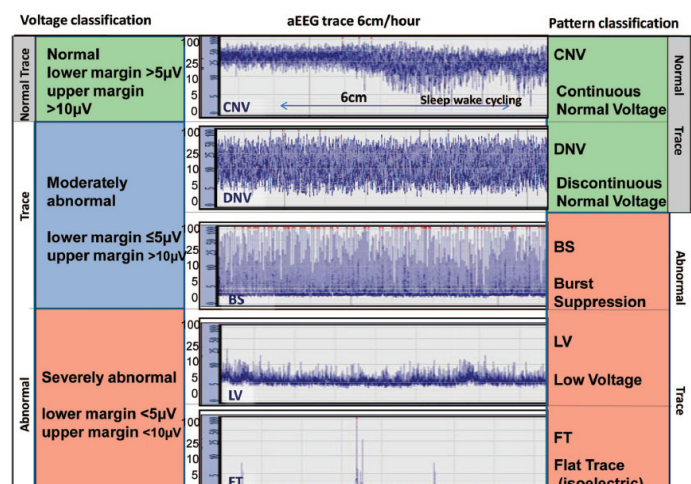
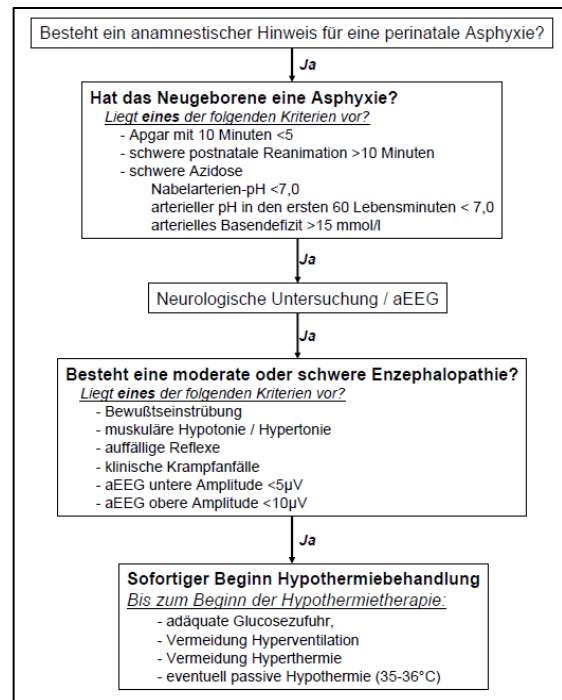
Die Dauer der Kühlung beträgt 72 Stunden, ein früherer Abbruch sollte erwogen werden bei schwerster pulmonaler Hypertension (mit Oxygenierungsproblemen), schwerer intrakranieller Blutung, infauster Prognose, sonstigen schwersten Nebenwirkungen.

4. Diagnostik

4.1 aEEG

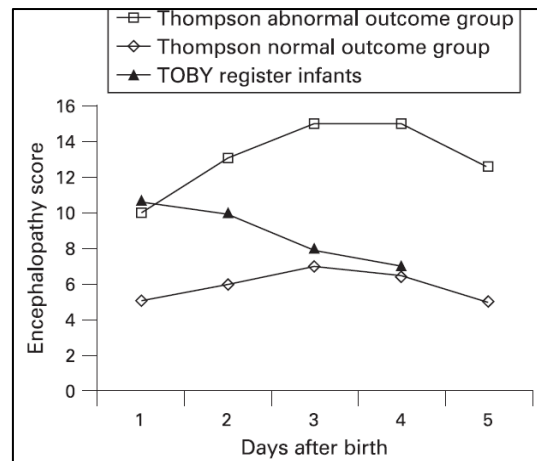
Das aEEG ist eine einfache und sehr zuverlässige Methode zur Abschätzung der Prognose. Es wird kontinuierlich abgeleitet und beurteilt (s. rechte Abbildung⁸).

Ein unauffälliges aEEG zu Beginn der Kühlung war nahezu immer mit einem sehr guten neurologischen Prognose assoziiert, bleibt das aEEG hingegen länger als 48 Stunden pathologisch, so ist die neurologische Prognose eher schlecht⁸.



4.2 Klinische Untersuchungen

Für die klinische Beurteilung des Zustandes wird der Thompson Score⁹ verwendet, welcher – im Gegensatz zum kategoriellen System des Sarnat-Score¹⁰ – eine graduelle Einschätzung der Schwere ermöglicht. Der Zustand ist entsprechend dem vorgegebenen Zeitraster zu erfassen (s. Anhang). Ein Score <8 ist mit einer sehr guten neurologischen Prognose assoziiert (s. rechte Abb.¹¹).



4.3 Sonographie

Vor Beginn der Kühlung erfolgt eine orientierende Schädelsonographie zum Ausschluss von Fehlbildungen bzw. schweren intrakraniellen Blutungen.

Mit Beendigung der Kühlung erfolgt eine zweite Schädelsonographie (möglichst durch OÄ Müller) zur Beurteilung der zerebralen Perfusion.

4.4 EEG

Als Ausgangsbefund für den weiteren Verlauf erfolgt bei allen Kindern ein EEG im Alter von 4-6 Tagen. In Abhängigkeit von dem Befund und sich ergebender Therapie werden die weiteren Untersuchungsintervalle festgelegt.

4.5 MRT

Das MRT ermöglicht weiterführende prognostische Aussagen zur Schwere der zerebralen Schädigung. Die besten Aussagen sind im Alter von 3-5 Tagen nach Schädigung möglich¹². Darum wird angestrebt nach der Kühlung (4.-5.Tag) ein MRT durchzuführen.

4.5 „Asphyxieparameter“

Die prädiktive Aussagekraft von „Asphyxieparameter“ ist sehr gering. Der einzige Parameter, der in klinischen Studien gut untersucht wurde, ist die Laktat/Kreatinin Ratio im Urin. Es sind daher keine spezifischen „Asphyxieparameter“ abzunehmen.

5. Therapie

5.1 Beatmung

Die Kinder können während der Kühlung bis nach der Durchführung des MRT intubiert bleiben. Die Beatmung muß der klinischen Situation entsprechend angepasst sein (SIMV, evtl. Tubus-CPAP). Damit der neurologische Status besser eingeschätzt werden kann (Thompson-Score), sollte eine Sedierung für die Beatmung möglichst vermieden werden.

5.2 Schmerzmedikation

Die Schmerztherapie wird mit einem Bolus Morphin (0,1-0,2 mg/KG) gestartet und dann als Dauerinfusion (Start mit 5 µg/KG&h) weitergeführt. Ziel ist eine ausreichende Analgesie (keine Sedierung). Die Dosis ist an den Bedarf anzupassen, wobei zu beachten ist, dass unter Kühlung der Abbau von Morphin reduziert und damit die Wirkung verlängert ist.

In klinischen Studien bestand bei nur 50% der Kinder ein Bedarf für Schmerzmedikamente. In unserer Abteilung wird zunächst sofort mit Morphin begonnen, damit sichergestellt ist, dass die behandelten Kinder keine Schmerzen haben und da ein gewisser neuroprotektiver Effekt für Morphin postuliert wird¹³.

5.3 Unterstützung der Diurese

Im Rahmen der Asphyxie kommt es häufig zu einer Schädigung der Niere. Während die Gabe von Furosemid zur Verbesserung der asphyxiegeschädigten Niere nicht durch Studien belegt ist, zeigt sich, dass die Bolusgabe von Theophyllin (8 mg/KG) die Urinausscheidung nach Asphyxie verbessert^{14,15}.

5.4 Monitoring

Die Körpertemperatur sollte möglichst konstant bei 34,5°C (bzw. 33,5 bei Ganzkörperkühlung) gehalten werden, Schwankungen der Temperatur sind zu vermeiden. Durch Hypoglycämie kann die zerebrale Schädigung verstärkt werden. Daher ist auf eine ausreichende Glucosezufuhr zu achten. Unter Hypothermie liegen die Herzfrequenzen häufig niedrig, daher werden die Grenzen auf 70 – 180 / min gestellt.

6. Validierung der Empfehlung

Nach 5 Patienten mit CoolCap werden die Praktikabilität und die Einhaltung der Empfehlung validiert. Die gekühlten Patienten werden in einem nationalen Register erfasst, so dass nationale Empfehlungen für die Hypothermiebehandlung rausgegeben werden können.

7. Literatur

1. Schulzke SM, Rao VS, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatrics* **2007**;7:30.
2. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2007**;161:951-958.
3. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow Mordt WO, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2007**;2:CD003311.
4. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards AD, et al. The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* **2008**;8:-17.
5. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* **2008**;78:7-12.
6. Gluckman PD, Azzopardi D, Ballard R, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* **2005**;365:663-670.
7. Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* **2005**;353:1574-1584.
8. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* **2010**;126:e131-e139.
9. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* **1997**;86:757-761.
10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* **1976**;33:696-705.
11. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2009**;94:F260-F264.
12. Li AM, Poskitt KJ, Sargent MA, et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* **2009**;65:85-89.
13. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: Effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res* **2005**;57:873-878.
14. Bhat MA, Shah A, Makhdoomi MS, et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* **2006**;149:180-184.
15. Jenik AG, Cernadas C, Gorenstein A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* **2000**;105:e45.

Auszufüllen für jedes Kind mit Asphyxie!

Hypothermiebehandlung bei Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie

Einschlusskriterien

Zutreffend

- Gestationsalter $\geq 36 + 0$ SSW & Geburtsgewicht > 1800 g
- Alter < 6 Stunden
- Keine schwere intrakranielle Blutung bzw. schwere Fehlbildung
- mindestens 1 Asphyxie & 1 Enzephalopathie Kriterium

➔ Sind alle 4 Einschlusskriterien zutreffend, sollte die Hypothermiebehandlung erfolgen

Kriterien für Asphyxie

Ja Nein

- Apgar mit 10 Minuten ≤ 5
- Schwere p.n. Reanimation > 10 Minuten
- Schwere Azidose:
 - Nabelarterien-pH $< 7,0$
 - Arterieller pH während der ersten 60 min $< 7,0$
 - Arterieller Basendefizit > 15 mmol/l

Kriterien für Enzephalopathie

- Bewusstseinstörung
- Muskuläre Hypotonie / Hypertonie
- Auffällige Reflexe
- Klinische Krampfanfälle
- aEEG untere Amplitude $< 5 \mu V$
- aEEG obere Amplitude $< 10 \mu V$

Hypothermiebehandlung

Sofortige Maßnahmen (nach Möglichkeit in folgender Reihenfolge)

1. Sonographie Schädel
2. Anlage aEEG
3. Morphingabe (Bolus $0,2$ mg/KG als Initialdosis)
4. Beginn der Kühlung
5. Anlage Nabelvenen- und -arterienkatheter
6. Legen Blasenkateter

Allgemeine Empfehlungen während der Kühlung

- Kontinuierliche Analgesie mit Morphin (Beginn $5 \mu g/kg \& h$, Steigerung nach Bedarf)
- Einmalige Gabe Theophyllin ($8 mg/KG$)
- Beatmung (Hyperventilation vermeiden, Stephanie-Temperatur auf $35^{\circ}C$ stellen)
- Herzfrequenzgrenzen $70 - 180/min$
- Hypo- bzw. Hyperglycämien vermeiden
- Temperaturschwankungen vermeiden [Rektale Temperatur: bei CoolCap $34,5^{\circ}C$ ($34,0- 35,0$), bei Ganzkörperkühlung $33,5^{\circ}C$ ($33,0-34,0$)]
- Kontinuierliche Erfassung des neurologischen Status (aEEG, Thompson-Score)
- Invasive arterielle Druckmessung sollte unbedingt angestrebt werden
- liegt ein schweres Kephalthämatom vor, eher Ganzkörperkühlung erwägen

Zeit	Aktuelle Zeit	Interventionen	Labordiagnostik			Neurologie		Bildgebung	Sonstiges
			Blut ⁽¹⁾	BGA ⁽²⁾ & BZ	Urin ⁽³⁾	Thompson	aEEG		
0		Beginn Kühlung ⁽⁴⁾	X	X	X	X	X	Schädelsonographie ⁽⁶⁾	Theophyllin 8 mg/KG
2				X					
4				X					
6		Nahrungsbeginn (5-10 g Milch)							
8		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
10									
12				X					
14									
16		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
18									
20				X					
22									
24		Kopfhautkontrolle	X	X		X	X	Echokardiographie	
32		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
40		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
48		Kopfhautkontrolle	X	X		X	X		
56		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
64		Kopfhautkontrolle		X		X	X		
68									
72		Ende Kühlung	X	X		X	X	Schädelsonographie ⁽⁶⁾	
78								Schädelsonographie ⁽⁶⁾	
4. Tag						X	(X) ⁽⁷⁾	MRT	
5. Tag						X	(X) ⁽⁷⁾		

⁽¹⁾ E'lyte, Mg, ASAT, Krea, Gerinnung, CrP, kl. BB; ⁽²⁾ BGA wird nicht temperaturkorrigiert; ⁽³⁾ Laktat, Kreatinin; ⁽⁴⁾ Rektale Temperatur 34,5 + 0,5°C (falls Ganzkörperkühlung, d.h. NICHT Cool-Cap: 33,5°C ±0,5°C); ⁽⁶⁾ s. Sono-Schema; ⁽⁷⁾ falls noch pathologisch;

	Tag	1				2			3			4	5
	Stunde	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	96	120
Thompson-Score													
Muskeltonus	0 Normal 1 Erhöht 2 Reduziert 3 Fehlend												
Bewußtseins- zustand	0 Normal 1 Übererregbar 2 Lethargie 3 Komatös												
Krämpfe	0 Fehlend 1 Selten (<3/d) 2 Häufig (>2/d)												
Körperhaltung	0 Normal 1 Fäusteln bzw. Tretbewegung 2 Distale Flexion, bzw. muskulärer Hypertonus 3 Dezerebrierung												
Mororeflex	0 Normal 1 Partiiell 2 Fehlend												
Greifreflex	0 Normal 1 Schlecht 2 Fehlend												
Saugreflex	0 Normal 1 Schlecht 2 Fehlend												
Fontanelle	0 Normal 1 Gut gefüllt, 2 Gespannt												
Atmung*	0 Normal 1 Hyperventilation 2 Kurze Apnoen 3 Apnoe (Beatmung)												
Summe Thompson-Score													
Beurteilung aEEG													
Krämpfe	0 Nein 1 Ja												
Untere <5 µV	0 > 5µV 1 < 5µV												
Obere < 10 µV	0 > 10µV 1 < 10µV												

* zur Beurteilung der Spontanatmung sollte bei beatmeten Patienten ein Apnoetest durchgeführt werden



Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. M. Gahr

Fachbereich Neonatologie / Pädiatrische Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. M. Rüdiger

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus • 01304 Dresden

Tel.: (0351) 458-3640
Fax: (0351) 458-5358

August 2009

**Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen
Universität Dresden**
Anstalt des öffentlichen Rechts
des Freistaates Sachsen

Hausanschrift
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon (0351) 4 58 - 0
www.uniklinikum-dresden.de

Informationsbogen über die Kühlung bei asphyktischen Neugeborenen für Eltern

Was ist eine Asphyxie?

Von einer Asphyxie des Neugeborenen spricht man, wenn es beim Kind zu einem Sauerstoffmangel kommt, wobei vermehrt schädliche, saure Stoffe anfallen, die Gewebe und Organe angreifen und zerstören. Ein unzureichender Blutfluss kann zum Beispiel die Ursache einer Asphyxie sein.

Wann kommt es zu einer Asphyxie?

Zu einer Asphyxie kann es jederzeit kommen - während der Schwangerschaft, lange Zeit vor Geburt, kurz vor Geburt, während der Geburt oder nach der Geburt.

Was passiert bei einer Asphyxie?

Ist die Dauer der Asphyxie kurz, erholt sich der Körper oder das Organ ohne Schaden. Besteht die Zeit des Sauerstoffmangels länger, können Schäden entstehen, die jedoch reparabel sind. Ist die Asphyxiezeit sehr lang, entstehen bleibende Schäden, welche ein einzelnes oder mehrere Organe betreffen können.

Wie bemerke ich eine Asphyxie?

Bei einer Asphyxie besteht beim Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt eine verschlechterte Atmung, eine sogenannte Atemdepression. Das Kind ringt nach Atem und atmet sehr oberflächlich ohne tiefe Atemzüge. Die Herzfrequenz fällt unter hundert Schläge pro Minute ab, die Muskulatur ist schlaff. Die Haut verfärbt sich blau, wenn der Sauerstoffmangel im Blut im Vordergrund steht (blaue Asphyxie), oder weiß, wenn es zum Kreislaufzusammenbruch gekommen ist (weiße Asphyxie). Vom untersuchenden Arzt können nur träge Reflexe ausgelöst werden. Im Rahmen einer weiteren Verschlechterung stoppt die Eigenatmung des Neugeborenen, die Herzfrequenz sinkt weiter und es sind keinerlei Reflexe mehr auslösbar.

Vorstand:
Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht
(Sprecher)
Wilfried E. B. Winzer

**Vorsitzender des
Aufsichtsrates:**
Prof. Dr. med. Peter C. Scriba

Bankverbindungen:
Dresdner Bank Dresden
Konto-Nr. 509 050 700
BLZ 850 800 00

Ostsächsische
Sparkasse Dresden
Konto-Nr. 3 120 137 781
BLZ 850 503 00

Deutsche Kreditbank AG
Konto-Nr. 11 207 370
BLZ 120 300 00

Commerzbank Dresden
Konto-Nr. 805 07 00
BLZ 850 400 00

USt-IDNr.: DE 140 135 217
USt-Nr.: 201 145 00020

Wie behandle ich eine Asphyxie?

Eine schwere Asphyxie erfordert sofortige intensivmedizinische Betreuung mit künstlicher Beatmung und eventuell einer Herzdruckmassage. Auch wenn die Sauerstoffversorgung des Organismus wieder sichergestellt ist, treten in vielen Organen Funktionsstörungen auf (Postasphyxie-Syndrom). Im Vordergrund stehen zunächst die Schädigung der Lunge und des Nervengewebes. Hinzu kommen Herzschwäche und verminderte oder fehlende Harnproduktion als Ausdruck einer Nierenschädigung. Folgen der Gehirnschädigung können Krampfanfälle sein. Die Behandlung richtet sich nach dem jeweils betroffenen Organsystem, meistens steht das Gehirn jedoch im Vordergrund.

Welche Maßnahmen werden bei einer Asphyxie durchgeführt?

Nach Sicherstellung der kindlichen Atmung und des Kreislaufes steht zunächst die symptomatische Therapie im Mittelpunkt, um dem kindlichen Körper die Möglichkeit zu geben, Schäden so gut es geht selbst zu reparieren. Zusätzlich können Medikamente z.B. zur Kreislaufunterstützung, zur Unterbrechung von Krampfanfällen, zur Ernährung oder zur Behandlung einer Infektion notwendig werden. Weiterhin folgen diagnostische Untersuchungen, wie ein Ultraschall vom Kopf, ein EEG (Ableitung von Hirnströmen über Elektroden am Kopf), im Verlauf evtl. auch weiterführende Schichtbildaufnahmen vom Kopf.

Eine schwere Asphyxie führt zur hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, einer durch Sauerstoffmangel und unzureichenden Blutfluss entstandenen Hirnschädigung. Das Kind fällt durch auffällige Bewegungs- und Reflexmuster, wechselnde Bewusstseinslagen und Krampfanfälle auf. Um das Ausmaß des kindlichen Hirnschadens so gering wie möglich zu halten, ist die Kühlung des Kindes eine hoffnungsvolle Therapie. Dabei wird die Kerntemperatur des Kindes für 72 Stunden auf 34 °C gekühlt. In unserer Klinik erfolgt lediglich eine Kopfkühlung mittels Kühlkappe, der restliche Körper wird gleichzeitig gewärmt.

Welche Nebenwirkungen können während der Kühlung meines Kindes auftreten?

Die Kühlung des Kopfes kann zu einer Kopfhautirritation führen, die jedoch bei Entfernung der Kühlkappe rückläufig ist. Weiterhin kommt es durch die Kühlung zu einer Erniedrigung der Herzfrequenz, die bei kreislaufstabilem Kind ohne Nebenwirkungen toleriert wird. Kommt es jedoch zu schweren, nicht beherrschbaren Herzrhythmusstörungen, wird die Kühlung Ihres Kindes so schnell wie möglich beendet.

Wann kann ich die weitere Prognose meines Kindes einschätzen?

Meist ist diese Frage erst im Laufe der Zeit zu beantworten, zudem ist jedes Kind anders. Anzeichen für eine schlechtere Prognose sind frühe Krampfanfälle, auffällige EEG's, langwierige Zeitspanne (über 2 Wochen) zum Erlernen des Trinkens, langwierige (über 2 Wochen) auffällige Bewegungs- und Reflexmuster des Kindes.

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den behandelnden Arzt.