

Neuroprotektion

Hypothermiebehandlung des asphyktischen Neugeborenen

KARL FLORIAN SCETTLER

Die Hypothermie ist die erste und derzeit einzige effektive Methode zur Neuroprotektion bei Neugeborenen mit einer Asphyxie oder einem hypoxischen Ereignis. Seit den ersten randomisierten Studien an spezialisierten Zentren, erfährt sie inzwischen als Therapieoption eine große Verbreitung in der Neonatologie.

Das Wort „Asphyxie“ leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet so viel wie Pulslosigkeit. Sprach man früher nach dem Schweregrad und dem Aussehen des Neugeborenen von einer Asphyxia livida (blaue Asphyxie) und einer Asphyxia pallida (weiße Asphyxie), so bedarf es heute einer genaueren Definition, da eine Festlegung auf diese Diagnose inzwischen erhebliche forensische Implikationen hat. Wegweisend war hier eine gemeinsame Arbeit der amerikanischen neonatologischen und gynäkologischen Gesellschaften im Jahr 1996, die für die Diagnose folgende Parameter forderten: Nabelschnurarterien-pH < 7,0, 5-Minuten-APGAR \leq 3; neurologische Zeichen wie Krampfanfälle und muskuläre Hypotonie sowie Zeichen eines Multiorganversagens. Der Asphyxie folgt die Diagnose hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE), deren Einteilung in Abb. 1 dargestellt ist.

Der Zeitpunkt eines hypoxischen Ereignisses kann prä-, peri- oder auch postnatal liegen. Prä- und perinatal sind oft Störungen der uteroplazentaren Einheit (z. B. Dauerkontraktionen, vorzeitige Plazentalösung, Uterusruptur) sowie der Umbilikalgefäße (z. B. Kompression, Torquierung, Abriss) zu finden. Postnatale Schädigungen sind meist in unzureichender oder schwieriger Erstversorgung des Neugeborenen begründet wie bei primären Apnoen, spontanen Pneumothoraces oder Mekoniumaspirationen. In den Industrieländern ist die Häufigkeit einer Asphyxie mit mittlerer bis schwerer HIE derzeit mit 1–2 auf 1.000 Lebendgeburten angegeben. Global gesehen ist bis zu ein Viertel aller neonatalen Todesfälle auf eine perinatale Asphyxie zurückzuführen.

Die Hypoxie verursacht sowohl sofortige direkte Zellschäden, die in einer Zellnekrose enden, als auch indirekte Schäden, die erst nach Ablauf einiger Zeit in einer Folgesequenz einen sekundären Zelltod in Form der Zellapoptose auslösen. Man spricht hier auch von einem primären und einem sekundären Energieversagen. Die Hypothermie hat zum Ziel, den sekundären Zelltod möglichst zu verhindern. Sie reduziert den Metabolismus und der Energieverbrauch der Zellen wird in dieser energiekritischen Situation deutlich geringer. Die Hypothermie



© photos.com

reduziert die Glutamat-Freisetzung, radikalinduzierte Schäden und die Caspase-Aktivierung. Dadurch ist der Apoptose-Signalweg weniger aktiv. Letztlich wirkt die Hypothermie auf viele Abläufe ein, mit stets dem gleichen Ziel: dem Erhalt von Nervenzellen.

Studienlage

Die bekanntesten Multicenter-Studien zur Hypothermie bei Neugeborenen sind die „cool cap trial“ von Gluckman et al. sowie die zusammen mit dem National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) durchgeführte Studie von Shankaran et al., die beide im Jahre 2005 veröffentlicht wurden. Inzwischen gibt es aber eine große Anzahl von Veröffentlichungen, die ebenfalls qualitativ hochwertig sind und zu ähnlichen Ergebnissen kommen. Eine aktuelle Meta-Analyse umfasst 13 randomisierte Studien mit insgesamt 1.440 Patienten [Shah et al. 2010]. Als primäres Outcome wurden stets die Mortalität oder mittlere bis schwere entwicklungsneurologische Schäden definiert. Es zeigt sich in der Hypothermie-Gruppe

Grad I	Grad II	Grad III
Lethargie, dann Übererregbarkeit mit verlängerten Wachphasen	Lethargie von mind. 12 h	Stupor oder Koma, beatmungspflichtige Apnoe
normaler Muskeltonus Muskeleigenreflexe leicht gesteigert	Muskelhypotonie, Bewegungsmangel	Muskelhypotonie, keine Spontanmororik, Greif-, Moro- und Muskeleigenreflexe fehlen
EEG unauffällig kein Hirnödem	klinische und neorophysiologische Krämpfe	Krampfanfälle, evtl. Status epilepticus, EEG mit Brust-Suppression-Muster
Symptome nach 24 h gebessert	nach 48–72 h: Besserung des Muskelhypotonus, Zunahme der Krampfaktivität, Hirnödem, SIADH, Hyperammonämie	nach 48–72 h: Verlust der Pupillenreflexe, Atemstillstand, massives Hirnödem

Abb. 1: Einteilung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE)

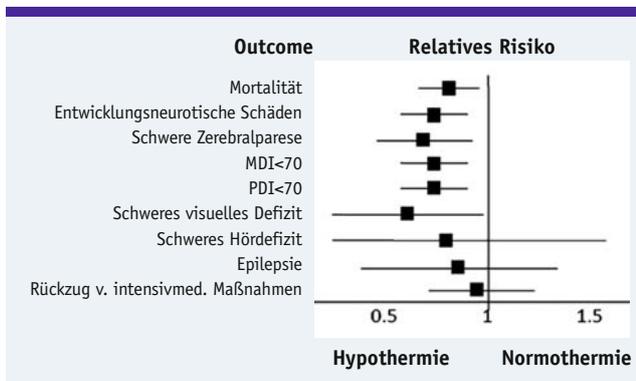


Abb. 2: relatives Risiko bezüglich Outcome bei Hypo- und Normothermie

eine signifikante Risikoreduktion für die Mortalität, mittlere bis schwere entwicklungsneurologische Schäden, Zerebralparesen, schweren Visusverlust, kognitive Verzögerung oder MDI (Mental Development Index) < 70 und psychomotorische Verzögerung oder PDI (Psychomotor Development Index) < 70 (Abb. 2). Diese Effekte zusammen konnten nur in den Gruppen mit einer Zieltemperatur < 34°C beobachtet werden. Eine milde Hypothermie mit Temperaturen > 34°C war weniger effektiv. Allerdings beziehen sich die hier verfügbaren Studien nur auf sehr kleine Patientenzahlen. Die Hypothermie konnte das Risiko für Krampfanfälle nicht signifikant senken. Es wird angenommen, dass der positive Effekt der Hypothermie bei sehr schweren Asphyxien mit höherem Anteil an primärer Zellnekrose insgesamt geringer ausfällt. Diese Daten gründen sich jedoch bisher nur auf tierexperimentelle Untersuchungen. In allen Studien bestand ein Zeitfenster von sechs Stunden nach dem asphyktischen Ereignis, um mit der Therapie zu beginnen. Es ist aber noch unklar, ob ein früherer Therapiebeginn auch ein besseres Outcome zur Folge hat. Ebenfalls noch nicht geklärt ist die Frage, in wieweit Kinder mit leichter oder geringerer Hypoxie ebenfalls von einer Hypothermie profitieren.

Durchführung

Weltweit sind zwei Techniken verbreitet: die selektive Kopfkühlung und die Ganzkörperkühlung.

Selektive Kopfkühlung: Dabei wird der Kopf mittels einer flüssigkeitsgekühlten Haube gekühlt (Abb. 3). Intrazerebral werden dadurch unterschiedliche Temperaturen um 18–25 °C erreicht. Mittels eines aktiven Heizstrahlers wird die Körperkerntemperatur bei einer milderen Temperatur um 34,5 °C (± 0,5 °C) gehalten. In den USA hat diese Methode den Vorteil, dass sie von der FDA zugelassen ist; dies ist aber gleichzeitig auch ihr größter Nachteil, da das Protokoll bezüglich Einschlusskriterien und Durchführung nicht von den Vorgaben der Cool-Cap-Studie abweichen darf und deshalb zum Beispiel schwer geschädigte Neugeborene mit aber unauffällig bewertetem amplitudenintegrierten EEG nicht gekühlt werden dürfen.

Ganzkörperkühlung: In Europa hat sich fast ausschließlich die Ganzkörperkühlung durchgesetzt (Abb. 4). Dabei wird mittels einer flüssigkeitsgekühlten Matte oder anderer Hilfsmittel (z. B. Coolpacks) eine Körperkerntemperatur und damit auch eine intrazerebrale Temperatur von dauerhaft 33,5°C (± 0,5°C) erreicht.

Bei jeder der beiden Methoden wird die Hypothermie für eine Dauer von insgesamt 72 Stunden durchgeführt. Während der Kühlung sollte auf eine ausreichende Analgesie der Kinder geachtet werden, da Kälte ein extremer Schmerzreiz ist und unnötiger Stress in dieser kritischen Situation vermieden werden sollte. Es gibt keine allgemeine Anforderung, dass die Kinder während der Hypothermie intubiert und beatmet sein müssten, oft ist dies aber aufgrund des primären klinischen Verlaufs der Fall. Die sich anschließende Wiedererwärmung sollte nicht schneller als 0,2–0,5 °C in einer Stunde erfolgen, andernfalls könnte es sowohl hämodynamische Auswirkungen haben als auch neurotoxische Kaskaden erneut auslösen.

Einschlusskriterien

Jede Klinik, die eine Hypothermie durchführen möchte, sollte in einem schriftlichen Standard gültige Einschlusskriterien definieren. Diese müssen sich an den bisherigen und derzeit veröffentlichten Studien orientieren. Entsprechend sollten Kinder außerhalb einer Teilnahme von Studien nur bei einem Gestationsalter ≥ 36 SSW und einem Gewicht > 1.800 g gekühlt werden. Außerdem dürfen seit dem asphyktischen Er-

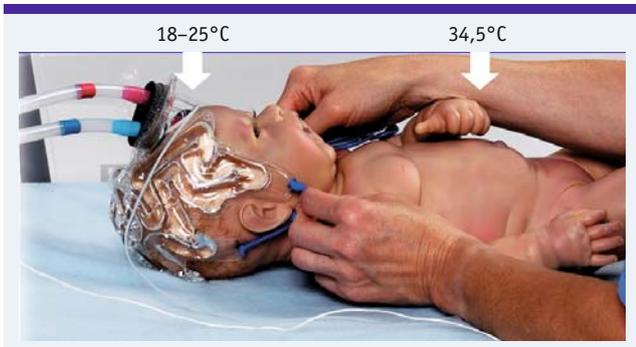


Abb. 3: selektive Kopfkühlung. Image courtesy of Natus Medical Incorporated.



Abb. 4: Ganzkörperkühlung

eignis (meist Geburtszeit) nicht mehr als sechs Stunden vergangen sein. Metabolisch gelten als sicheres Kriterium ein $\text{pH} < 7,0$ und/oder BE kleiner -16 mmol/l . In einigen Studien wurden Patienten bereits ab einem $\text{pH} < 7,1$ und BE kleiner -12 mmol/l gekühlt, sofern weitere klinische Zeichen einer schweren neurologischen Schädigung vorlagen. Diese Werte sollten innerhalb der ersten Stunde nach dem Ereignis mittels Blutgasanalyse gemessen werden. Je nach Studie ist dies möglich aus kapillärem, venösen oder arteriellen Blut sowie aus Nabelschnurblut. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass aufgrund einer möglichen peripheren Minderperfusion kapillär meist schlechtere Werte als beispielsweise venös gemessen werden, weshalb manche dies als Quelle ablehnen. Weiter gelten ein 10-Minuten-APGAR ≤ 5 sowie notwendige Beatmung und Reanimation nach 10 Minuten als mögliches Einschlusskriterium. Neurologisch werden überwiegend Symptome einer mittleren oder schweren Enzephalopathie gefordert. Es empfiehlt sich hier als Standard für die neurologische Beurteilung der Patienten entweder den Thompson- oder den Sarnat-Score zu verwenden. Einige Studien forderten außerdem ein pathologisches amplitudenintegriertes EEG, weshalb aber manche Patienten, die durchaus von einer Kühlung profitiert hätten, ausgeschlossen waren. Der Fokus von zukünftigen Studien wird vermehrt darauf liegen, in wieweit Kinder mit leichter und mittlere Asphyxie ebenfalls von der Hypothermie profitieren und wie diese Gruppe hinsichtlich Kriterien ausreichend identifiziert werden kann.

Komplikationen

Während der Hypothermie konnten viele kardiovaskuläre, pulmonale, hämatologische und metabolische Effekte beobachtet werden. Diese wurden oftmals zu Unrecht als Komplikation beurteilt, da viele der beobachteten Veränderungen ursächlich der Asphyxie und nicht der Hypothermie zugeschrieben werden können. Abb. 5 zeigt das relative Risiko für verschiedene Parameter. Während der Hypothermie sind Arrhythmien, Thrombozytopenien, Elektrolytverschiebungen und pulmonale Hypertonien häufiger. Sie sind jedoch selten so schwerwiegend, dass sie nicht mehr beherrschbar wären und die Kühlung abgebrochen werden müsste. Das Risiko für weitere Komplikationen steigt vor allem durch Überkühlen bei einer Körperkern-temperatur unter 32°C deutlich. Dies kann auftreten, wenn Kinder unzureichend überwacht beispielsweise bereits auf dem Transportweg außerhalb der Intensivstation gekühlt werden.

Rolle des amplitudenintegrierten EEGs

Die Cool-Cap- und TOBY-Studien forderten als festes Einschlusskriterium ein pathologisches amplitudenintegriertes EEG (aEEG). Es handelt sich dabei um einen zerebralen Funktionsmonitor, mit dem relativ einfach mittels Mustererkennung die aktuelle Hintergrundaktivität des Gehirns beurteilt werden kann (Abb. 6). Diese Methode findet zunehmend Verbreitung in der Neonatologie, da sie auch in anderen Situationen, wie zur Überwachung von Krampfanfällen, sehr gut geeignet ist. In der Literatur wird die Fähigkeit des aEEG zur Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes bei Asphyxien meist mit einer Sensitivität von $> 90\%$ und Spezifität von $> 80\%$

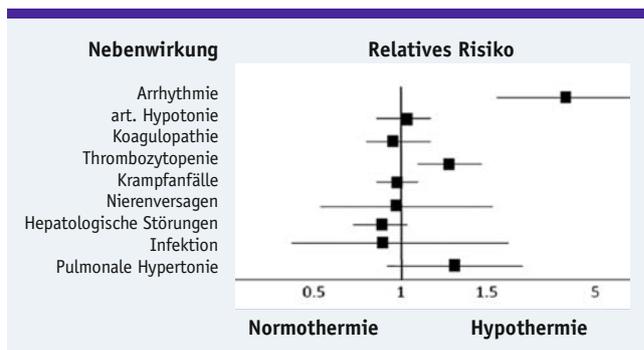


Abb. 5: relatives Risiko bezüglich Vergleich der Nebenwirkungen bei Hypo- und Normothermie

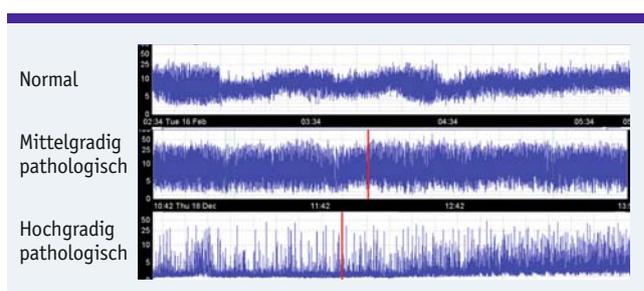


Abb. 6: Muster des amplitudenintegrierten EEG (aEEG) bei Asphyxie

angegeben. Trotzdem ist es fraglich, ein pathologisches aEEG allein und zwingend als Faktor für die Identifizierung von Patienten für die Hypothermie zu verwenden, da v. a. bei reinen Basalgangliën-läsionen oder einseitigen Hirnschädigungen ein falsch negatives Ergebnis möglich ist. Entsprechend zeigte eine Studie von Shalak et al. 2003, dass die Kombination von aEEG zusammen mit einem klinischen Score den besten prädiktiven Wert erreichte.

Ethische Aspekte und Ausblick

Im Zusammenhang mit den ersten großen Hypothermiestudien gab es große Bedenken, ob durch Hypothermie bei schwersten Asphyxien, die letal enden würden, die Kinder schwer behindert überleben. Hypothermie würde ferner den Rückzug von intensivmedizinischen Maßnahmen verlangsamen und damit unnötiges Leiden verlängern. Bisher wurde in keiner Studie genauer definiert, ab wann die lebenserhaltenden Maßnahmen beendet wurden. Eine genauere Betrachtung der drei bisher größten Studien konnte jedoch keinen Beweis erbringen, dass der Zeitpunkt der Maßnahmenbeendigung zwischen der Hypothermie- und der Normothermie-Gruppe signifikant unterschiedlich war (Abb. 2 unten). Es sollte jedoch stets im Bewusstsein des verantwortlichen Arztes sein, dass die Faktoren für eine derartige Entscheidung unabhängig davon sind, ob die vollen 72 Stunden der Hypothermiedauer bereits erreicht sind oder nicht.

Ein ethisches Dilemma ist die Tatsache, dass die tierexperimentellen Untersuchungen darauf hindeuten, dass Patienten mit leichten bis mittleren Asphyxien (mehr sekundärer Zelltod) insgesamt mehr von der Hypothermie profitieren als die mit schweren Asphyxien (mehr primärer Zelltod). Die Studien konnten bisher aber aus ethischen Gründen die Hypothermie erst an den schwer betroffenen Asphyxien erforschen. Mit zunehmendem Beweis der Effektivität und Sicherheit der Hypothermie werden vermutlich in Zukunft die Einschlusskriterien für Patienten zu erweitern sein. Hier wird sich auch die Frage stellen, ob der Cut-off des Therapiebeginns innerhalb von sechs Stunden nach Asphyxie gerechtfertigt ist, da niemand sicher weiß, ob ein Kind nach sieben Stunden wirklich nicht mehr von der Hypothermie profitiert.

Asphyxien kommen noch wesentlich häufiger in „low resource“-Ländern vor als hierzulande, weshalb man diese Therapieform auch dort auf breiter Basis einführen möchte. Allerdings gibt es keinerlei Informationen, in wie weit die Hypothermie unter „einfacheren“ medizinischen Bedingungen ausreichend sicher und effektiv durchgeführt werden kann. Shah et al. kalkulierten, dass mit der breiten dauerhaften Einführung der Hypothermie als Therapieform alleine in den USA 1.200 Neugeborene pro Jahr vor dem Tod oder schwerer Behinderung bewahrt werden könnten. Aber die Geschichte der Neonatologie hat einige dunkle Kapitel mit Therapien durchlaufen, die zunächst enthusiastisch gefeiert und übernommen wurden, sich im Verlauf aber als nutzlos oder sogar gefährlich darstellten. Entsprechend vorsichtig ist man mit der Adaptation von neuen Therapien geworden. Trotzdem sind wir heute an einem Punkt angekommen, an dem die Hypothermie den Sprung zum „standard of care“ vollzieht. Und am Ende stellt sich stets die Frage: „Wäre es mein Kind, würde ich es mit Hypothermie behandeln lassen?“.

Literatur

1. Azzopardi et al. The TOBY Study. *BMC Pediatrics* 2008, Apr 8: 17
2. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on
3. Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1996; 98: 141–2
4. Gluckman et al. Cool Cap Trial. *Lancet* 2005; 365: 663–670
5. Sarkar et al. Systemic complications and hypothermia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 270e275
6. Sarnat et al. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33 :696–705
7. Shah et al. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 238e246
8. Shalak LF et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Coupled With an Early Neurologic Examination Enhances Prediction of Term Infants at Risk for Persistent Encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111: 351–7
9. Shankaran et al. NICHD Whole-Body Hypothermia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574–84
10. Thompson CM et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757–61
11. Wyatt JS et al. Ethics and hypothermia treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 299–304

Dr. med. Karl Florian Schettler

Kinderkrankenhaus St. Marien
Perinatalzentrum Landshut
Grillparzerstraße 9
84036 Landshut
E-Mail: Schettler@St-Marien-LA.de

www.SpringerMedizin.de

Dossier Fertilität & Kinderwunsch

Sie wollen sich umfassend über spezielle medizinische Themen informieren? Unsere Dossiers bieten Ihnen aktuelle Fortbildungsbeiträge, Studien und Kongresshighlights auf einen Blick.



Im Dossier **Fertilität & Kinderwunsch** haben wir u. a. folgende Beiträge für Sie zusammengestellt:

- Älterer Vater, höheres Risiko für das Kind?
- Follikulogenese: Neue Strategien für den Fertilitätsverlust
- Schwangerschaft und Geburt nach assistierter Reproduktion
- Kinderwunschbehandlung: Warum im Ausland?

Diese und viele weitere Beiträge zu diesem Thema finden Sie unter <http://www.springermedizin.de/fertilitaet-und-kinderwunsch/241618.html>

Auf der Startseite von SpringerMedizin.de stehen Ihnen unter „Dossiers“ zusätzlich zahlreiche weitere Themenzusammenstellungen zur Verfügung.

SpringerMedizin.de – Das Internet der Ärzte

© [M] photos.com (Laptop)