



# LANDESKRANKENHAUS FELDKIRCH

Akademisches Lehrkrankenhaus

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde

Prim. Univ. Prof. Dr. B. Simma

Tel. 05522/303-2900; Fax. 7522

## Therapeutische Hypothermie nach neonataler Asphyxie

1. Einleitung
2. Indikationen
3. Kontraindikationen
4. Labor, Installationen bei Aufnahme
5. Beginn, Dosis, Dauer der therapeutischen Hypothermie und Kühltechnik
6. Nebenwirkungen
7. Begleitende Maßnahmen
8. Monitoring während therapeutischer Hypothermie
9. Hypothermie-Abbruch
10. Prognose (Therapieabbruch)
11. Nachkontrollen

### 1. Einleitung

Die Inzidenz von Asphyxie bei Termingeborenen liegt weiterhin bei 2 – 4 Kindern pro 1.000 Geburten. Asphyktische Neugeborene mit einer mittelschweren Enzephalopathie haben eine Mortalität von ca. 10 % und ein schlechtes neurologisches Outcome von 20-30 %, Kinder mit einer schweren Enzephalopathie eine Mortalität von 60 % und ein schlechtes neurologisches Outcome bei fast allen Überlebenden.

### 2. Indikationen

Sowohl A als auch B und C müssen innerhalb von 6 Stunden postnatal erfüllt sein

#### A. Perinatales Ereignis als Zeichen der Hypoxie (mindestens ein Kriterium)

- Nabelschnur- oder erste BGA postnatal  $<1$  St mit  $\text{pH} \leq 7.0$  oder  $\text{BE} \geq -16$
- Perinatales Ereignis\* und 5 (bzw.) 10-Minuten APGAR  $< 6$
- Perinatales Ereignis\* und Postnatale Beatmung  $>5$  (bzw.) 10 Minuten

\*Akutes perinatales Ereignis: z. B. mütterliches Trauma oder Herzkreislaufstillstand, Uterusruptur, Plazentalösung, späte / variable Dezelerationen, Nabelschnurvorfal

#### B. Zeichen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (mindestens ein Kriterium)

- Mittelschwere bzw. schwere Enzephalopathie definiert als 1 und mehr Symptome in mindestens 3 von 6 Kategorien gemäß Tabelle „Kriterien zur Definition der mittelschweren bzw. schweren Enzephalopathie“. Pro Patient wird eine Tabelle vom Dienst-OA ausgefüllt und in die Krankengeschichte gelegt. Als Hilfe dient auch die Tabelle „Sarnat Stadien der Enzephalopathie“.
- Zerebrale Krämpfe

### C. Abnormales Standard-EEG oder a EEG (mindestens ein Kriterium)

- Standard-EEG: Burst suppression  
Continuous low voltage < 25  $\mu$ V  
Anfälle
- a EEG: Burst suppression  
Untere Amplitude < 5  $\mu$ V  
Obere Amplitude < 10  $\mu$ V  
Anfälle

### 3. Kontraindikationen

- 6 Stunden seit Geburt: bei zu großem Zeitintervall zwischen Ereignis und Therapiebeginn kommt es zum Wirkungsverlust der therapeutischen Hypothermie.
- Gestationsalter < 35 SSW oder Geburtsgewicht < 1800g
- Schwere Missbildungen

### 4. Labor, Installationen bei Aufnahme

- Zusätzlich zur Routine Gerinnung, Procalcitonin, Cortisol, Pro-BNP, evtl. Schädelsonographie.
- Arterielle Blutdruckmessung, evtl. ZVK (2-lumiger NVK)
- Ausreichende Analgosedierung  
(z. B. Morphin 10 – 30  $\mu$ g/kg/h, Dormicum 0.2 – 0.4 mg/kg/h)

### 5. Beginn, Dosis, Dauer der therapeutischen Hypothermie und Kühltechnik

- Die primäre postnatale Stabilisation zielt auf Normothermie um 37°C rektal.
- Auf Transport: Sofortige aber vorläufige Kühlung auf tiefe Normothermie aber > 35°C rektal.
- OA stellt definitive Indikation zur Hypothermie-Behandlung
- Hypothermie-Dosis:
  1. Zieltemperatur innerhalb von 1-2 Stunden zu erreichen:  $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$  zentral für 72 St.  
Zentral heißt rektal bei spontaner Kühlung und eventuell ösophageal bei aktiver Kühlung mit Kühlmatte. Therapiebeginn sobald als möglich, spätestens aber innerhalb von 6 Stunden postnatal.
  2. Anschließend 0.5°C pro Stunde aufwärmen auf Normothermie um  $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , welche für zusätzliche 48 Stunden engmaschig kontrolliert wird. Erhöhte Temperatur oder gar Fieber werden großzügig mit Paracetamol, Abdecken oder gar leichtes Kühlen behandelt.
- Kühltechnik: Häufig reicht ein passives Abkühlen lassen, indem die Unterlagen nicht geheizt werden, die Inkubatortemperatur tief gehalten wird und das Neugeborene abgedeckt wird. Zusätzliche Maßnahmen beinhalten kalte Volumenboli (mit 4°C NaCl 0.9% Bolus à 10ml/kg)  
Intubation, es gibt aber Hinweise, dass der Stress bei fehlender Sedierung, den Effekt der Kühlung aufhebt.  
Falls die Zieltemperatur nicht erreicht wird, soll mit Eisbeutel oder mit Kühlmatte im Manualbetrieb und nicht servokontrolliert gekühlt werden. Die Temperaturen der

Atemgasbefeuchter sollen beibehalten werden.

- Antizipiere folgende Schwierigkeiten beim Kühlen:
  1. Eine sinkende Körpertemperatur ist nicht einfach zu bremsen. Zum Auffangen der Körpertemperatur auf 33°C muss häufig der Bestraher schon bei 34.0 – 33.5 °C zentraler Temperatur eingesetzt werden. Bitte nicht mit Unterlage aufwärmen, sondern über Inkubator oder Wärmelampe.
  2. Nach Sedation kann die zentrale Temperatur spontan absinken.

## 6. Nebenwirkungen

- Herzrhythmusstörungen, V.a. Bradykardien (< 10 %)
- Thrombozytopenie (≈15 %)
- Koagulopathien (Fallberichte)

## 7. Begleitende Maßnahmen

- Die Blutgase sollen Temperatur-korrigiert werden (sog. pH-Stat Management): 1°C Reduktion der Körpertemperatur erhöht das pH um 0.015. Ziel während der Hypothermie ist es, ein Temperatur-korrigierten pH < 7.40 zu erhalten; ansonsten soll mithilfe permissiver Hyperkapnie der pH reduziert werden.  
Beispiel: Bei einem Neugeborenen mit Temperatur von 33°C misst die BGA-Maschine ein pH 7.40 und pCO<sub>2</sub> 40mmHg, wobei die BGA automatisch auf 37°C aufgewärmt wurde. Effektiv weist aber der Patient ein Temperatur-korrigierten pH von 7.46, d. h. eine respiratorische Alkalose welche über zerebraler Vasokonstriktion die Hirndurchblutung vermindert.
- Die Hypothermie kann als sehr unangenehm empfunden werden und eine starke thermoregulatorische Antwort mit Stressreaktion auslösen. Zeichen davon sind schlechtes Absinken der Körpertemperatur, kalte Peripherie mit großer Temperaturdifferenz, Unruhe, metabolische Azidose und Lactat- Erhöhung. In diesen Fällen soll das NG Sedation ± Analgesie ± Muskelrelaxation erhalten.
- Die Hypothermie vermindert das Herz-Schlagvolumen und erhöht sowohl pulmonalen wie auch peripheren Gefäßwiderstand. Zeichen des verminderten HMV, insbesondere metabolischen Azidose und schlechte Peripherie trotz optimaler Sedation / Analgesie, werden mit Volumen (z. B. NaCl oder FFP) oder Inotropika (z. B. Dobutamin) behandelt.
- Großzügige i. v.-Antibiose in normaler Dosierung (Cave nosokomiale Pneumonie unter Hypothermie)

## 8. MRI/MRS

Eine MR-Spektroskopie am 1. Tag bzw ein MRT (T1,2-Gewichtung und Diffusion) am Tag 3 bis 7 (10) haben einen hohen prädiktiven Wert für eine schlechte neurologische Prognose

## 9. Behandlung von Anfällen

Neugeborenenanfälle werden weiterhin mit

- Phenobarbital 20mg/kg als LD, dann 5mg/kg/d als ED i.v.
- Benzodiazepine: Dormicum bzw. Tavor 0.1-0.2mg/kg/dosis i.v.  
behandelt

BEACHTEN, dass diese Medikamente die unreifen GABA Rezeptoren öffnen und so Anfälle auslösen bzw. verstärken können. Verwende dann

- Topiramate 5mg/kg 1x tgl p.o.
- Phenytoin 20mg/kg/ als LD, dann 5mg/kg/d als ED i.v.
- Levetiracetam 20mg/kg als LD bei Bedarf 10-20mg/kg wiederholen i.v.

#### 10. Monitoring/ Dokumentation während therapeutischer Hypothermie

Die Hypothermiebehandlung soll nur unter strengem Protokoll appliziert werden. Dazu gehört auch die minutiöse schriftliche (elektronische) Dokumentation.

- Monitoring der Temperaturdifferenz: zentral (ösophageal oder rektal) und peripher (Zehe). Dokumentation der Werte 1stdl während Hypothermie und 2-4 stdl während kontrollierter Normothermie.
- Monitoring der zerebralen Funktion: Cerebral Function Monitoring (CFM) bei Eintritt und dann 8 stdlich jeweils über 2 St laufen lassen. Damit lassen sich die infauste Langzeitprognose und klinisch subtile zerebrale Krämpfe erfassen. Bei unklarem Befund soll ein konventionelles EEG Klarheit schaffen. SSEP 1x während Hypothermie.
- Monitoring des Herz-Kreislaufsystems: invasive Blutdruckmessung (evt. ZVD, evt. Echo), da unter Hypothermie vermindertes Herzminutenvolumen und erhöhte Diurese. Ziel MABP > 40-45 mmHg. Dokumentation der Werte 1stdl während Hypothermie und 2-4 stdl während kontrollierter Normothermie. Cave pulmonale Hypertension.
- Monitoring der respiratorischen Funktion (SpO<sub>2</sub>, PtCO<sub>2</sub> oder BGA), da unter Hypothermie weniger CO<sub>2</sub>-Produktion und erhöhter pulmonaler Gewässwiderstand. Ziel der Temperatur korrigierten BGA: PCO<sub>2</sub> 35 - 65; pH 7.2 – 7.4, PO<sub>2</sub> > 50; SaO<sub>2</sub> > 92%. Dokumentation der Werte 2 stdl während Hypothermie und 2-4 stdl während kontrollierter Normothermie.
- Monitoring der Blutungsgefahr. Schädelsonographie inkl Doppler vor 12 St, am 2./3. Tag und 4./5. Tag. (Evt. Abdomensonographie.) Thrombozyten und Gerinnung bei Eintritt und 24-72 stdlich über 5 Tage. Ziel: Thrombo > 50 G/l, PTT < 60 sec, Quick > 30%, Fibrinogen > 1g/l, Hb > 140g/l
- Monitoring des Milieu interieurs bei Eintritt und 24-72 stdlich über 5 Tage: Na, K, Gluc, Creat, Harnstoff, GOT, GPT, CK, Pro-BNP, Cortisol.
- Monitoring des Infektes bei Eintritt und 24-72 stdlich über 5 Tage: Hb, Leuk, Diff, Thrombo, CRP, Interleukin 6, Procalcitonin

#### 11. Hypothermie-Abbruch

- Bei therapierefraktärem Schock, dh persistierende metabolische Azidose trotz Volumengabe/ Inotropika
- Bei therapierefraktärer Hypoxämie trotz NO-Inhalation / HFOV
- Bei sekundär auftretendem Infekt

## 12. Prognose (Therapieabbruch)

Unabhängig von der therapeutischen Hypothermie wird bei jedem NG eine schlechte Langzeitprognose (Exitus oder schwerste Behinderung) mittels Neurophysiologie wahrscheinlich gemacht. Die milde Hypothermie vermindert die elektrophysiologische Aussagekraft nicht.

Zeichen der schlechten Langzeitprognose sind Sarnat III HIE kombiniert mit

1. (praktisch) isoelektrischer Aktivität im EEG
2. Burst-Suppression mit Zunahme der Suppression-Zeit im 2. EEG frühestens 48 St postnatal
3. Bilateral fehlende SSEP > 24 St postnatal gemessen

Bei zu erwartender schlechter Langzeitprognose soll nach Rücksprache mit Eltern / Neonatologen / Neurologen die Hypothermie gestoppt und Comfort Care eingeleitet werden.

## 13. Nachkontrollen

Jedes Neugeborene mit perinataler Asphyxie und Hypothermiebehandlung erhält eine engmaschige neurologische Nachkontrolle. Diese richtet sich nach den Empfehlungen der ÖGKJ zur Nachkontrolle von Frühgeborenen und beinhaltet:

Alter	Nachkontrolle
Im ersten Monat	MRI
24 Monate	Entwicklungsneurologische Nachkontrolle

### Referenzen:

- Shankaran S et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. NEJM 2005; 353:15, 1574-84
- Gluckman PD et al, Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet 2005;365:663-70
- Azzopardi DV et al, Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009;361:1349-58
- Edwards AD 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
- Azzopardi D, Edwards AD Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2010;doi:10.1016/j.siny.2010.03.001
- Thayyil S et al. Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-analysis Pediatrics 2010;125:e382-e395
- deVries L, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010;95:F220–F224

- Wagner B, Nelle M. Therapeutische Hypothermie nach neonataler Asphyxie. Merkblatt Kinderspital Bern 2005
- Wiebe B. Therapeutische Hypothermie nach Asphyxie; Protokoll der NICU/PICU. Asklepios Klinik, St. Augustin, 2007

**Tabelle „Kriterien zur Definition der mittelschweren bzw schweren Enzephalopathie“**  
(NEJM 2005;353:1574)

<b>Table 1. Criteria for Defining Moderate and Severe Encephalopathy.</b>		
<b>Category</b>	<b>Moderate Encephalopathy</b>	<b>Severe Encephalopathy</b>
Level of consciousness	Lethargic	Stupor or coma
Spontaneous activity	Decreased activity	No activity
Posture	Distal flexion, complete extension	Decerebrate
Tone	Hypotonia (focal or general)	Flaccid
Primitive reflexes		
Suck	Weak	Absent
Moro	Incomplete	Absent
Autonomic system		
Pupils	Constricted	Deviated, dilated, or nonreactive to light
Heart rate	Bradycardia	Variable
Respiration	Periodic breathing	Apnea

**Tabelle „Sarnat Stadien der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie“**

Stage	Stage 1 (mild)	Stage 2 (moderate)	Stage 3 (severe)
Level of consciousness	Hyperalert; irritable	Lethargic or obtunded	Stuporous, comatose
Neuromuscular control	Uninhibited, overreactive	Diminished spontaneous movements	Diminished or absent spontaneous movements
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch reflexes	Overreactive	Overactive, disinhibited	Decreased or absent
Segmental myoclonus	Present or absent	Present	Absent
Complex reflexes	Normal	Suppressed	Absent
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong, low threshold	Weak, incomplete high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalized sympathetic	Generalized parasympathetic	Both systems depressed
Pupils	Mydriasis	Miosis	Midposition, often unequal; poor light reflex
Respirations	Spontaneous	Spontaneous; occasional apnea	Periodic; apnea
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Bronchial and salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Gastrointestinal motility	Normal or decreased	Increased diarrhea	Variable
Seizures	None	Common focal or multifocal (6 – 24 hrs of age)	Uncommon (excluding decerebration)

## Regeln für Temperaturkontrolle

### Generelle Regeln

- Jede Temperatur der Kühlmatte unter der rektalen Temperatur resultiert in einer Kühlung.
- Eine Temperatur der Kühlmatte oberhalb der rektalen Temperatur resultiert in Erwärmung.
- Eine Temperatur der Kühlmatte 2°C oberhalb oder unterhalb der Rektaltemperatur (das ist Temperaturgradient von 2°C) führt zu einer eher langsamen (<0.5°C/Stunde), eine Temperatur der Kühlmatte von 4°C über oder unter der Rektaltemperatur zu einer raschen (>0.5°C/Stunde) Änderung der Rektaltemperatur.
- Die Rektaltemperatur wird den angestrebten Bereich erst in ein bis zwei Stunden nach Änderung der Temperatur der Kühlmatte erreichen.

Das heißt:

- Erhöhung der rektalen Temperatur um 0.5°C: Erhöhung der Temperatur der Kühlmatte um 2°C.
- Erniedrigung der rektalen Temperatur um 0.5°C: Erniedrigung der Temperatur der Kühlmatte um 2°C.

### Praktische Durchführung

- Dokumentation der Körperkerntemperatur (rektal und/oder ösophageal) bei Aufnahme, anschließend kontinuierlich über den Monitor.
- Bleibt die Körperkerntemperatur trotz passiver Abkühlung über 34.5°
  - stelle Temperatur der Kühlmatte auf 10°C bis Abfall der Rektaltemperatur auf 34.0°C
  - stelle dann die Kühlmatte auf 33.5°C.
- Ist die Körperkerntemperatur 33.0°C – 34.0°C
  - stelle die Temperatur der Kühlmatte auf 33.5°C.
- Ist die Rektaltemperatur unter 33.5°C
  - erhöhe die Inkubatoratemperatur oder verwende Wärmelampe
  - erhöhe die Temperatur der Kühlmatte um 2°C - 4°C, z. B. 35.5°C – 37.5°C (siehe Allgemeine Regeln).
- Aufwärmen auf 36.5°C – 37.5°C
  - stelle die Temperatur der Kühlmatte auf 2°C – 4 °C über die Rektaltemperatur.