

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet

024/023 S2k-Leitlinie: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie

aktueller Stand: 06/2013

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.

024/023

Klasse:

S2k

Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie

A.W. Flemmer, R. F. Maier, H. Hummler

Entsprechend den aktuellen Vorgaben der AWMF werden bei Leitlinien der Entwicklungsstufe 2k keine Evidenzlevel oder Empfehlungsgrade angegeben.

1. Einleitung

Als perinatale Asphyxie wird die Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff vor, während oder unmittelbar nach der Geburt bezeichnet. Die American Academy of Pediatrics und das American College of Obstetrics and Gynecology haben im Jahr 2003 die perinatale Asphyxie als unmittelbar perinatales Ereignis mit nachgewiesener Azidose (pH von $\leq 7,0$ und Basendefizit ≥ 12 mmol/l, bestimmt aus Nabelarterienblut oder einer unmittelbar nach der Geburt entnommenen Blutprobe) und nachgewiesenen Organfunktionsstörungen definiert^{1,2}. Im Gehirn kann die Asphyxie zur hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) führen. Diese verläuft in mehreren Phasen: Nach einem primären Energieversagen kommt es in einer zweiten Phase zu apoptotischen und inflammatorischen Vorgängen³. Eine post-asphyktische Therapie der HIE zielt darauf ab, das therapeutische Fenster in der zweiten Phase zu nutzen und damit Langzeitfolgen der Enzephalopathie zu minimieren.

In den vergangenen Jahren konnte in mehreren kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen werden, dass bei Neugeborenen nach einer Asphyxie durch eine kontrollierte Hypothermie die Folgen einer HIE wirksam verhindert oder vermindert werden können⁴⁻¹⁵. In mehreren aktuellen internationalen Leitlinien zur Reanimation von Neugeborenen ist die kontrollierte Hypothermie unter bestimmten Voraussetzungen mittlerweile als Standard für die Therapie der HIE aufgenommen¹⁶⁻¹⁸. Die vorliegende Leitlinie gibt Empfehlungen zur allgemeinen Behandlung von Neugeborenen mit einem Gestationsalter über 36 Schwangerschaftswochen nach perinataler Asphyxie sowie speziell zur Hypothermie-Behandlung.

2. Pathophysiologie der perinatalen Asphyxie

Eine perinatale Asphyxie entsteht durch beeinträchtigten plazentaren oder neonatalen pulmonalen Gasaustausch und führt zur Hypoxie und Hyperkapnie und / oder zu einer Minderdurchblutung unter anderem des Gehirns. Eine Hypoxie führt zur anaeroben Glykolyse und zur Produktion von Laktat im Gewebe. Dadurch kann die Funktion aller Organe beeinträchtigt werden, wobei ein zusätzlicher Substratmangel vor allem im Gehirn zum raschen Zelltod führen kann. Auch wenn im Rahmen einer Reanimation der Kreislauf stabilisiert und die normale Versorgung mit Sauerstoff und anderen Substraten wieder hergestellt wird, kann es im Verlauf der folgenden 6-12 Stunden zum weiteren Zelltod durch Aktivierung von Apoptose und pro-inflammatorischen Prozessen und damit zu einer Ausdehnung und Verstärkung der Hirnschädigung kommen.

Neben der Hirnschädigung führt eine perinatale Asphyxie häufig auch zu Funktionsstörungen anderer Organe, deren Häufigkeiten von den Einschlusskriterien und Definitionen der jeweiligen Studien abhängen. In einigen Hypothermiestudien^{5,8,9} wurden bei Neugeborenen mit nachgewiesener HIE Störungen der Atemfunktion in 78% und Störungen der renalen Funktion in 22-70% ermittelt. Eine arterielle Hypotension trat in 33-83% der Fälle auf. Hinweise für Leberfunktionsstörungen gab es in 15-53%, eine beeinträchtigte Blutgerinnung in 11-45%, eine Thrombozytopenie in 14%. Metabolische Auffälligkeiten wie Hypokalziämie (19-43%), Hypoglykämie (15-17%) waren ebenfalls relativ häufig. Eine persistierende pulmonale Hypertension wurde in 22-25% der Fälle beobachtet⁸.

3. Definitionen und Diagnose von Asphyxie und HIE

3.1. Definitionen der Asphyxie

Von einer Asphyxie des Neugeborenen spricht man, wenn im Rahmen der Geburt der Gasaustausch des kindlichen Organismus gestört wird und es zu einer schweren Azidose und einer Minderversorgung von Organen mit temporärer oder bleibender Schädigung kommt. Die Diagnose Asphyxie beinhaltet neben der nachgewiesenen Azidose also auch eine nachweisbare Beeinträchtigung von Organfunktionen. In der aktuellen deutschen Neonatalerhebung wird die Asphyxie definiert als Anzeichen von „fetalem Stress“ plus mindestens einem der Parameter: pH-Wert <7,0; Basendefizit >16 mmol/l; 5–Minuten-Apgar-Score <6 Punkte.

3.1.1. Apgar-Score: Bei der Bewertung des Apgar-Scores ist zu berücksichtigen, dass es sich nicht um eine objektiv messbare Größe handelt. Historisch wurde die Asphyxie des Neugeborenen mit einem niedrigen Apgar-Wert definiert. Allerdings haben nur ca. 30-40% der unmittelbar nach der Geburt beeinträchtigten Neugeborenen (mit einem niedrigen Apgar-Score) eine relevante Azidose^{19,20}. Das American College of Obstetricians and Gynecologists und die American Academy of Pediatrics warnen daher ausdrücklich vor einer „Fehldefinition“ der Asphyxie über den Apgar-Score alleine und verweisen darauf, dass dieser durch weitere Untersuchungen zu ergänzen ist²¹.

3.1.2. Nabelarterien-pH: In einer Meta-Analyse von 51 Studien wurde zwar ein Zusammenhang zwischen niedrigem Nabelarterien-pH und neonataler Morbidität und Mortalität gefunden²², jedoch entwickelte sich die Mehrzahl der Kinder mit einem Nabelarterien-pH im Bereich 7,0-7,24 normal, so dass die kritische Schwelle einer „pathologischen fetalen Azidose“ von vielen Autoren bei einem pH von 7,0 gesehen wird²³⁻²⁹. Unterhalb dieses Wertes steigen die neonatale Mortalität auf 6% bzw. die Mortalität und Morbidität kombiniert auf 23%²⁹. Um Hinweise auf die Ursache der fetalen Azidose zu erhalten, kann zusätzlich zum Nabelarterien-pH der Nabelvenen-pH bestimmt werden.

3.1.3. Basendefizit: Das Basendefizit ist ein Maß der metabolischen Komponente einer Azidose. Das Risiko von Organkomplikationen (z.B. respiratorische Insuffizienz, Enzephalopathie) steigt bei einem Anstieg des Basendefizits von 10 auf 16 mmol/l von 10 auf 40 %³⁰, so dass dieser Bereich als kritische Grenze angesehen wird³¹.

3.2. Definitionen der Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie (HIE):

Eine Minderversorgung des Gehirns im Rahmen einer Asphyxie kann zu einer HIE führen. Die Diagnose HIE wird anhand der Anamnese, der klinischen Befunde sowie des klinischen Verlaufs gestellt. Da es in der Literatur kaum Daten zu Frühgeborenen gibt, wird in dieser Leitlinie nur auf Neugeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 36 Wochen eingegangen. Die **retrospektive Diagnose** einer perinatal erworbenen HIE lehnt sich an die Empfehlungen der Internationalen Zerebralparese-Task-Force (1999) und an die Empfehlungen des American College of Obstetrics and Gynecology (2003) an^{2,32}. Demnach müssen für die Diagnose einer perinatal erworbenen HIE **alle folgenden vier Kriterien** erfüllt sein:

- 1) Nachweis einer schweren metabolischen Azidose im Nabelarterienblut (pH <7,0), bestimmt direkt nach der Geburt.

- 2) Frühe klinische Zeichen einer schweren oder moderaten Enzephalopathie, wie Störungen der kortikalen Funktion (Lethargie, Stupor, Koma mit oder ohne Krämpfen), Störungen der Hirnstammfunktion (Hirnnervenfunktion), des Muskeltonus und der Reflexe entsprechend der Einteilung nach Sarnat & Sarnat (s. Tabelle 1) ³³.
- 3) Zeichen einer globalen Hirnschädigung im Sinne einer Zerebralparese vom tetraplegischen oder vom dyskinetischen Typ im weiteren Verlauf der kindlichen Entwicklung.
- 4) Ausschluss anderer Ursachen einer lokalen oder globalen Hirnschädigung.

Für Therapieentscheidungen ist jedoch eine **prospektive Definition** notwendig:

3.2.1. Anamnestische Risikofaktoren für das Auftreten einer HIE

Die nachfolgenden Kriterien können hinweisend sein, sind jedoch nicht gewichtet und nicht beweisend für eine perinatale Hirnschädigung eines Neugeborenen:

- pränatale Komplikationen (Uterusruptur, Plazentalösung, Nabelschnurruptur, massive feto-maternale Transfusion etc.)
- fetale Bradykardie: Verminderung der fetalen Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge/min für mehr als 2 Minuten ³⁴.
- pathologische fetale Mikrolutuntersuchungen mit einem Laktat über 4,7 mmol/l ^{35,36}.
- anhaltende Reanimation (Beatmung und / oder Herz-Druckmassage) über mindestens die ersten 10 Lebensminuten ³⁷.

- Ein Apgar-Wert nach der 10. Lebensminute von 3 bzw. 5 oder weniger Punkten ist assoziiert mit einer Rate an Tod oder Behinderung von 62 bzw. 40% ³⁸.

3.2.2. Laborchemische Hinweise auf eine HIE

Die Diagnose einer intrauterin/perinatal entstandenen HIE setzt eine fetale/perinatale Azidose voraus. Die laborchemischen Zeichen einer schweren Azidose sind ein pH von 7,0 oder darunter und/oder ein Basendefizit von 12 mmol/l oder mehr ². Diese Werte sind für sich genommen wenig sensitiv und spezifisch, sind aber als Indikatoren für eine erhöhte Häufigkeit von bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen oder Versterben der Kinder identifiziert worden ^{29,39}.

3.2.3. Klinische Zeichen und EEG-Befunde bei einer HIE

Eine mittelschwere oder schwere HIE gilt als wahrscheinlich, wenn zusätzlich zu den genannten anamnestischen und laborchemischen Hinweisen mindestens eines der folgende Kriterien erfüllt sind:

- Symptome einer mittelschweren oder schweren HIE in mindestens drei der sechs klinischen Kategorien nach Sarnat & Sarnat (s. Tabelle 1) ^{8,33}.

oder

- aEEG- oder EEG-Veränderungen (moderat oder schwer abnorm, Burst-Suppression Muster) (s. Tabelle 1)

oder

- Zerebrale Krampfanfälle.

Tabelle 1: Klassifikation einer HIE nach perinataler Asphyxie, modifiziert nach Sarnat & Sarnat und Shankaran^{8,33}.

	Leicht (Schweregrad 1)	Mittelgradig (Schweregrad 2)	Schwer (Schweregrad 3)
1) Bewusstsein	wach	lethargisch	Stupor/Koma
2) Aktivität	normal	vermindert	keine
3) Muskeleigenreflexe/ Haltung	verstärkt normal	verstärkt distale Flexion/ kompl. Extension	reduziert/fehlend schlaff
4) Tonus	normal	hypoton	schlaff
5) Primitive Reflexe			
Saugen	aktiv	schwach	fehlend
Moro	verstärkt	inkomplett	fehlend
Greifen	normal / verstärkt	verstärkt	fehlend
Vestibulookulärer Reflex	normal	überschießend	reduziert/fehlend
6) Autonome Reflexe			
Pupillen	dilatiert/reagibel	eng, reagibel	entruudet, weit, lichtstarr
Herzfrequenz	normal/tachykard	bradykard	bradykard, variabel
Atmung	regelmäßig	periodisch, unregelmäßig	Apnoen
Krämpfe	nein	häufig	häufig
EEG	normal	Amplitudendepression (< 25 mV), periodisch oder paroxysmal	periodisch oder isoelektrisch
aEEG	normal Obergrenze > 10µV Untergrenze > 5µV	moderat abnorm Obergrenze > 10 µV Untergrenze < 5 µV	schwer abnorm Obergrenze < 10 µV Untergrenze < 5 µV ± Burst-Suppression

Tabelle 1 stellt eine modifizierte Aufstellung der Kriterien einer HIE nach Sarnat & Sarnat dar und beruht auf einem Konsens der Autoren in Anlehnung an Shankaran et al.⁸. Eine HIE gilt als wahrscheinlich, wenn 3/6 klinische Zeichen der HIE pathologisch sind. In den Kategorien 5) und 6) gilt ein pathologischer Sub-Test als ausreichend, ein pathologisches Kriterium zu definieren.

4. Behandlung von Neugeborenen mit HIE nach perinataler Asphyxie

In einer großen populations-basierten Fall-Kontrollstudie aus Schweden wurde beobachtet, dass ein arterieller Nabelschnur-pH <7,05 und ein Basendefizit >12 mmol/l ohne postnatal vorhandene klinische Zeichen einer Enzephalopathie die neurologische Prognose nicht wesentlich beeinträchtigt⁴⁰. Daher kommt der klinischen Beobachtung und Diagnosestellung einer HIE eine ganz wesentliche Bedeutung für die weitere Therapie zu. Bei jedem Neugeborenen mit einem Nabelarterien-pH von <7,0 besteht entsprechend der AWMF-Leitlinie 024-002 (Verlegung Neugeborener aus Geburtskliniken und Kinderkliniken) eine absolute Verlegungsindikation in ein Perinatalzentrum (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-002.html>).

4.1. Allgemeine Behandlungsprinzipien von Neugeborenen mit Asphyxie

Die Behandlung asphyktischer Neugeborener zielt darauf ab, durch allgemeine Maßnahmen die Vitalfunktionen zu stabilisieren und durch spezielle Maßnahmen den Prozess der Apoptose und Inflammation im Gehirn zu verhindern oder wenigstens einzudämmen⁴¹.

4.1.1. Erstversorgung im Kreißsaal:

4.1.1.1. Sauerstoffzufuhr: Bei gesunden Neugeborenen kann es postnatal 10 Minuten dauern, bis eine präduktale Sauerstoffsättigung von >95 % erreicht wird⁴². Reife Neugeborene, die mit Raumluft reanimiert wurden, nahmen in randomisierten Studien schneller die Spontanatmung auf^{43,44}

und hatten eine geringere Mortalität^{45,46} als Neugeborene, die mit 100 % Sauerstoff reanimiert wurden. Zur initialen Versorgung von beeinträchtigten reifen Neugeborenen im Kreißsaal wird daher primär die respiratorische Unterstützung mit Raumluft bzw. eine mit (präduktal angelegtem) Pulsoximeter gesteuerte Dosierung von Sauerstoff nach inzwischen verfügbaren Referenzwerten empfohlen⁴².

4.1.1.2. Körpertemperatur: Die Bedeutung einer kontrollierten Hypothermie bereits mit der Diagnose Asphyxie vor der Diagnosestellung HIE ist bisher unklar. Daher wird derzeit empfohlen, im Kreißsaal prinzipiell Normothermie (unter Vermeidung iatrogenen Hyperthermie) anzustreben¹⁸. Erst wenn die Kriterien für eine Kühltherapie erfüllt sind (s.u.), kann ein kontrolliertes und sorgfältig überwachtes Absinken der Kerntemperatur zugelassen werden¹⁸. Bzgl. des weiteren Vorgehens bei der Kreißsaalversorgung wird auf die derzeit gültigen international konsentierten Richtlinien zur Neugeborenenversorgung verwiesen¹⁶⁻¹⁸.

4.1.2. Lagerung und Überwachung auf der neonatologischen Intensivstation

4.1.2.1. Lagerung: Die Kopfposition beeinflusst den venösen Abfluss über die Vena jugularis⁴⁷ und damit die Höhe des intrakraniellen Drucks (ICP). In einer kleinen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass der ICP bei achsengerechter Kopfhaltung (Mittellage) und 30° Oberkörperhochlage niedriger war als bei horizontaler Position oder bei Kopfdrehung zur Seite⁴⁸. Diese Unterschiede waren besonders ausgeprägt bei Neugeborenen nach perinataler Asphyxie. Kopfhochlagerung reduziert, Kopftieflage erhöht den ICP⁴⁹. Ein non-invasives Monitoring des intrakraniellen Drucks mittels eines auf die große Fontanelle aufgebrachten Drucksensors ist möglich^{49,50}, allerdings ist die Messung vom Auflagedruck abhängig, was die Anwendbarkeit einschränkt⁵¹.

Um den venösen Abfluss aus dem zerebralen Stromgebiet zu erleichtern, sollte für 72 Stunden eine Hochlagerung des Oberkörpers (z. B. 20-30°) und eine Kopflagerung in achsengerechter Neutralstellung angestrebt werden. Allerdings ist hierbei zu bedenken, dass eine völlig unveränderte

Lagerung über einen längeren Zeitraum sowohl der Entwicklung eines Sklerems⁵² als auch einer subkutanen Fettgewebsnekrose als lokalen Nebenwirkungen bei Kühlung Vorschub leisten kann⁵³⁻⁵⁵.

4.1.2.2. Monitoring: Es besteht Uneinigkeit darüber, wie mit Neugeborenen, die eine schwere Azidose ($\leq 7,0$ und/oder Basendefizit ≥ 16 mmol/l) oder klinische Zeichen einer Asphyxie, jedoch keine oder eine leichte Enzephalopathie aufweisen, verfahren werden soll. Da diese Kinder aber ein Entwicklungsrisiko aufweisen, sollen sie auf eine neonatologische Intensivstation verlegt und mindestens 24 Stunden klinisch und mittels EEG oder aEEG überwacht werden. Diese Kinder sollten einer neurologischen Nachuntersuchung zugeführt werden⁵⁶. Im Falle einer Hypothermiebehandlung sollte die Überwachung mittels aEEG bis über die Aufwärmphase hinaus erfolgen. Bei einer relevanten kardiopulmonalen Funktionsstörung kann eine gleichzeitige prä- und postduktale Sauerstoffsättigungsmessung Hinweise für eine pulmonale Hypertension liefern.

4.1.3. Stabilisierung der Atemfunktion

Die perinatale Asphyxie ist häufig mit Störungen der Atemfunktion assoziiert⁵⁹. Ein kardiales Lungenödem ist oftmals Folge des kardialen Pumpversagens. Weitere assoziierte respiratorische Probleme sind das Mekoniumaspirationssyndrom, die persistierende pulmonale Hypertension und das eher seltene Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)⁵⁹⁻⁶¹. Störungen der Atemregulation durch Apnoen und Krampfanfälle können weitere Episoden einer Hypoxämie verursachen. Die Behandlung erfolgt supportiv (ggf. mit Sauerstoff, CPAP, Beatmung, Surfactant, iNO) und hat zum Ziel, die Organe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Unter mechanischer Beatmung wird empfohlen, eine Normokapnie anzustreben. Tierexperimentelle Daten sprechen für eine $p\text{CO}_2$ -reagible zerebrale Perfusion, welche im Falle einer Hypokapnie durch erhöhte Sauerstoffextraktion kompensiert wird⁶². Eine Hyperoxämie und Hypokapnie waren in einer retrospektiven klinischen Studie allerdings mit einer erheblichen Zunahme an Zerebralparenen assoziiert⁶³. In der NICHD-Studie wurde eine Assoziation einer Hypokapnie mit einem höherem Risiko für „Tod oder Behinderung“ gefunden⁶⁴. In einer anderen Studie bei gekühlten Neugeborenen mit HIE wurde zwar eine Assoziation einer höheren FiO_2 -

Exposition in den ersten 6 Lebensstunden, jedoch keine Assoziation einer Hypokapnie mit schlechtem Behandlungsergebnis beobachtet⁶⁵. Mangels Interventionsstudien ist nicht bekannt, ob die Korrektur einer Hypokapnie durch eine spontane Hyperventilation bei Neugeborenen mit HIE (z.B. durch Paralyse und gezielte Normoventilation) die Prognose verbessert, so dass keine Empfehlung für ein korrigierendes Eingreifen in dieser Situation ausgesprochen werden kann. Empfehlung: Eine etwaige Atemunterstützung dient der Sicherung der Gewebeoxygenierung und einer ausreichenden Ventilation.

4.1.4. Diagnose und Behandlung der Kreislaufinsuffizienz

Tachypnoe, Tachykardie, Hepatomegalie, verlängerte kapilläre Füllungszeit und ein niedriger Blutdruck können auf eine Kreislaufinsuffizienz hinweisen. Eine erheblich beeinträchtigte Ventrikelfunktion ist möglich^{66,67}. Trotz niedrigem Herzzeitvolumen kann jedoch durch entsprechende Vasokonstriktion der Blutdruck normal sein⁶⁸. Erhöhte Spiegel von Troponin I sollen sich als Marker für myokardiale Schädigung eignen^{69,70}, wobei die klinische Bedeutung dieses wie auch anderer Marker (z.B. CKMB) unklar ist. Eine generelle Empfehlung für diese Diagnostik kann daher nicht abgegeben werden.

Frühe und ggf. serielle echokardiographische Untersuchungen werden empfohlen, um eine myokardiale Funktionsstörung und eine pulmonale Hypertension zu erfassen^{68,69}. Allerdings sind keine Studien verfügbar, die den Nutzen dieser Untersuchung auf das Outcome belegen.

Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine Hypothermie sich negativ chronotrop, dromotrop und inotrop auf die kardiale Funktion auswirkt und die frequenzkorrigierte QT-Zeit verlängern kann, dass aber Katecholamine positiv chronotrop und inotrop wirken⁷¹. Bei erheblich beeinträchtigter Ventrikelfunktion^{66,67} sollten keine Volumengaben erfolgen⁷². Vielmehr wird bei beeinträchtigter Kreislauffunktion und/oder bei arterieller Hypotonie der Einsatz von inotrop wirksamen Substanzen unter Berücksichtigung des Wirk- bzw. Nebenwirkpektrums empfohlen, ohne dass deren langfristiger Nutzen durch kontrollierte Studien belegt ist⁷³.

4.1.5. Nierenfunktion und Flüssigkeitshaushalt

Eine schwere Asphyxie kann die glomeruläre Filtration und die tubuläre Funktion erheblich beeinträchtigen und zum oligurischen oder non-oligurischen Nierenversagen führen⁷⁴. Eine in der ersten Lebensstunde verabreichte Einzeldosis von 5 mg/kg Theophyllin i.v. führte in einer kleineren randomisierten Studie bei Neugeborenen mit schwerer perinataler Asphyxie zu einer verbesserten Nierenfunktion in den ersten 5 Lebenstagen⁷⁵. Zwei weitere randomisierte Studien bestätigten die bessere Nierenfunktion nach Verabreichung von Theophyllin in der ersten Lebensstunde^{76,77}. Die frühe Verabreichung von Theophyllin kann zur Verbesserung der Nierenfunktion eingesetzt werden, allerdings ist der langfristige Nutzen unklar.

Eine initial restriktive Flüssigkeitszufuhr (mit Ausnahme einer Volumenverabreichung zur Beseitigung einer Hypovolämie) wird von einigen Autoren empfohlen^{72,78}, da die kardiale Kontraktilität und die Nierenfunktion beeinträchtigt sein können und eine Hypervolämie die Entwicklung eines Hirnödems begünstigt. Sowohl ein Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH) als auch ein zentraler Diabetes insipidus können den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Beobachtungsstudien über eine restriktive Flüssigkeitszufuhr bei Kindern⁷⁹ und bei Erwachsenen⁸⁰ sprechen dafür, dass eine restriktive Zufuhr unter Beachtung der Flüssigkeitsbilanz sinnvoll sein könnte. Kontrollierte Studien zu dieser Frage bei Neugeborenen mit Asphyxie/HIE sind derzeit nicht verfügbar⁸¹. Eine engmaschige Flüssigkeitsbilanzierung und Gewichtskontrolle in den ersten Lebenstagen unter Berücksichtigung der Kreislaufsituation wird daher empfohlen.

Bei einer Störung der Nierenfunktion kann es zur Verlängerung der Halbwertszeit von renal ausgeschiedenen Medikamenten (z.B. Vancomycin, Gentamicin) kommen. Eine zurückhaltende Dosierung sowie Spiegelmessungen sind daher angeraten.

4.1.6. Behandlung von Krampfanfällen

Experimentelle Studien sprechen dafür, dass Krampfanfälle zusätzlichen Schaden am Kortex verursachen können⁸². Eine klinische Studie, die den prophylaktischen Einsatz von Phenobarbital (40 mg/kg) bei Neugeborenen mit HIE untersuchte, fand eine Reduktion von Krampfanfällen und eine Verbesserung des neurologischen Outcome in der Therapiegruppe.⁸³ Diese Befunde wurden in einer späteren Metaanalyse allerdings nicht bestätigt⁸⁴. Ob postnatale Krämpfe bei HIE ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere Entwicklungsstörung sind, ist derzeit unklar^{85,86}. Die Behandlung von klinisch manifesten Krampfanfällen wird empfohlen. Es ist unklar, ob subklinische Krampfanfälle (aEEG) behandelt werden sollten⁸⁷. Zur Auswahl geeigneter Medikamente verweisen wir auf die AWMF-Leitlinie 024-011 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-011.html>).

4.1.7. Gastrointestinale Probleme

Eine Asphyxie kann zu einer Schleimhautschädigung und für mehrere Tage zu einer beeinträchtigten Perfusion der Mesenterialgefäße und zu einer beeinträchtigten Motilität des Darmes führen⁸⁸. Komplikationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts bestehen in hepatischer Dysfunktion, Ernährungsproblemen und dem Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis⁸⁸⁻⁹⁰. Eine nekrotisierende Enterokolitis tritt im Gegensatz zu Frühgeborenen relativ früh (innerhalb weniger Tage nach dem Insult) auf⁹⁰. Eine Transaminasenerhöhung ist häufig und meist transient⁹¹.

4.1.8. Metabolische Störungen

4.1.8.1. Hypoglykämie: Da der anaerobe Stoffwechsel zur Energiegewinnung erheblich mehr Substrat benötigt und nach perinataler Asphyxie auch ein passagerer Hyperinsulinismus vorliegen kann⁹², verbraucht das Neugeborene mit perinataler Asphyxie vermehrt Glucose und hat daher ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie. In einer retrospektiven Analyse von 185 Reifgeborenen mit einem Nabelarterien-pH <7,0 wurde eine Assoziation zwischen initialer Hypoglykämie (definiert als BZ ≤40 mg/dl) und moderater/schwerer Enzephalopathie gefunden⁹³. Daher sind eng-

maschige Kontrollen der Blutglukosespiegel empfohlen, um Abweichungen vom Referenzbereich zu vermeiden ⁹⁴. Hierzu wird auf die AWMF-Leitlinie 024-006 verwiesen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-006.html>).

4.1.8.2. Hypokalziämie und andere Elektrolytverschiebungen sind bei asphyktischen Kindern häufig zu beobachten. Regelmäßige Kontrollen und Ausgleich bei Entgleisungen werden empfohlen

4.1.9. Hämatologische Probleme

Außer durch eine beeinträchtigte Synthese hepatischer Gerinnungsfaktoren kann die Blutgerinnung durch eine Thrombozytopenie im Rahmen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und eine gestörte Thrombozytenfunktion beeinträchtigt sein, was das Risiko für Thrombosen und/oder Blutungen erhöht ⁹⁵. Daher wird empfohlen, in den ersten Lebenstagen auf Gerinnungsstörungen zu achten und die Thrombozytenkonzentration zu kontrollieren. Obwohl Daten über Grenzwerte für Interventionen nicht verfügbar sind, wird empfohlen, bei klinischer Blutungsneigung eine Gerinnungsstörung mit Frischplasma bzw. eine Thrombozytopenie mit Thrombozytentransfusion zu behandeln.

4.1.10. Behandlung einer bakteriellen/viralen Infektion

Störungen der Vitalfunktionen zusammen mit Zeichen einer Enzephalopathie können auch durch eine schwere bakterielle Sepsis/Meningitis oder eine virale Meningoenzephalitis verursacht sein. Im Zweifel sollte nach Abnahme von Blut- und Liquorkulturen eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

4.2 Hypothermie-Behandlung

Bisher wurden acht randomisierte, kontrollierte Multizenterstudien zur Hypothermiebehandlung bei asphyktischen Neugeborenen mit aussagekräftiger Fallzahl veröffentlicht⁴⁻¹⁵. Diese Studien haben gezeigt, dass eine Absenkung der Körpertemperatur auf 33-34°C bzw. bei selektiver Kopfkühlung auf rektal 34-35°C für 48-72 Stunden einen neuroprotektiven Effekt hat. Um ein Kind vor dem Tod oder einer schweren neurologischen Beeinträchtigung zu bewahren, müssen 7 Neugeborene mit HIE gekühlt werden (NNT=7)^{6,13}. Vorläufige Nachuntersuchungsdaten sprechen dafür, dass diese Behandlung sich offenbar auch noch bis in das Schulkindalter positiv auswirkt⁹⁶. Bei der Durchführung einer Hypothermie-Behandlung außerhalb von kontrollierten Studien sollten sich die Modalitäten der Behandlung an den Protokollen der bisher publizierten Studien orientieren.

4.2.1 Einschluss-Kriterien für eine Hypothermie-Behandlung

Bei den bisher publizierten kontrollierten Studien waren die Ein- und Ausschlusskriterien unterschiedlich. Für die Indikationsstellung wird empfohlen, sich an dem Protokoll einer dieser Studien zu orientieren. Aus allen großen Studien und aus gemeinsamen Empfehlungen europäischer und US-amerikanischer Experten lassen sich folgende Kriterien für die Indikationsstellung zur Hypothermie-Behandlung ableiten⁹⁷ (siehe auch Einschlusskriterien der 5 größten Studien in Tabelle 2 im Anhang):

- Schwere Azidose (pH \leq 7,0 oder ein Basendefizit \geq 16 mmol/l) in Nabelschnurblut oder einer Blutprobe aus der ersten Lebensstunde, **und**
- klinische Zeichen für eine mittelgradig oder schwere Enzephalopathie (Schweregrad 2 oder 3 nach Sarnat & Sarnat, Tabelle 1), **und**
- postnatales Alter \leq 6h, **und**
- Gestationsalter \geq 36 SSW

- Falls keine Blutgasanalysen zur Verfügung stehen, werden zusätzliche Kriterien gefordert:
 - Anamnestische Hinweise auf eine geburtsnahe kindliche Hypoxie (späte oder variable Dezelerationen, Nabelschnurvorfall oder –abriss, Uterusruptur, maternales Trauma oder maternale Blutung, oder maternaler Kreislaufstillstand), **und**
 - Apgar-Score ≤ 5 Punkte nach 10 Minuten, **oder** Beatmung oder Reanimation nach Geburt für mindestens 10 Minuten

In manchen Studien wurden zusätzliche EEG-Kriterien gefordert. In Zweifelsfällen kann das aEEG entsprechend den Kriterien aus den kontrollierten Studien hilfreich sein ^{5,9,12}.

In den meisten publizierten Studien wurden Neugeborene mit einem Gestationsalter ≥ 36 SSW untersucht. Obwohl manche Autoren in Grenzsituationen (Gestationsalter < 36 SSW, postnatales Alter > 6 h) individuelle Entscheidungen formuliert haben ⁹⁸, sollten weitere Studienergebnisse abgewartet werden, bis diesbezüglich Empfehlungen möglich sind. Da für eine Hypothermiebehandlung bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 36 SSW keine ausreichenden Daten vorliegen, kann derzeit keine allgemeine Nutzen/Risiko-Abwägung für diese Behandlung bei Frühgeborenen < 36 SSW vorgenommen werden.

4.2.2 Ausschlusskriterien für eine Hypothermiebehandlung

In Anlehnung an die kontrollierten Studien sollte eine Hypothermiebehandlung nicht durchgeführt werden, wenn eine schwere angeborene Fehlbildung oder eine schwere intrakranielle Blutung vorliegen oder das Neugeborene sich in einem moribunden Zustand befindet.

4.2.3 Durchführung der Hypothermiebehandlung

4.2.3.1. Laboruntersuchungen vor Beginn der Behandlung: Blutbild mit Thrombozyten, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Blutgasanalyse mit Bikarbonat, Basendefizit und Laktat, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Blutgerinnung, Blutzucker. Abweichungen von der Norm sollen ggf. therapiert werden. Insbesondere Gerinnungsveränderungen sollten korrigiert werden.

4.2.3.2. Ultraschall: Zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung sollten initial und im Verlauf Ultraschalluntersuchungen des Schädels durchgeführt werden.

4.2.3.4. Zieltemperatur: Bei Erfüllung der Einschlusskriterien sollte die Hypothermiebehandlung so schnell wie möglich beginnen. Die Zieltemperatur ($33,5 \pm 0,5$ °C) sollte innerhalb einer Stunde nach Beginn der Kühlung erreicht werden. Die Kühlung kann entweder in Form einer Ganzkörperkühlung mittels Kühlmatte oder als lokale Kopfkühlung mittels Kühlkappe erfolgen (in diesem Fall rektale Zieltemperatur 34-35°C).

4.2.3.5. Temperaturmessung: Aufgrund der hohen Variabilität der Temperaturdifferenz (axillär-rektal) gilt die Messung an einem zentralen Ort (z.B. rektal) als bevorzugte Methode⁹⁹. Eine Messung im Ösophagus ergibt im Vergleich zur rektalen Messung im Median einen um 0,8 [0,46-1,03]°C (Median [Min-Max]) höheren Wert¹⁰⁰.

4.2.3.6. Dauer der Kühlung: In Analogie zu den durchgeführten Studien sollte die systemische Ganzkörperkühlung über 72 Stunden bei $33,5 \pm 0,5$ °C erfolgen, wobei in den kontrollierten Studien zwar meist dieser Zielbereich, aber unterschiedliche Messpunkte (ösophageal/rektal) verwen-

det wurden. Eine tiefere Zieltemperatur (z.B. 30°C) war in einer experimentellen Studie mit metabolischer Azidose und Kreislaufstillstand assoziiert und wird derzeit nicht empfohlen ¹⁰¹.

4.2.3.6. Sedierung: Experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass die kontrollierte Hypothermie ohne Sedierung nicht neuroprotektiv ist ¹⁰². Trotz fehlender klinischer Daten wird eine Analgosedierung mit Opioiden empfohlen ¹⁰³.

4.2.3.7. Atemhilfe: Bei Zeichen der respiratorischen Instabilität (z.B. Apnoen) sollte zur Vermeidung einer zusätzlichen zerebralen Hypoxie eine Atemunterstützung erfolgen.

4.2.3.8. Überwachung: Während der Kühlung sind eine kontinuierliche Überwachung der kardiorespiratorischen Funktion und der Körpertemperatur sowie wiederholte Kontrollen von Blutbild und Gerinnung erforderlich. Wenn eine Beatmung erforderlich ist, sollte darauf geachtet werden, dass die Temperatur des Atemgases an die kindliche Temperatur angepasst wird, da bei höherer Temperatur die Wirksamkeit der Kühlung eingeschränkt sein, und bei der Abkühlung von mit 37°C/100% relativer Feuchte konditioniertem Atemgas in der kindlichen Lunge freies Wasser deponiert werden könnte.

4.2.3.9. Echokardiographie: Da im Rahmen der Asphyxie wie auch der Kühlungsbehandlung eine pulmonale Hypertonie auftreten kann, sollte eine Beurteilung mittels Echokardiographie sowie eine NO-Inhalation zeitnah verfügbar sein ¹⁰⁴.

4.2.3.10. Wiedererwärmung: Die Wiedererwärmung nach 72 Stunden sollte langsam erfolgen und 0,5 °C / Stunde nicht überschreiten^{105,106}. Eine Temperaturerhöhung über 37,5°C unmittelbar nach der Kühlphase war in einer Fall-Kontroll-Studie mit einem höheren Risiko für Tod oder Behinderung assoziiert¹⁰⁷. Obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht bewiesen ist, sollte eine erhöhte Körpertemperatur insbesondere in dieser Phase vermieden werden.

4.2.3.11. Blutgasanalysen: Eine Hypothermiebehandlung hat Einfluss auf den pH, den pCO₂ (pH 7,5 und pCO₂ 34 mmHg bei 33°C korrespondiert mit pH 7,4 und pCO₂ 40 mmHg bei 37°C) und den zerebralen Blutfluss⁵⁷. In zwei großen kontrollierten Studien zur Hypothermiebehandlung^{8,9} wurde angeraten, Blutgasanalysen temperaturkorrigiert zu bestimmen⁵⁷. Es ist derzeit unklar, bei welchem pH Wert z.B. die Enzyme optimal funktionieren (pH-stat versus alpha-stat)^{57,58}. Eine allgemeine Empfehlung ist derzeit nicht möglich.

4.2.4 Nebenwirkungen der Hypothermiebehandlung:

Unter Hypothermiebehandlung kommt es regelhaft zu einer Sinusbradykardie. Es wurden jedoch auch Herzrhythmusstörungen, systemische Hypotension und pulmonale Hypertension beschrieben, die eine medikamentöse Intervention erforderlich machten. In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass die Myokardkontraktion unter Hypothermie zwar beeinträchtigt ist, dass Katecholamine aber die Kontraktilität unter hypothermen Bedingungen sehr gut steigern können⁷¹. Als weitere Nebenwirkungen sind ein reduzierter Atemantrieb und Apnoen möglich, welche ggf. eine respiratorische Unterstützung erfordern (siehe Abschnitt 4.1.3.). Eine Beeinträchtigung der Blutgerinnung, sowie die Entwicklung von Fettgewebnekrosen (vor allem im Kopfbereich)⁵⁵ oder eines Sklerems⁵² sind möglich. In den publizierten randomisierten Studien zur Ganzkörper-Hypothermie wurden jedoch bisher keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der schweren Nebenwirkungen zwischen Hypothermie und Standardtherapie nachgewiesen^{5,6,8-14}. Im Falle nicht beherrschbarer Nebenwirkungen ist nach Nutzen/Risiko-Abwägung ggf. ein Abbruch der Hypothermiebehandlung zu erwägen.

Eine Hypothermiebehandlung kann die Pharmakokinetik und –dynamik von Medikamenten beeinflussen. Eine kontrollierte Hypothermie führte für eine Reihe von eingesetzten Substanzen zur Verlängerung der Halbwertszeit (z.B. Morphin, Fentanyl, Midazolam, Vecuronium, Phenobarbital, Phenytoin, Gentamicin) ^{108,109}. Spiegelmessungen und angepasste Dosierungen sind daher angeraten ^{108,109}.

4.3 Experimentelle Behandlungsansätze nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen in der Perinatalperiode

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird der neuroprotektive Effekt von pharmakologisch wirksamen Substanzen (z.B. Melatonin, Erythropoietin, N-Azetyl-Zystein, Allopurinol, Xenon, Antiepileptika und andere Substanzen ¹¹⁰⁻¹¹⁴ und die Behandlung mit Stammzellen untersucht ^{115,116}. Solange keine gesicherten Daten zu diesen Therapien zur Verfügung stehen, sollte der Einsatz dieser Substanzen nicht erfolgen.

4.4. Prognose von Neugeborenen mit HIE nach perinataler Asphyxie

4.4.1. Klinische Parameter: Die meisten Neugeborenen mit einer milden Enzephalopathie entwickeln sich normal ^{33,117-119}. Kinder mit einer moderaten Enzephalopathie haben ein 20-35%iges Risiko bleibender Spätfolgen ¹¹⁹. Kinder mit einer schweren Enzephalopathie haben ein Letalitätsrisiko von bis zu 75% und Überlebende haben fast immer eine erhebliche Morbidität ¹¹⁸⁻¹²⁰. In einer Studie an 365 Neugeborenen mit HIE wurden Herzdruckmassage >1 Minute, Einsetzen der Spontanatmung nach >30 Minuten und eine Basendefizit von >16mmol/l als Risikofaktoren für Tod oder Behinderung in 46%/64%/76%/93% der Fälle bei Vorliegen von keinem/einem/zwei/allen der drei Faktoren identifiziert ¹²¹. Der Thompson-Score als Verlaufsparemeter hat einen gewissen Vorhersagewert für die spätere Entwicklung im Alter von 1 Jahr ¹²². Die klinische Beurteilung anhand des Sarnat- und/oder Thompson-Scores hat eine prognostische Bedeutung. Alle klinischen Scores sind jedoch bei gekühlten und/oder sedierten Kindern nur bedingt aussagekräftig.

4.4.2. Schädelsonografie: Obwohl mittels Schädelsonografie Hirnödem oder vermehrte oder reduzierte Blutflussgeschwindigkeit oder erhöhte Echogenitäten und ggf. zystische kortikale Läsionen diagnostiziert werden können ^{123,124}, ist die Sonografie technisch dadurch limitiert, dass subkortikale Läsionen nur sehr eingeschränkt dargestellt werden können. Aus diesem Grund ist sie diesbezüglich dem MRT unterlegen ¹²⁵. Die Sonografie ist zum Ausschluss intraventrikulärer Blutungen geeignet und erscheint zur Erhebung eines Ausgangsbefunds in den ersten Lebensstunden als Basis für Verlaufsuntersuchungen sinnvoll. Die Rolle der Schädelsonografie und Doppleruntersuchung zur Therapiesteuerung und zur Einschätzung der Prognose ist unklar, daher kann diesbezüglich keine Empfehlung abgegeben werden ¹²⁶.

4.4.3. Magnetresonanztomografie (MRT): Mehrere Publikationen weisen auf die diagnostische Aussagekraft einer MRT-Untersuchung in den ersten 2 Lebenswochen hin ¹²⁷⁻¹³¹. Typische Veränderungen bei der HIE sind dabei Veränderungen der Stammganglien, subkortikale Läsionen und Läsionen der weißen Substanz ¹²⁷. Aus der TOBY-Studie erhielten 131 Kinder in der Neugeborenenperiode (meist im Alter von 5-8 Tagen) eine MRT-Untersuchung. Gekühlte Kinder hatten neben dem besseren klinischen Outcome auch weniger Auffälligkeiten im MRT. Der prädiktive Vorhersagewert für Tod/Behinderung lag bei den gekühlten Kindern bei 0,84 (0,74-0,94) und den nicht gekühlten bei 0,81 (0,71-0,91) ¹³². Aus den MRT-Daten der NICHD Studie wurde eine Klassifikation von MRT-Befunden zur Prognoseabschätzung nach HIE definiert ¹³³. Ein frühes MRT des Schädels im Alter von einigen Tagen bis 2 Wochen ist daher zu empfehlen.

4.4.4. Elektroenzephalographie (EEG): Schwere EEG-Auffälligkeiten in den ersten 24 h können sich im Verlauf bessern und weisen dann auf eine günstigere Prognose hin ¹³⁴. Ein amplituden-integriertes EEG (aEEG) wurde in einer großen Studie zur Unterscheidung einer moderaten von einer schweren HIE benutzt ⁹. Schwere, jedoch sich nach spätestens 24-36 h zurückbildende Auffälligkeiten im amplituden-integrierten EEG unter Kühltherapie hatten eine hohe prädiktive Vorhersagekraft für ein Überleben ohne wesentliche neurologische Auffälligkeiten im Alter von 1 Jahr ¹³⁵.

In einer anderen Studie waren unter Kühltherapie vor allem das Wiederauftreten von Schlaf-Wach-Zyklen und die Normalisierung der Aktivität in den ersten 24 h nach dem Ereignis prognostisch günstig¹³⁶. Die aEEG-Aufzeichnung ist auch zur Erkennung und Behandlung von zerebralen Krampfanfällen geeignet. Ein kontinuierliches aEEG-Monitoring in den ersten Lebenstagen ist aus prognostischen und therapeutischen Gründen zu empfehlen.

4.5. Nachuntersuchung von Kindern mit HIE nach perinataler Asphyxie

Alle Kinder mit einer HIE mit und ohne Hypothermiebehandlung sollten in regelmäßigen Abständen einer entwicklungsneurologischen Nachbetreuung zugeführt werden. Im Alter von 24 Monaten sollte eine strukturierte Nachuntersuchung, zum Beispiel durch eine Bayley-Testung erfolgen. Darüber hinaus sind Nachuntersuchungen bis ins Schulalter sinnvoll¹³⁷. Die Aufnahme der mit Hypothermie behandelten Kinder erscheint als Anwendungsbeobachtung sinnvoll und empfehlenswert.

5. Literatur

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4):780–1.
2. Hankins GDV. The long journey: defining the true pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(7):435–7.
3. Thornton JS, Ordidge RJ, Penrice J, et al. Temporal and anatomical variations of brain water apparent diffusion coefficient in perinatal cerebral hypoxic-ischemic injury: relationships to cerebral energy metabolism. *Magn Reson Med* 1998; 39(6):920–7.
4. Zhou W-H, Cheng G-Q, Shao X-M, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010; 157(3):367–72, 372.e1–3.
5. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361(14):1349–58.
6. Jacobs S, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4):CD003311
7. 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(8):692–700.
8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574–84.
9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663–70.

10. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):11–7.
11. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):18–24.
12. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126(4):e771–8.
13. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):238–46.
14. Edwards 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.
15. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(6):558–66.
16. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010; 81(10): 1389–99.
17. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2010. p. e1400–13.
18. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. 2010. p. e1319–44.
19. Page FO, Martin JN, Palmer SM, et al. Correlation of neonatal acid-base status with Apgar scores and fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(6):1306–11.
20. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(5):1235–40.

21. The Apgar Score. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1444–7.
22. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1471.
23. Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3):825–30.
24. Goldaber KG, Gilstrap LC. Correlations between obstetric clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36(1):47–59.
25. King TA, Jackson GL, Josey AS, et al. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr* 1998; 132(4):624–9.
26. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1030–4.
27. Winkler CL, Hauth JC, Tucker JM, Owen J, Brumfield CG. Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(2):637–41.
28. Goldaber KG, Gilstrap LC, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991; 78(6):1103–7.
29. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6):587–95.
30. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(5):957–9.
31. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(6):1391–4.

32. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. 1999. p. 1054–9.
33. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33(10):696–705.
34. Robinson B, Nelson L. A Review of the Proceedings from the 2008 NICHD Workshop on Standardized Nomenclature for Cardiotocography: Update on Definitions, Interpretative Systems With Management Strategies, and Research Priorities in Relation to Intrapartum Electronic Fetal Monitoring. Rev Obstet Gynecol 2008; 1(4):186–92.
35. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database Syst Rev 2010; (3):CD006174.
36. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Aberg A, Olofsson P. Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age-dependent: a population-based study of 17 867 newborns. BJOG 2008; 115(6):704–9.
37. Perlman M, Shah PS. Hypoxic-ischemic encephalopathy: challenges in outcome and prediction. J Pediatr 2011; 158(2 Suppl):e51–4.
38. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2009; 124(6):1619–26.
39. Mittendorf R, Won SY, Gianopoulos JG, Pryde PG, Roizen N. Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. J Perinat Med 2008; 36(4):335–40.
40. Hafström M, Ehnberg S, Blad S, et al. Developmental outcome at 6.5 years after acidosis in term newborns: a population-based study. Pediatrics 2012; 129(6):e1501–7.
41. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther 2006; 28(9):1353–65.
42. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. Pediatrics 2010; 125(6):e1340–7.

43. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001; 107(4):642–7.
44. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998; 102(1):e1.
45. Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9442):1329–33.
46. Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2007; 72(3):353–63.
47. Lipe HP, Mitchell PH. Positioning the patient with intracranial hypertension: how turning and head rotation affect the internal jugular vein. *Heart Lung* 1980; 9(6):1031–7.
48. Emery JR, Peabody JL. Head position affects intracranial pressure in newborn infants. *J Pediatr* 1983; 103(6):950–3.
49. Philip AG. Noninvasive monitoring of intracranial pressure: a new approach for neonatal clinical pharmacology. *Clin Perinatol* 1979; 6(1):123–37.
50. Philip AG, Long JG, Donn SM. Intracranial pressure. Sequential measurements in full-term and preterm infants. *Am J Dis Child* 1981; 135(6):521–4.
51. Horbar JD, Yeager S, Philip AG, Lucey JF. Effect of application force on noninvasive measurements of intracranial pressure. *Pediatrics* 1980; 66(3):455–7.
52. Navarini-Meury S, Schneider J, Bühner C. Sclerema neonatorum after therapeutic whole-body hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(4):F307–7.
53. Oza V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol* 2010; 146(8):882–5.

54. Fumagalli M, Ramenghi LA, Pisoni S, Borzani I, Mosca F. Total body cooling: skin and renal complications. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96(5):F377.
55. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D, UK TOBY Cooling Register. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. Pediatrics 2011; 128(2):e450–2.
56. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. J Pediatr Psychol 2010; 35(3):286–95.
57. Groenendaal F, De Vooght KMK, van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated term neonates. Pediatrics 2009; 123(1):170–2.
58. Tallman RD. Acid-base regulation, alpha-stat, and the emperor's new clothes. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11(3):282–8.
59. Thibeault DW, Hall FK, Sheehan MB, Hall RT. Postasphyxial lung disease in newborn infants with severe perinatal acidosis. Am J Obstet Gynecol 1984; 150(4):393–9.
60. Faix RG, Viscardi RM, DiPietro MA, Nicks JJ. Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. Pediatrics 1989; 83(6):971–6.
61. Pfenninger J, Tschaeppler H, Wagner BP, Weber J, Zimmerman A. The paradox of adult respiratory distress syndrome in neonates. Pediatr Pulmonol 1991; 10(1):18–24.
62. Rosenberg AA. Response of the cerebral circulation to hypocarbia in postasphyxia newborn lambs. Pediatr Res 1992; 32(5):537–41.
63. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90(1):F49–52.
64. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al. Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2011; 158(5):752–758.e1.
65. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in

- newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2012; 161(3):409–16.
66. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127(5):786–93.
67. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989; 143(5):617–20.
68. Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr* 2011; 158(2 Suppl):e13–8.
69. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012; 97(4):372–5.
70. Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, et al. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(3):239–42.
71. Riishede L, Nielsen-Kudsk F. Myocardial effects of adrenaline, isoprenaline and dobutamine at hypothermic conditions. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66(5):354–60.
72. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant. *Clin Perinatol* 2002; 29(4):675–92.
73. Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD003484.
74. Karłowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(6):718–22.
75. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(9):1249–52.
76. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized,

- placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149(2):180–4.
77. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, 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(4):E45.
78. Levene MI. Management of the asphyxiated full term infant. *Arch Dis Child* 1993; 68(5 Spec No):612–6.
79. Yu PL, Jin LM, Seaman H, Yang YJ, Tong HX. Fluid therapy of acute brain edema in children. *Pediatr Neurol* 2000; 22(4):298–301.
80. Shenkin HA, Bezier HS, Bouzarth WF. Restricted fluid intake. Rational management of the neurosurgical patient. *J Neurosurg* 1976; 45(4):432–6.
81. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD004337.
82. Wasterlain CG. Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development. *Neurology* 1976; 26(10):975–86.
83. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; 132(2):345–8.
84. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD001240.
85. Glass HC, Sullivan JE. Neonatal seizures. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11(6):405–13.
86. Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, 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.
87. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010; 125(2):e358–66.

88. Akinbi H, Abbasi S, Hilpert PL, Bhutani VK. Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia. *J Pediatr* 1994; 125(4):625–7.
89. Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics* 1992; 90(5):669–73.
90. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg* 1990; 159(5):507–9.
91. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr* 2006; 95(11):1405–11.
92. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* 1984; 2(8398):311–3.
93. Salhab WA, Wyckoff MH, Lupton AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004; 114(2):361–6.
94. McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33(1):183–96, x.
95. Bauman ME, Cheung P-Y, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *J Pediatr* 2011; 158(2 Suppl):e35–9.
96. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(22):2085–92.
97. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. 2011. p. 851–1.
98. Austin T, Shanmugalingam S, Clarke P. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;
99. Landry M-A, Doyle LW, Lee K, Jacobs SE. Axillary temperature measurement during hypothermia treatment for neonatal hypoxic-

- ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;
100. Sarkar S, Donn SM, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. Esophageal and Rectal Temperatures as Estimates of Core Temperature during Therapeutic Whole-Body Hypothermia. J Pediatr 2012;
 101. Kerenyi A, Kelen D, Faulkner SD, et al. Systemic effects of whole-body cooling to 35 °C, 33.5 °C, and 30 °C in a piglet model of perinatal asphyxia: implications for therapeutic hypothermia. Pediatr Res 2012;
 102. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. Pediatr Res 2001; 50(3):405–11.
 103. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics 2008; 121(4):e844–9.
 104. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. J Pediatr 2011; 158(2 Suppl):e19–24.
 105. Shah SK, Khan AM, Cox CS. Pulmonary hypertensive crisis requiring ECMO associated with re-warming from whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: clinical observations from a case series. Eur J Pediatr Surg 2010; 20(3):205–6.
 106. Horn A, Thompson C, Woods D, et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic- ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. Pediatrics 2009; 123(6):e1090–8.
 107. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. Pediatrics 2008; 122(3):491–9.
 108. de Haan TR, Bijleveld YA, van der Lee JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia. The PharmaCool multicenter study. BMC Pediatr 2012; 12:45.
 109. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. J Perinatol 2011; 31(6):377–86.

110. Robertson NJ, Tan S, Groenendaal F, et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr* 2012; 160(4):544–4.
111. McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(2):139–45.
112. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti M-U-H. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123(5):e764–9.
113. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD006817.
114. Faulkner S, Bainbridge A, Kato T, et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia. *Ann Neurol* 2011; 70(1):133–50.
115. Titomanlio L, Kavelaars A, Dalous J, et al. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges. *Ann Neurol* 2011; 70(5):698–712.
116. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel L, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012; 71(5):589–600.
117. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84(8):927–32.
118. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27(4):473–84.
119. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989; 114(5):753–60.
120. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991; 25(2):135–48.

121. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(7):729–36.
122. 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(7):757–61.
123. Martin DJ, Hill A, Fitz CR, Daneman A, Havill DA, Becker LE. Hypoxic/ischaemic cerebral injury in the neonatal brain. A report of sonographic features with computed tomographic correlation. *Pediatr Radiol* 1983; 13(6):307–12.
124. Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology* 1984; 152(2):395–9.
125. 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(2):379–94.
126. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr* 2011; 100(10):1344–9.
127. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121(5):906–14.
128. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005; 146(4):453–60.
129. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5 - 6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics* 2002; 33(5):242–8.
130. Heinz ER, Provenzale JM. Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(1):41–7.
131. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2011; 76(24):2055–61.

132. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(1):39–45.
133. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(6):F398–404.
134. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(1):31–7.
135. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):531–6.
136. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010; 126(1):e131–9.
137. de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95(3):F220–4.

Darlegung und Umgang mit Interessenkonflikten:

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben Interessenkonflikterklärungen abgegeben (siehe gesondertes Dokument. Interessenkonflikte). Die Erklärungen wurden vom Leitlinienkoordinator (F. Pohlandt) gesichtet und bewertet. Ergebnis dieser Bewertung war, dass keiner der Beteiligten relevante Interessenkonflikte zu diesem Thema hatte.

Verfahren zur Konsensbildung:

2010 Erarbeitet von A. W. Flemmer, H. Hummler, R. F. Maier, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 31 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war. Der 1. Entwurf wurde elektronisch zugestellt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an den Leitlinienbeauftragten eingereicht werden. Diese Vorschläge wurden vom Leitlinienbeauftragten kodiert, um die Anonymität der Mitglieder der Delphi-Konferenz untereinander zu gewährleisten, und zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und allen Teilnehmern zugestellt. Ein 2., erheblich umfangreicherer Entwurf, wurden von A.W. Flemmer, H. Hummler und R. F. Maier am 7.5.2012 der Delphi-Konferenz vorgelegt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an den Leitlinienbeauftragten eingereicht werden. Eine 3. überarbeitete Version wurde am 2. 5. 2013 elektronisch der Delphi-Konferenz vorgelegt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an den Leitlinienbeauftragten eingereicht werden. Von den 36 Mitgliedern der Delphi-Konferenz stimmten 25 der 3. Version zu, davon 3 unter der Bedingung bestimmter Änderungen. Es wurde keine Gegenstimme abgegeben. Die Autoren haben die während der 3. Delphi-Konferenz vorgetragenen Änderungsvorschläge im Einzelnen berücksichtigt. Die daraus entstandene, hier vorliegende 4. Version wurde vom Vorstand der GNPI am 11. Juni 2013 verabschiedet. Die Leitlinie wurde mit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin abgestimmt.

Tabelle 2: Einschlusskriterien der randomisierten Studien zur Hypothermie-Behandlung

Referenz	Einschlusskriterien						Ausschlusskriterien
	Anamnese	aEEG	APGAR in 10. Lebenminute	pH/BE	Klin. Zeichen HIE	GA	
CoolCap Gluckman et al. 2005 (selektiv, inn. 6 h, 34–35 °C, 72 h)	Positive Anamnese für perinatale Hypoxie ODER Reanimation über 10 min p.n. UND	Pathologisches aEEG Obergrenze > 10 µV und Untergrenze < 5 µV (moderat) oder Obergrenze < 10 µV (schwer) oder Anfälle im aEEG UND	≤ 5 ODER	pH < 7,0 ODER BE ≥ 16 mmol/l in NS-Blut o. arteriell ODER venös in ersten 60 min UND	Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND	≥ 36 SSW	> 5,5 h ODER < 1.800 g; ODER Fehlbildungen ODER kein Konsent ODER „zu krank“ lt. Neonatologen ODER hohe Dosen Antikonvulsans ODER IVH
Eicher et al. 2005 (systemisch, innerhalb 6 h, 32,5–33,5 °C, 48 h)	Fetale Bradykardie ≥ 15 min ODER Postnatale Hypoxie mit SpO ₂ < 70% oder pO ₂ < 35 mmHg über ≥ 20 min UND	Kein EEG-Kriterium	≤ 5 ODER	pH ≤ 7,0 ODER BE ≥ 13 mmol/l ODER kindl. pH < 7,1 ODER UND	Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND	≥ 35 SSW	> 6 h ODER < 2.000g ODER Sepsis, Chorioamnionitis ODER GG oder KU < 10. Perz. ODER Fehlbildungen

<p>NICHD Shankaran et al. 2005 (systemisch, inn. 6 h, 33,5 °C, 72 h)</p>	<p>Aufnahme auf NICU wegen Reanimation ODER Atemunterstützung UND</p>	<p>Kein EEG-Kriterium</p>	<p>≤ 5 ODER Atemunterstützung für mindestens 10 min bei pH zwischen 7,01–7,15 ODER</p>	<p>pH < 7,0, BE > 16 mmol/l in NS-Blut ODER arteriell ODER venös in ersten 60 min ODER pH 7,01–7,15 + BE 10–15,9 UND akutes perinatales Ereignis UND APGAR < 5 oder Atemunterstützung für > 10 min UND</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND</p>	<p>≥ 36 SSW</p>	<p>> 6 h ODER ≤ 1.800 g ODER Fehlbildungen ODER kein Konsent ODER „zu krank“ lt. Neonatologen ODER IVH</p>
<p>Lin et al. 2006 (selektiv, innerhalb 6 h, 34–35 °C, 72 h)</p>	<p>Kein Anamnese-Kriterium</p>	<p>Kein EEG-Kriterium</p>	<p>< 6 mit 5 min UND</p>	<p>Erster postnataler arterieller pH < 7,1 ODER BE > 15 mmol/l</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND</p>	<p>≥ 37 SSW</p>	<p>> 6 h ODER < 37 SSW ODER Fehlbildungen ODER schwere Hypoxie durch PPHN</p>

<p>TOBY Azzopardi et al. 2009 (systemisch, inn. 6 h, 33–34 °C, 72 h)</p>	<p>Positive Anamnese für perinatale Hypoxie ODER Reanimation über 10 min p.n. UND</p>	<p>Pathologisches aEEG Obergrenze > 10 µV und Untergrenze < 5 µV (moderat) oder Obergrenze < 10 µV (schwer) oder Anfälle im aEEG UND</p>	<p>≤ 5 ODER</p>	<p>pH < 7,0 ODER BE ≥ 16 mmol/L in NS-Blut ODER arteriell ODER venös in ersten 60 min UND</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND</p>	<p>≥ 36 SSW</p>	<p>> 6 h ODER Fehlbildungen ODER kein Konsent</p>
<p>nEURO.neo.network Simbruner et al. 2009 (systemisch, inn. 6 h, 33–34 °C, 72 h)</p>	<p>Auf Intensivstation aufgenommen UND Hinweise auf Geburtsasphyxie ODER Reanimation über 10 min p.n. UND</p>	<p>Pathologisches aEEG/EEG Obergrenze > 10 µV und Untergrenze < 5 µV (moderat) oder Obergrenze < 10 µV (schwer) oder Anfälle im aEEG /EEG UND</p>	<p>< 5 ODER</p>	<p>pH < 7,0 ODER BE ≥ 16 mmol/l in NS-Blut ODER arteriell in ersten 60 min UND</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND</p>	<p>≥ 36 SSW</p>	<p>> 5,5 h ODER < 1.800 g ODER SGA ODER Fehlbildungen ODER KU < 3. PZ bei GG&L > 3. PZ ODER kein Konsent ODER Analatresie ODER hohe Dosen Antiepileptika (> 20 mg/kg Pheno-barbital) ODER größere Blutung</p>

<p>Zhou et al. 2010 (selektiv, inn. 6 h, 34 °C nasopharyngeal, 72 h)</p>	<p>Auf Neonatologische Intensivstation aufgenommen mit Anamnese Perinatal Ereignis UND</p>	<p>Kein EEG-Kriterium</p>	<p>≤ 3 mit 1 min ODER ≤ 5 mit 5 min</p>	<p>NSpH < 7,0 ODER BE ≥ 16 mmol ODER Reanimation mit 5 min ODER</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat mild, moderat ODER schwer</p>	<p>≥ 37 SSW</p>	<p>> 6 h ODER < 37 SSW ODER < 2.500 g ODER Fehlbildungen ODER Infektion ODER andere Ursache für Hirnschädigung (Infarkt, Blutung) ODER Anämie</p>
<p>ICE Jacobs et al. 2011 (systemisch, inn. 6 h, 33–34 °C, 72 h)</p>	<p>Anamnese eines perinatalen hypoxisch-ischämischen Ereignisses ODER mechanische Beatmung mit 10 min p.n. UND</p>	<p>Kein EEG-Kriterium</p>	<p>≤ 5 ODER</p>	<p>pH < 7,0 ODER BE ≥ 12 mmol/l in NS-Blut ODER arteriell ODER venös ODER kapillär in ersten 60 min UND</p>	<p>Modifiz. Sarnat u. Sarnat moderat ODER schwer UND</p>	<p>≥ 35 SSW</p>	<p>> 6 h ODER < 2.000 g ODER Fehlbildungen ODER kein Konsent ODER größere Blutung ODER mehr als 80% FiO₂ ODER drohender Tod ODER Kühlung vor Untersuchung</p>

Abkürzungen: p.n.: postnatal; NS-Blut: Nabel-Arterienblut; BE: negativer Basen-Exzess; aEEG: Amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm

SSW: Schwangerschaftswoche; SGA: Small for Gestational Age; KU: Kopfumfang; PZ: Perzentile; L: Länge; PPHN: persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen

Abkürzungen:

p.n.: postnatal

NS-Blut: Nabel-Arterien Blut

BE: negativer Basen-Exzess

aEEG: amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm

SSW: Schwangerschaftswoche

SGA: Small for Gestational Age

KU: Kopfumfang

PZ: Perzentile

L: Länge

PPHN: persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen

Erstellungsdatum: 06/2013

Nächste Überprüfung geplant: 06/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Autorisiert für elektronische Publikation: **AWMF online**