

Diplomarbeit

**Neonataler und kindlicher neurologischer
Outcome nach peripartaler Asphyxie**

eingereicht von

Hanna Mahringer

Geb.Dat.: 29.09.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer

Univ. Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch

Graz, 8. April 2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 8. April 2014

Hanna Mahringer

Hinweis:

Um die Lesbarkeit des vorliegenden Textes zu erleichtern, wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht, das gleichermaßen männliche und weibliche Personen umfasst. Die Entscheidung für diese Schreibweise beruht allein auf praktischen und nicht auf inhaltsbezogenen Erwägungen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Friedrich Reiterer bedanken, der mir jederzeit engagiert und geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Bernhard Resch, ohne dessen Vermittlung zu Prof. Dr. Reiterer ich nicht zu dieser Arbeit gekommen wäre.

Weiters möchte ich mich bei Frau Ilse Gober, Frau Andrea Hierzer und Frau Silvia Mayroid-Neubauer für ihre Hilfe bedanken. Ich hätte mir keine schönere Umgebung für die Datenrecherche vorstellen können.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt möglich gemacht haben. Danke an meine Familie und Freunde, die in nicht so einfachen Zeiten hinter mir standen und mir die Kraft und das Durchhaltevermögen gaben meinen Traum zu verwirklichen.

Zusammenfassung

Einleitung: Weltweit ist die perinatale Asphyxie die Ursache für ein Viertel aller neonatalen Todesfälle und weiters ist sie eine der Hauptursachen für zerebrale Schäden und später entwickelte neurologische Defizite bei Reifgeborenen (Gestationsalter > 37). Das Vorkommen der perinatalen Asphyxie variiert zwischen 3 und 9 von 1.000 Neugeborenen, in 10 – 20% entwickelt sich eine Zerebralparese bei den Kindern. Die große Abweichung der berichteten Fälle erklärt sich durch die vielen unterschiedlichen Definitionen der Asphyxie.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von Kindern, die die Diagnose perinatale Asphyxie erhalten haben, zwischen 2000 und 2010 geboren wurden und an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Univ. Klinik Graz in Behandlung waren, evaluiert. Reifgeborene (> 37 SSW) und „late preterm“ Kinder (34 – 36+6 SSW) wurden getrennt voneinander ausgewertet. Das primäre Ziel war den neurologischen Outcome bei Entlassung, nach 2 und 6 Jahren zu evaluieren.

Ergebnisse: 151 Kinder erfüllten die Einschlusskriterien für die Arbeit, 130 davon waren Reifgeborene und 21 waren „late preterm“ Kinder.

Die Reifgeborenen hatten nach Entlassung in 17%, nach 2 Jahren in 12% und nach 6 Jahren in 8% eine auffällige neurologische Entwicklung. „Late preterm“ Kinder hatten nach Entlassung in 19%, nach 2 Jahren in 10% und nach 6 Jahren in 17% eine auffällige neurologische Entwicklung. 2% der Reifgeborenen entwickelten eine Zerebralparese. Die Mortalität der Reifgeborenen lag bei 8% und die der „late preterm“ Kinder bei 14%. Eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie entwickelten 35% der Reifgeborenen und 33% der „late preterm“ Kinder.

Schlussfolgerung: Es zeigten sich im Patientenkollektiv sehr selten schwerste Entwicklungsstörungen. Besonders selten trat die Entwicklung einer Zerebralparese auf. Jedoch gibt es immer noch keine klar identifizierten prognostischen Parameter für die perinatale Asphyxie und das Stellen einer Prognose in der Neonatalperiode ist eine schwierige Aufgabe. Weiters ist die Definition der Asphyxie mittel eines Markers (Apgar Score nach 1 Minute) unzureichend und reflektiert nicht den pathologischen Prozess.

Abstract

Introduction: Worldwide perinatal asphyxia is considered to be responsible for a fourth of neonatal death and also it is one of the main causes for cerebral injury and later-developed neurological disabilities in term infants (>37 weeks' gestation).

The incidence of perinatal asphyxia varies from 3 to 9 cases in 1.000 newborns, whereby 10 to 20% of these children develop a cerebral palsy.

The high variations between the reported results in literature are caused by the different definitions used for perinatal asphyxia.

Methods: In a retrospective study, data from children who were diagnosed with perinatal asphyxia, and born between 2000 and 2010 and further treated on the Department for Neonatology at the Medical University Hospital of Graz have been evaluated. The evaluation of term infants (>37 weeks' gestation) and late preterm infants (34 – 36+6 weeks' gestation) was performed separately. The main object of interest in our study was the neurological outcome at discharge, after 2 and 6 years.

Results: 151 children fulfilled the criteria of the study, 130 were term infants and 21 were late preterm infants. An abnormal neurological development in term infants was seen after discharge in 17%, after 2 years in 12% and after 6 years in 8%. In late preterm infants an abnormal neurologic development was seen after discharge in 19%, after 2 years in 10% and after 6 years in 17%.

2% of the term infants developed a cerebral palsy. The mortality of the term borns was 8% and of the late preterm borns amounted to 14%.

35% of the term infants and 33% of the late preterm infants developed a hypoxic-ischemic encephalopathy.

Conclusion: Severe developmental disabilities and especially, cerebral palsy were rarely found in our groups. However, there are still no clearly identified prognostic parameters for perinatal asphyxia and giving a prognosis in the neonatal period is very difficult. Also the definition of asphyxia with only one marker (Apgar Score after 1 minute) is insufficient and does not reflect the pathological process.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Definition der Asphyxie	1
1.2 Die Pathogenese der Asphyxie	4
1.2.1 Die blaue und weiße Asphyxie – eine historisch klinische Einteilung.....	4
1.2.2 Die Pathogenese der Asphyxie auf zellulärer Ebene.....	4
1.3 Der Weg zur Diagnose Asphyxie	6
1.3.1 Anamnestische Kriterien	6
1.3.2 Perinatale klinische Parameter.....	7
1.4 Folgen der Asphyxie	13
1.4.1 Die akuten und langfristigen morphologischen Veränderungen bei Asphyxie.....	13
1.4.2 Die Folgen der Asphyxie auf die Organsysteme.....	14
1.5 Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	16
1.5.1 Definition.....	16
1.5.2 Inzidenz	16
1.5.3 Klinische Stadien der Hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie	17
1.5.4 Klinische Beurteilungskriterien für den Schweregrad der HIE.....	18
1.5.5 Apparative Beurteilungskriterien für den Schweregrad der HIE und bildgebende Verfahren.....	20
1.6 Empfohlene und zukünftig mögliche therapeutische Interventionen.....	25
1.6.1 Zerebrale Perfusion	25
1.6.2 Vermeidung der Hyperoxie	26
1.6.3 Vermeidung der Hypokapnie.....	26
1.6.4 Flüssigkeitshaushalt.....	27
1.6.5 Pufferung der metabolischen Azidose	27
1.6.6 Zerebrale Krampfanfälle.....	28
1.6.7 Gabe von Magnesium.....	28
1.6.8 Vermeidung der Hypoglykämie	29
1.6.9 Vermeidung der Hyperthermie – die Hypothermiebehandlung	29
1.6.10 Sonstige Maßnahmen	31
1.7 Die Zerebralparese und andere mögliche neurologische Langzeitfolgen	32
1.7.1 Die Zerebralparese (CP).....	32
1.7.2 Kognitive Probleme.....	33
2 Material und Methoden.....	35
2.1 Patientenkollektiv.....	35
2.2 Datenerhebung und Datendokumentation	35
2.2.1 Erhobene Parameter.....	36
2.3 Datenverarbeitung und statistische Methoden	36
3 Ergebnisse – Resultate	38
3.1 Die Gruppen im Vergleich	39
3.1.1 Übersichtstabelle	39
3.1.2 Kinder mit der Diagnose Asphyxie ohne passende ICD-10 Definition	40
3.1.3 Geschlechterverteilung	40

3.1.4	Mortalität	41
3.1.5	Neurologischer Outcome	42
3.1.6	Geburtsmodus	44
3.1.7	Geburtsort.....	45
3.1.8	Mehrlingsgeburten	47
3.1.9	Cerebral Function Monitoring (CFM).....	48
3.1.10	Hypothermiebehandlung	49
3.2	Reifgeborene mit der Diagnose schwere Asphyxie.....	50
3.2.1	Demographische Daten	50
3.2.2	Neurologischer Outcome	50
3.3	Reifgeborene mit der Diagnose leichte Asphyxie.....	54
3.3.1	Demographische Daten	54
3.3.2	Neurologischer Outcome	54
3.4	„Late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie	58
3.4.1	Demographische Daten	58
3.4.2	Neurologischer Outcome	58
3.5	„Late preterm“ Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie	61
3.5.1	Demographische Daten	61
3.5.2	Neurologischer Outcome	61
4	Diskussion	64
5	Literaturverzeichnis.....	68

Glossar und Abkürzungen

pH	pondus hydrogenii
NAPh	Nabelarterien pH
VEGF	vascular endothelial growth factor
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ADH	antidiuretisches Hormon
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
NEC	nekrotisierende Enterocolitis
NE	neonatale Enzephalopathie
EEG	Elektroenzephalografie
aEEG	amplituden-integrierte Elektroenzephalografie
CFM	cerebral function monitoring (cerebrales Funktionsmonitoring)
PI	Pulsatilitäts-Index
RI	Resistance-Index
MRT	Magnetresonanztomografie
PET	Positronenemissionstomografie
C	Celsius
CP	Cerebral Palsy (Zerebralparese)
OpenMEDOCS	Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk
KIS	medizinisches Dokumentationssystem (Vorgängerprogramm von OpenMEDOCS)
CTG	Cardiotokogram (Kardiotokogramm)
GA	Gestationsalter
SSW	Schwangerschaftswoche

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Musterklassifikation des Amplituden-integrierten EEGs (58).....	22
Abbildung 2: Kühlmatte Tecotherm Neo von Inspiration Healthcare Ltd (11).....	30
Abbildung 3: prozentuelle Verteilung der Kinder mit schwerer Asphyxie auf die Gruppen	38
Abbildung 4: prozentuelle Verteilung der Kinder mit leichter Asphyxie auf die Gruppen	38
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Kinder mit der Diagnose schwere und leichte Asphyxie	40
Abbildung 6: Mortalität der Kinder mit schwerer Asphyxie	41
Abbildung 7: Häufigkeit einer auffälligen Neurologie in der Gruppe der Kinder mit schwerer Asphyxie	42
Abbildung 8: Häufigkeit einer auffälligen Neurologie in der Gruppe der Kinder mit leichter Asphyxie	43
Abbildung 9: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit schwerer Asphyxie vom Geburtsort	45
Abbildung 10: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit leichter Asphyxie vom Geburtsort	46
Abbildung 12: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der Reifgeborenen mit der Diagnose schwere Asphyxie	51
Abbildung 13: NApH-Mittelwerte der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie im Vergleich	52
Abbildung 15: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der Reifgeborenen mit der Diagnose leichter Asphyxie.....	55
Abbildung 16: NApH-Mittelwerte der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie im Vergleich	56
Abbildung 18: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie	58
Abbildung 19: NApH-Mittelwerte der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie im Vergleich	59
Abbildung 21: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie	61
Abbildung 22: NApH-Mittelwerte der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie im Vergleich	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ähnlichkeiten der verwendeten Parameter für die Definition der peripartalen Asphyxie und der HIE (10)	2
Tabelle 2: Berechnungsschema des Apgar Scores (24)	8
Tabelle 3: Klassifikation der HIE nach Sarnat u. Sarnat, sowie modifiziert nach Shankaran (50)	19
Tabelle 4: Einschlusskriterien für die Hypothermiebehandlung (treffen alle 4 zu, sollte eine Behandlung erfolgen) (17)	30
Tabelle 5: Formen der infantilen Zerebralparese (91)	33
Tabelle 6: Übersichtstabelle Reifgeborene und „late preterm“ Kinder im Bezug auf Demografische Daten, Risikofaktoren und den neurologischen Outcome	39
Tabelle 7: Mortalität der Reifgeborenen und „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie.....	41
Tabelle 8: Mortalität der Reifgeborenen und „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie.....	42
Tabelle 9: Verteilung der Geburtsmodi in den einzelnen Gruppen	44
Tabelle 10: Anzahl der schweren und leichten Asphyxien im Vergleich von Außengeburten zu internen Geburten	45
Tabelle 11: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit schwerer Asphyxie vom Geburtsort	45
Tabelle 12: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit leichter Asphyxie vom Geburtsort	46
Tabelle 13: Anzahl der Mehrlingsgeburten	47
Tabelle 14: Anzahl der mittel CFM überwachten Kinder	48
Tabelle 15: Ergebnisse des CFM	48
Tabelle 16: Anzahl der Hypothermiebehandlungen.....	49
Tabelle 17: Neurologischer Outcome der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren	50
Tabelle 18: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren	51
Tabelle 19: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie	53
Tabelle 20: Neurologischer Outcome der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren	54
Tabelle 21: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren	55
Tabelle 22: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei Reifgeborenen mit leichter Asphyxie	57
Tabelle 23: Neurologischer Outcome der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren	58
Tabelle 24: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren	59
Tabelle 25: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei „late preterm“ Kindern mit schwerer Asphyxie.....	60
Tabelle 26: Neurologischer Outcome der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren	61
Tabelle 27: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren	62

Tabelle 28: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie.....	63
--	----

1 Einleitung

Weltweit ist die perinatale Asphyxie die Ursache für ein Viertel aller neonataler Todesfälle und weiters ist sie eine der Hauptursachen für zerebrale Schäden und später entwickelte neurologische Defizite bei Reifgeborenen [Gestationsalter (GA) > 37]. (1, 2)

Das Vorkommen der perinatalen Asphyxie variiert zwischen 3 und 9 von 1.000 Neugeborenen. In 10 – 20% entwickelt sich eine Zerebralparese (CP) bei den Kindern. (1) Die große Abweichung der berichteten Fälle erklärt sich durch die vielen unterschiedlich vorhandenen Definitionen der Asphyxie. (3)

1.1 Definition der Asphyxie

Die Asphyxie beschreibt einen perinatalen Sauerstoffmangel, der durch eine Störung des placentaren oder pulmonalen Gasaustausches zustande kommt. (4) Eine klare Definition für die Asphyxie zu erstellen, ist sehr schwer und es ist oft versucht worden perinatale Marker zu finden, welche für die Definition verwendet werden könnten. (5)

Apgar Score, Mekoniumabgang, Nabelschnurarterien pH-Wert (NApH) und verzögerte Spontanatmung sind bisher immer als Marker verwendet worden, aber es zeigte sich in den letzten Jahren, dass diese aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität schlechte Marker für die Asphyxie sind. (2, 6)

Es gibt noch keinen Goldenen Standard für die Diagnosestellung über Laborparameter, aber Diagnoseverfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT), Positronenemissionstomografie (PET) und Elektroenzephalografie (EEG) zeigen sich als hilfreich. (7)

Die derzeitigen Kriterien für die Definition der Asphyxie stammen von zwei Konsensus Statements. Das 1992 zusammengefügte Statement von der American Academy of Pediatrics und dem American College of Obstetricians and Gynecologists sagt, dass die folgenden Kriterien essentiell für die Definition der perinatalen Asphyxie sind:

1. Metabolische Azidose (pH < 7,00)
2. Apgar5 0 - 3

3. Klinisch neurologische Komplikationen in der neonatalen Periode, wie Krämpfe, Hypotonie, Koma oder neonatale Enzephalopathie (NE)

4. Multiorganversagen in der Neonatalperiode (8)

Zum Vergleich: Der letzte Konsens für die Definition einer akuten intrapartalen Hypoxie als Ursache für die Zerebralparese führte folgende Kriterien an:

1. Vorkommen einer metabolischen Azidose (pH < 7,00)

2. früher Beginn von schwerer oder moderater neonataler Enzephalopathie

Weitere Kriterien, die als hilfreich, aber nicht essentiell angesehen wurden: a. ein Vorkommen wie Nabelschnurvorfal, Uterusruptur oder vorzeitige Plazentaablösung; b. plötzliche, rasche Verschlechterung der Herzfrequenz; c. Apgar5 < 6; d. frühe Zeichen einer Multiorganbeteiligung; e. frühe sichere Zeichen einer akuten zerebralen Schädigung. (9)

In beiden festgesetzten Definitionen der peripartalen Asphyxie ist die Neonatale Enzephalopathie ein Fixpunkt. (7)

Tabelle 1: Ähnlichkeiten der verwendeten Parameter für die Definition der peripartalen Asphyxie und der HIE (10)

Parameter	Peripartale Asphyxie	HIE
Verlust/Reduktion		
des Tonus°	+	+
der Reflexe°		
Saug	+	+
Schluck	...	+
Moro	+	+
Atmung°		
Probleme mit der Initialbeatmung	+	...
Probleme mit der Aufrechterhaltung der Atmung	...	+
Puls°	+	...
Zirkulation/Hautfarbe°	+	...
Lethargie, Stupor, Koma	(+)	+
Krampfanfälle	...	+

+ in Definition vorhanden; (+) kann vorhanden sein, muss aber nicht; ° Apgar Score Komponenten

Dem gegenüber zu setzen ist die von der Weltgesundheitsorganisation erstellte internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), welche die Asphyxie unter Geburt als folgt definiert: (11)

1. Schwere Asphyxie unter Geburt:

- Pulsfrequenz weniger als 100 pro Minute bei Geburt und abfallend oder gleich bleibend, Schnappatmung oder fehlende Atmung, blasse Hautfarbe, fehlender Muskeltonus.
- Asphyxia pallida [Weiße Asphyxie]
- Asphyxie mit Apgarwert 1 Minute postnatal: 0 - 3

2. Leichte oder mäßige Asphyxie unter Geburt

- Nichteinsetzen der normalen Atmung innerhalb einer Minute, Herzfrequenz 100 oder mehr, geringer Muskeltonus, geringe Reaktion auf Reize.
- Asphyxia livida [Blaue Asphyxie]
- Asphyxie mit Apgarwert 1 Minute postnatal: 4 - 7

1.2 Die Pathogenese der Asphyxie

1.2.1 Die blaue und weiße Asphyxie – eine historisch klinische Einteilung

Früher wurde die Asphyxie nach klinischen Symptomen in die blaue und weiße Asphyxie eingeteilt. Reifgeborene reagieren bei einer kurz andauernden Asphyxie mit einer primären Apnoe. Die Sensoren im Glomus caroticum senden als Antwort auf die Hypoxie Dopamin aus, wodurch afferente Nervenfasern aktiviert werden. In dieser Zeit ist der Blutdruck des Kindes noch stabil und das Kind erscheint zyanotisch. Darauf beruht die Bezeichnung „blaue Asphyxie“. Das Atemzentrum wird mit der Dauer der Hypoxie stimuliert und die Atmung setzt von selbst wieder ein. (12)

Es besteht die Möglichkeit, dass bei fehlender Unterstützung in der Adaptationsphase die Kinder von der primären in die sekundäre Apnoe übergehen, bei welcher die Neugeborenen ohne aktive Intervention nicht wieder zu Atmen beginnen.

In diesem Stadium ist der Blutdruck nicht mehr stabil, weshalb die Kinder blass erscheinen. Diese Phase wurde als „weiße Asphyxie“ bezeichnet.

Die weiße und blaue Asphyxie sind keine unterschiedlichen Formen, sondern nur unterschiedliche Stadien der Asphyxie. (12)

1.2.2 Die Pathogenese der Asphyxie auf zellulärer Ebene

Bei der Asphyxie kommt es zum Sauerstoff- und Substratmangel im Körper, dem sogenannten primären Energiemangel.

Es kommt zu einer Reduktion des Adenosintriphosphates (ATP) und des Phosphokreatinins. Dies führt zu einer Gewebsazidose, einem intrazellulären Kalziumanstieg, einer exzessiven Stimulation von Neurotransmittern und einer osmotischen Dysregulation mit zellulärem Ödem. (13)

Die Energiebereitstellung im Körper bei Hypoxie wird für einen gewissen Zeitraum durch den anaeroben Stoffwechsel sichergestellt.

Nach dem Wiederherstellen der Oxygenierung gibt es drei Reaktionsmuster des Körpers, die von Dauer und Stärke des Sauerstoff- und Substratmangels abhängen:

- Bei zu starkem primären Energiemangel kommt es zur Nekrose, dem irreversiblen Zelltod. Bisher gibt es noch keine Therapie zur Vermeidung des nekrotischen Zellunterganges.
- Bei geringem primären Energiemangel erholt sich das Gewebe wieder vollständig, weshalb keine Intervention notwendig ist.
- Bei moderatem primären Energiemangel erholt sich das Gewebe vorerst. Dieser vorübergehenden Erholung des Gewebes folgt ein sekundärer Energiemangel mit massivem apoptotischen Zelluntergang, welcher teilweise verhindert werden kann.

1.3 Der Weg zur Diagnose Asphyxie

Die Diagnose Asphyxie hängt von der gewählten Definition ab und ist zum Beispiel nach der Definition von der Weltgesundheitsorganisation erstellten Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) leicht zu stellen, jedoch besteht das Problem, dass die neurologischen Folgen schwerer vorherzusagen sind. Deshalb werden in der Klinik anamnestische, klinische und apparative Parameter zur Abschätzung der Folgen der Asphyxie kombiniert eingesetzt.

Eine der wichtigsten Schritte ist die Schwere der Asphyxie und der zu erwartenden zerebralen Schädigung einzuschätzen, um eine gezielte therapeutische Intervention zu ermöglichen und das schmale therapeutische Fenster nicht zu verpassen. (14) (4)

Diese Abschätzung hat nicht nur unmittelbare Bedeutung, sondern gibt schon Auskunft über den medizinischen Unterstützungsbedarf in der späteren Kindheit der kleinen Patienten. (15)

Das nächste große Problem ist, den Zeitpunkt des hypoxisch-ischämischen Ereignisses zu eruieren. (16) Dieser kann bereits während der Schwangerschaft gewesen sein bzw. erst kurz vor oder während der Geburt. Dieses Wissen ist essentiell um festzustellen, wann die zerebrale Schädigung begonnen hat. (17)

Es gibt mehrere Asphyxieparameter, welche angewandt werden und unterschiedliche Aussagekraft haben. Zu bedenken ist, dass die prognostischen Indikatoren meist auf retrospektiven Studien beruhen, bei denen ein kleines Patientenkollektiv untersucht wurde. Weiters stammen die Daten der Analysen aus den 1980er und 1990er Jahren, wo der Fokus häufig nur auf die Vorhersagekraft kurzfristiger neurologischer Parameter gelegt wurde. (15)

Was fehlt sind valide Daten über die Voraussage kognitiver Leistungen im Schulalter. (17)

1.3.1 Anamnestische Kriterien

Die anamnestischen Kriterien lassen sich in drei Bereiche unterteilen. Die Risiken für eine Asphyxie können dem geburtshilflichen Bereich entspringen oder auch kindlichen bzw. mütterlichen Faktoren zugrunde liegen.

- Mütterliche Faktoren: Bei Studien wurde ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Enzephalopathie gefunden, wenn Mütter Blutungen erlitten haben, an viralen Infekten, einer Schilddrüsenerkrankung oder schwere Präeklampsie erkrankt waren. (18)
- Kindliche Faktoren: Folgende Faktoren konnten mit einem erhöhten Risiko für die Kinder eine NE zu bekommen in Verbindung gebracht werden: Geburtsgewicht zwischen der 3. und 9. Perzentile bzw. unter der 3. Perzentile. (18) Ebenfalls zählen pathologische fetale Herzfrequenzen und mekoniumhaltiges Fruchtwasser zu den Risikofaktoren. (18, 19)
- Geburtshilfliche Aspekte: In der geburtshilflichen Anamnese bei Asphyxie war gehäuft die vorzeitige Plazentalösung, fetaler Blutverlust, mütterliche Hypoxie, fetale Bradykardie bzw. abnormale Muster im Kardiotokogramm (CTG) oder mekoniumhaltiges Fruchtwasser zu finden. (1)

1.3.2 Perinatale klinische Parameter

Für die Prädiktion der neurologischen Schäden ist noch nicht bekannt, ob die klinischen Parameter Ausdruck oder Folge der Asphyxie sind und welche von diesen bereits eine neurologische Beeinträchtigung widerspiegeln und somit langfristige Schädigungen vorhersagen. (17)

1.3.2.1 Kardiopulmonale Reanimation

Sehr häufig ist eine peripartale Asphyxie mit einer postnatalen Anpassungsstörung verbunden. Deshalb findet sich bei Kindern, die eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) nach der Geburt entwickelt haben, häufig die Notwendigkeit der kardiopulmonalen Reanimation in der Anamnese. (20) Man kann jedoch daraus nicht schließen, dass jede postnatale Reanimation mit einer HIE einhergeht. Wenn die HIE Folge einer schweren Azidose war, ist die Wahrscheinlichkeit der Kinder eine HIE zu entwickeln 90%. Der häufigere Grund als fetale Azidose für die neonatale Kreislaufdepression ist eine insuffiziente

Initialbeatmung, weshalb auf diese bei der Erstversorgung genau geachtet und diese optimiert werden sollte bevor zur Herzdruckmassage und zu Medikamenten gegriffen wird. (21)

Wenn die Reanimation aufgrund kurzzeitiger postnataler Anpassungsstörung erfolgt, die Kinder sich gut erholen und die Spontanatmung sofort wieder einsetzt, ist die neurologischen Prognose in 95% der Fälle sehr gut.

Ist die Intubation im Kreissaal indiziert, steigert das die Wahrscheinlichkeit von neonatalen Krämpfen um das 50-fache, jedoch ist der positive Voraussagewert lediglich 24% (Sensitivität 100%, Spezifität 82%). (22)

1.3.2.2 Der Apgar Score

Der Apgar Score wurde von Virginia Apgar entwickelt und 1952 erstmals bei einem Kongress vorgestellt. Seitdem wird er zur Beurteilung Neugeborener herangezogen.

Der Apgar Score ist ein standardisiertes Punktesystem mit dem die klinische Beurteilung der Neugeborenen in den ersten Minuten ihres Lebens erfolgt. (23)

Tabelle 2: Berechnungsschema des Apgar Scores (24)

Apgar-Schema (Bestimmung nach 1, 2 und 10 Minuten)			
	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Aussehen, Hautfarbe	blass oder zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	ganz rosig
Puls (Herzfrequenz)	keine	< 100/min	> 100/min
Gesichtsmimik bei Stimulation	keine	Grimassieren	Schreien
Aktivität (Muskeltonus)	schlaff	geringe Extremitätenflexion	kräftige, aktive Bewegungen
Respiration (Atmung)	keine	langsam, unregelmäßig	regelmäßig, kräftig

Es gibt sehr viele Faktoren, die den Apgar Score beeinflussen können. Diese beinhalten Frühgeburt, mütterliche Sedierung, kongenitale Missbildungen und die individuelle Beurteilung der Kinder durch den Score. (25)

Kardiopulmonale Probleme können zu einer Verminderung der Herzschläge, der Atmung und des Muskeltonus führen. Ebenfalls können Infektionen den Tonus, die Hautfarbe und das Ansprechen auf kardiopulmonale Reanimation beeinflussen.

Deshalb wird zur Interpretation des Apgarwertes ausreichend Information über die Umstände des Neugeborenen benötigt. Es wäre ein großer Fehler, niedrige Apgarwerte nur auf die peripartale Asphyxie und die HIE zurückzuführen bzw. zuzuordnen.

Ein 5-Minuten Apgarwert von 7 - 10 ist als normal anzusehen. Ein niedriger Apgarwert von < 4 ist als ein unspezifischer Indikator für Krankheit des Neugeborenen und oft auch als das erste Anzeichen für Enzephalopathie anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass ein niedriger 1- oder 5-Minuten Apgarwert alleine kein Zeichen für eine, infolge der peripartalen Asphyxie, entwickelten Zerebralparese ist und schon gar nicht für die neurologische Langzeitprognose geeignet ist. Selbst wenn der 5-Minuten Apgarwert 0 - 3 beträgt, sagt dieser kaum etwas über den neurologischen Outcome aus. Diese Apgarwerte sind nur mit einer 0,3 - 1% erhöhten Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung einer Zerebralparese in Verbindung zu bringen.

Fast 90% der Kinder mit einem 10-Minuten Apgarwert von 0 - 3 hatten keine Zerebralparese. Umgekehrt hatten 75% der Kinder mit Zerebralparese einen normalen Apgarwert bei ihrer Geburt. (26)

Der 5-Minuten Apgarwert bzw. die Änderung oder das Gleichbleiben des Scores von dem 1- zum 5-Minuten Apgarwert repräsentiert sowohl pränatale Ereignisse als auch den Erfolg der Reanimation. (21)

Trotz dieser Daten ist der Apgarwert das Hauptdiagnosekriterium für die peripartale Asphyxie im ICD-10 Codierungssystem. (11)

Jedoch rechtfertigte eine retrospektive Kohortenstudie das Bestehen des 5-Minuten Apgarwertes als einen validen Prognosefaktor für das Überleben der Neugeborenen in einer großen Population. Allerdings zeigte die gleiche Studie auch, dass es nicht möglich ist den Apgar Score für die Vorhersage des neurologischen Langzeitoutcome zu nutzen. (27)

Studien zeigten eine eindeutige Korrelation zwischen extrem niedrigen Apgar Scores (< 3) und neurologischer Schädigungen. Jedoch ist auch bei extrem niedrigen Werten Potential für Besserung nach 10, 15 und 20 Minuten nach der Geburt. Somit erhöht sich eindeutig das Risiko für schlechten neurologischen Outcome, wenn der Apgarwert < 4 bei 10, 15 und 20 Minuten bleibt. (26, 28)

1.3.2.3 Nabelarterien-pH

Der Nabelarterien-pH wird als Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der peripartalen Asphyxie herangezogen, um somit Kinder mit dem Risiko eine HIE zu entwickeln frühzeitig herauszufiltern. Allerdings lässt er sich schlecht einsetzen, um eine neurologische Prognose zu stellen. (29)

Die Grenze zwischen pathologischem und physiologischem Nabelarterien-pH-Wert bei der Blutgasanalyse ist 7,29. Wird der physiologische NApH durch zwei Standardabweichungen des Mittelwertes definiert, befindet sich der untere Grenzwert eher bei 7,10 bzw. 7,15. (30)

Vom Grenzwert abhängig variiert die Häufigkeit einer Asphyxie von 5 – 20% bei einem NApH < 7,2. Bei einem NApH von < 7,1 beträgt die Häufigkeit einer Asphyxie 2 - 8% bzw. bei einem NApH von < 7,0 0,3%.

Eine HIE entwickelten lediglich 12% der Neugeborenen. (31)

Das zeigt, dass die metabolische Azidose lediglich ein Marker für den fetalen Stress darstellt, allerdings keine Aussage über die kompensatorischen Mechanismen und der resultierenden Schädigung zulässt. (17)

Ein niedriger NApH erhöht die Wahrscheinlichkeit von neonatalen Krämpfen und dem Versterben der Neugeborenen in der Neonatalperiode, jedoch gibt er keine Auskunft über den neurologischen Langzeitoutcome. (30, 32)

Beträgt der NApH weniger als 7,0 geht dies mit einem 47-fach erhöhtem Risiko neonataler Krämpfe einher, jedoch liegt der positive Voraussagewert nur bei 24% (Spezifität 81%, Sensitivität 100%). (22)

Es zeigte sich auch, dass Neugeborene mit niedrigem NApH-Werte mit einer 2,4-fach höheren Wahrscheinlichkeit eine Zerebralparese bekommen. (32)

Zusätzlich kann man den Basenüberschuss zur Diagnosestellung heranziehen. Dieser lässt allerdings nur eine Abschätzung im Hinblick auf die Schwere der Asphyxie zu und ist auch nicht hilfreich für die neurologische Langzeitprognose. (33)

Die Blutwerte eignen sich somit nicht für die Prognose der neurologischen Schädigung. Sie sind mehr das Zeichen eines hypoxisch-ischämischen Ereignisses. (34)

1.3.2.4 Die arterielle Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse aus den Gefäßen der Nabelschnur macht eine Aussage über den Geburtsverlauf möglich. Eine arterielle Blutgasanalyse 30 Minuten postnatal kann Auskunft über die Suffizienz der Kardiopulmonalen Reanimation geben. (35) Im Vergleich zu Kindern mit leichter Asphyxie haben Kinder mit schwerer Asphyxie einen signifikant niedrigen pH-Wert (7,13 vs. 7,25) und ein höheres Basendefizit (18 vs. 12 mmol/l).

Jedoch zeigte sich wieder, dass der arterielle pH-Wert und das Basendefizit 30 Minuten postnatal die besten Kriterien für die Feststellung von einer schweren Asphyxie waren, aber leider keinen guten positiven Voraussagewert bezüglich der neurologischen Prognose hatten. Die besten Kriterien für die neurologische Kurzzeitprognose waren eine Beurteilung des Bewusstseinsstadiums, der Atmung und der neonatalen Reflexe 30 Minuten nach der Geburt. (34)

1.3.2.5 Weitere Parameter aus dem Blut

In einzelnen Studien zeigten sich ein paar Parameter als vielversprechende Prädiktoren für den schlechten neurologischen Outcome oder das Versterben der Neugeborenen nach der Geburt. Jedoch kam es zu keiner ausreichenden Validierung dieser Marker, um sie in der klinischen Routine anzuwenden. Zu diesen Markern zählen Interleukin-6 im Nabelschnurblut, freies Eisen, ionisiertes Kalzium, Interleukin-8 und Interleukin-1 β . (36) Ein weiterer spannender Parameter für die Hypoxie könnte der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) im Serum sein. (37)

Es wird jedoch einige Zeit brauchen bis diese Parameter, falls sie sich als prognostische Marker herausstellen, in der Klinik hilfreich sein werden.

1.3.2.6 Parameter im Urin

Um Analysen durchzuführen ist Urin im Gegensatz zu Blut eine leicht zu gewinnende und ausreichend zur Verfügung stehende Substanz. Die Laktat:Kreatinin-Ratio im Urin könnte in Zukunft vielleicht helfen neurologischen Schädigungen vorzusehen.

Eine Studie zeigte, dass Werte über 0,63 in den ersten 6 Lebensstunden das Auftreten einer HIE mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% vorhersagten. (38)

Auch im Urin könnte der VEGF eine Rolle als prognostischer Parameter für den neurologischen Outcome spielen, allerdings fehlen auch hier die Studien zur Validierung. (17)

1.3.2.7 Kombination von Parametern

Wie sich gezeigt hat, ermöglichen die oben genannten Parameter nur begrenzt eine Voraussage über die neurologischen Schädigungen der Neugeborenen nach peripartaler Asphyxie. Daher ist es nur sinnvoll all diese gefunden Parameter zu kombinieren, um die Schwere der Asphyxie und die möglichen neurologischen Folgen abzuschätzen. (39)

Perlman und Risser zeigten in ihrer Arbeit, dass die Kombination von einem NApH $\leq 7,0$ mit einem 5-Minuten Apgarwert ≤ 5 den positiven Prognosewert auf 33 erhöht. Wenn bei diesem niedrigen Apgarwert die Notwendigkeit einer Reanimation besteht, erhöht sich der positive Prognosewert auf 50 %.

Wenn die Kombination eines NA-pH < 7 , der Apgar Score < 5 und eine erfolgte Reanimation vorliegt, ist das Risiko einer neurologischen Schädigung 340-fach erhöht. (22)

Ein weiteres Model mit der Kombination von drei leicht erhobenen Parametern (Dauer der Herzdruckmassage über 1 Minuten, Eintreten der Spontanatmung nach den ersten 20 Lebensminuten und Basendefizit größer 16 mmol/L) bei Kindern mit Asphyxie zeigte bei Vorhandensein aller drei Marker eine 93%ige Wahrscheinlichkeit für das Versterben oder die Entwicklung einer moderaten bis schweren neurologischen Schädigung. Bei dem Vorhandensein von zwei Markern zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 76% und bei nur einem Marker 64%. (40) Diese Methode der Kombination der Parameter ist bis jetzt die Beste, um eine HIE gut voraussagen zu können. Jedoch ist es auch hiermit nicht möglich alle Kinder, die eine HIE entwickeln werden, herauszufiltern.

Wenn das hypoxisch-ischämische Geschehen länger zurückliegt, ist es besonders schwierig diese Kinder zu identifizieren, da sie unmittelbar nach der Geburt eher unauffällig erscheinen und sich die Symptome erst später entwickeln. (17)

1.4 Folgen der Asphyxie

1.4.1 Die akuten und langfristigen morphologischen Veränderungen bei Asphyxie

Die erste Manifestation des hypoxisch-ischämischen Geschehens ist das Hirnödem. Dieses findet seinen Ursprung im sekundären Energiemangel, bei dem es zu einer Störung der Vasoregulation der kleinen Gefäße und dem Verlust der Reaktion auf CO₂ kommt. Das Ödem bildet sich in den ersten Lebensstunden und bildet sich im Laufe der ersten Lebenswoche zurück. Zugleich entwickelt sich im Gehirn ein erhöhter Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen.

Es gibt mehrere langfristige morphologische Veränderungen, die sich in Abhängigkeit von Ort und Schwere der Schädigung unterscheiden lassen.

Diese können isoliert aber auch kombiniert auftreten. (4)

Die morphologischen Veränderungen können jedoch aufgrund der Plastizität des neugeborenen Gehirnes die später folgenden Veränderungen nur bedingt widerspiegeln. (17)

- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL): Die PVL findet sich am häufigsten bei den Frühgeborenen. Die Nekrosen finden sich hier im Bereich der periventrikulären weißen Substanz. In dieser Region befinden sich die deszendierenden Fasern des Motorkortex. Die Kinder entwickeln bei einer milden Schädigung eine Beeinträchtigung der unteren Extremität. Bei einer schweren Schädigung sind auch die Fasern der oberen Extremität betroffen, wodurch sich das Bild einer spastischen Di- bzw. Tetraplegie bietet. (31)
- Parasagittale Hirnschädigung: Dies ist die häufigste Schädigung bei den reifgeborenen Kindern. Die Nekrosen befinden sich hier im Bereich der kortikalen weißen Substanz an den Grenzzonen der Perfusion. Eine häufige klinische Manifestation ist eine spastische Tetraplegie, da oft der Motorkortex betroffen ist, welcher für die Funktion der oberen Extremität verantwortlich ist. (31)
- Selektive neuronale Nekrose: Das ist die häufigste Form der Schädigung, die der HIE zugrunde liegt. Es ist ein umschriebener Zelluntergang, der

selten isoliert auftritt und sich in Bereichen des Hippocampus, Thalamus, Nucleus caudatus, Globus pallidus und der Basalganglien zeigt. Die betroffenen Kinder haben meist eine mentale Entwicklungsverzögerung (Retardierung) und zerebrale Krampfanfälle. (17)

- Status marmoratus: Das ist die seltenste Form der morphologischen Schädigung bei Asphyxie und tritt meistens nicht isoliert, sondern kombiniert mit andern Schädigungen auf. Die Veränderungen finden sich vor allem im Bereich der Basalganglien. Das klinische Bild besteht in choreoathetotischen Auffälligkeiten. (31)

1.4.2 Die Folgen der Asphyxie auf die Organsysteme

Im Grunde endet die peripartale Asphyxie im schlimmsten Fall im Multiorganversagen. Im folgenden Kapitel wird auf die Auswirkung auf die einzelnen Organsysteme eingegangen.

1.4.2.1 Das kardiovaskuläre System

In 30 - 50% der Fälle wirkt sich die Asphyxie in einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität mit einer daraus resultierenden unzureichenden kardialen Auswurfleistung aus. Die Stärke der Beeinträchtigung kann durch eine Echokardiographie abgeschätzt werden. Eine wichtige Voraussetzung für die Regeneration der Organsysteme ist eine ausreichende Perfusion, somit ist ein wichtiges Ziel der therapeutischen Intervention die Verbesserung der myokardialen Kontraktilität. (4)

1.4.2.2 Das Nierenversagen

Das akute Nierenversagen tritt in 30 - 70% der Fälle bei asphyktischen Neugeborenen auf und beruht häufig auf einer Kombination verschiedener Ursachen. Meistens reicht eine konservative Therapie aus, um das Nierenversagen in den Griff zu bekommen und es besteht selten die Notwendigkeit einer Dialyse.

Ist die Ursache renalen Ursprunges beruht dies überwiegend auf der hypoxisch-ischämischen Schädigung der Niere. Bei prärenalen Ursachen (Blutungen, Hypotonie) gilt es auf diese zu reagieren.

Bei der hypoxisch-ischämischen Schädigung der Niere benötigt das Organ viel Energie, um ein sekundäres Energieversagen mit Apoptose zu vermeiden. Somit ist das therapeutische Ziel die Optimierung der renalen Perfusion und die Reduktion des renalen Energiebedarfes. Deshalb ist der frühzeitige Einsatz von Diuretika, welche energieverbrauchend sind, nicht sinnvoll. Theophyllin ist eine Substanz, die sich als prophylaktische Gabe bei akutem Nierenversagen bewährt hat. Bis jetzt ist noch nicht geklärt, ob die Hypothermiebehandlung einen positiven Einfluss auf die Vermeidung der renalen Apoptose hat. Hat die Oligurie seine Ursache in der zentral gestörten Ausscheidung von antidiuretischem Hormon (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), reicht meistens eine temporäre Flüssigkeitsrestriktion aus. (4)

1.4.2.3 Die Leber und der Gastrointestinaltrakt

In den ersten Lebenstagen zeigt sich bei fast allen asphyktischen Kindern ein Anstieg der Transaminasen. Die therapeutische Konsequenz ist relativ gering, da diese Erhöhung meist mit keiner langfristigen Leberschädigung verbunden ist. Eine schwere Minderversorgung des Darmes führt oft zu ausgeprägten nekrotischen Darmschädigungen, die sich ähnlich einer nekrotischen Enterokolitis (NEC) manifestieren. (4)

1.4.2.4 Das hämatopoetische System

Im hämatopoetischen System äußert sich die Asphyxie häufig in einer Störung der Gerinnung. Deshalb ist eine entsprechende Labordiagnostik notwendig. Weiters kommt es zu einer Knochenmarksdepression, die häufig zu einer Thrombozytopenie führt. (4)

1.5 Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

1.5.1 Definition

Die HIE steht für ein klinisches Syndrom, welches primär bei Termingeborenen beobachtet wurde. Es zeigten sich im Laufe der ersten Lebenswoche bestimmte neurologische Auffälligkeiten bei den Kindern mit peripartaler Asphyxie.

Die neurologischen Symptome beinhalten klinische Zeichen von Bewusstseinsstörungen, abnormen Muskeltonus, fehlenden und pathologischen Reflexen. Auch Störungen der Atemfunktion und im schlimmsten Fall schwere Hypotonie, Apnoe, Koma und Krampfanfälle. (41 - 43)

Die neonatale Enzephalopathie (NE) hat unterschiedliche Ursachen, eine ist die Minderversorgung des Gehirnes, welche die Untergruppe der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) bildet. (10)

Die Problematik dabei ist, dass ein hypoxisch-ischämisches Ereignis sich klinisch unterschiedlich manifestieren kann.

Das Vorhandensein einer NE muss nicht auf einer Asphyxie beruhen und umgekehrt resultiert nicht jede Asphyxie in einer NE.(1)

1.5.2 Inzidenz

Genauso wie bei der Inzidenz der Asphyxie gehen die Zahlen der Inzidenz der NE in Studien weit auseinander, die Ursache liegt in den unterschiedlichen verwendeten Definitionen. (44)

Die am wahrscheinlichsten vermutete Inzidenz für die reine HIE beträgt 1,6 von 10.000 Geburten. (45)

1.5.3 Klinische Stadien der Hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Sarnat und Sarnat teilten 1976 die HIE nach den neurologischen Symptomen und nach EEG Auffälligkeiten in drei Stadien ein.

- Stadium 1 – milde neonatale Enzephalopathie (HIE I)

Dieses Stadium dauert weniger als 24 Stunden und ist durch Übererregbarkeit, leicht auslösbarem Moro und Streckreflexe gekennzeichnet. Das EEG zeigt keine Pathologien. (43)

Bei Kindern, die in diesem Stadium bleiben und nicht in die HIE II übergehen, konnten bis jetzt keine pathologischen Läsionen nachgewiesen werden. (6) Dieses Stadium kann auch bis zur Entlassung andauern, allerdings zeigten Kinder, die bis zum 8. Lebensjahr kontrolliert wurden, keine neurologischen Defizite, unabhängig von der Dauer der HIE. (46)

- Stadium 2 – moderate neonatale Enzephalopathie (HIE II)

Charakteristisch für dieses Stadium sind die Lethargie, die Hypotonie, starke distale Beugesynergien und multifokale Krampfanfälle. Im EEG zeigte sich ein periodisches Muster und manchmal kontinuierliche Delta-Wellen. (43)

Der neurologische Outcome variiert in diesem Stadium sehr stark. Bei einer Studie, wo die Kinder über 8 Jahre verfolgt wurden, hatten 20% einen schlechten Outcome. (46)

- Stadium 3 – schwere neonatale Enzephalopathie (HIE III)

Stadium 1 und 2 können in dieses übergehen. Es ist gekennzeichnet durch Stupor und Fehlen der primitiven Reflexe. Im EEG findet sich eine komplette isoelektrische Aktivität. (43)

In diesem Stadium hatten alle Neugeborenen einen schlechten Outcome. Die meisten verstarben und 20% hatten schwere neurologische Defizite. (46)

1.5.4 Klinische Beurteilungskriterien für den Schweregrad der HIE

Die einzelnen Stadien der HIE machen eine gute Einteilung der klinischen Symptome möglich, jedoch ermöglichen sie nur eine wache Abschätzung über den neurologischen Outcome.

Neben den klinischen Beurteilungsscores werden auch apparative Untersuchungen zur Abschätzung der Prognose verwendet. (17)

Im folgenden Teil werden die zwei am weitesten verbreiteten Beurteilungsschemata für die HIE beschrieben. In den Scores werden die klinischen Symptome der HIE zusammengefasst. Diese versuchen die Veränderungen des Bewusstseinszustandes, der Reflexe, des Muskeltonus und das Auftreten von Krampfanfällen qualitativ und quantitativ zu erfassen. Primär geht es darum, den initialen Zustand des Neugeborenen genau zu beschreiben.

Ein großer Nachteil der Beurteilungsschemata ist, dass sie sehr kompliziert sind und sich schwer in den klinischen Alltag integrieren lassen. (47) (48)

Eine weitere Problematik stellt sich in der Beurteilung der Neurologie des sedierten Neugeborenen. (49)

1.5.4.1 Der Sarnat Score

Ein heute weit verbreitetes und gut validiertes System ist das von Sarnat und Sarnat. Es wurde von ihnen 1976 entwickelt und beinhaltet neben den klinischen Zeichen auch EEG-Veränderungen. (43)

In vielen Studien wurde das Modell von Sarnat und Sarnat in einer leicht abgewandelten Form, ohne den Einbezug der EEG-Kriterien, verwendet.

In einer Studie wurde gezeigt, dass der Apgarwert und der Nabelschnurarterien-pH-Wert im Vergleich zu dem Sarnat Score eine schlechtere Vorhersage zu dem Überleben und dem neurologischen Outcome der Neugeborenen ermöglichen. Bei einer Metaanalyse fand man heraus, dass Neugeborene mit einem HIE Grad III ein 24-fach erhöhtes Risiko hatten, in der Neonatalperiode zu versterben, als Neugeborene mit einem HIE Grad II und ein 170-fach erhöhtes Risiko als Neugeborene mit einem HIE Grad I. Neurologische Auffälligkeiten entwickelten

84% der Neugeborenen mit HIE Grad III, 30% der Neugeborenen mit HIE Grad II und 0,5% der Neugeborenen mit HIE Grad I. (32)

Tabelle 3: Klassifikation der HIE nach Sarnat u. Sarnat, sowie modifiziert nach Shankaran (50)

Aspekt	Leichte HIE (Grad 1)	Moderate HIE (Grad 2)	Schwere HIE (Grad 3)
Bewusstsein	wach	Lethargie	Stupor/Koma
Aktivität	normal	vermindert	keine
Reflexe/Haltung	gesteigert/normal	gesteigert/distale Flexion oder Extension	reduziert/fehlend, schlaff
Tonus	normal	reduziert	schlaff
<i>primitive Reflexe</i>			
Saugreflex	aktiv	schwach	fehlend
Moro-Reflex	gesteigert	inkomplett	fehlend
Greifreflex	normal/gesteigert	gesteigert	fehlend
vestibulookkulärer Reflex	normal	überschießend	reduziert/fehlend
<i>autonome Reflexe</i>			
Pupillen	dilatiert/reagibel	eng/reagibel	entrundet/weit/lichtstarr
Herzfrequenz	normal/tachykard	bradykard	bradykard/variabel
Atmung	regelmäßig	unregelmäßig	Apnoen
<i>zerebrale Anfälle</i>			
EEG	unauffällig	Amplitude <25 mV, Paroxysmen	periodisch/isoelektrisch
aEEG	unauffällig obere Grenze <10 µV untere Grenze >5 µV	pathologisch obere Grenze >10 µV untere Grenze <5 µV	schwer abnorm obere Grenze <10 µV untere Grenze <10 µV Burst Suppression

1.5.4.2 Der Thompson Score

Der Thompson Score greift einige Punkte aus dem Beurteilungssystem von Sarnat und Sarnat auf, allerdings ist dieser kein kategoriales System, sondern eine kontinuierliche Beurteilung der symptomatischen Entwicklung der Kinder. Die Bewertung ist dadurch besser differenzierbar und hat eine gute Aussagekraft über den neurologischen Langzeitoutcome.

Am 3. - 4. Tag werden die höchsten Werte vom Beurteilungsschema erreicht und gehen danach wieder kontinuierlich zurück.

Eine unauffällige neurologische Entwicklung machten alle Neugeborenen durch, die am 7. Tag einen normalen Wert erreicht hatten.

Kinder, die immer unter dem Wert von 10 lagen, machten ebenfalls eine normale neurologische Entwicklung durch.

Dem gegenüber entwickelten Neugeborene mit mehr als 10 Punkten zu 65% neurologische Probleme und Neugeborene mit mehr als 15 Punkten zu 92%. (51)

1.5.5 Apparative Beurteilungskriterien für den Schweregrad der HIE und bildgebende Verfahren

1.5.5.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist eine Untersuchung, die günstig, nichtinvasiv ist und fast überall zur Verfügung steht. Dieses prüft die funktionale Integrität des Gehirnes des Neugeborenen.

Der prognostische Wert der EEG Untersuchung hat sich schon zeigen können.

Wenn sich im EEG eine Pathologie, wie ein Burst Suppression Muster, eine Isoelektrische Aktivität oder eine extreme Niedervoltage zeigt, besteht mit großer Wahrscheinlichkeit ein hohes Risiko für Tod oder ein chronisches Stadium von Enzephalopathie.

Das EEG kann nicht die Ursache der NE, welche vielseitig sein kann, zeigen, es zeigt nur wie schwer die Gehirnfunktion dadurch beeinträchtigt worden ist. (52, 53)

Sarnat und Sarnat haben in ihrer Arbeit damals schon die

Elektroenzephalographie miteinbezogen und gezeigt, dass das EEG bei

Neugeborenen mit milder HIE unauffällig war. Bei Kindern mit moderater HIE

zeigten sich schon Krampfaktivität, niederamplitudige Grundaktivität,

kontinuierliche Delta- und Theta-Aktivität oder ein periodisches Muster.

Dem gegenüber präsentierten sich Kinder mit schwerer HIE im EEG mit

periodischer bzw. komplett isoelektrischer Aktivität. Es hat sich herausgestellt,

dass die Hintergrundaktivität einen besseren prognostischen Wert als das

Vorhandensein bzw. Fehlen von Krampfanfällen hat.

Das Vorhandensein einer normalen Hintergrundaktivität am 7. Lebenstag spricht

für eine normale neurologische Entwicklung, im Gegensatz haben Kinder mit

einem Burst Suppression Muster, einer isoelektrischer Aktivität oder einer milden Depression nach 12 Tagen eine schlechte neurologische Prognose. (15)
Das EEG kann auf jeden Fall frühzeitig das Vorhandensein und die Schwere einer neonatalen Enzephalopathie sichtbar machen. (54)

1.5.5.2 Das Amplituden-integrierte EEG (aEEG bzw. CFM)

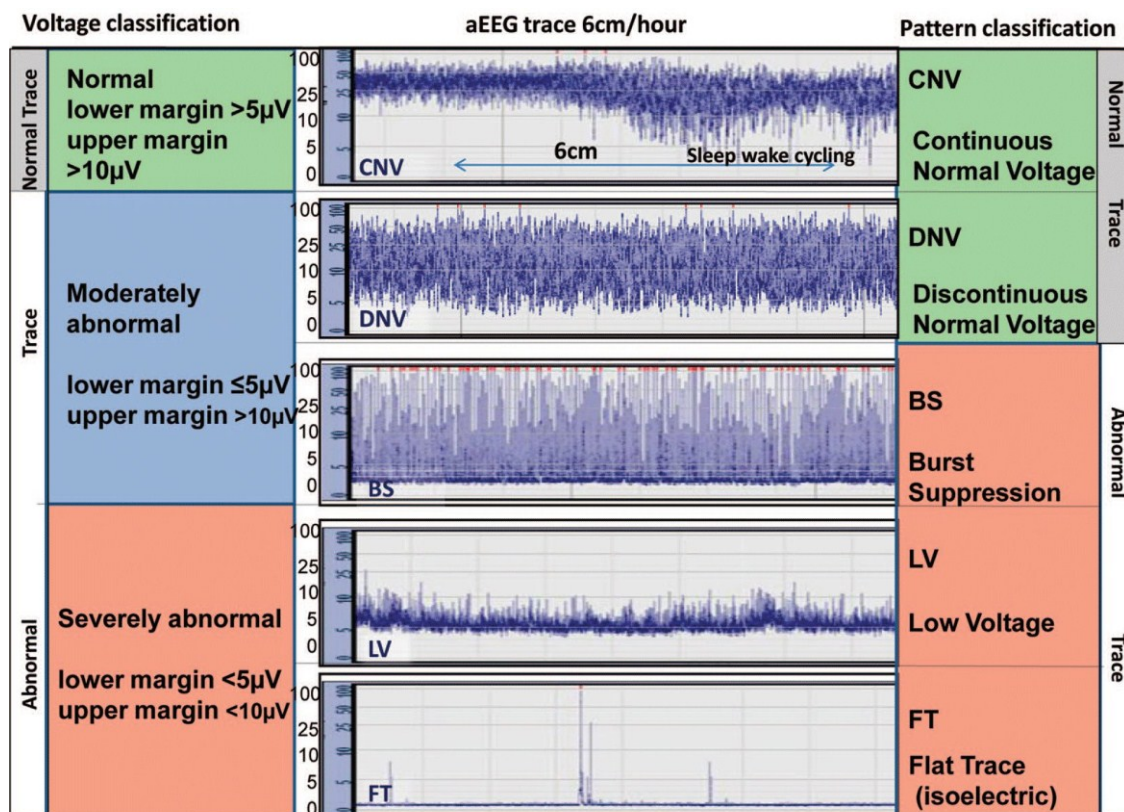
Das aEEG, auch genannt cerebrales Funktionsmonitoring (CFM), hat sich im Vergleich zum EEG im klinischen Alltag als einfacher zu integrieren erwiesen und hat den gleichen prädiktiven Wert wie das konventionelle EEG. (55) Der Vorteil des aEEG ist, dass es die Möglichkeit bietet, bereits in den ersten Lebensstunden der Kinder eine Aussage zu der neurologischen Prognose zu geben. (15)
Zur Beurteilung des aEEGs wurden verschiedene Klassifizierungen entwickelt. Eine relativ leichte Klassifizierung, die mit geringen Abweichungen zwischen den unterschiedlichen Beurteilern verbunden ist, ist die, in der man in normal, moderat auffällig, schwer abnorm und das Auftreten von Krampfanfällen einteilt. Diese werden durch zugewiesene Bereiche (obere und untere Grenzamplituden) eingeteilt. (56)

Eine andere Klassifizierungsmöglichkeit bietet sich durch die Beurteilung nach bestimmten pathologischen Mustern. Welche als Flat Tracing, kontinuierliche Niedervoltage und Burst Suppression bezeichnet werden. (57)

Im Vergleich zum Sarnat Score zeigte das abnorme aEEG in der ersten Lebensstunden eine höhere Spezifität (89% vs. 78%), einen höheren positiven Prognose Wert (73% vs. 58%), jedoch eine beinahe gleiche Sensitivität (79% vs. 78%) und negativen Prognosewert (90% vs. 91%).

Im Vergleich zu anamnestischen und klinischen Parametern lässt das aEEG eine deutlich bessere Aussage über die neurologische Prognose zu. (55)

Abbildung 1: Musterklassifikation des Amplituden-integrierten EEGs (58)



From Thoresen M, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e131-9. PMID:9563847 Reprinted with permission of The American Academy of Pediatrics

1.5.5.3 Ultraschalluntersuchung des neugeborenen Schädels

Die transfontanelle zerebrale Ultraschalluntersuchung zeigt in den ersten zwei Lebenstagen meistens noch keine Auffälligkeiten. (15, 58) Zu späterer Zeit eignet sich diese Untersuchung sehr gut zur Abschätzung der morphologischen Veränderungen im Rahmen der HIE. Finden sich gleich nach der Geburt Veränderung, deuten diese auf einen pränatalen Ursprung der Enzephalopathie hin. (59)

Aussagen zur zerebralen Perfusion, die durch das Hirnödem beeinträchtigt werden kann, sind durch den Pulsdoppler möglich. Auch hier sind die Ergebnisse in den ersten Lebenstagen nicht aussagekräftig für die neurologische Langzeitprognose, da sich das Hirnödem nicht sofort manifestiert. (58, 60) Das Hirnödem lässt sich entsprechend dem Flussprofil in drei Stadien einteilen.

- Bei Stadium 1 findet sich ein normales Flussprofil.

- Während sich Stadium 2 durch einen erhöhten diastolischen Fluss mit reduziertem Pulsatilitäts- (PI) und Resistance-Index (RI) auszeichnet.
- Charakteristisch für Stadium 3 ist ein reduzierter diastolischer Fluss mit erhöhtem PI und RI. (61)

Der niedrige PI ist ein Zeichen einer arteriellen Vasodilatation und geht mit einer Beeinträchtigung des Bewusstseins einher. Dem gegenüber ist ein hoher PI als Zeichen einer reduzierten Vasodilatation mit einer Bewusstseinsaufklärung assoziiert. (62)

Eine erhöhte bzw. eine verringerte zerebrale Blutflussgeschwindigkeit am 2. Lebenstag hat eine Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 88% für die Prognose neurologischer Schäden und des Versterbens. Ähnlich gut in der Aussagekraft ist der PI. (63)

Die Frage der therapeutischen Konsequenz, die aus der Feststellung der pathologischen Perfusion entsteht, stellt sich, da noch nicht klar ist, ob die gestörte Perfusion Folge oder Ursache der zerebralen Schädigung ist. Verschiedene Interventionsversuche aus der Erwachsenenmedizin zur Senkung des Hirndruckes zeigten keinen Effekt bei dem Hirnödem im Rahmen der HIE.

Es wird vermutet, dass die Hypothermiebehandlung einen positiven Effekt auf die Reduktion des Hirnödems haben könnte, da das Ausmaß des Ödems durch den apoptotischen Zelluntergang bestimmt ist. (17)

1.5.5.4 Die Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)

Die MRT ist eine Untersuchung, die myelinisierte von neonataler unmyelinierter weißer Substanz differenzieren kann und sie hat die höchste Sensitivität in der Erkennung akuter anoxischer Schädigung. (64) Somit ist es mit der MRT am ehesten möglich eine relativ gute Zuordnung des Zeitpunktes der Schädigung zu bestimmen. (65)

Ein erster Parameter für eine schlechte Prognose ist das Auftreten von niedrigen N-Acetylaspartat- und hohen Laktatkonzentrationen in der Protonen-Spektroskopie in den ersten 24 Stunden. (66, 67) Am 2. Tag nach der Schädigung werden zunächst hyperintense T2-gewichtete und dann hypointense T1-gewichtete Areale beobachtet. (68) Mit einem schlechten neurologischen

Langzeitoutcome sind neben den diffus auffälligen Arealen Schäden in den Basalganglien und des zentralen Kortex verbunden. (69)

Veränderungen in der weißen Substanz sind besonders gut mittels diffusionsgewichteter Darstellung auszumachen. Im Alter von 72 Stunden zeigen sich diese insbesondere bei Kindern mit milder HIE. (70) Werden für die Abschätzung der Langzeitprognose verschiedene Areale des Gehirns mit der diffusionsgewichteten Darstellung herangezogen, sind diese besser als klinische Parameter oder konventionelle MRT-Bilder. Ein verringerter Diffusionskoeffizient bei Kindern in den Bereichen Rolando-Kortex, posteriorer Schenkel der Capsula interna, Putamen, Hippocampus und Thalamus ist mit einer schlechten neurologischen Langzeitprognose verbunden. Allerdings sind diese Veränderungen nur in den ersten 3 - 5 Lebenstagen zu sehen. (69) Obwohl diese MRT-Veränderungen wegweisend für die Diagnose sind, sind sie nicht pathognomonisch. Bei anderen Erkrankungen finden sich ähnliche Veränderungen. (68)

1.6 Empfohlene und zukünftig mögliche therapeutische Interventionen

Die von den Geburtshelfern angestrebte und beste Prävention einer HIE ist das Vermeiden einer peripartalen Asphyxie. Ziel ist es, die Risiken einer Asphyxie so früh wie möglich durch die Überwachung des fetalen Zustandes unter der Geburt zu erkennen. Dafür stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, jedoch ist deren Aussagekraft begrenzt und es konnte bisher noch keine signifikante Senkung der Häufigkeit der Asphyxie erreicht werden. (16)

Die peripartale Asphyxie führt zur Nekrose und Apoptose. Keiner dieser beiden Vorgänge ist reversibel, deshalb zielen alle Bestrebungen darauf ab, die zelluläre Schädigung zu verhindern. Die nekrotischen Vorgänge setzen zu schnell ein, um sie derzeit zu verhindern.

Die Apoptose spielt sich erst später, zum Zeitpunkt des sekundären Energiemangels, ab. Um diese zu verhindern, muss dort durch die Senkung des Energieverbrauches und die Optimierung der zerebralen Versorgung in die Vorgänge eingegriffen werden.

Zusätzlich müssen präventive Maßnahmen gegen andere schädigende Einflüsse getroffen werden.

Bei ersten Anzeichen eines asphyktischen Geschehnisses kann durch eine effiziente Unterstützung der postnatalen Adaptation einer zellulären Minderversorgung vorgebeugt werden. Wird eine Reanimation notwendig, ist es sinnvoll, frühzeitig die Folgen der Hypoxie zu minimieren. (17)

1.6.1 Zerebrale Perfusion

Die zerebrale Perfusion ist bei Kindern mit HIE häufig gestört. Ziel ist die Optimierung des Blutdruckes, da eine ausreichende Blutversorgung von adäquaten Blutdruckwerten abhängig ist. Allerdings gibt es keine validen Daten über die optimalen Werte und über Empfehlungen von blutdruckunterstützenden Medikamenten. (17)

1.6.2 Vermeidung der Hyperoxie

Sauerstoff kommt im Rahmen einer Reanimation häufig frühzeitig zum Einsatz. Eine Studie zeigte ein 4-fach höheres Risiko einer auffälligen neurologischen Entwicklung für Neugeborene mit Asphyxie, wenn diese eine Hyperoxie ($\text{PaO}_2 > 200 \text{ mmHg}$) in den ersten zwei Lebensstunden hatten. (71)

Die internationale Empfehlung schlägt bei der Reanimation von Neugeborenen eine Verabreichung von 100%igem Sauerstoff vor. (72)

Neugeborene haben erst nach den ersten 5 bis 10 Minuten nach der Geburt eine Sättigung von 90%. Davon beträgt die im Pulsoximeter gemessene Sättigung zirka 60%. (73) Dieses Wissen stellt die Gabe von 100% Sauerstoff bei der Reanimation in Frage.

Studien zeigten, dass bei Neugeborenen, die 100% Sauerstoff während der Reanimation bekamen, die Sterblichkeit signifikant höher war und die Spontanatmung deutlich später einsetzte. Somit wurde gezeigt, dass die Reanimation mit reinem Sauerstoff keinen Vorteil für den Reanimationserfolg und den neurologischen Langzeitoutcome hat. (74)

Deshalb ist es sinnvoll, bei der Reanimation der Kinder mit Raumluft zu arbeiten und im Verlauf vorsichtig die Sauerstoffverabreichung an die Sättigung anzupassen. (17)

1.6.3 Vermeidung der Hypokapnie

Oft kommt es aufgrund der Notwendigkeit der Reanimation zu einer Beatmung. Die Lungenfunktion ist bei den Kindern meistens kaum beeinträchtigt und nachdem sich das kardiopulmonale Ereignis stabilisiert hat, sollten die Beatmungsparameter an die veränderten Bedingungen angepasst werden, da es sonst schnell zu einer Hypokapnie kommen kann.

Durch diese kann es zur Verminderung der zerebralen Perfusion und somit zu einer unzureichenden Versorgung mit Energiemetaboliten bzw. Sauerstoff kommen. Neugeborenen mit einer Hypokapnie ($\text{PaCO}_2 < 20 \text{ mmHg}$) zeigten ein 3-fach höheres Risiko einer neurologischen Schädigung. (71) Dieses Risiko erhöht sich weiter, wenn begleitend eine schwere Hypoxämie vorhanden ist.

Auch wenn diese Daten keinen direkten kausalen Zusammenhang von Hypokapnie mit neurologischen Schäden darstellen, sondern nur eine Assoziation zeigen, ist es trotzdem empfehlenswert, den PaCO₂ von beatmeten Kindern im oberen Normbereich zu halten.

Ungeklärt ist, ob die postasphyktische Hyperventilation der Neugeborenen eine autoregulative Reaktion zur Optimierung des PaCO₂-Wertes ist oder ob daraus resultierende Hypokapnie bei Spontanatmung durch kontrollierte Beatmung verhindert werden sollte. (17)

1.6.4 Flüssigkeitshaushalt

Bei einer hypoxisch-ischämischen Schädigung der Niere oder einer inadäquaten ADH-Freisetzung kommt es zur verminderten Urinausscheidung. Eine strenge Bilanzierung mit Adaptierung der Flüssigkeitszufuhr und Natriumsubstitution ist notwendig um zu verhindern, dass das apoptosebedingte Zellödem durch die Oligurie verstärkt wird. (17)

Studien zeigten bei der prophylaktischen Einzelgabe von Theophyllin eine Stunde nach der Geburt eine signifikant verbesserte Nierenfunktion. (75, 76) Obwohl die Kurzzeitwirkung dieser Substanz sehr eindrucksvoll ist, müssen zuerst die Langzeitwirkungen erforscht werden um zu sichern, dass Theophyllin die zerebrale Situation nicht durch eine Erhöhung des Metabolismus bzw. Senkung der Krampfschwelle verschlechtert. (17)

1.6.5 Pufferung der metabolischen Azidose

Eine metabolische Azidose ist häufig bei Neugeborenen mit HIE zu beobachten. Zum Ausgleich wird in der klinischen Praxis oft Natriumbikarbonat verwendet, ohne dass ein Vorteil bewiesen wurde. (77)

Exogenes Natriumbikarbonat wird bei einer metabolischen Azidose in CO₂ umgewandelt, welches durch seine schnelle Diffusion in die Zellen zu einer paradoxen intrazellulären Azidose führt. In einem Tiermodell wurde eine Senkung des Blutdruckes und eine Reduktion des zerebralen Blutflusses durch

Natriumbikarbonat gezeigt. Deshalb ist es sinnvoll, die Ursachen der Azidose zu beseitigen und somit die Azidose langsam auszugleichen. (17)

1.6.6 Zerebrale Krampfanfälle

Während zerebrale Krampfanfälle zum Symptomkomplex der HIE zählen, können sie auch ursächliche Hirnschäden verstärken.

Einigkeit besteht über die antikonvulsive Behandlung klinisch manifester Krampfereignisse, jedoch ist die Notwendigkeit einer Therapie von Krampfäquivalenten im EEG ohne klinisches Korrelat nicht klar. (17)

Phenobarbital zeigte in klinischen Studien einen neuroprotektiven Effekt bei Neugeborenen mit Asphyxie. (78) Weiters scheint die Gabe von Morphin bei asphyktischen Neugeborenen mit einer Besserung des neurologischen Outcomes verbunden zu sein. (79)

Eine generelle prophylaktische antikonvulsive Therapie kann aber noch nicht empfohlen werden, da beide Medikamente mit kardiovaskulären Nebenwirkungen verbunden sind und Daten aus großen klinischen Studien fehlen. (17)

1.6.7 Gabe von Magnesium

Magnesium ist ein weiteres Mittel, welches sich eines Tages in der klinischen Praxis als Prophylaxe für neurologische Schäden bei Asphyxie etablieren könnte. Magnesiumsulfat wird bei drohender Frühgeburt zur Tokolyse eingesetzt und es zeigte sich, dass Frühgeborene, deren Mütter Magnesiumsulfat erhalten hatten, seltener neurologische Probleme entwickelten. (80, 81)

In einer Studie wurde sogar die Besserung des neurologischen Kurzzeitoutcomes durch Magnesium gezeigt (82), doch fehlen auch hier Langzeitstudien für die allgemeine Empfehlung.

Auf jeden Fall ist es sinnvoll, die Magnesiumwerte der Neugeborenen im oberen Normbereich zu halten. (17)

1.6.8 Vermeidung der Hypoglykämie

Da sowohl eine Hypoglykämie als auch eine Hyperglykämie die HIE verschlechtern kann, ist während der Reanimation und des Transportes auf eine ausreichende Glukosezufuhr zu achten, um die Blutzuckerwerte im oberen Normbereich zu halten.

Bei Neugeborenen mit einem initialen Blutzuckerwert von < 40 mg/dl besteht eine 18-fach höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer HIE. (17)

1.6.9 Vermeidung der Hyperthermie – die Hypothermiebehandlung

Das Auftreten von Fieber bei asphyktischen Neugeborenen sagt unabhängig von anderen Faktoren einen schlechteren neurologischen Outcome voraus. (83)

Deshalb sollte durch engmaschige Temperaturkontrolle eine Hyperthermie frühzeitig erkannt und verhindert werden. Die Hypothermie ist bisher die einzige Therapie, die zur Minimierung der Apoptose geführt hat. In den oben beschriebenen Maßnahmen liegt der Fokus auf der Optimierung des zellulären Energieangebotes. Durch die Hypothermie wird der zelluläre Metabolismus und der daraus resultierende Energieverbrauch gesenkt. Somit unterstützt auch die Hypothermiebehandlung das Energieangebot. Ergänzend bewirkt die zerebrale Hypothermie die Minimierung der apoptotischen Zelluntergänge des sekundären Energiemangels. (17)

Die Behandlung sollte innerhalb des therapeutischen Fensters (ersten 6 Lebensstunden) beginnen und 72 Stunden andauern. Dadurch kann das Risiko der neurologischen Entwicklungsstörungen und einer Zerebralparese signifikant gesenkt werden. (84) Die Wirksamkeit der Therapie war bei Kindern mit moderater Enzephalopathie am höchsten. In der Gruppe der Kinder mit schwerer Enzephalopathie waren ähnliche Verhältnisse, nur waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. (85)

Tabelle 4: Einschlusskriterien für die Hypothermiebehandlung (treffen alle 4 zu, sollte eine Behandlung erfolgen) (17)

Einschlusskriterien für die Hypothermiebehandlung
Gestationsalter \geq 36 SSW und Geburtsgewicht $>$ 1800 g
Alter $<$ 6 Stunden
Keine intrakranielle Blutung bzw. schwere Fehlbildung
mindestens je 1 Kriterium für schwere Asphyxie und Enzephalopathie

Es gibt zwei Formen der Kühlung. Einmal die Ganzkörperkühlung durch eine Kühlmatte mit welcher eine Körperkerntemperatur von 33,5 Grad C angestrebt wird. (86)

Da das primäre Zielorgan der Kühlung das Gehirn ist, gibt es auch die Möglichkeit der selektiven Kopfkühlung durch eine spezielle Kopfbedeckung mit zirkulierendem, gekühltem Wasser. Damit wird die Körperkerntemperatur bei 34 - 35 Grad C gehalten. (87)

Die Hypothermiebehandlung ist mit seltenen potentiellen Risiken assoziiert, jedoch hat sie sich in den Studien und auch in der klinischen Routine als sichere Therapie ohne kritische Nebenwirkungen erwiesen. (88, 89)

Allerdings ist die Hypothermie noch keine Routinebehandlung, da es noch viele ungeklärte Fragen bezüglich der optimalen Anwendung gibt. (90)

Abbildung 2: Kühlmatte Tecotherm Neo von Inspiration Healthcare Ltd (11)



1.6.10 Sonstige Maßnahmen

Zu weiteren vielversprechenden Interventionsmöglichkeiten in der Zukunft könnten Erythropoetin, Radikalfänger und Kalziumkanalblocker zählen. Bei diesen Substanzen wird eine neuroprotektive Wirkung vermutet. Vielleicht können diese in Zukunft in der Behandlung der Asphyxie eine Rolle spielen. (17)

1.7 Die Zerebralparese und andere mögliche neurologische Langzeitfolgen

Die häufigste Ursache für die Entstehung einer neurologischen Entwicklungsstörung ist die HIE. Nach einer milden HIE ist die neurologische Entwicklung meist sehr gut. Wohingegen 80% der Kinder mit einer schweren HIE versterben und 20% schwer neurologisch beeinträchtigt sind. (46)

Reifgeborene (GA > 37) und beinahe Reifgeborene (GA > 34) machen die Mehrheit der Geburten aus. Obwohl diese Kinder ein relativ geringes Risiko im Vergleich zu Frühgeborenen für eine Zerebralparese haben, machen sie doch die Hälfte aller Fälle mit Zerebralparese und einen noch höheren Anteil der anderen neurologischen Langzeitschäden aus.

Neugeborene mit sehr niedrigem Gestationsalter oder Geburtsgewicht machen nur einen kleinen Anteil aller Geburten aus, haben aber ein hohes Risiko eine Zerebralparese zu entwickeln. Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g machen ungefähr ein Viertel aller Fälle mit Zerebralparese aus. (54)

1.7.1 Die Zerebralparese (CP)

Die infantilen Zerebralparesen sind Störungen der Haltung und Beweglichkeit, charakterisiert durch Spastik, Dyskinesie oder Ataxie, welche bleibend, aber nicht unveränderlich sind. Sie entstehen durch eine nicht progrediente Störung des unreifen Gehirnes. Eine Ursache für die Zerebralparese ist die HIE. Häufig ist die Krankheit mit zusätzlichen Störungen wie Epilepsie, Sehstörungen, geistiger Behinderung und Lernstörungen verbunden.

Es gibt unterschiedliche Formen der Zerebralparese, welche vom Entwicklungsstand abhängen und durch verschiedene Symptome eingeteilt werden in:

Tabelle 5: Formen der infantilen Zerebralparese (91)

neurologische Syndrome infantiler Zerebralparesen (CP)	
<p>spastische CP (90%):</p> <p>bilateral spastische CP (spastische Tetraparese)</p> <p>unilateral spastische CP (spastische Hemiparese)</p>	<p>Bilaterale Form: spastische Paresen an den oberen und unteren Extremitäten mit Streckung in Hüften, Knien, und Sprunggelenken (Spitzfuß) sowie einem Überwiegen der Adduktion (Kreuzung der Beine). Die Arme sind adduziert und gebeugt, mit gefausteten Händen. Es finden sich gesteigerte Muskeleigenreflexe und positive Pyramidenbahnzeichen (Babinski). Oft kombiniert mit hochgradiger geistiger Behinderung, Epilepsie, Sprach- und Schluckstörungen (Pseudobulbärparalyse). Die Bewegungsstörung ist meist stark beinbetont (sog. spastische Diparese = spastische Diplegie)</p> <p>Unilaterale Form: einseitiges Auftreten der Spastik. Insgesamt meist deutlich milderer Verlauf bzgl. der Begleiterkrankungen.</p>
<p>dyskinetische CP (6%)</p>	<p>Wechselnder Muskeltonus, unwillkürliche Hyperkinesien mit Dystonie (langsame proximal betonte drehende Bewegungen und Haltungsschablonen) oder Choreoathetose (schnellere, distal betonte drehende und ausfahrende Bewegungen) sind charakteristisch. Die Bewegungsstörung ist meist sehr schwer ausgeprägt und der Grad der Behinderung ist erheblich.</p>
<p>ataktische CP (4%)</p>	<p>Erniedrigter Muskeltonus, Stand- und Gangataxie, Tremor und Dysmetrie sind charakteristisch; oft kombiniert mit geistiger Behinderung (die Differentialdiagnose zu den neurometabolischen Erkrankungen muss hier sorgfältig beachtet werden).</p>

Die Erkrankung zeigt sich meistens erst im 2. Lebensjahr eindeutig. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sind wichtig, um frühzeitig Verschlechterungen der Mobilität und motorischen Funktionalität zu verhindern und Entwicklungsvorgänge durch Krankengymnastik und andere Methoden zu unterstützen. (91)

1.7.2 Kognitive Probleme

Von den Kindern im Alter von 1 Jahr hatten 27% mit milder oder moderater HIE und 50% mit schwerer HIE motorische und/oder kognitive Defizite. (92)

Im Hinblick auf die Schulleistungen unterschieden sich die Kinder mit milder HIE nicht von denen in der Gruppe der gesunden Kinder. Es wurde Lesen, Schreiben und Rechnen getestet. In beiden Gruppen hatten 10 - 15% einen Entwicklungsrückstand von mehr als einem Jahr. In der Gruppe der Kinder mit moderater HIE ohne weiteren neurologischen Problemen hatten 35% und in der

Gruppe der Kinder mit moderater HIE mit weiteren neurologischen Problemen 78% einen Entwicklungsrückstand von einem Jahr. (46) Bezogen auf den Intelligenzquotienten zeigten sich ähnlich verteilte Ergebnisse. Während die gesunden Kinder und die mit milder HIE keine Unterschiede zeigten, schnitten die Kinder mit moderater HIE und mit schwerer HIE absteigend schlechter ab. (93)

2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie befasst sich mit allen Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 34+0 bis 42+0 der Abteilung für Neonatologie der Univ.-Klinik Graz im Zeitraum von 2000 bis 2010, welche die Diagnose peripartale Asphyxie erhielten.

Ausgeschlossen wurden alle Kinder, die keine Diagnose der peripartalen Asphyxie hatten, bei denen die Diagnose revidiert wurde, bei denen die Problematik eher in Richtung postpartale Anpassungsstörung ging, bei denen schwere kongenitale Malformationen vorhanden waren oder welche die ersten Lebenswochen in einem anderen Krankenhaus verbrachten.

2.2 Datenerhebung und Datendokumentation

Die Patienten mit der Diagnose Asphyxie wurden mit Hilfe des Patientendatenverwaltungsprogrammes der Firma JAWA herausgefiltert.

Mittels OpenMEDOCS und KIS wurden alle weiter benötigten Parameter anhand der Arztbriefe herausgesucht und in einer Datenbank (Microsoft Excel) gespeichert.

Angaben zur neurologischen Entwicklung wurden anhand der Dokumentation der Kinderklinik und der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz ebenfalls aus dem OpenMEDOCS entnommen.

2.2.1 Erhobene Parameter

2.2.1.1 Hauptzielgrößen

Die Neurologie bei der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren, welche im Rahmen der neurologischen Verlaufskontrollen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhoben wurde.

2.2.1.2 Nebenzielgrößen

Mortalität, Multiorganversagen, Nierenversagen, HIE, neonatale Krämpfe, Apgarwerte, NApH-Wert, Risikofaktoren (missfärbiges Fruchtwasser, Plazentakomplikationen, Nabelschnurkomplikationen, pathologisches CTG,...), Beatmung, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Geburtsmodus, CFM, Hypothermiebehandlung

2.3 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Für numerische Daten wurde der Mittelwert berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Das Patientenkollektiv von 151 wurde für die statistische Auswertung in mehrere Gruppen eingeteilt. Entsprechend dem Schweregrad der Asphyxie in die Gruppe schwere und leichte Asphyxie.

Die Definition des Schweregrades erfolgte einerseits nach ICD-10-Codierung wie folgt (11)

1. Schwere Asphyxie unter Geburt:

- Pulsfrequenz weniger als 100 pro Minute bei Geburt und abfallend oder gleich bleibend, Schnappatmung oder fehlende Atmung, blasse Hautfarbe, fehlender Muskeltonus.
- Asphyxia pallida [Weiße Asphyxie]
- Asphyxie mit Apgarwert 1 Minute postnatal: 0 – 3

2. leichte oder mäßige Asphyxie unter Geburt

- Nichteinsetzen der normalen Atmung innerhalb einer Minute, Herzfrequenz 100 oder mehr, geringer Muskeltonus, geringe Reaktion auf Reize.
- Asphyxia livida [Blaue Asphyxie]
- Asphyxie mit Apgarwert 1 Minute postnatal: 4 - 7

Andererseits wurde die schwere Asphyxie durch das Vorhandensein von folgenden Parametern definiert:

- NApH < 7,0
- Apgar < 3 über 5 Minuten
- HIE (nach Sarnat oder Ultraschall Dokumentation)
- Multiorganbeeinträchtigung innerhalb der ersten 24 Stunden

Eine zweite Gruppeneinteilung erfolgte nach dem Gestationsalter in Reifgeborene (GA >37) und „late preterm“ Kinder (GA 34 – 36+6), um gute Aussagen über die Ergebnisse möglich zu machen und diese nicht durch nicht vergleichbare Kinder zu verfälschen.

Die **Hauptzielgrößen** wurden wie folgt eingeteilt:

Die Neurologie der Kinder bei Entlassung wurde nur in unauffällige und bei pathologischen Beobachtungen in auffällige Neurologie eingeordnet.

Die Beurteilung der Neurologie nach 2 und 6 Jahren erfolgte durch die Einteilung der neurologischen Entwicklung in altersgemäße Entwicklung, leichter, deutlicher und schwerer Entwicklungsrückstand. Bei dem Auftreten einer Zerebralparese wurde die Form der Zerebralparese (hypotone Zerebralparese, spastische Hemiparese, spastische Diplegie, spastische Tetraparese und mäßiggrade Ataxie) erhoben. Weiters wurden motorische, sprachliche und kognitive Auffälligkeiten, Sehstörungen, Hörstörungen, Epilepsie und Wahrnehmungsstörungen dokumentiert.

3 Ergebnisse – Resultate

Das Patientenkollektiv, extrahiert aus dem Patientenverwaltungsprogramm, betrug 173. Dieses reduzierte sich nach der Recherche im Open Medocs auf 151.

Bei 7 Patienten befanden sich keine Daten im System und weitere 15 Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien eliminiert.

Von den 151 Kindern hatten 75 (50%) eine schwere Asphyxie und 76 (50%) eine leichte Asphyxie.

Bei der Auswertung der Neurologie nach 6 Jahren verringert sich das Patientenkollektiv noch einmal, da nur die Patienten bis zum Geburtsjahr 2007 eingeschlossen werden konnten, um bereits Daten über die neurologische Entwicklung im System zu haben.

Die zwei Abbildungen unten zeigen die prozentuelle Verteilung der Kinder mit der Diagnose leichte und schwere Asphyxie auf die nach dem Gestationsalter eingeteilten Gruppen.

Abbildung 3: prozentuelle Verteilung der Kinder mit schwerer Asphyxie auf die Gruppen

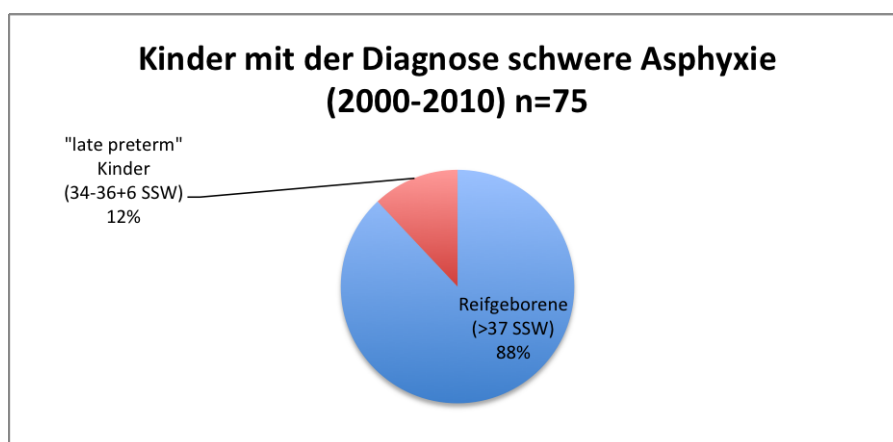
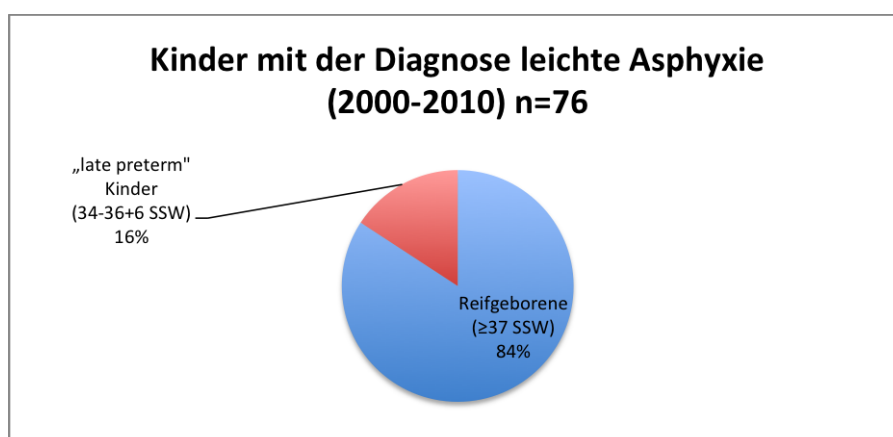


Abbildung 4: prozentuelle Verteilung der Kinder mit leichter Asphyxie auf die Gruppen



3.1 Die Gruppen im Vergleich

3.1.1 Übersichtstabelle

Tabelle 6: Übersichtstabelle Reifgeborene und „late preterm“ Kinder im Bezug auf Demografische Daten, Risikofaktoren und den neurologischen Outcome

	Reifgeborene n=130		„late preterm“ Kinder n=21	
	n/Mittelwert	%	n/Mittelwert	%
Demografische Daten				
GA	40		35	
GG	3214		2536	
Apgar 1	3		3	
Apgar 5	6		6	
Beatmung	91	70	16	76
Verstorben	11	8	3	14
Risikofaktoren				
HIE (I-III)	46	35	7	33
Krämpfe	24	18	2	10
Multiorganbeteiligung	21	16	3	14
Nierenversagen	22	17	5	24
NApH<7	37	28	8	38
5 Minuten Apgar 0-3	10	8	3	14
pathologisches CTG	56	43	7	33
Nabelschnurkomplikationen	26	20	3	14
Plazentakomplikationen	18	14	6	29
missfarbiges Fruchtwasser	36	28	0	0
Mekoniumaspiration	14	11	0	0
Fruchtwasseraspiration	2	2	1	5
neurologischer Outcome				
auffällige Neurologie bei Entlassung	22	17	4	19
auffällige Neurologie nach 2 Jahren	16	12	2	10
auffällige Neurologie nach 6 Jahren (n=97 und 12)	8	8	2	17
CP	2	2	0	0

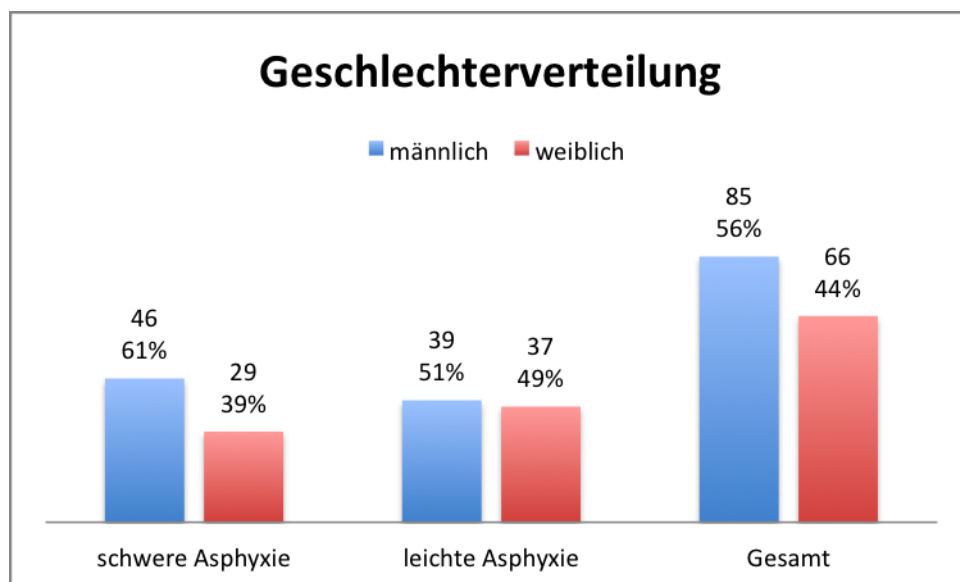
GA, GG, Apgar 1 und 5 sind als Mittelwert angegeben; die restlichen Daten sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben

3.1.2 Kinder mit der Diagnose Asphyxie ohne passende ICD-10 Definition

Von den 151 Patienten hatten 22 nach der Definition laut ICD-10 keine perinatale Asphyxie. Diese Patienten erhielten aufgrund der zweiten verwendeten Definition die Diagnose perinatale Asphyxie und wurden deshalb in die Studie miteingeschlossen.

3.1.3 Geschlechterverteilung

Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Kinder mit der Diagnose schwere und leichte Asphyxie



Wie in der Abbildung sichtbar, zeigt sich eine leichte ungleiche Geschlechterverteilung auf der Seite der männlichen Neugeborenen.

In der Gruppe der Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie gab es 46 (61%) männliche und 29 (39%) weibliche Kinder.

In der Gruppe der Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie war die Geschlechterverteilung nahezu gleich verteilt. 39 (51%) Neugeborene waren männlich und 37 (49%) weiblich.

Werden alle Patienten mit den beiden Diagnosen zusammenbetrachtet, zeigt sich ebenfalls eine nicht gleiche Geschlechterverteilung. Von dem gesamten Patientengut von 151 Kindern waren 85 (56%) männlich und 66 (44%) weiblich.

3.1.4 Mortalität

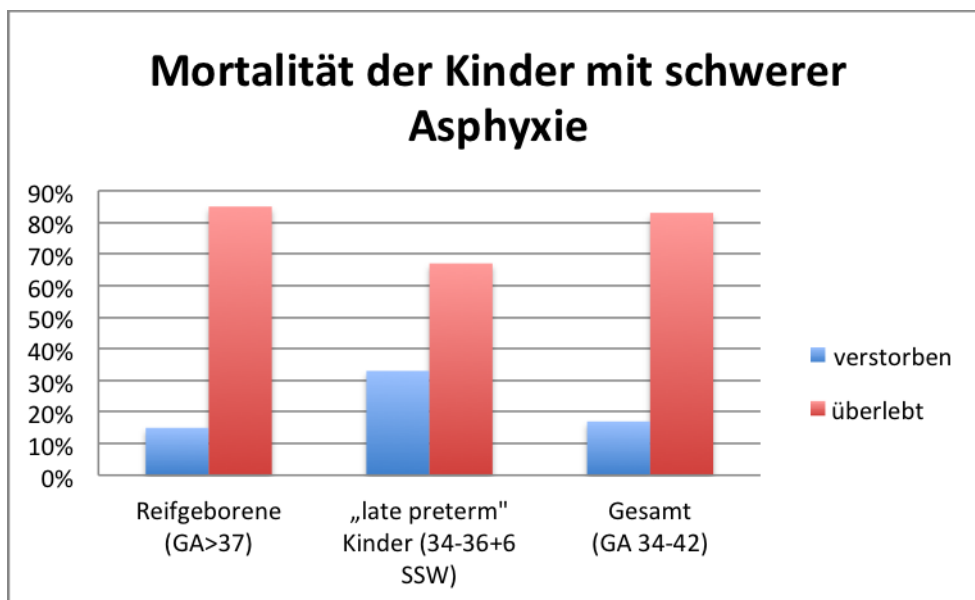
3.1.4.1 Mortalität in der Gruppe der Kinder mit schwerer Asphyxie

Tabelle 7: Mortalität der Reifgeborenen und „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie

schwere Asphyxie	verstorben		überlebt	
	n	%	n	%
Reifgeborene (GA>37) n=66	10	15	56	85
„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6) n=9	3	33	6	67
Gesamt n=75	13	17	62	83

Von den 66 reifgeborenen Kindern mit schwerer Asphyxie verstarben 10 (15%). Bei den „late preterm“ Kindern verstarben 3 (33%) von 9 Kindern. Doppelt so viele wie bei den Reifgeborenen. Alle Gruppen zusammengefasst liegt die Mortalität der Kinder mit schwerer Asphyxie bei 17%.

Abbildung 6: Mortalität der Kinder mit schwerer Asphyxie



3.1.4.2 Mortalität in der Gruppe der Kinder mit leichter Asphyxie

Tabelle 8: Mortalität der Reifgeborenen und „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie

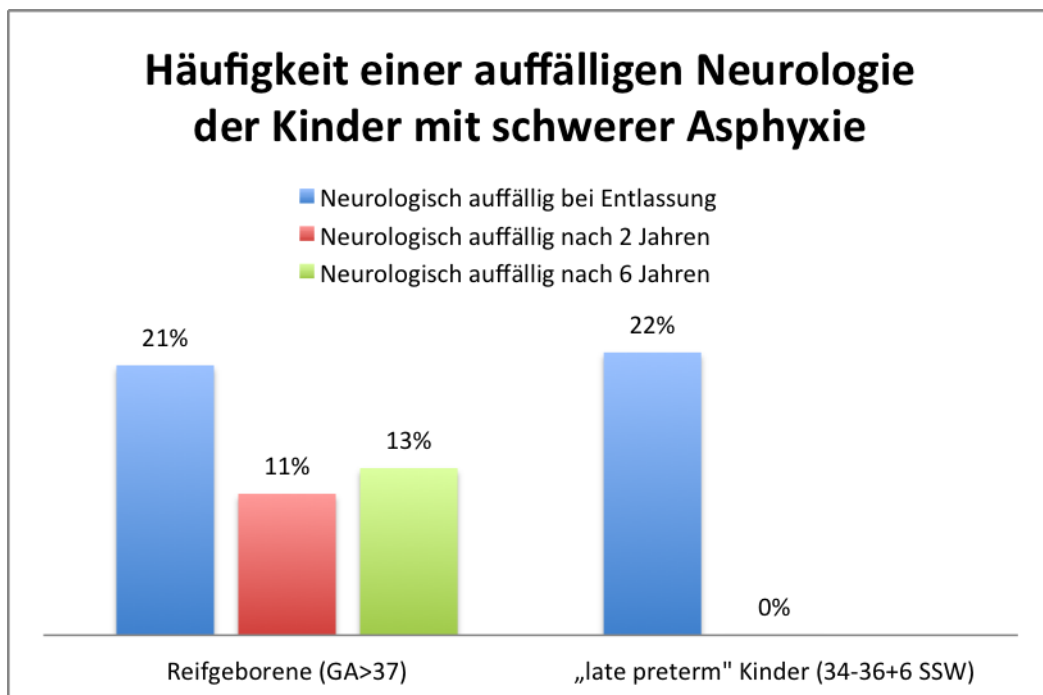
leichte Asphyxie	verstorben		überlebt	
	n	%	n	%
Reifgeborene (GA>37) n=64	1	2	63	98
„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6) n=12	0	0	12	100
Gesamt n=76	1	1	75	99

In der Gruppe der Kindern mit der Diagnose leichte Asphyxie verstarben deutlich weniger Kinder als bei den Neugeborenen mit der Diagnose schwere Asphyxie. Von den 64 reifgeborenen Kindern mit leichter Asphyxie verstarb Eines (2%). Bei den „late preterm“ Kindern verstarb von den 12 Kindern kein einziges. Werden alle zwei Gruppen zusammen betrachtet verstarb 1% der Patienten.

3.1.5 Neurologischer Outcome

3.1.5.1 Neurologische Auffälligkeiten in der Gruppe der Kinder mit schwerer Asphyxie

Abbildung 7: Häufigkeit einer auffälligen Neurologie in der Gruppe der Kinder mit schwerer Asphyxie



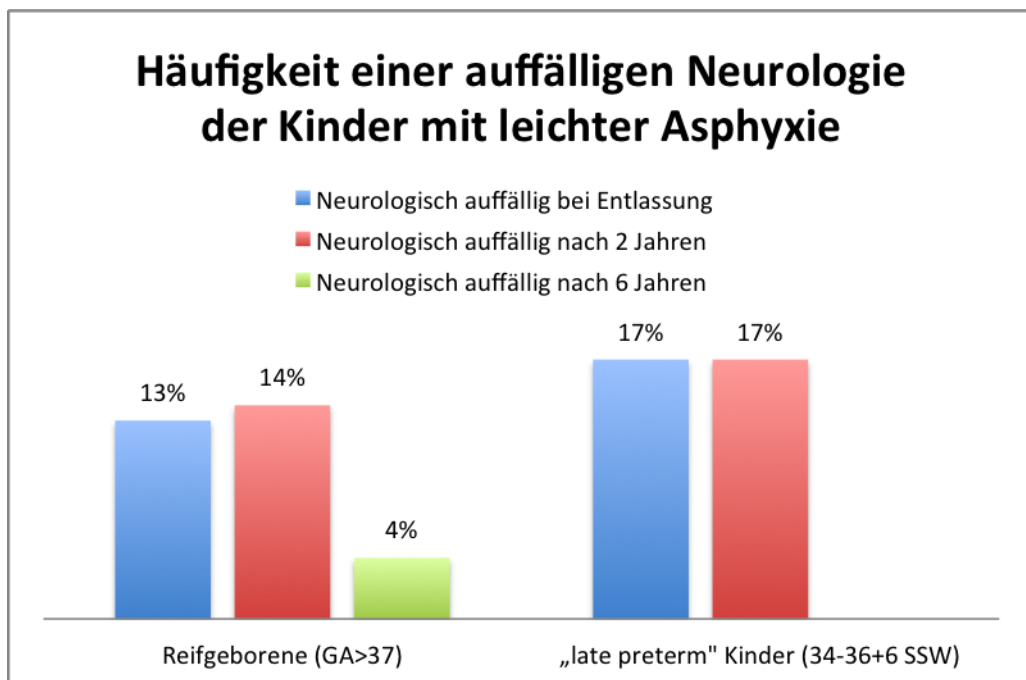
Die Grafik zeigt deutlich die Verteilung des neurologischen Outcome bei Entlassung und nach 2 Jahren in der Gruppe der Kinder mit schwerer Asphyxie. Bei den Reifgeborenen wurde auch der 6 Jahres Outcome berechnet.

Auffällig ist, dass alle „late preterm“ Kinder bei der Kontrolle nach 2 Jahren neurologisch unauffällig waren.

Bei den Termingeborenen fällt auf, dass die neurologisch auffälligen Kinder nach 2 und 6 Jahren annähernd auf die Hälfte zurückgegangen sind.

3.1.5.2 Neurologische Auffälligkeiten in der Gruppe der Kinder mit leichter Asphyxie

Abbildung 8: Häufigkeit einer auffälligen Neurologie in der Gruppe der Kinder mit leichter Asphyxie



Bei der Patientengruppe mit der Diagnose leichte Asphyxie zeigt sich das umgekehrte Bild als bei denen mit schwerer Asphyxie. Hier haben die „late preterm“ Kinder häufiger eine auffällige Neurologie nach 2 Jahren als die Reifgeborenen, obwohl der Unterschied nach 2 Jahren nur 3% ausmacht. Signifikant zeigt sich ein deutlicher Rückgang von 14 auf 4% der neurologisch auffälligen Reifgeborenen nach 6 Jahren.

3.1.6 Geburtsmodus

Tabelle 9: Verteilung der Geburtsmodi in den einzelnen Gruppen

	schwere Asphyxie				leichte Asphyxie			
	Reifgeborene (n=66)		„late preterm“ Kinder (n=9)		Reifgeborene (n=64)		„late preterm“ Kinder (n=12)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Spontangeburt	18	27	1	11	20	31	0	0
Sectio	44	67	8	89	27	42	10	83
Vakuum	3	5	0	0	6	9	2	17
Forceps	1	2	0	0	7	11	0	0
Manualhilfe	0	0	0	0	2	3	0	0
nicht dokumentiert	0	0	0	0	2	3	0	0

Generell fällt auf, dass die meisten Kinder mit einer Notfallentbindung per sectionem auf die Welt kamen und danach gleich die Spontangeburt an zweiter Stelle waren. Der Rest verteilt sich auf Vakuum, Forceps und Manualhilfe.

3.1.7 Geburtsort

Tabelle 10: Anzahl der schweren und leichten Asphyxien im Vergleich von Außengeburten zu internen Geburten

	schwere Asphyxie		leichte Asphyxie	
	n	%	n	%
Außengeburten (n=58)	23	40	35	60
Interne Geburten (n=93)	52	56	41	44

Von 58 Außengeburten hatten 60% eine leichte Asphyxie und 40% eine schwere Asphyxie. Das Auftreten einer leichten Asphyxie war um 20% häufiger.

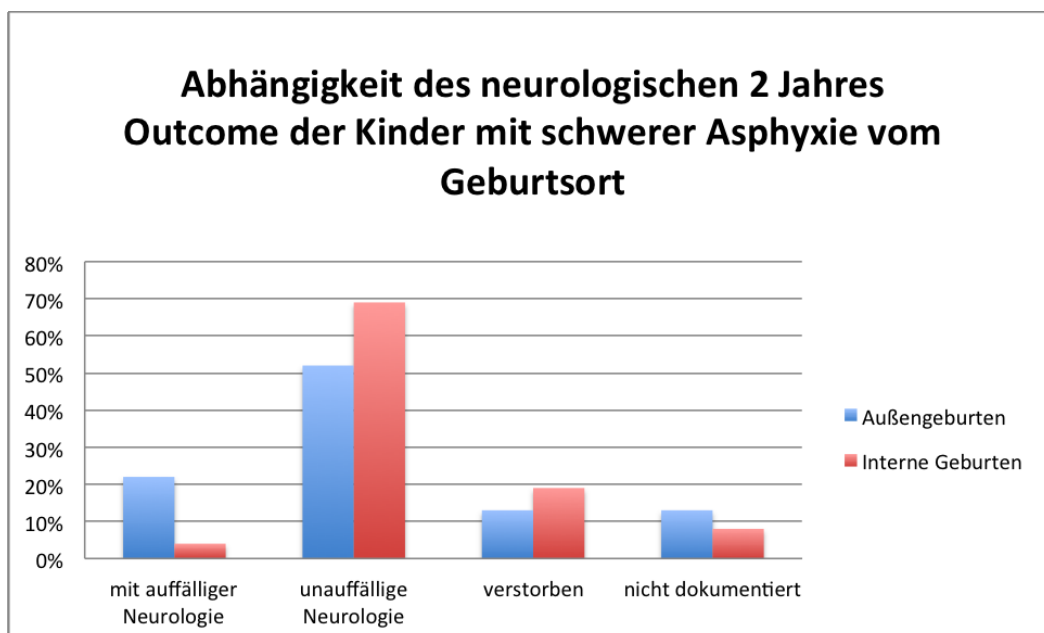
Bei den internen Geburten war die schwere Asphyxie um 6% häufiger als die leichte Asphyxie.

3.1.7.1 Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie

Tabelle 11: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit schwerer Asphyxie vom Geburtsort

	Außengeburten (n=23)		Interne Geburten (n=52)	
	n	%	n	%
mit auffälliger Neurologie	5	22	2	4
unauffällige Neurologie	12	52	36	69
verstorben	3	13	10	19
nicht dokumentiert	3	13	4	8

Abbildung 9: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit schwerer Asphyxie vom Geburtsort



Es zeigt sich bei den Kindern, die nicht im LKH Graz geboren wurden, ein eindeutig schlechterer neurologischer 2 Jahres Outcome als bei internen Geburten.

4% der intern geborenen Kinder hatten eine auffällige Neurologie nach zwei Jahren. Dem gegenüber hatten 22% der Außengeburten eine auffällige Neurologie.

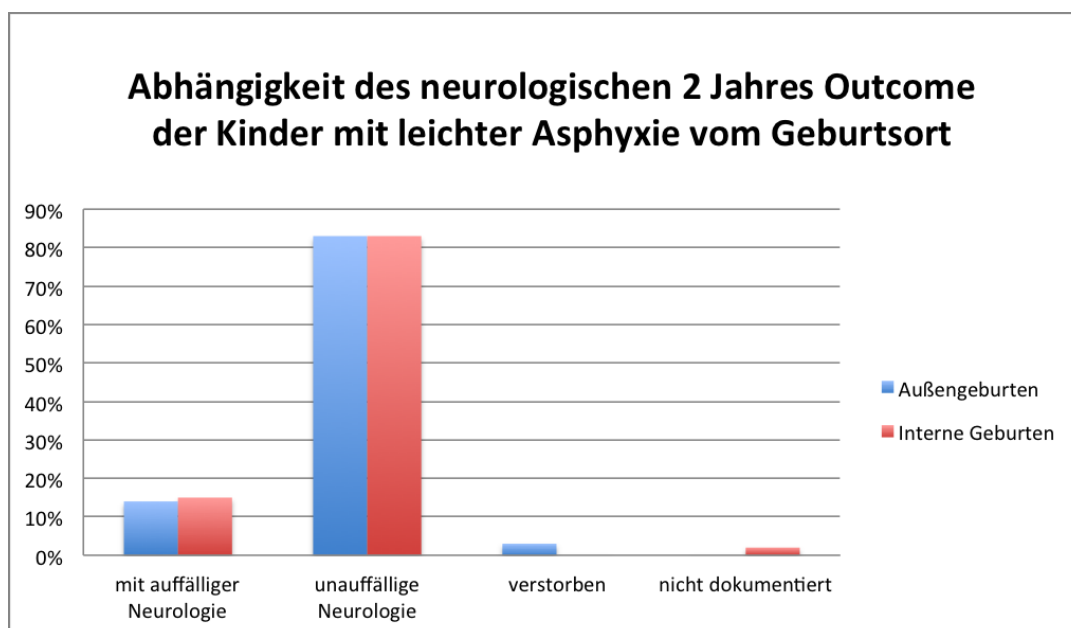
Die Mortalität zeigt nicht so große Differenzen wie der neurologische Outcome. Es verstarben 19% der am LKH Graz zur Welt gekommenen Kinder und 13% der extern Geborenen.

3.1.7.2 Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie

Tabelle 12: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit leichter Asphyxie vom Geburtsort

	Außengeburten (n=35)		Interne Geburten (n=41)	
	n	%	n	%
mit auffälliger Neurologie	5	14	6	15
unauffällige Neurologie	29	83	34	83
verstorben	1	3	0	0
nicht dokumentiert	0	0	1	2

Abbildung 10: Abhängigkeit des neurologischen 2 Jahres Outcome der Kinder mit leichter Asphyxie vom Geburtsort



Bei den Kindern mit der Diagnose leichte Asphyxie zeigt sich ein nahezu identischer neurologischer Outcome.

3.1.8 Mehrlingsgeburten

Tabelle 13: Anzahl der Mehrlingsgeburten

		Mehrlingsgeburten			
		unauffällige Neurologie	mit auffälliger Neurologie	verstorben	Gesamt
		n	n	n	n
schwere Asphyxie	Reifgeborene (GA>37)	2	0	0	2
	„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6)	3	0	0	3
leichte Asphyxie	Reifgeborene (GA>37)	0	0	0	0
	„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6)	0	0	0	0

Von dem Patientenkollektiv von 151 Kindern waren 5 Mehrlingsgeburten. Oben in der Tabelle ist die genaue Verteilung auf die einzelnen Gruppen dargestellt und es ist genau aufgelistet, ob nach 2 Jahren bei diesen Kindern eine auffällige Neurologie zu beobachten war und wie viele von ihnen verstorben sind. Die Anzahl der Mehrlingsgeburten ist zu klein, um genaue Aussagen über den Zusammenhang mit den erhobenen Parametern zu treffen. Deshalb wurden sie nur in einer Tabelle aufgelistet.

3.1.9 Cerebral Function Monitoring (CFM)

Tabelle 14: Anzahl der mittel CFM überwachten Kinder

		CFM	
		n	%
schwere Asphyxie	Reifgeborene (GA>37)	24	36
	„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6)	3	33
leichte Asphyxie	Reifgeborene (GA>37)	8	13
	„late preterm“ Kinder (GA 34-36+6)	2	17

Am häufigsten wurde das CFM bei Reifgeborenen mit der Diagnose schwere Asphyxie angewendet.

Tabelle 15: Ergebnisse des CFM

	schwere Asphyxie				leichte Asphyxie			
	Reifgeborene (n=24)		"late preterm" Kinder (n=3)		Reifgeborene (n=8)		"late preterm" Kinder (n=2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
normale Hirnaktivität	8	33	1	33	6	75	1	50
normale Kurve nach Absetzen von Phenobarbital (drug depression)	2	8	0	0	0	0	0	0
mäßig pathologische Kurve	1	4	0	0	0	0	0	0
moderat abnorme Hirnaktivität	0	0	0	0	0	0	0	0
Burst Supression Muster	4	17	2	67	1	13	1	50
Discontinious Muster	1	4	0	0	0	0	0	0
schwer abnorme Hirnaktivität	1	4	0	0	0	0	0	0
Niedervoltage	3	13	0	0	2	25	0	0
Flat Trace	2	8	0	0	0	0	0	0
zerebrale Anfallsleiden	3	13	0	0	0	0	0	0
fragliche Krampfaktivität	3	13	0	0	0	0	0	0
Status epilepticus	1	4	0	0	0	0	0	0

Die Summe der Prozentzahl ist oft größer 100, da manche Kinder mehr als ein Muster im Verlauf des CFM zeigten.

3.1.10 Hypothermiebehandlung

Tabelle 16: Anzahl der Hypothermiebehandlungen

Hypothermiebehandlung		schwere Asphyxie Reifgeborene (GA>37) n=66		leichte Asphyxie Reifgeborene (GA>37) n=64	
		n	%	n	%
Gesamt		6	9	2	3
Neurologie nach Entlassung	unauffällig	2	33	1	50
	auffällig	3	50	0	0
	nicht mehr erschienen	0	0	0	0
Neurologie nach 2 Jahren	unauffällig	4	67	1	50
	auffällig	0	0	0	0
	nicht mehr erschienen	1	17	0	0
Neurologie nach 6 Jahren	unauffällig	1	17	1	50
	auffällig	0	0	0	0
	nicht mehr erschienen	2	33	0	0
	weiter Ko in Zukunft	2	33	0	0
verstorben		1	17	1	50

Von 66 termingeborenen Kindern mit schwerer Asphyxie wurde bei 6 (9%) eine Hypothermiebehandlung durchgeführt.

Von den kontrollierten Kindern wies keines eine auffällige Neurologie nach 2 und 6 Jahren auf.

Bei den Reifgeborenen (n=64) mit leichter Asphyxie erhielten 2 (3%) eine Hypothermiebehandlung. Eines verstarb und das andere zeigte weder nach Entlassung noch nach der 2 und 6 Jahres Kontrolle eine auffällige Neurologie.

3.2 Reifgeborene mit der Diagnose schwere Asphyxie

3.2.1 Demographische Daten

Der Mittelwert des Gestationsalters der Reifgeborenen mit der Diagnose schwere Asphyxie betrug 39 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht 3130g.

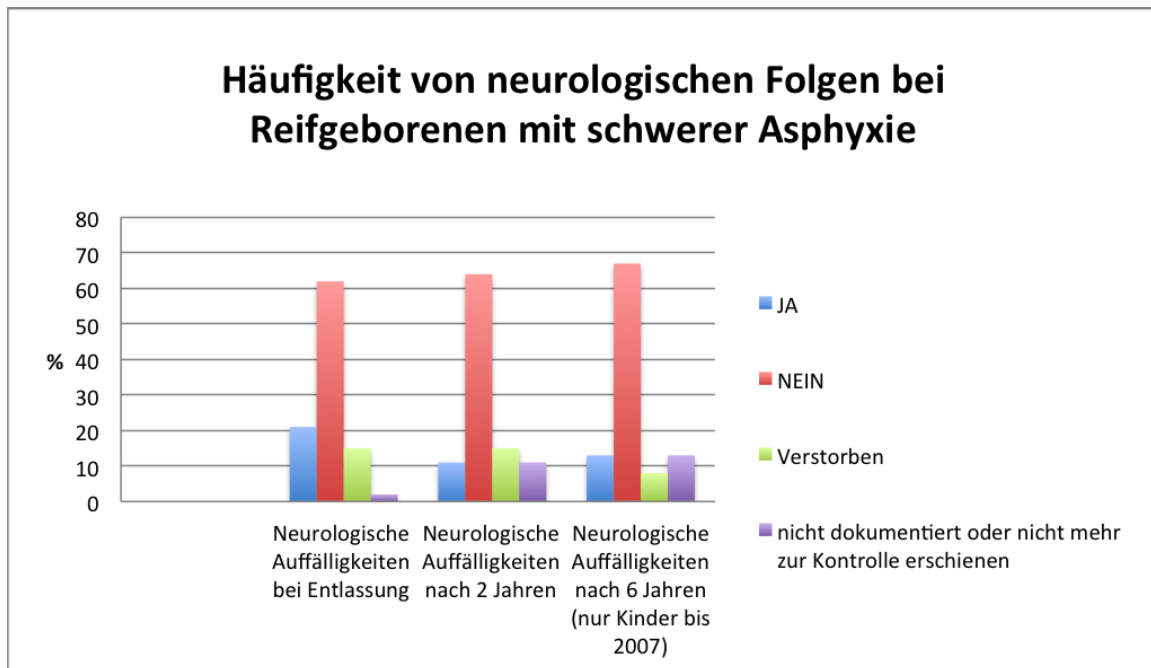
3.2.2 Neurologischer Outcome

Tabelle 17: Neurologischer Outcome der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren

Reifgeborene mit schwerer Asphyxie	JA		NEIN		Verstorben		nicht dokumentiert	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Neurologische Auffälligkeiten bei Entlassung (n=66)	14	21	41	62	10	15	1	2
Neurologische Auffälligkeiten nach 2 Jahren (n=66)	7	11	42	64	10	15	7	11
Neurologische Auffälligkeiten nach 6 Jahren (n=48)	6	13	32	67	4	8	6	13

Bei der Entlassung hatten 14 (21%) von 66 eine auffällige Neurologie. Schließt man die verstorbenen Kinder und die nicht dokumentierten von der Berechnung aus, haben 25% der Überlebenden eine auffällige Neurologie bei der Entlassung. Nach zwei Jahren habe schon deutlich weniger Kinder eine neurologische Auffälligkeit. Statt 14 Kindern haben nur mehr 7 (11%) der Kinder eine auffällige Neurologie. Werden die verstorbenen und nicht dokumentierten Kinder wieder ausgeschlossen haben nach 2 Jahren 14% eine auffällige Neurologie. 10 (15%) von den 66 Kindern dieser Gruppe verstarben nach der Geburt. Nach 6 Jahren hatten 6 (13%) von 48 Kindern eine auffällige Neurologie bei der Kontrolle. Nur auf die Überlebenden berechnet waren es 16%. Im Vergleich zu den Kontrollen nach 2 Jahren stieg die Häufigkeit der neurologischen Auffälligkeiten lediglich um 2%.

Abbildung 11: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der Reifgeborenen mit der Diagnose schwere Asphyxie



3.2.2.1 Neurologie im Bezug auf Risikofaktoren

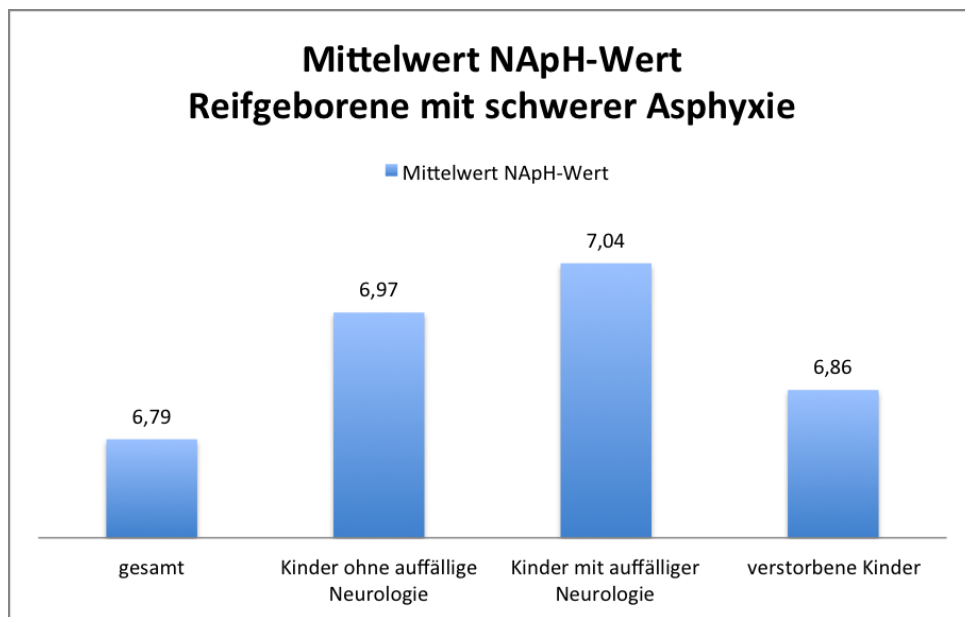
Tabelle 18: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren

	mit Neurologie n=7		ohne Neurologie n=42		Verstorben n=10	
	n	%	n	%	n	%
HIE I	1	14	10	24	0	0
HIE II	4	57	4	10	2	20
HIE III	0	0	0	0	3	30
HIE Grad nicht bestimmt	0	0	0	0	2	20
Krämpfe	5	71	5	12	8	80
Multiorganbeteiligung	3	43	3	7	9	90
Nierenversagen	2	29	7	17	7	70
NAPH<7	3	43	14	33	5	50
5 Minuten Apgar 0-3	0	0	4	10	4	40
pathologisches CTG	4	57	12	29	6	60
Nabelschnurkomplikationen	2	29	9	21	2	20
Plazentakomplikationen	1	14	6	14	3	30
missfärbiges Fruchtwasser	5	71	12	29	4	40
Mekoniumaspiration	1	14	4	10	1	10
Fruchtwasseraspiration	0	0	1	2	0	0

Bei den Kindern mit einer neurologischen Auffälligkeit nach zwei Jahren hatten 71% eine HIE. Im Vergleich mit den Kindern ohne auffälliger Neurologie nach zwei Jahren hatten nur halb so viele (33%) eine HIE.

Weiters zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den Kindern ohne auffällige Neurologie in der Häufigkeit von dem Vorhandensein von Krämpfen, pathologischem CTG und missfärbigem Fruchtwasser.

Abbildung 12: NApH-Mittelwerte der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie im Vergleich



Auffällig ist der bessere NApH-Wert in der Gruppe der neurologisch auffälligen Kinder.

3.2.2.2 Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen

Tabelle 19: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie

Reifgeborene mit schwerer Asphyxie	nach 2 Jahren n=56		nach 6 Jahren n=44	
	n	%	n	%
Altersgemäße Entwicklung	42	75	32	73
leichter Entwicklungsrückstand	4	7	1	2
deutlicher Entwicklungsrückstand	2	4	2	5
schwerer Entwicklungsrückstand	0	0	0	0
Zerebralparese				
hypotone Zerebralparese	0	0	0	0
spastische Hemiparese	0	0	0	0
spastische Diplegie	0	0	0	0
spastische Tetraparese	1	2	1	2
mäßiggradige Ataxie	0	0	0	0
motorisch auffällig	1	2	1	2
sprachlich auffällig	3	5	2	5
kognitiv auffällig	1	2	1	2
Sehstörung	1	2	1	2
Hörstörung	1	2	1	2
Epilepsie	1	2	0	0
Wahrnehmungsstörung	0	0	0	0
nicht dokumentiert oder nicht mehr zur Kontrolle erschienen	7	13	6	14

Hervorzuheben ist die altersgemäße Entwicklung nach 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 75% und nach 6 Jahren von 73%.

Eine Zerebralparese bei den Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie entwickelte sich nur bei 2%.

3.3 Reifgeborene mit der Diagnose leichte Asphyxie

3.3.1 Demographische Daten

Der Mittelwert des Gestationsalters der Reifgeborenen mit der Diagnose leichte Asphyxie betrug 40 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht 3300g.

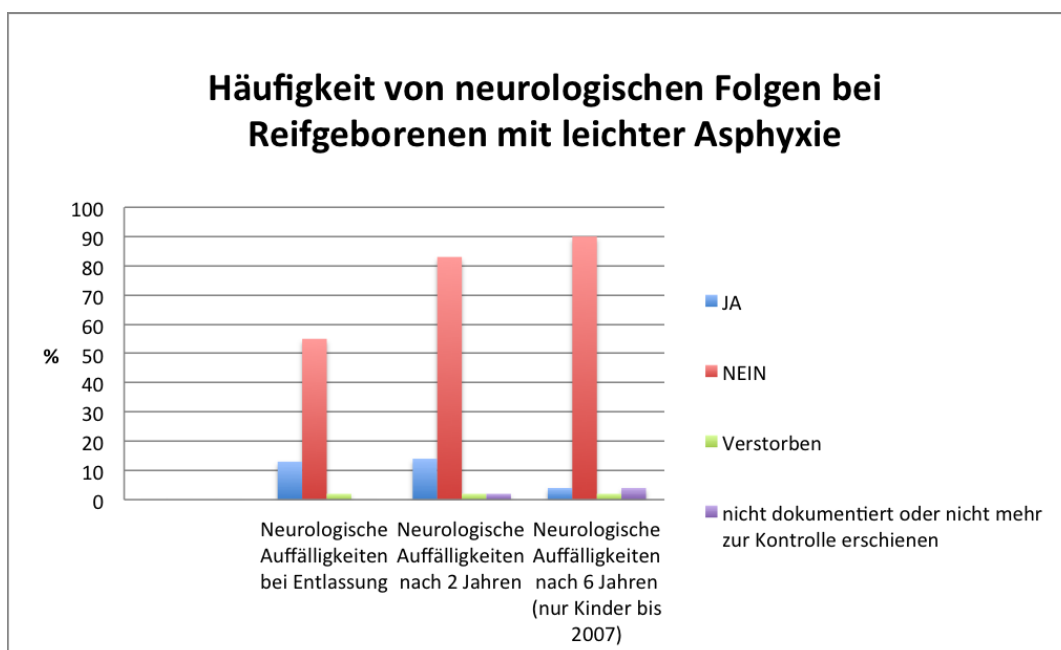
3.3.2 Neurologischer Outcome

Tabelle 20: Neurologischer Outcome der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren

Reifgeborene mit leichter Asphyxie	JA		NEIN		Verstorben		nicht dokumentiert	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Neurologische Auffälligkeiten bei Entlassung (n=64)	8	13	55	86	1	2	0	0
Neurologische Auffälligkeiten nach 2 Jahren (n=64)	9	14	53	83	1	2	1	2
Neurologische Auffälligkeiten nach 6 Jahren (n=49)	2	4	44	90	1	2	2	4

Von den 13% bei Entlassung und 14% nach der 2 Jahres Kontrolle reduzierte sich die Häufigkeit der neurologisch auffälligen Kinder nach 6 Jahren auf 4%.

Abbildung 13: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der Reifgeborenen mit der Diagnose leichter Asphyxie



3.3.2.1 Neurologie im Bezug auf Risikofaktoren

Tabelle 21: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren

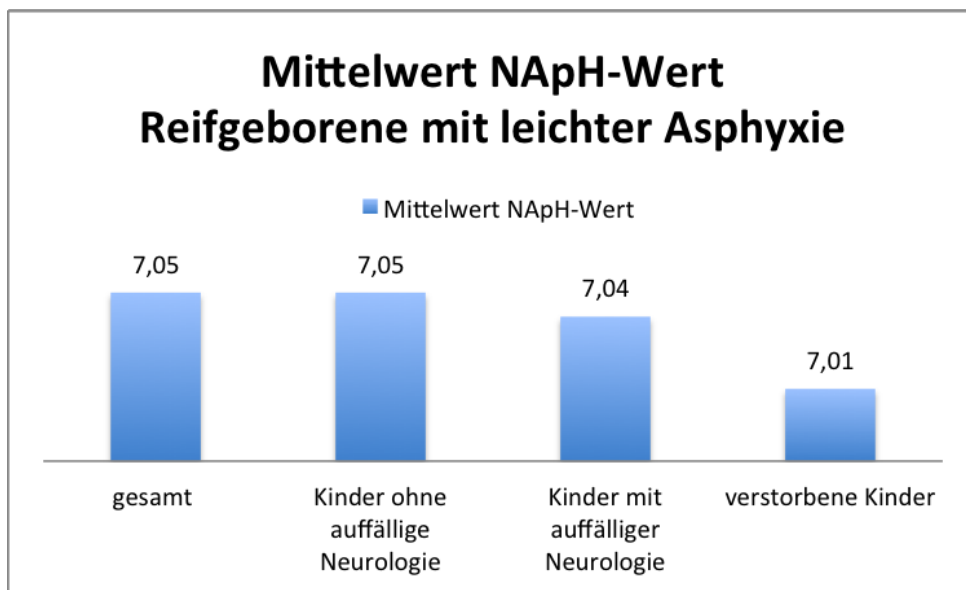
	mit Neurologie n=9		ohne Neurologie n=53		Verstorben n=1	
	n	%	n	%	n	%
HIE I	1	11	10	19	0	0
HIE II	2	22	5	9	0	0
HIE III	0	0	0	0	0	0
HIE Grad nicht bestimmt	0	0	1	2	1	100
Krämpfe	3	33	2	4	1	100
Multiorganbeteiligung	1	11	4	8	1	100
Nierenversagen	1	11	4	8	1	100
NApH<7	3	33	12	23	0	0
5 Minuten Apgar 0-3	0	0	2	4	0	0
pathologisches CTG	4	44	30	57	0	0
Nabelschnurkomplikationen	3	33	10	19	0	0
Plazentakomplikationen	2	22	6	11	0	0
missfärbiges Fruchtwasser	4	44	10	19	1	100
Mekoniumaspiration	1	11	7	13	0	0
Fruchtwasseraspiration	0	0	1	2	0	0

Die Häufigkeit der HIE ist bei den Kindern mit einer auffälligen (33%) und unauffälligen (30%) Neurologie nach zwei Jahren annähernd gleich. Bei den

Kindern mit einer Neurologie war die HIE II mit 22% am häufigsten und bei den Kindern ohne Neurologie die HIE I mit 19%.

Auffallend häufiger traten bei den Kindern mit einer Neurologie im Vergleich zu denen ohne einer Neurologie nach zwei Jahren Krämpfe (28% häufiger), NApH < 7, Nabelschnurkomplikationen, Plazentakomplikationen und missfärbiges Fruchtwasser auf.

Abbildung 14: NApH-Mittelwerte der Reifgeborenen mit leichter Asphyxie im Vergleich



3.3.2.2 Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen

Tabelle 22: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei Reifgeborenen mit leichter Asphyxie

	nach 2 Jahren n=63		nach 6 Jahren n=49	
	n	%	n	%
Altersgemäße Entwicklung	53	84	44	90
leichter Entwicklungsrückstand	5	8	0	0
deutlicher Entwicklungsrückstand	3	5	1	2
schwerer Entwicklungsrückstand	1	2	1	2
Zerebralparese				
hypotone Zerebralparese	0	0	0	0
spastische Hemiparese	0	0	0	0
spastische Diplegie	0	0	0	0
spastische Tetraparese	1	2	0	0
mäßiggradige Ataxie	0	0	0	0
motorisch auffällig	3	5	0	0
sprachlich auffällig	3	5	1	2
kognitiv auffällig	1	2	0	0
Sehstörung	1	2	0	0
Hörstörung	0	0	0	0
Epilepsie	1	2	0	0
Wahrnehmungsstörung	0	0	0	0
nicht dokumentiert oder nicht mehr zur Kontrolle erschienen	1	2	2	4

Nach der zwei Jahres Kontrolle wiesen 84% und nach sechs Jahren sogar 90% der Kinder eine altersgemäße Entwicklungen auf.

Ein Patient entwickelte eine Zerebralparese.

3.4 „Late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie

3.4.1 Demographische Daten

Der Mittelwert des Gestationsalters der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie betrug 35 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht 2497g.

3.4.2 Neurologischer Outcome

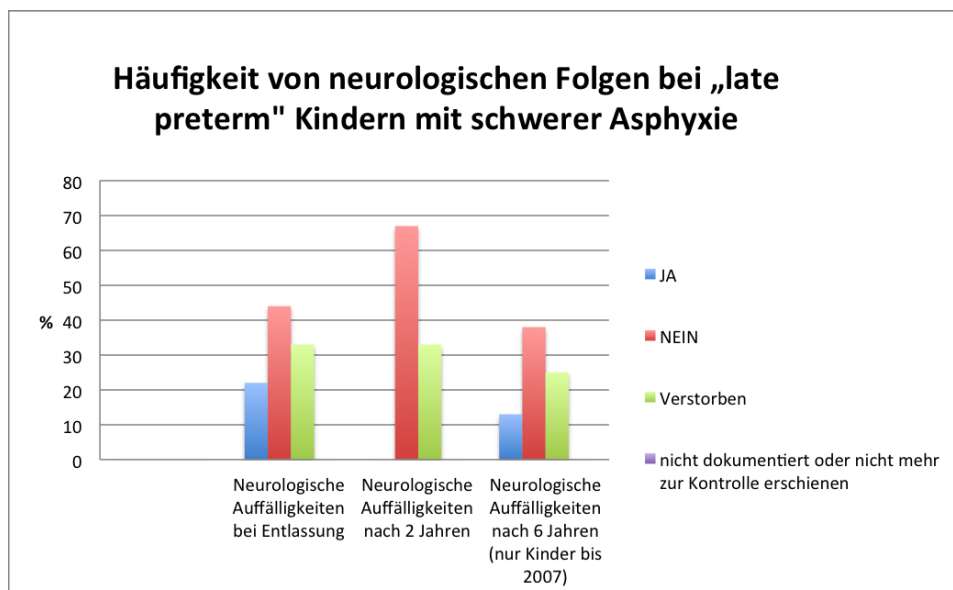
Tabelle 23: Neurologischer Outcome der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren

„late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie	JA		NEIN		Verstorben		nicht dokumentiert	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Neurologische Auffälligkeiten bei Entlassung (n=9)	2	22	4	44	3	33	0	0
Neurologische Auffälligkeiten nach 2 Jahren (n=9)	0	0	6	67	3	33	0	0
Neurologische Auffälligkeiten nach 6 Jahren (n=6)	1	17	3	50	2	33	0	0

Alle Kinder, die bei der Entlassung eine auffällige Neurologie zeigten, hatten bei der Kontrolle nach zwei Jahren eine komplett unauffällige Neurologie.

Allerdings zeigten nach der 6 Jahres Kontrolle von den neurologisch auffälligen Kindern nach Entlassung 17% wieder eine auffällige Neurologie.

Abbildung 15: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie



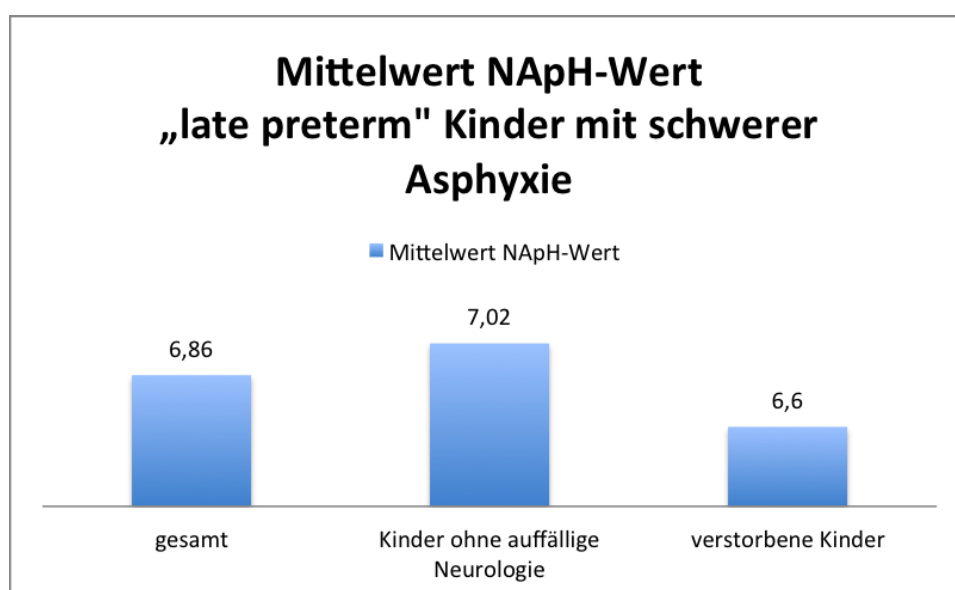
3.4.2.1 Neurologie im Bezug auf Risikofaktoren

Tabelle 24: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren

	mit Neurologie n=0		ohne Neurologie n=6		Verstorben n=3	
	n	%	n	%	n	%
HIE I	0	0	2	33	0	0
HIE II	0	0	1	17	1	33
HIE III	0	0	0	0	0	0
HIE Grad nicht bestimmt	0	0	0	0	1	33
Krämpfe	0	0	2	33	0	0
Multiorganbeteiligung	0	0	1	17	2	67
Nierenversagen	0	0	1	17	2	67
NAPH<7	0	0	2	33	3	100
5 Minuten Apgar 0-3	0	0	1	17	2	67
pathologisches CTG	0	0	0	0	0	0
Nabelschnurkomplikationen	0	0	1	17	0	0
Plazentakomplikationen	0	0	2	33	1	0
missfärbiges Fruchtwasser	0	0	0	0	0	0
Mekoniumaspiration	0	0	0	0	0	0
Fruchtwasseraspiration	0	0	0	0	0	0

In der Gruppe der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie gab es bei der 2 Jahres Kontrolle keine Kinder mit einer auffälligen Neurologie.

Abbildung 16: NApH-Mittelwerte der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie im Vergleich



3.4.2.2 Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen

Tabelle 25: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei „late preterm“ Kindern mit schwerer Asphyxie

	nach 2 Jahren n=6		nach 6 Jahren n=4	
	n	%	n	%
Altersgemäße Entwicklung	6	100	3	75
leichter Entwicklungsrückstand	0	0	1	25
deutlicher Entwicklungsrückstand	0	0	0	0
schwerer Entwicklungsrückstand	0	0	0	0
Zerebralparese				
hypotone Zerebralparese	0	0	0	0
spastische Hemiparese	0	0	0	0
spastische Diplegie	0	0	0	0
spastische Tetraparese	0	0	0	0
mäßiggradige Ataxie	0	0	0	0
motorisch auffällig	0	0	0	0
sprachlich auffällig	0	0	0	0
kognitiv auffällig	0	0	0	0
Sehstörung	0	0	0	0
Hörstörung	0	0	0	0
Epilepsie	0	0		
Wahrnehmungsstörung	0	0	0	0
nicht dokumentiert oder nicht mehr zur Kontrolle erschienen	0	0	0	0

Nach 2 Jahren entwickelten sich 100% der Kinder altersgemäß. Bei der 6 Jahres Kontrolle hatten 25% der Kinder einen leichten Entwicklungsrückstand.

Keines der Kinder in dieser Gruppe entwickelte im Verlauf eine Zerebralparese.

3.5 „Late preterm“ Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie

3.5.1 Demographische Daten

Der Mittelwert des Gestationsalters der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie betrug 35 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht 2565g.

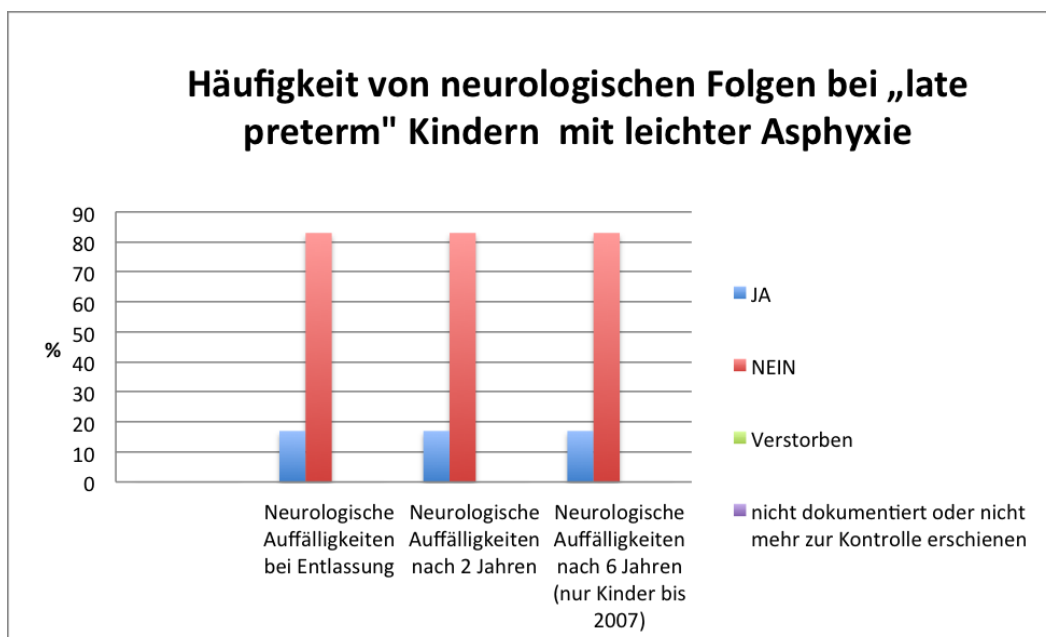
3.5.2 Neurologischer Outcome

Tabelle 26: Neurologischer Outcome der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie nach der Entlassung, nach 2 und 6 Jahren

„late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie	JA		NEIN		Verstorben		nicht dokumentiert	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Neurologische Auffälligkeiten bei Entlassung (n=12)	2	17	10	83	0	0	0	0
Neurologische Auffälligkeiten nach 2 Jahren (n=12)	2	17	10	83	0	0	0	0
Neurologische Auffälligkeiten nach 6 Jahren (n=6)	1	17	5	83	0	0	0	0

In dieser Gruppe blieben die neurologisch auffälligen Kinder bei allen drei Kontrollen konstant bei 17%.

Abbildung 17: Häufigkeit von neurologischen Folgen bei Entlassung, nach zwei und sechs Jahren in der Gruppe der „late preterm“ Kinder mit der Diagnose leichte Asphyxie



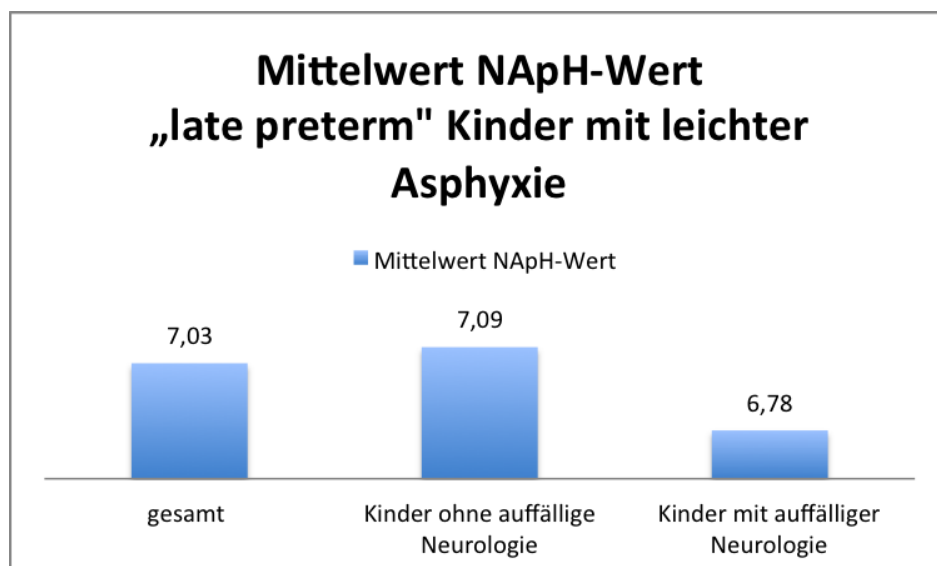
3.5.2.1 Neurologie im Bezug auf Risikofaktoren

Tabelle 27: Neurologie (nach der 2 Jahres Kontrolle) der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie im Bezug auf die Risikofaktoren

	mit Neurologie n=2		ohne Neurologie n=10		Verstorben n=0	
	n	%	n	%	n	%
HIE I	1	50	1	10	0	0
HIE II	0	0	0	0	0	0
HIE III	0	0	0	0	0	0
HIE Grad nicht bestimmt	0	0	0	0	0	0
Krämpfe	0	0	0	0	0	0
Multiorganbeteiligung	0	0	0	0	0	0
Nierenversagen	0	0	2	20	0	0
NApH<7	2	100	1	10	0	0
5 Minuten Apgar 0-3	0	0	0	0	0	0
pathologisches CTG	0	0	7	70	0	0
Nabelschnurkomplikationen	0	0	2	20	0	0
Plazentakomplikationen	1	50	2	20	0	0
missfärbiges Fruchtwasser	0	0	0	0	0	0
Mekoniumaspiration	0	0	0	0	0	0
Fruchtwasseraspiration	1	50	0	0	0	0

50% der „late preterm“ Kinder mit auffälliger Neurologie entwickelten eine HIE, hatten Plazentakomplikationen und eine Fruchtwasseraspiration, und 100% hatten einen NApH<7. Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass die Patientengruppe mit einer dokumentierten neurologischen Auffälligkeit nach zwei Jahren nur zwei Kinder umfasste.

Abbildung 18: NApH-Mittelwerte der „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie im Vergleich



3.5.2.2 Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen

Tabelle 28: Häufigkeit der Zerebralparese und anderer neurologischer Folgen bei „late preterm“ Kinder mit leichter Asphyxie

	nach 2 Jahren n=12		nach 6 Jahren n=6	
	n	%	n	%
Altersgemäße Entwicklung	10	83	5	83
leichter Entwicklungsrückstand	1	8	1	17
deutlicher Entwicklungsrückstand	1	8	0	0
schwerer Entwicklungsrückstand	0	0	0	0
Zerebralparese				
hypotone Zerebralparese	0	0	0	0
spastische Hemiparese	0	0	0	0
spastische Diplegie	0	0	0	0
spastische Tetraparese	0	0	0	0
mäßiggradige Ataxie	0	0	0	0
motorisch auffällig	0	0	0	0
sprachlich auffällig	1	8	1	17
kognitiv auffällig	0	0	0	0
Sehstörung	1	8	1	17
Hörstörung	0	0	0	0
Epilepsie	1	8	0	0
Wahrnehmungsstörung	0	0	0	0
nicht dokumentiert oder nicht mehr zur Kontrolle erschienen	0	0	0	0

Bei der neurologischen Kontrolle nach 2 und 6 Jahren blieb die altersgemäße Entwicklung stabil bei 83%.

In dieser Gruppe entwickelte keines der Kinder eine Zerebralparese.

Nach zwei Jahren hatten 8% einen deutlichen Entwicklungsrückstand, welcher nach 6 Jahren auf 0% zurückging. Die Zahl der Kinder mit leichtem

Entwicklungsrückstand hat sich nach der 2 Jahres Kontrolle von 8% auf 17% nach der 6 Jahres Kontrolle verdoppelt.

4 Diskussion

Die perinatale Asphyxie ist weltweit für ein Viertel aller neonatalen Todesfälle verantwortlich und ist eine der Hauptursachen für zerebrale Schäden und neurologische Langzeit-Defizite bei Reifgeborenen. Die Evaluierung genauer diagnostischer Mittel und therapeutischer Interventionen ist daher von großer Bedeutung. (1, 2)

Diese Arbeit ist die Erste an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Univ. Klinik Graz, die eine systematische Evaluierung der Kindern mit der Diagnose peripartale Asphyxie und ihrem neurologischen Outcome durchgeführt hat.

Das Auftreten der perinatalen Asphyxie variiert zwischen 3 und 9 von 1.000 Neugeborenen. Diese Varianz der Prävalenz ergibt sich aus dem Fehlen einer weltweit einheitlichen Definition für Asphyxie. (1, 7)

Über die letzten 40 Jahre hat sich die **Definition** der perinatalen Asphyxie von einer Definition mit einem einzelnen Indikator zu einer mit multiplen Indikatoren (z.B. pH, Basendefizit, Apgar Score, fetaler Stress, Wiederbelebungsmaßnahmen, Notwendigkeit einer Intubation oder verzögert eingesetzten Spontanatmung) entwickelt. Dabei ist zu beachten, dass der prognostische Wert von Parametern wie pH-Wert, Basendefizit und des Apgar Scores immer noch diskutiert wird. (7)

Der **Apgarwert** spielt seit 1953 und bis heute eine große Rolle bei der Beurteilung Neugeborener nach der Geburt, aber dieses System hat seine Limitationen und ist stark abhängig von den Untersuchern. (23, 94, 95) Dass die Beurteilung durch Pädiater von gleichen Patienten sehr stark variiert, ist eine der vielen Ursachen für die schlechte prognostische Aussagekraft des Apgar Scores. Deshalb ist es wichtig, dass sich die Untersucher streng an die ursprüngliche Apgar Einteilung halten und es zur Entwicklung einer Guideline für intubierte Babys kommt. (96) Bisher besteht noch keine Einigkeit ob der Apgarwert unter Reanimation das Ergebnis der Interventionen oder des theoretischen Zustandes des Kindes, ohne diese Bemühungen, beschreibt. (97, 98)

Die Mortalität der Lebendgeborenen mit Asphyxie liegt zwischen 10 und 15%. (50). Wenn alle Gruppen zusammenbetrachtet werden, liegt die Mortalität bei unseren Ergebnissen bei 9%. Die größte Gruppe, die der Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie, liegt mit einer Mortalität von 15% genau in diesem Bereich. Unabhängig von der Gruppe war die Sectio caesarea der am häufigsten vorkommende **Geburtsmodus** in unserem Patientenkollektiv. Dies lässt sich durch die Indikation einer Notsectio im Falle von peripartalen Komplikationen (z.B. abnormes Muster im CTG), welche im Rahmen einer Asphyxie auftreten, erklären.

Bei der Analyse des **Geburtsortes** zeigte sich, dass Kinder aus unserem Patientenkollektiv mit schwerer Asphyxie häufiger am LKH Graz und Kinder mit leichter Asphyxie häufiger in externen Krankenhäusern zur Welt kamen. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür könnte sein, dass Frauen mit einer Risikoschwangerschaft an Zentren weitergeleitet und behandelt werden und somit die Häufigkeit von schweren Asphyxien bei Geburten an der Universitätsklinik wahrscheinlicher ist.

Wird der **neurologische 2-Jahres Outcome** betrachtet, welcher unabhängig vom Schweregrad der neurologischen Auffälligkeit in unauffällig und auffällig eingeteilt wurde, zeigt sich bei der schweren Asphyxie bei 11% der Reifgeborenen und bei 0% der „late preterm“ Kinder eine auffällige Neurologie. Dieses Ergebnis erklärt sich bei genauerem Betrachten am wahrscheinlichsten durch die kleine Fallzahl der „late preterm“ Kinder mit schwerer Asphyxie im Vergleich zu den Reifgeborenen. Im Zeitraum von 2000 bis 2010 gab es nur 9 „late preterm“ Kinder mit der Diagnose schwere Asphyxie. Dem gegenüber stehen 66 termingeborene Kinder.

Zum Vergleich zeigt die Gruppe der Patienten mit leichter Asphyxie eine Häufigkeit einer auffälligen Neurologie bei den Reifgeborenen mit 14% und bei den „late preterm“ Kindern mit 17%. Ungewöhnlich erscheint, dass Kinder mit einer leichten Asphyxie die annähernd gleiche Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer neurologischen Folge wie Kinder mit einer schweren Asphyxie haben. In den Studien wurde der neurologische Outcome der Überlebenden meist in beeinträchtigt und nicht beeinträchtigt eingeteilt. Ungefähr 25% der Kinder zeigten nach einer perinatalen Asphyxie große neurologische Beeinträchtigungen,

während die restlichen 75% mit einem „normalen“ Outcome klassifiziert wurden. (99)

Kinder mit einer auffälligen Neurologie nach zwei Jahren hatten deutlich häufiger eine **HIE** als Kinder mit unauffälliger Entwicklung. Wenn eine HIE Grad II diagnostiziert wurde, waren das meistens Kinder, die nach der zwei Jahres Kontrolle eine auffällige Neurologie zeigten. Robertson et al. beschrieb 1989, dass 15% der Kinder mit moderater HIE neurologisch beeinträchtigt, 5% verstorben und der Rest bei allen durchgeführten Test in den unteren Levels und generell ein Note schlechter als ihre Peer Group waren. (46)

Ein Problem der Ergebnisse liegt in der Aussagekraft, da die Gruppen der „late preterm“ Kinder sehr klein (schwere Asphyxie n=9, leichte Asphyxie n=12) waren und sich die Fallzahlen bei spezifischen Analysen, wie zum Beispiel beim Auswerten der Neurologie im Bezug auf die Risikofaktoren, erneut verkleinert haben.

Bei der Analyse der **neurologischen Entwicklung** der Kinder zeigte sich beim Großteil eine altersgemäße Entwicklung. Nach der 2 Jahres Kontrolle lag die Häufigkeit der altersgemäßen Entwicklung in allen Gruppen zwischen 75 und 84% und nach der 6 Jahres Kontrolle zwischen 73 und 90%. Dies entspricht der Aussage in der internationalen Literatur, dass die meisten asphyktischen Kinder, welche überleben, sich später klinisch unauffällig entwickeln. (10)

Die wenigen Kinder, die nach 2 und 6 Jahren eine auffällige Neurologie zeigten, hatten meistens einen leichten oder einen deutlichen Entwicklungsrückstand. Nur 1% des gesamten Patientenkollektives entwickelte in Folge der Asphyxie eine Zerebralparese. Die Inzidenz der CP blieb in den letzten Jahren stabil bei 2 von 1000 Lebendgeborenen. Studien zeigen weiterhin, dass die peripartale Asphyxie selten die Ursache einer CP ist. (100)

Die einzige therapeutische Intervention, die sich bisher etabliert hat, ist die **Hypothermiebehandlung**. Bei einer aktuellen Metaanalyse von Shah et al. zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion im Bereich der Mortalität, der mittleren bis schweren entwicklungsneurologischen Schäden, der Zerebralparesen, des schweren Visusverlustes, der kognitiven Verzögerung und der psychomotorischen

Verzögerung. Diese positiven Entwicklungen konnten nur in den Gruppen mit einer Zieltemperatur $< 34^{\circ}\text{C}$ beobachtet werden. Eine Kühlung mit $> 34^{\circ}\text{C}$ war weniger effektiv. Das Auftreten von Krampfanfällen konnten mittels Hypothermie nicht signifikant gesenkt werden. (101) Die verfügbaren Studien beziehen sich jedoch alle auf sehr kleine Patientenzahlen. Von den 151 Patienten in unserer Arbeit erhielten 8 eine Hypothermiebehandlung. Deshalb ist es nicht möglich, eine klare Aussage über den neurologischen Outcome in Bezug auf die Hypothermiebehandlung zu machen.

Die **Limitationen** der Arbeit liegen in der angewandten Methodik und in den zu kleinen Fallzahlen. Es konnten genau die Problematiken, welche in der Literatur beschrieben sind, beobachtet werden.

Dilenge et al. beschrieb in seinem Review über die Langzeitentwicklung reifgeborener Kinder mit Asphyxie eine Inzidenz von ausgeprägten Defiziten (mentale Retardierung, CP, motorische Defizite) von 5 bis 100% in den betrachteten Studien. Die Inzidenz der Defizite war abhängig von der Anzahl der verwendeten Kriterien um die Asphyxie zu definieren. Die Inzidenz war höher in Studien bei denen die neonatale Enzephalopathie und die verzögert einsetzende Spontanatmung als Kriterium für die Asphyxie verwendet wurde. (7)

Wichtige Schlussfolgerungen die gezogen werden können sind erstens, dass das Vorhandensein einer NE ein zwingender Grund für die Diagnose eines hypoxisch-ischämischen Events ist. (9) Zweitens, eine Definition der Asphyxie mittels eines Markers ist unzureichend und reflektiert nicht den pathologischen Prozess, besonders wenn der pH-Wert oder der Apgar Score als Marker verwendet werden. Drittens, es gibt immer noch keinen Golden Standard für die Diagnosestellung der Asphyxie und das Stellen einer Prognose in der Neonatalperiode ist eine schwierige Aufgabe. Weiters gibt es keine klar identifizierten prognostischen Parameter und besonders Fehlen Informationen über die Entwicklung von geringfügigen Entwicklungseinschränkungen im späteren Alter, wie Lernschwächen und Verhaltensauffälligkeiten. (7)

5 Literaturverzeichnis

1. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(4):515-9. Epub 1988/04/01.
2. Simon NP. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clinics in perinatology*. 1999;26(3):767-78. Epub 1999/09/24.
3. Roland EH, Hill A. How important is perinatal asphyxia in the causation of brain injury? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1997;3(1):22-7.
4. Gerhard Jorch AH. *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 46-55 p.
5. Cheung PY, Robertson CM. Predicting the outcome of term neonates with intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr*. 2000;89(3):262-4. Epub 2000/04/20.
6. Robertson CM, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clinics in perinatology*. 1993;20(2):483-500. Epub 1993/06/01.
7. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *Journal of child neurology*. 2001;16(11):781-92. Epub 2001/12/06.
8. Poland R FR. Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. *Guidline for perinatal care*; Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.
9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*. 1999;319(7216):1054-9.
10. Nelson KB, Leviton A. HOw much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *American Journal of Diseases of Children*. 1991;145(11):1325-31.
11. ; Available from: http://www.inspiration-healthcare.com/international/Products/Default.asp?wdgt16459115=0_ProductDetails&categoryID=28765532&categoryLinkID=28768306.
12. <Neonatology on the Web_ De Lee 1897-1.pdf>.
13. Fritz KI, Delivoria-Papadopoulos M. Mechanisms of injury to the newborn brain. *Clinics in perinatology*. 2006;33(3):573-91, v. Epub 2006/09/05.
14. Nelson KB. Is it HIE? And why that matters. *Acta Pædiatrica*. 2007;96(8):1113-4.

15. Patel J, Edwards AD. Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Current opinion in pediatrics*. 1997;9(2):128-32. Epub 1997/04/01.
16. al KLe. Can persistent brain injury resulting from intrapartum asphyxia be predicted by current criteria? *Prenat Neonat Med*. 1997;2:286-93.
17. Rüdiger M. *Perinatale Asphyxie und Hypothermiebehandlung*. Stuttgart: Ligatur Verlag für Klinik und Praxis; 2009. 72 p.
18. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1549-53. Epub 1998/12/04.
19. Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley F. Predictors of neonatal encephalopathy in full-term infants. *BMJ*. 1995;311(7005):598-602. Epub 1995/09/02.
20. Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):613-7. Epub 1997/12/05.
21. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1995;149(1):20-5. Epub 1995/01/01.
22. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*. 1996;97(4):456-62. Epub 1996/04/01.
23. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia*. 1953;32(4):260-7. Epub 1953/07/01.
24. Christian P. Speer MG. *Pädiatrie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 1098 p.
25. Ramin SM, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Burris J, Little BB. Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(2):256-8. Epub 1989/08/01.
26. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981;68(1):36-44. Epub 1981/07/01.
27. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *The New England journal of medicine*. 2001;344(7):467-71. Epub 2001/02/15.

28. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 1988;82(2):240-9. Epub 1988/08/01.
29. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(6):1506-12. Epub 1992/12/01.
30. Goldaber KG, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(6):1103-7. Epub 1991/12/01.
31. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics*. 1997;99(6):851-9. Epub 1997/06/01.
32. van de Riet JE, Vandenbussche FP, Le Cessie S, Keirse MJ. Newborn assessment and long-term adverse outcome: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(4):1024-9. Epub 1999/04/16.
33. Groenendaal F, de Vries LS. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol*. 2000;5(1):17-32. Epub 2000/05/10.
34. Wayenberg JL, Vermeylen D, Bormans J, Magrez P, Muller MF, Pardou A. Diagnosis of severe birth asphyxia and early prediction of neonatal neurological outcome in term asphyxiated newborns. *Journal of perinatal medicine*. 1994;22(2):129-36. Epub 1994/01/01.
35. Gregory GA. Resuscitation of the newborn. *Anesthesiology*. 1975;43(2):225-37. Epub 1975/08/01.
36. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatric neurology*. 2009;40(3):215-26. Epub 2009/02/17.
37. Tschirch E, Weber B, Koehne P, Guthmann F, von Gise A, Wauer RR, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study. *Pediatrics*. 2009;123(3):784-90. Epub 2009/03/04.
38. Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine*. 1999;341(5):328-35. Epub 1999/07/29.

39. Carter BS, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):619-23. Epub 1998/05/15.
40. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(7):729-36. Epub 2006/07/05.
41. Fenichel GM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Archives of neurology*. 1983;40(5):261-6. Epub 1983/05/01.
42. Levene ML, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early human development*. 1985;11(1):21-6. Epub 1985/05/01.
43. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*. 1976;33(10):696-705. Epub 1976/10/01.
44. Badawi N, Kurinczuk JJ, Hall D, Field D, Pemberton PJ, Stanley FJ. Newborn encephalopathy in term infants: Three approaches to population-based investigation. *Seminars in neonatology : SN*. 1997;2(3):181-8.
45. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1554-8. Epub 1998/12/04.
46. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *The Journal of pediatrics*. 1989;114(5):753-60. Epub 1989/05/01.
47. Lipper EG, Voorhies TM, Ross G, Vannucci RC, Auld PA. Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. *Developmental medicine and child neurology*. 1986;28(3):303-9. Epub 1986/06/01.
48. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich AJ, et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):93-9. Epub 2004/01/30.
49. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13(3):224-34.

50. Jorch G. Fetoneonatale Neurologie, Erkrankungen des Nervensystemes von der 20. SSW bis zum 20. Lebensmonat. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 370 p.
51. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61. Epub 1997/07/01.
52. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society.* 1993;10(3):323-52. Epub 1993/07/01.
53. Takeuchi T, Watanabe K. The EEG evolution and neurological prognosis of neonates with perinatal hypoxia [corrected]. *Brain & development.* 1989;11(2):115-20. Epub 1989/01/01.
54. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics and gynecology.* 2003;102(3):628-36. Epub 2003/09/10.
55. Shalak LF, Lupton AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003;111(2):351-7. Epub 2003/02/04.
56. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1263-71. Epub 1999/06/03.
57. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 1999;81(1):F19-23. Epub 1999/06/22.
58. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 1995;73(2):F75-80. Epub 1995/09/01.
59. Eken P, Jansen GH, Groenendaal F, Rademaker KJ, de Vries LS. Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy:

ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics*. 1994;25(6):301-7. Epub 1994/12/01.

60. Chock VY, Davis AS. Bedside Cerebral Monitoring to Predict Neurodevelopmental Outcomes. *NeoReviews*. 2009;10(3):e121-e9.

61. Deeg KH, Rupprecht T, Zeilinger G. Dopplersonographic classification of brain edema in infants. *Pediatric radiology*. 1990;20(7):509-14. Epub 1990/01/01.

62. van Bel F, Hirasing RA, Grimberg MT. Can perinatal asphyxia cause cerebral edema and affect cerebral blood flow velocity? *European journal of pediatrics*. 1984;142(1):29-32. Epub 1984/04/01.

63. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LN, Shortland DB, Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. *Developmental medicine and child neurology*. 1989;31(4):427-34. Epub 1989/08/01.

64. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. Patterns of damage in the mature neonatal brain. *Pediatric radiology*. 2006;36(7):608-20. Epub 2006/06/14.

65. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361(9359):736-42. Epub 2003/03/07.

66. Boichot C, Walker PM, Durand C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2006;239(3):839-48. Epub 2006/04/28.

67. Cheong JL, Cady EB, Penrice J, Wyatt JS, Cox IJ, Robertson NJ. Proton MR spectroscopy in neonates with perinatal cerebral hypoxic-ischemic injury: metabolite peak-area ratios, relaxation times, and absolute concentrations. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(7):1546-54. Epub 2006/08/16.

68. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Neuroimaging evaluation of cerebral palsy. *Clinics in perinatology*. 2006;33(2):517-44. Epub 2006/06/13.

69. Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendriks L, Barkhof F, van Weissenbruch M, Knol DL, et al. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology*. 2008;249(2):631-9. Epub 2008/09/18.

70. Li AM, Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, et al. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatric research*. 2009;65(1):85-9. Epub 2008/09/13.

71. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2005;90(1):F49-52. Epub 2004/12/23.
72. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. Resuscitation. 2005;67(2-3):293-303. Epub 2005/12/06.
73. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. The Journal of pediatrics. 2006;148(5):585-9. Epub 2006/06/02.
74. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004;364(9442):1329-33. Epub 2004/10/12.
75. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of pediatrics. 2006;149(2):180-4. Epub 2006/08/05.
76. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, Ramirez JA, Vain N, Armadans M, 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. Epub 2000/04/01.
77. Lokesh L, Kumar P, Murki S, Narang A. A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation-effect on immediate outcome. Resuscitation. 2004;60(2):219-23. Epub 2004/03/24.
78. Svenningsen NW, Blennow G, Lindroth M, Gaddlin PO, Ahlstrom H. Brain-orientated intensive care treatment in severe neonatal asphyxia. Effects of phenobarbitone protection. Archives of disease in childhood. 1982;57(3):176-83. Epub 1982/03/01.
79. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. Pediatric research. 2005;57(6):873-8. Epub 2005/03/19.
80. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1996;276(22):1805-10. Epub 1996/12/11.

81. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(1):CD004661. Epub 2009/01/23.
82. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti MU. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123(5):e764-9. Epub 2009/04/08.
83. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008;122(3):491-9. Epub 2008/09/03.
84. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(10):951-8. Epub 2007/10/03.
85. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC pediatrics*. 2007;7:30. Epub 2007/09/06.
86. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC pediatrics*. 2008;8:17. Epub 2008/05/02.
87. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-70. Epub 2005/02/22.
88. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2009;94(4):F260-4. Epub 2008/12/09.
89. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;122(4):e791-8. Epub 2008/10/03.
90. Hoehn T, Hansmann G, Buhner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR

- recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation*. 2008;78(1):7-12. Epub 2008/06/17.
91. Ludwig Gortner SM, Friedrich Carl Sitzmann. *Pädiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 960 p.
92. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;152(3):256-60. Epub 1985/06/01.
93. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European journal of pediatrics*. 2007;166(7):645-54. Epub 2007/04/12.
94. Apgar V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice. *Pediatric clinics of North America*. 1966;13(3):645-50. Epub 1966/08/01.
95. Clark DA, Hakanson DO. The inaccuracy of Apgar scoring. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1988;8(3):203-5. Epub 1988/01/01.
96. Lopriore E, van Burk GF, Walther FJ, de Beaufort AJ. Correct use of the Apgar score for resuscitated and intubated newborn babies: questionnaire study. *BMJ*. 2004;329(7458):143-4. Epub 2004/06/23.
97. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;117(4):1444-7. Epub 2006/04/06.
98. Rudiger M, Wauer RR, Schmidt K, Kuster H. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;118(3):1314-5; author reply 5-6. Epub 2006/09/05.
99. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for Perinatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100(6):1004-114.
100. Racinet C, Hoffmann P. [Perinatal asphyxia and cerebral palsy: medicolegal implications]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2010;194(6):891-901; discussion Epub 2011/04/26. Asphyxie perinatale et paralysie cerebrale: implications medico-legales.
101. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010;15(5):238-46. Epub 2010/03/10.

