

**Diplomarbeit**

**Peripartale Asphyxie**

Eine single center Analyse

eingereicht von

**Jasmin Stadler**

Geb.dat.: 02.04.1991

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Leoben**

unter der Anleitung von

**Prim. Univ.-Prof. Dr Reinhold Kerbl**

Graz, am 11.03.2014

*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 11.03.2014*

*Jasmin Stadler*

*Für B . M . R .*

*Mein Qi, mein Jing & mein Shen in diesem Leben.*

## **Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes**

Um eine leichtere Lesbarkeit zu gewährleisten wird in dieser Diplomarbeit die geschlechtsspezifische Differenzierung, beispielsweise PatientInnen oder ÄrztInnen, nicht durchgehend berücksichtigt. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

## Vorwort

Mein starkes Interesse an der Pädiatrie und im speziellen an der Neonatologie halfen mir bei der Suche nach einem Diplomarbeitsthema. Nach einer vierwöchigen Famulatur am LKH Leoben war ich von der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde so sehr angetan, dass ich unbedingt dort meine Diplomarbeit schreiben wollte. Noch mehr erfreute es mich, dass ich mit offenen Armen willkommen geheißen wurde und wir sehr rasch ein passendes neonatologisches Thema gefunden hatten.

Über die perinatale Asphyxie und deren Behandlung habe ich im Studium leider nur sehr wenig erfahren. Umso besser kenne ich mich nun nach Beendigung dieser Diplomarbeit in diesem Gebiet aus. Ich konnte viel von OA Dr. Trinkl, aber auch von den Krankengeschichten der Neugeborenen an sich lernen und konnte dadurch meinen Horizont während der Bearbeitung des Themas stetig erweitern.

Auch wenn ich öfters an meiner Diplomarbeit gezweifelt habe, stehe ich nun vollständig und hundertprozentig hinter ihr.

Diese Diplomarbeit soll einen Einblick in die Problematik der peripartalen Asphyxie und deren Behandlung gewähren und vergleichend mit anderen Studien nützliche Informationen für den klinischen Alltag liefern.

## Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Prim. Dr Kerbl und meiner Zweitbetreuerin Frau OA Dr Trinkl für die liebevolle und geduldige Unterstützung bei meiner Diplomarbeit.

Herr Prof. Prim. Dr Kerbl hatte immer einen Rat und eine schnelle Antwort parat und beantwortete mir fortwährend alle Fragen sehr zufriedenstellend.

Frau OA Dr Trinkl half mir stets mit ihrer ruhigen und aufbauenden Art und nahm sich immer ausreichend Zeit um meine Anliegen sehr ausführlich zu besprechen.

Mit solch verständnisvollen und herzlichen Ansprechpersonen fiel es mir nicht wirklich schwer diese Arbeit zu schreiben.

Da diese Arbeit als Ergebnis eines 6-jährigen Studiums gesehen wird, ist dies auch eine gute Möglichkeit mich bei meinen Eltern zu bedanken. Sie verloren nie den Glauben an mich und haben mich stets in allem unterstützt. Die besten Eltern, die man sich vorstellen kann, mit zusätzlich zwei größeren Brüdern, die es mit ihrer kleinen Schwester bestimmt nicht immer leicht haben. Ein weiterer Dank an meinen Onkel Heinzl, der mich mehr unterstützt, als er vielleicht weiß. So etwas wie ein Dankeschön geht auch an meine Perle, die mir die Kraft gab auch in schwierigen Situationen weiter zu machen. Der Glaube an einen selbst ist der stärkste Glaube. In diesem Sinne möchte ich gerne einen Spruch teilen, der mich auf meiner Reise nun seit langem schon begleitet: „Feste Entschlossenheit und Klarheit im Innern, sanfte Anpassung und Stärke im Äußern, das ist der Weg, etwas zu erreichen.“ - von I Ging

Ein ganz großer Dank (auch wenn sie es nicht lesen können) gehen an meinen geliebten Kater Berpi, der mich nun seit 23 Jahren begleitet und zu meiner besseren Hälfte geworden ist, und an mein besonderes Pferd Rinti, dem ich blind vertraue. Ich liebe euch.

Danke an alle, die mich in meinem Leben (mal länger, mal kürzer) geleiten und mir immer wieder neue Eindrücke und Sichtweisen eröffnen.

## Zusammenfassung

*Fragestellung:* Das Ziel dieser single-center Analyse war die Datenauswertung von Neugeborenen mit peripartaler Asphyxie im LKH Leoben der letzten fünf Jahre in Hinblick auf Ursachen, Schweregrade und Therapieformen. Bezüglich der Therapieformen wurde vor allem auf die Hypothermiebehandlung eingegangen und das neurologische Outcome dargestellt.

*Methoden:* Die notwendigen Daten wurden aus den Krankengeschichten der Neugeborenen extrahiert und in Excel-Tabellen zusammengeführt. Von den Laborwerten wurden jeweils Median, Mittelwert, Minimum und Maximum bestimmt. Die Neugeborenen wurden in zwei Gruppen unterteilt, jene mit milder und jene mit schwerer perinataler Asphyxie. Alle Angaben wurden schließlich zwischen diesen beiden Gruppen miteinander verglichen. Außerdem wurden die Kinder mit schwerer peripartaler Asphyxie detailliert analysiert.

*Ergebnisse:* Insgesamt wurden 20 Neugeborene in diese Studie eingeschlossen, 14 mit milder und 6 mit schwerer peripartaler Asphyxie. Es konnten Zusammenhänge zwischen dem 5 Minuten Apgar, der pH-Erholung, den Laktatwerten, den NSE-Werten, dem Geschlecht, den Schädelsonographie-Befunden, den aEEG-Auswertungen und der Schwere der peripartalen Asphyxie festgestellt werden. Einen geringen bzw. keinen Einfluss auf den Schweregrad hatten das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftswoche, der Nabelschnur-pH, der Geburtsmodus und die LDH-Werte. Die Hypothermie scheint das neurologische Outcome einzelner Neugeborenen zu verbessern.

*Schlussfolgerung:* Im klinischen Alltag sollten vor allem der Apgar, die pH-Erholung, das Laktat, die NSE, das aEEG und die Bildgebung berücksichtigt werden, und es sollte eine möglichst rasche Kühlung bei Vorliegen einer schweren peripartalen Asphyxie erfolgen.

## **Abstract**

*Objective:* The goal of this single center study was to evaluate the etiology, severity and therapy options of children with perinatal asphyxia in the last five years. There was special attention on hypothermia therapy as a treatment option and on the neurological outcome.

*Methods:* The data was extracted from the medical records of the newborns and then assembled in Excel tables. The median, the arithmetic mean, the minimum and the maximum were calculated for laboratory values. All data values were compared between two groups – newborns with mild and those with severe perinatal asphyxia. Furthermore the children in the severe group were analyzed in detail.

*Results:* A total of 20 infants, 14 with mild and 6 with severe perinatal asphyxia, were studied. There were correlations between 5-minute Apgar, pH recovery, lactate, NSE, gender, head sonography and aEEG and the severity of perinatal asphyxia. No or minor influence on the severity was noticed for birth weight, gestational age, umbilical cord blood pH, birth mode and LDH. In general hypothermia therapy tends to improve neurological outcome.

*Discussions:* There should be more attention on Apgar, recovery of pH, lactate, NSE, sonography and aEEG in clinical routine and a fast initiation of hypothermia should be performed to improve the neurological outcome.

*Keywords:* *perinatal asphyxia, hypothermia therapy, neurological outcome*

# Inhaltsverzeichnis

<b>HINWEIS IM SINNE DES GLEICHBEHANDLUNGSGESETZES .....</b>	<b>4</b>
<b>VORWORT .....</b>	<b>5</b>
<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>6</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>8</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>9</b>
<b>1 FACHLICHER HINTERGRUND .....</b>	<b>12</b>
1.1 GRUNDLAGEN ZUR PERIPARTALEN ASPHYXIE.....	12
1.1.1 <i>Definition.....</i>	12
1.1.2 <i>Pathogenese.....</i>	12
1.1.3 <i>Diagnosestellung einer peripartalen Asphyxie.....</i>	13
1.1.3.1 Klinische Kriterien .....	13
1.1.3.2 Anamnestische Parameter .....	13
1.1.4 <i>Inzidenz .....</i>	14
1.1.5 <i>Prognose .....</i>	14
1.1.6 <i>Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE).....</i>	14
1.1.6.1 Definition .....	14
1.1.6.2 Stadien .....	14
1.1.6.2.1 Stadium I – milde HIE.....	14
1.1.6.2.2 Stadium II – moderate HIE.....	15
1.1.6.2.3 Stadium III – schwere HIE .....	15
1.1.6.3 Klinische Kriterien .....	15
1.1.6.4 Langzeitauswirkungen .....	15
1.2 THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN .....	16
1.2.1 <i>Intensivmedizinische Sofortmaßnahmen nach der Geburt .....</i>	16
1.2.2 <i>Therapiemöglichkeiten im Wandel der Zeit .....</i>	17
1.2.3 <i>Therapieoption heutzutage: Hypothermie.....</i>	18
1.2.3.1 Einleitung .....	18
1.2.3.2 Formen.....	18
1.2.3.3 Indikation zum Kühlen .....	18
1.2.3.4 Durchführung der Hypothermie .....	19
1.2.3.5 Vorteile der Hypothermie .....	19
1.2.3.6 Nachteile der Hypothermie.....	19

<b>2</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>20</b>
2.1	EINLEITUNG .....	20
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV .....	20
2.3	DATENHERKUNFT .....	21
2.4	DATENERFASSUNG .....	21
2.5	DATENAUSWERTUNG.....	25
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
3.1	EINLEITUNG .....	28
3.2	ERGEBNISSE DER ANALYSE DER ALLGEMEINEN ANGABEN.....	28
3.2.1	<i>Vergleich von Geburtsgewicht, SSW, 5min-Apgar und NA-pH</i> .....	29
3.2.2	<i>Verteilung und Häufigkeit</i> .....	29
3.3	GESCHLECHT UND PERIPARTALE ASPHYXIE.....	35
3.4	ERGEBNISSE DER LABORCHEMISCHEN DATENANALYSE .....	36
3.4.1	<i>Outcome bei milder und schwerer peripartaler Asphyxie</i> .....	36
3.4.2	<i>Outcome MIT und OHNE Hypothermiebehandlung</i> .....	37
<b>4</b>	<b>PRÄSENTATION VON AUSGEWÄHLTEN FALLBESCHREIBUNGEN</b> .....	<b>40</b>
4.1	EINLEITUNG .....	40
4.2	FALL 1 .....	40
4.3	FALL 2 .....	41
4.4	FALL 3 .....	43
4.5	FALL 4 .....	44
4.6	FALL 5 .....	46
4.7	FALL 6 .....	47
4.8	ZUSAMMENFASSUNG.....	48
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>51</b>
5.1	ÄTIOLOGIE.....	51
5.2	SCHWEREGRAD.....	51
5.2.1	<i>Allgemeine Angaben</i> .....	51
5.2.2	<i>Laborchemische Angaben</i> .....	52
5.2.3	<i>Geschlecht</i> .....	53
5.2.4	<i>Katecholamine</i> .....	53
5.2.5	<i>Bildgebung und aEEG</i> .....	54
5.2.6	<i>Neurologischer Status</i> .....	54
5.3	HYPOTHERMIE-THERAPIE .....	55
5.4	ZUSAMMENFASSUNG.....	55
	<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>57</b>

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>61</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>62</b>
<b>ANHANG – DATENBLATT .....</b>	<b>64</b>

# 1 Fachlicher Hintergrund

## 1.1 Grundlagen zur peripartalen Asphyxie

### 1.1.1 Definition

Die perinatale Asphyxie beschreibt einen Sauerstoffmangel um die Geburt und kann Auslöser für eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) sein. Auch wenn diese Begriffe oft synonym verwendet werden, ist deren Definition nicht dieselbe. Asphyxie bezeichnet einen pulmonal oder plazentar gestörten Gasaustausch, Hypoxie einen Sauerstoffmangel und die Ischämie eine unterbrochene Blutzufuhr. (6)

### 1.1.2 Pathogenese

Bedingt durch die Asphyxie reagieren reife Neugeborene darauf mit Apnoe, die entweder nur von kurzer Dauer (reversibel) oder aber langanhaltend sein kann. (6)

Der durch den Atemstillstand ausgelöste Sauerstoffmangel führt zu einem primären Energiemangel im Gehirn, der durch einen Mangel an ATP und Phosphokeratin gekennzeichnet ist, da das O<sub>2</sub> für den aeroben Metabolismus in den Zellen fehlt.

Da man in der Erstversorgung allerdings nicht abwartet, ob es zu einer spontanen Besserung kommt oder nicht, erfolgen immer Sofortmaßnahmen zur Wiederherstellung der Atmung. Dadurch ergeben sich drei verschiedene Reaktionsmuster, die aufgrund der wiederkehrenden Perfusion und Oxygenierung auftreten können und abhängig vom Ausmaß des primären Energiemangels sind. Erstens kann es schon während des ersten Energiemangels zum irreversiblen Absterben von Hirnzellen kommen (keine Therapie vorhanden), zweitens zu gar keiner Schädigung (keine Therapie notwendig) oder drittens folgt bei einer moderaten Asphyxie ein sekundärer Energiemangel.

Der sekundäre Energiemangel ist für die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie ausschlaggebend und beruht auf einem apoptotischen Zelluntergang, der je nach Ausmaß für die neurologische Entwicklung des Kindes Konsequenzen hat.

Bis es zum Auftreten eines zweiten Energiemangels kommt, vergeht meistens eine Zeit von sechs Stunden. Diese sechs Stunden werden auch als „therapeutisches Fenster“ bezeichnet, in dem Maßnahmen zur Verhinderung eines sekundären Energiemangels unternommen werden können. (6)

### **1.1.3 Diagnosestellung einer peripartalen Asphyxie**

Die Früherkennung einer peripartalen Asphyxie ist entscheidend um mögliche neurologische Komplikationen zu vermeiden. Deshalb haben sich bestimmte Kriterien zur Beurteilung einer Asphyxie etabliert, die aus einer Kombination aus anamnestischen, klinischen und apparativen Parametern besteht.

#### **1.1.3.1 Klinische Kriterien**

Eine Asphyxie liegt laut AAP (=American Academy of Pediatrics) und ACOG (= American College of Obstetricians and Gynecologists) bei folgenden klinischen Kriterien vor:

- NA-pH < 7,0
- Apgar-Score 0-3 bei 5 Minuten
- Neurologische Symptome
- Multiorgandysfunktion in der unmittelbaren Neonatalperiode

Trotz klarer Kriterien gibt es in der Praxis immer wieder Schwierigkeiten eine eindeutige Diagnose zu stellen. So kommt es vor, dass nicht unbedingt alle Kriterien zutreffen müssen, um eine Asphyxie zu diagnostizieren. Ein pH-Wert unter 7,0 sollte immer vorliegen, wobei es einen Unterschied macht, ob der pH aus dem Nabelschnurblut oder dem Kapillarblut der Ferse gemessen wird. Anhand der oben genannten Kriterien kann man eine Unterteilung in milde und schwere Asphyxie durchführen. Eine schwere Asphyxie erfüllt alle vier Kriterien. Eine milde peripartale Asphyxie liegt dann vor, wenn entweder der NA-pH unter 7,0 oder der 5-Minuten Apgar zwischen 0-3 liegt, wobei keine neurologischen Symptome und keine Multiorgandysfunktion bestehen dürfen.

#### **1.1.3.2 Anamnestische Parameter**

Das Risiko einer HIE ist einerseits mit mütterlichen und andererseits mit kindlichen Faktoren assoziiert. Zu den mütterlichen Risikofaktoren zählen unter anderem Schilddrüsenerkrankungen, schwere Präeklampsie oder Blutungen. Die kindlichen Risikofaktoren bestehen aus pathologischer fetaler Herzfrequenz, mekoniumhaltigem Fruchtwasser, einem Geburtsgewicht unter der dritten Perzentile sowie vorzeitiger Plazentaablösung. (11)

### **1.1.4 Inzidenz**

Die häufigste Ätiologie einer Schädigung des Gehirns beim Neugeborenen ist die peripartale Asphyxie. Somit haben 3-9 von 1000 Termingeborenen eine Asphyxie, eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie entwickelt nur eines von 1000 Neugeborenen. (6)

### **1.1.5 Prognose**

Das Risiko, nach einer Asphyxie eine HIE zu entwickeln, ist von vielen Faktoren abhängig und deshalb nur schwer vorauszusehen. „Ungefähr 12% der Neugeborenen mit HIE versterben, ca. 15% entwickeln neurologische Defizite“. (6)

Der prognostische Verlauf hängt vom Schweregrad der HIE ab. Je schwerwiegender die HIE, desto schlechter ist auch die Prognose und desto höher die Letalität.

### **1.1.6 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)**

Da die schwerste Komplikation einer Asphyxie beim Neugeborenen eine HIE ist, wird hier nun auf die Besonderheiten einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie eingegangen.

#### **1.1.6.1 Definition**

Die HIE gehört zu den neonatalen Enzephalopathien und beruht auf einer Minderversorgung des Gehirns, welche sich mit charakteristischen Symptomen präsentiert, die abhängig vom jeweiligen Stadium sind und im Nachfolgenden beschrieben werden.

#### **1.1.6.2 Stadien**

Die HIE lässt sich in drei Stadien einteilen, die den Schweregrad der Schädigung repräsentieren.

##### **1.1.6.2.1 Stadium I – milde HIE**

Die milde HIE präsentiert sich mit einer Übererregbarkeit, normaler bis leicht reduzierter Spontanmotorik, keinen Krämpfen und einem normalen EEG. Kinder mit einer Enzephalopathie in diesem Stadium entwickeln keine neurologischen Defizite.

#### **1.1.6.2 Stadium II – moderate HIE**

Die moderate HIE ist charakterisiert durch Lethargie, häufige Krampfanfälle, reduzierte Spontanmotorik, muskuläre Hypotonie und reduzierte primitive Reflexe.

#### **1.1.6.3 Stadium III – schwere HIE**

Das dritte Stadium besteht aus Stupor, muskulärer Hypotonie und fehlenden primitiven Reflexen. Die Prognose in diesem Stadium ist sehr schlecht und von einer hohen Letalität geprägt.

#### **1.1.6.3 Klinische Kriterien**

Zur Diagnose einer HIE ist die Kombination von Anamnese und klinischen Symptomen unabdingbar. Um eine Einschätzung zu generalisieren und einheitlicher zu gestalten, gibt es verschiedene Scores, die eine Beurteilung des Neugeborenen ermöglichen. Zurzeit gibt es zwei etablierte Scores, die in der Praxis auch Anwendung finden.

Zum Einem gibt es den Sarnat-Score, der erstmals 1974 von Sarnat und Sarnat beschrieben wurde und unter Berücksichtigung der klinischen Symptome und des EEGs die HIE in drei Stadien einteilt. Zum Anderen gibt es den Thompson-Score, der im Gegensatz zum Sarnat-Score eine kontinuierliche Beurteilung und dadurch eine Evaluierung des neurologischen Zustandes des Kindes im Verlauf von einer Woche ermöglicht und so eine Prognose zum Langzeitverlauf liefern kann.

Aber auch die Integration eines aEEGs (=amplitudenintegriertes EEG) erlaubt schon nach wenigen Lebensstunden Rückschlüsse auf die neurologische Prognose des Neugeborenen. Als bildgebendes Verfahren eignet sich die Schädel-Sonographie erst nach mehreren Tagen, da man davor noch keine sicheren Veränderungen sieht. Anhand des Ultraschalls kann man die Morphologie des Gehirns in weiterer Folge sehr gut beurteilen und somit einen weiteren Anhaltspunkt zur Prognose liefern.

#### **1.1.6.4 Langzeitauswirkungen**

Je schwerer die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie ausgeprägt ist, desto schwerwiegender sind auch die neurologischen Auswirkungen, die bis zu schweren lebenslangen Behinderungen oder zu einem frühzeitigen Versterben reichen können.

In einer Metanalyse von Edwards et al aus dem Jahre 2010 wurde als Nebenzielgröße der Zusammenhang der Schwere der HIE und dem neurologischem Outcome verglichen. Es zeigte sich, dass die Ereignisse bei moderater Enzephalopathie (RR=0.73, 95% CI 0.58 bis 0.92; P=0.008) geringer als bei einer schweren HIE (0.87, 95% CI 0.75 bis 1.01; P=0.07) waren. (2)

## **1.2 Therapeutische Maßnahmen**

Die beste Prävention ist immer die Vermeidung einer peripartalen Asphyxie. Da eine Prävention trotz Screening-Verfahren und Mutterkindpass-Kontrollen nicht immer möglich ist, erfordert dies angemessene Therapiemöglichkeiten.

Um bei Neugeborenen mit einer Asphyxie eine neurologische Schädigung zu verhindern beziehungsweise zu minimieren, ist es wichtig, frühzeitig das Ausmaß der Schädigung durch den primären Energiemangel abzuschätzen und wenn nötig eine Therapie im therapeutischen Fenster einzuleiten.

„Ziel der Intervention ist die Vermeidung des irreversiblen Zelluntergangs nach Asphyxie durch Minimierung des Energieverbrauches, Optimierung der zerebralen Versorgung und Vermeidung zusätzlicher schädigender Einflüsse“. (2)

### **1.2.1 Intensivmedizinische Sofortmaßnahmen nach der Geburt**

Sollte bei einem Neugeborenen direkt nach der Geburt ein Sauerstoffmangel diagnostiziert werden, ist ein sofortiges richtiges Handeln zielführend. Erfüllt das Neugeborene die Kriterien für eine Asphyxie, sollte dementsprechend eine Kühlung eingeleitet werden, die damit anfängt, jegliche Wärmezufuhr von außen (zum Beispiel durch Wärmelampen oder Decken) zu minimieren. Des Weiteren ist auf die Etablierung einer ausreichenden Eigen- bzw. Beatmung zu achten, wobei bei Reanimationsmaßnahmen eine Beatmung mit Raumluft empfohlen wird.

Im Übrigen entsprechen die Reanimationsmaßnahmen bei peripartaler Asphyxie den allgemeinen Maßnahmen mit Ausnahme der unbedingten Kühlung und der Reanimation mit Raumluft.

Anschließend ist ein schnellstmöglicher Transport an eine Neugeborenen-Intensivstation einzuleiten ohne die Kühlung zu unterbrechen.

### 1.2.2 Therapiemöglichkeiten im Wandel der Zeit

Die Kühlung eines Patienten reicht zurück bis in die Antike, die Kühlung von Neugeborenen wurde ebenfalls immer wieder vollzogen und dokumentiert, die Indikationen waren allerdings verschieden.

Erst in den 1950er Jahren kam es zu ersten Studien an Tieren, die einen Benefit aus einer Kühlung bei Sauerstoffmangel bei der Geburt aufzeigen sollten. 1958 folgte eine klinische Studie von James Miller und Björn Westin mit zehn asphyktischen menschlichen Neugeborenen, die positive Ergebnisse erzielte. Ein Follow-up nach zehn Jahren bestätigte dies und ergab neun neuromotorisch unauffällige Kinder.

Allerdings waren die Methoden dieser Zeit weit weg von dem, was wir heute kennen. Damals galt die Devise: schnelle Kühlung, schnelles Erwärmen. Dafür wurden die Neugeborenen in ein eiskaltes Bad gegeben und die Körpertemperatur auf bis zu 23°C gesenkt. Wie im Nachstehenden noch dargestellt wird, wird heutzutage die Temperatur zwischen 33°C und 35°C gehalten. (15)

Nach deren erfolgreichen Studie behandelten Miller und Westin alle Neugeborenen mit peripartaler Asphyxie durch Apnoe im Stockholmer Krankenhaus mit einer primären Hypothermie – ebenfalls mit Erfolg.

Allerdings verschwand diese Therapieform langsam von der Bildfläche, als in den 1960er Jahren die positive Druckbeatmung entwickelt und damit ein neuer Standard für die Behandlung apnoischer Neugeborener eingeführt wurde. (9)

Bis zur Wiedereinführung der Hypothermiebehandlung wurden asphyktische Neugeborene weitgehend wie jedes andere Kind behandelt. Es wurde großzügig Sauerstoff verabreicht und oftmals eine stärkere Sedierung eingesetzt. Vorübergehend wurde sogar eine Therapie mit Hyperventilation mit CO<sub>2</sub>-Werten unter 40mmHg angewandt, welche aber in weiterer Folge wieder verlassen wurde.

2007 gab es eine erste große Metaanalyse aller bisherigen Studien von 1966 bis 2007 von Jacobs et al. Ab diesen Zeitpunkt wurde die Therapie mittels Hypothermie bestmöglich verbessert und es folgten weitere klinische Studien zu diesem Thema. (5)

## **1.2.3 Therapieoption heutzutage: Hypothermie**

### **1.2.3.1 Einleitung**

Die Hypothermie hat sich mittlerweile als Standardtherapie etabliert und gilt zur Zeit als einzige erfolgreiche Intervention zur Minimierung der apoptotischen Vorgänge bei einem sekundären Energiemangel. Seit 2010 gibt es diese Therapiemöglichkeit in Form einer eigenen Kühlmatte auch im LKH Leoben, welche im Oktober 2011 das erste Mal mit Erfolg eingesetzt wurde.

Das Prinzip der Hypothermie beruht auf der Verminderung des Energiestoffwechsels durch Kühlung des Neugeborenen. Wichtig ist, dass diese Therapie innerhalb der ersten sechs Lebensstunden eingeleitet wird, also in jener Zeit, die zwischen primären und sekundären Energiemangel liegt.

### **1.2.3.2 Formen**

Zurzeit gibt es zwei Kühlungsmethoden, deren Vor- und Nachteile in vielen Studien untersucht wurden und werden.

Einerseits gibt es die selektive Kopfkühlung („head cooling“), bei der das Kind lediglich eine Kühlhaube bekommt und damit gleichzeitig die Körperkerntemperatur auf 34 bis 35°C gesenkt wird.

Andererseits werden auch Kühlmatten zur Ganzkörperkühlung („total body cooling“) verwendet, die die Körperkerntemperatur auf 33,5°C senken.

In der Kinderklinik Leoben kommt letztere Methode zum Einsatz. Dabei wird die rektale Temperatur kontinuierlich gemessen und bei Bedarf die Temperatur der Kühlmatte reguliert.

### **1.2.3.3 Indikation zum Kühlen**

Um mit einer Hypothermie beginnen zu können, müssen zunächst bestimmte Kriterien erfüllt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es folgende 4 Einschlusskriterien für eine Hypothermiebehandlung (12):

- Gestationsalter >36 SSW und Geburtsgewicht >1800 g
- Alter < 6 Stunden
- Keine schwere intrakranielle Blutung bzw. schwere Fehlbildung

- Mindestens je 1 Kriterium für Asphyxie und Enzephalopathie

#### **1.2.3.4 Durchführung der Hypothermie**

Eine Therapie mit Hypothermie sollte, sobald alle Einschlusskriterien erfüllt sind, sofort begonnen werden.

Während der Behandlung ist auf eine konstante Körperkerntemperatur zu achten, die in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden sollte. Bei selektiver Kopfkühlung beträgt diese zwischen 34 und 35°C, bei der Ganzkörperkühlung liegt sie mit 33 – 34°C etwas niedriger.

Nach 72 Stunden beginnt man mit einer langsamen Erwärmung, die nicht schneller als 0,5°C pro Stunde durchgeführt werden sollte. Während der Aufwärmphase sollte man damit rechnen, dass es vermehrt zu Apnoen oder Krämpfen kommen kann. (11)

Während einer Hypothermie sollte das Neugeborene relaxiert, sediert und analgesiert werden um einen reibungslosen Ablauf der Therapie und eine Schmerzfreiheit auf Seiten des Neugeborenen zu gewährleisten.

#### **1.2.3.5 Vorteile der Hypothermie**

Der größte Vorteil dieser Therapie liegt in der Wirkung der Kühlung, welche neuroprotektive Eigenschaften besitzt. Bis jetzt ist dies die einzige Therapie, die bei einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie im Rahmen einer peripartalen Asphyxie wirkungsvoll ist, wobei nur eines von sechs behandelten Kindern tatsächlich davon profitiert.

#### **1.2.3.6 Nachteile der Hypothermie**

Auch wenn bei einer Hypothermiebehandlung das Neugeborene gekühlt wird, treten Nebenwirkungen nur sehr selten auf. Durch die Kühlung haben die Kinder ein erhöhtes Risiko für eine Sinusbradykardie und für eine Thrombozytopenie.

Eine Temperatur unter 33°C bzw. über 35°C ist mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert. Vor allem eine extreme Unterkühlung sollte vermieden werden.

Während einer Hypothermie muss darauf geachtet werden, dass der Metabolismus von Medikamenten beeinflusst wird. So werden Medikamente, die in der Leber metabolisiert werden, deutlich langsamer abgebaut als bei einer normalen Körperkerntemperatur. (11)

## **2 Methoden**

### **2.1 Einleitung**

Diese retrospektive single center Analyse beruht auf der Erfassung der Daten von 20 Neugeborenen, die im Zeitraum von Mai 2008 bis August 2012 an der Abteilung für Kinder- und Jugendliche am LKH Leoben stationär in Behandlung waren.

### **2.2 Patientenkollektiv**

In dieser Analyse wurden jene Reifgeborenen miteinbezogen, die zum Zeitpunkt der Geburt die Diagnose „perinatale Asphyxie“ gestellt bekommen haben und zwischen 2008 und 2013 zur Welt kamen. In dem daraus resultierenden Zeitfenster von 24. Mai 2008 bis 28. August 2012 kommt man auf eine Gesamtzahl von 20 Reifgeborene.

Von diesen 20 verstarb während des stationären Aufenthaltes ein einziges Kind, welches soweit möglich trotzdem in die Auswertungen miteinbezogen wurde.

Die Einteilung der Kinder in zwei Gruppen erfolgte nach dem Schweregrad der peripartalen Asphyxie. 14 Neugeborene erfüllten die Kriterien einer „milden peripartalen Asphyxie“ (abgekürzt MPA), sechs kamen in die Gruppe der „schweren peripartalen Asphyxie“ (abgekürzt SPA). Diese beiden Gruppen wurden in Bezug auf das neurologische Outcome und dessen prognostischen Faktoren miteinander verglichen, um relevante Unterschiede für die Klinik hervorzuheben.

Eine weitere Gruppierung in „mit“ und „ohne“ Hypothermiebehandlung erfolgte in der Gruppe der schweren peripartalen Asphyxie. Diese Neugeborenen wurden in Bezug auf Outcome und Laborwerte miteinander verglichen. Vier von diesen sechs Kindern in der SPA-Gruppe wurden mittels Hypothermie behandelt, da diese Therapieform erst seit 2010 im LKH Leoben etabliert ist. Diese vier Fälle werden unter anderem in Kapitel 4 vorgestellt, worin auf deren Hypothermiebehandlung im Detail eingegangen wird.

## **2.3 Datenherkunft**

Die in Punkt 2.4 angeführten Daten wurden den Arztbriefen und Krankengeschichten der Neugeborenen entnommen, welche wiederum den archivierten Dokumenten des Kommunikationssystems für alle steirischen Landeskrankenhäuser „MEDOCS“ entstammten.

Die extrahierten Informationen der Krankengeschichte umfassten alle Laborwerte, Befunde der Bildgebung, Mitschriften der Pflege und die stationären Krankenblätter. Die relevanten Daten aus den Arztbriefen haben sich einerseits auf den stationären Aufenthalt der Kinder mit Beschreibung der Geburt und andererseits auf fortlaufende Entwicklungskontrollen bis zum Alter von einem Lebensjahr bezogen. Alle Daten wurden nur von den mir zur Verfügung gestellten Informationen bezogen, weshalb es in manchen Fällen zu Unvollständigkeits gekommen ist, da Angaben fehlten, nicht aufgezeichnet oder nicht dokumentiert wurden. Aus diesem Grund wurden die Diagnosen der Kinder und die Einstufung der HIE nachträglich überarbeitet (s. *Kapitel 2.4*).

## **2.4 Datenerfassung**

Zur Erfassung der Daten wurden die Arztbriefe und Krankengeschichten der Neugeborenen herangezogen. Die damit ermittelten Daten wurden zuerst für jedes Kind auf einem eigenen Datenblatt in einem Word-Dokument zusammengefasst und schließlich zur besseren Darstellung in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel) zusammengeführt. Anschließend wurden diese Angaben zur Errechnung bestimmter Zielwerte verwendet und in themenspezifischen Ergebnistabellen eingetragen.

Zu den erfassten Daten gehören allgemeine Angaben wie das Geschlecht, das Geburtsgewicht, die Geburtsgröße, das Gestationsalter und der Geburtsmodus. Danach folgen die Diagnosen, bekannte Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft, Risiken und Komplikationen vor und/oder während der Geburt und Erstversorgung im Kreißaal. Diese Angaben sollten eventuelle Risikofaktoren für eine perinatale Asphyxie aufdecken. Allerdings fehlten die Angaben zu „Erkrankungen der Mutter“ und „Risiken und Komplikationen um die Geburt“ in den Krankengeschichten weitestgehend, weshalb

diese Parameter in dieser single center Analyse schlussendlich nicht miteinbezogen wurden.

Die Klassifikation der perinatalen Asphyxie wurde größtenteils retrospektiv vorgenommen, da oftmals eine genauere Diagnosedifferenzierung fehlte. Die Diagnose der peripartalen Asphyxie wurde hierbei in einerseits „mild“ und andererseits „schwer“ unterteilt. Die Unterteilung erfolgte nach den Kriterien der ACOG und AAG (s. Kapitel 1.1.3.1), wobei bei Zutreffen aller Kriterien die Diagnose „schwere peripartale Asphyxie“ festgestellt wurde. Die Diagnose „milde peripartale Asphyxie“ gestaltete sich danach, ob entweder der Nabelschnur-pH unter 7,0 oder der 5 Minuten Apgar-Wert zwischen 0 und 3 lag. Dies schließt gleichzeitig aus, dass ein Multiorganversagen oder neurologische Auffälligkeiten bestanden.

Milde peripartale Asphyxie	Schwere peripartale Asphyxie
NA-pH <7,0	NA-pH <7,0
ODER: 5 Minuten Apgar zw. 0-3	5 Minuten Apgar zw. 0-3
Kein Multiorganversagen	Zeichen eines Multiorganversagens
Keine neurologischen Auffälligkeiten	Neurologische Auffälligkeiten

Tabelle 1 Kriterien zur Diagnosestellung milde oder schwere peripartale Asphyxie, angelehnt an den Kriterien der AAG und ACOG.

Neurologische Auffälligkeiten wurden wie folgt definiert:

- Pathologisches aEEG
- Muskuläre Zeichen wie erhöhter/erniedrigter Muskeltonus, Streckhaltung, Krampfbereitschaft
- Schmatzende Mundbewegungen

Zeichen eines Multiorganversagens waren:

- *Klinisch*: Oligo- bis Anurie, kein Absetzen von Mekonium, niedriger Blutdruck
- *Laborchemisch*: erhöhte Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter, pathologische Blutgerinnung, erhöhtes CRP

Weitere wichtige Parameter waren der Apgar-Score, der Nabelschnur-pH, die intensivmedizinischen Maßnahmen in den ersten 6 Lebensstunden postpartal und die allgemeine Therapie des Kindes. Diese Parameter sind vor allem für die Diagnosestellung und die prognostischen Aussichten ausschlaggebend. Der vollständige Apgar-Score fehlte bei drei Kindern, zwei davon von der SPA-Gruppe. Der NA-pH Wert lag bei allen 20 Neugeborenen vor, wobei bei einem Kind der MPA-Gruppe zusätzlich der Fersen-pH zur klinischen Diagnose herangezogen wurde, auch wenn in dieser Analyse trotzdem der NA-pH gewertet wird. Die Angaben zur Therapie der einzelnen Kinder beschränken sich bei dieser Analyse auf die Hypothermie und den Katecholaminbedarf, alle anderen Therapien (beispielsweise Antibiotika, Schmerzmedikation) werden nicht näher untersucht.

Des Weiteren werden Zusatzinformationen wie die Ergebnisse von Schädelsonographie, Thorax-Röntgen und EEG bzw. aEEG auf mögliche prognosegebende Faktoren hin ausgewertet. Die bildgebende Verfahren und das EEG/aEEG wurden in drei Gruppen unterteilt: nicht durchgeführt (n.d.), unauffällig (unauff.) und auffällig (auff.). Die auffälligen Befunde wurden in den jeweiligen Datenblätter der Neugeborenen genauer beschrieben, allerdings zur besseren Auswertung in eine Gruppe zusammengefasst.

Die Einstufung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie erfolgte ebenfalls retrospektiv, da eine Stadieneinteilung in der täglichen Praxis nicht gebräuchlich, für diese Analyse allerdings bedeutend ist. Deshalb wurde die Einstufung anhand der gegebenen Krankengeschichte und der erhobenen Daten erstellt. Die Einteilung in drei Stadien erfolgte angelehnt an den Score von Sarnat und Sarnat, welcher die komplexen Reflexe, neuromuskuläre Kontrolle, Krämpfe und autonome Funktionen miteinbezieht. Ausschlaggebend waren die Einteilung der peripartalen Asphyxie, der neurologische Verlauf und die Organfunktionen mit besonderer Berücksichtigung der Leber- und Nierenfunktionen, die anhand des Verlaufs und der Laborwerte beurteilt wurden.

	<b>Stadium 1</b> <b>Milde HIE</b>	<b>Stadium 2</b> <b>Moderate HIE</b>	<b>Stadium 3</b> <b>Schwere HIE</b>
<b>Bewusstseinszustand</b>	Übererregt	Lethargisch	Komatös
<b>Muskeltonus</b>	Normal	Hypoton	Schlaff
<b>Streckreflexe</b>	Überaktiv	Überaktiv	Reduziert oder fehlend
<b>Krampfbereitschaft</b>	keine	häufig	selten
<b>Autonome Funktionen</b>	Sympathisch	Parasympathisch	Variabel

Tabelle 2: Sarnat-Score zur Stadienbestimmung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, vereinfachte und abgewandelte Darstellung (12).

Der stationäre Verlauf des Neugeborenen mit besonderer Berücksichtigung des neurologischen Status sowie der Nieren- und Herzfunktion wurde aus diversen Mitschriften der Pflege und behandelnden Ärzte und Ärztinnen erhoben.

Abschließend sind zwei Tabellen mit Laborwerten beigelegt, welche Werte vom ersten Tag und einem Folgetag, meistens vom 2. oder 3. Lebenstag, darstellen. Dabei kommt es zur Berücksichtigung der Blutgasanalyse einige Stunden postpartal als Kontrolle der Azidose sowie der Leber- und Nierenwerte (falls vorhanden) um die Organfunktionen beurteilen zu können. Zentrale Laborwerte sind weiters das Lactat, die Laktatdehydrogenase (LDH) und die neuronspezifische Enolase (NSE). Diese drei Werte werden in dieser single center Analyse gegenübergestellt um einen Vergleich zwischen milder und schwerer Asphyxie darstellen zu können. Zum Schluss folgt ein Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten), die Werte für C-reaktives Protein (CRP) und Creatinkinase (CK) und in manchen Fällen die Blutgerinnung bestehend aus Prothrombinzeit (PZ), Fibrinogen, Antithrombin III (ATIII) und partieller Thromboplastinzeit (aPTT). Die zuletzt angeführten Daten wurden in dieser Analyse nicht weiter ausgewertet, da sie nur in bestimmten Fällen erhoben wurden und dadurch zu wenig Daten vorlagen.

Klinisch-erfasste Daten	Laborchemische Angaben
Geschlecht (w/m)	pH-Blut (kap., ven., art.)
Geburtsgewicht (in g)	BE (mmol/l)
Geburtslänge (in cm)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)
Schwangerschaftswoche (SSW)	pO <sub>2</sub> (mmHg)
Diagnose (alle Diagnosen des Arztbriefes)	Laktat (mmol/l)
Bekannte Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft	Leberfunktionsparameter (AST, ALT, GGT, AP, Bili ges., Bili dir.)
Risiken/Komplikationen vor/während der Geburt	Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure)
Geburtsmodus (spontan, Sectio, vag. OP)	CRP (mg/l)
Apgar-Score	LDH (U/l)
Nabelschnur-pH (NA-pH)	NSE (µg/l)
Erstversorgung im Kreißsaal	Ery (T/l)
Intensivmedizinische Maßnahmen in den ersten 6h postpartal	Hb (g/dl)
Therapie (Hypothermie, Katecholaminbedarf, u.a.)	Hkt (%)
Schädel-Sono/Gehirnperfusion (Doppler) (n.d., auff., unauff.)	Leuko (G/l)
Thorax-Röntgen (n.d., auff., unauff.)	Thrombo (G/l)
EEG/aEEG (n.d., auff., unauff.)	CPK (U/l)
Verlauf (mit besonderer Berücksichtigung von: neurologischem Status, Nieren- und Herzfunktion)	Blutgerinnung (PZ, aPTT, AT III, Fibrinogen)

Tabelle 3: Zusammenfassung der erhobenen Daten aus den Krankengeschichten und Arztbriefen.

## 2.5 Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung wurde nur Microsoft Excel (Version 14.1.0) verwendet. Aufgrund der niedrigen Fallzahl von 20 Probanden wurden keine statistischen Signifikanzen errechnet. Die Daten sollen einen Vergleich zwischen milder und schwerer peripartaler Asphyxie aufzeigen und gleichzeitig die Hypothermie als einzige Standardtherapie besprechen. Die Ergebnisse können dann in der Praxis für ein besseres Arbeiten mit asphyktischen Kindern dienen und wichtige Laborwerte für den klinischen Alltag aufzeigen.

Die zuerst in einem Datenblatt zusammengefassten Daten wurden anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen. Dort gibt es zwei Tabellen, einerseits mit allgemeinen Angaben und andererseits mit laborchemischen Daten.

Die Tabellen untergliedern sich nach der Diagnosestellung „milde“ und „schwere peripartale Asphyxie“. Dies dient primär zur besseren Darstellung der erhobenen Daten und verschafft gleichzeitig einen vergleichenden Überblick.

Zu den ausgewerteten Laborwerten zählen Laktat, NSE und LDH, welche unabhängig vom Blut-pH miteinander in Beziehung gesetzt wurden. Weiter wurde der Nabelschnur-pH und der Kontroll-pH sowie die Differenz dieser beider Werte verwendet. Die Differenz des pH-Wertes dient zur Darstellung der möglichen Erholung vom pH innerhalb eines Tages und ist ein weiterer Ausdruck des Schweregrades der peripartalen Asphyxie. Diese Werte sind vor allem für die klinische Bewertung des asphyktischen Kindes von Bedeutung und werden hier in Bezug auf deren Relevanz und Aussagekraft diskutiert. Deshalb wurden für die Laborwerte der Median, Mittelwert, Minimum und Maximum errechnet und in eine Tabelle zusammengeführt.

Von den allgemeinen Angaben wurden alle vorhandenen zur Gegenüberstellung zwischen milder und schwerer peripartaler Asphyxie verwendet. Für Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, Apgar-Score und Nabelschnur-pH wurden folgende Werte berechnet: Median, Mittelwert, Minimum und Maximum.

Die Patientenzahl, deklariert als absolute und relative Häufigkeit, wurde für Geschlecht, Geburtsmodus, Hypothermie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Schädelsonographie, Thorax-Röntgen, EEG/aEEG sowie neurologischer Status am ersten Lebenstag, bei Entlassung und nach einem Jahr angegeben.

Für das Geschlecht wurde die Odds Ratio berechnet, um einen möglichen Zusammenhang der Schwere der peripartalen Asphyxie und dem Geschlecht darzustellen und zu besprechen.

Zum Schluss erfolgt ein Vergleich innerhalb der SPA-Gruppe in Hinblick auf die Hypothermiebehandlung. Gegenübergestellt wurden die Erholung des pH-Wertes

(entspricht der Differenz von NA-pH und Kontroll-pH), Laktat, NSE, LDH und Outcome. Das Outcome richtet sich nach dem neurologischen Status nach einem Jahr. Eine ausführlichere Besprechung der Fälle findet sich anschließend in *Kapitel 4*.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einleitung

Die vorliegenden Ergebnisse dieser single center Analyse weisen aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz auf, sollen aber die klinische Relevanz bestimmter Risikofaktoren und Parametern hervorheben. Aus diesem Grund wurden auch alle 20 Fälle in diese Studie miteinbezogen und in den Auswertungen berücksichtigt.

Von den insgesamt 20 Kindern fielen 14 in die Gruppe der milden peripartalen Asphyxie und 6 in die der schweren peripartalen Asphyxie. Von diesen 6 Neugeborenen wurden wiederum 4 mit einer Hypothermie behandelt.

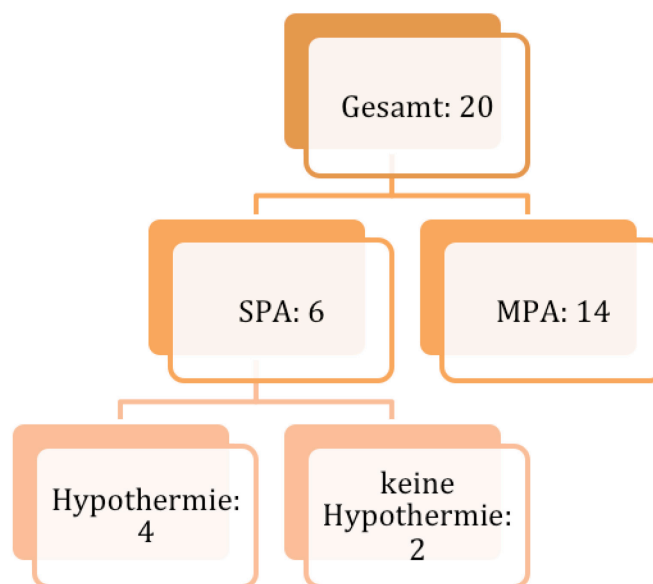


Abbildung 1: Aufteilung des Patientenkollektivs.

### 3.2 Ergebnisse der Analyse der allgemeinen Angaben

Zu den allgemeinen Angaben zählen Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, Geburtsmodus, 5min-Apgar, Nabelschnur-pH, Hypothermie, Katecholaminbedarf, Schädel-Sono, EEG/aEEG, Thoraxröntgen, neurologischer Status am ersten Lebenstag, bei Entlassung und nach einem Jahr und die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie.

### 3.2.1 Vergleich von Geburtsgewicht, SSW, 5min-Apgar und NA-pH

Für diese Angaben wurden der Median, der Mittelwert, das Minimum und Maximum berechnet.

	Milde peripartale Asphyxie				Schwere peripartale Asphyxie			
	Median	Mittelwert	Min	Max	Median	Mittelwert	Min	Max
<b>Geb.gew. (g)</b>	3305	3387	2680	4190	3790	3655	2500	4200
<b>SSW</b>	40	40	38	41	39	39	37	41
<b>5min Apgar</b>	7	7	2	9	2	3	0	6
<b>NA-pH</b>	6,98	6,99	6,88	7,17	6,96	6,96	6,79	7,14

Tabelle 4: MPA vs. SPA: Geburtsgewicht (g), SSW, 5min - Apgar, NA-pH.

Das mittlere Geburtsgewicht war bei der Gruppe der schweren Asphyxie etwas höher (Differenz beträgt 268 g), hingegen lagen der niedrigste (Min = 2500 g) und der höchste (Max = 4200 g) Wert in der Gruppe mit schwerer Asphyxie. Aus diesem Grund lässt sich keine Assoziation zwischen Schweregrad der peripartalen Asphyxie und dem Geburtsgewicht erstellen.

Des Weiteren zeigen die Schwangerschaftswoche (SSW) und der Nabelschnur-pH keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Der einzig relevante Unterschied lag im 5 Minuten Apgar Mittelwert, der bei der SPA-Gruppe 3 und in der MPA-Gruppe 7 betrug, was dafür spricht, dass die milde Asphyxie meist einen genauso niedrigen pH wie die schwere Asphyxie aufweist, allerdings bei der Beurteilung nach der Geburt nach dem Apgarscore besser abschneidet.

### 3.2.2 Verteilung und Häufigkeit

Hier werden verschiedene weitere allgemeine Daten in Bezug auf deren Häufigkeiten in den zwei Gruppen eruiert. Dafür wurden die absoluten (n) und die relativen (%) Häufigkeiten berechnet.

### **A) Geschlecht**

Insgesamt gab es mehr männliche als weibliche Neugeborene, nämlich 14 männliche, davon 10 mit milder Asphyxie und 4 mit schwerer Asphyxie, und 6 weibliche Kinder, jeweils 4 in der MPA- und 2 in der SPA-Gruppe.

### **B) Geburtsmodus**

Der Geburtsmodus wurde in Spontangeburt, Sectio und vaginale Operation unterteilt. Nur ein Neugeborenes der MPA-Gruppe wurde mittels vaginaler OP entbunden. In der MPA Gruppe wurden sieben spontan und sechs mittels Sectio geboren. Eine ähnliche Verteilung lässt sich in der SPA Gruppe erkennen: vier spontan und zwei per Sectionem. Daraus ergibt sich in beiden Gruppe eine annähernd gleiche Verteilung des Geburtsmodus.

### **C) Hypothermie**

Eine Hypothermiebehandlung erfolgte nur bei den Kindern mit schwerer peripartaler Asphyxie. Vier von sechs Neugeborenen wurden mit dieser Behandlung therapiert. Das Outcome wird in Kapitel 4 besprochen.

### **D) Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie**

Da die HIE aufgrund der Klinik und dementsprechend aus der Schwere der peripartalen Asphyxie resultiert, sind die Ergebnisse bei den Kindern mit einer milden p.p. Asphyxie besser als in der Kontrollgruppe. In dieser Gruppe weisen elf Kinder keine Enzephalopathie auf und nur drei Kinder haben eine HIE Stadium 1. Im Gegensatz dazu die Neugeborenen mit einer schweren perinatalen Asphyxie, welche bis auf ein Kind alle eine HIE der Stufe 3 erlitten. Dies korreliert mit dem Outcome der Schädelsonographie (s.u.).

### **E) Katecholaminbedarf**

Kein Kind mit milder p.p. Asphyxie benötigte in seiner Therapie Katecholamine. Hingegen sieht man, dass bei einer schweren perinatalen Asphyxie ein gewisser Katecholaminbedarf vorhanden ist. Die Daten der Krankengeschichte ergaben ebenfalls, dass einige der Kinder sogar für einige Tage Katecholamine verabreicht bekamen, dies ist

Ausdruck eines schlechteren Allgemeinzustandes und möglicherweise schlechteren Outcomes.

#### **F) Schädelsonographie**

Diese wurde bei jedem Neugeborenen durchgeführt und in unauffällig und auffällig unterteilt. Alle Kinder der MPA-Gruppe weisen einen unauffälligen Befund auf, wohingegen die SPA-Gruppe nur einen unauffälligen Befund verweisen kann. Die restlichen fünf Sonographien waren in irgendeiner Weise pathologisch (beispielsweise verwaschene Hirnstruktur oder Hirnödem). In deren Verlauf besserte sich die sonographische Hirnstruktur allerdings bei den meisten Kindern wieder.

#### **G) aEEG**

Das aEEG wurde in unauffällig, auffällig und nicht durchgeführt gegliedert. Bei vier Kindern in der MPA-Gruppe wurde ein aEEG nicht durchgeführt, da keine klinischen Indikationen vorlagen. Der Rest von zehn Kindern hatte einen unauffälligen Befund. Bei den Neugeborenen mit einer schweren Asphyxie hatten alle sechs ein pathologisches und damit auffälliges Ergebnis.

#### **H) Thoraxröntgen**

Ein Thoraxröntgen wurde bei den meisten Kindern (n = 12) nicht durchgeführt, da es keine Indikationen gab. Von den restlichen acht durchgeführten Röntgen waren drei auffällig. Diese drei gehören zur Gruppe mit schwerer p.p. Asphyxie, bei den anderen waren die Befunde unauffällig.

#### **I) Neurologischer Status am 1. Lebenstag**

Bei der milden Asphyxie gab es zwei Kinder mit einem auffälligen neurologischen Status am ersten Lebenstag. Diese regenerierten sich allerdings innerhalb eines Tages wieder, sodass sie am 2. Lebenstag schon neurologisch unauffällig waren. Im Gegensatz dazu waren alle Kinder mit schwerer Asphyxie am 1. Lebenstag neurologisch und klinisch auffällig und zeigten oftmals erst nach einigen Tagen eine Besserung der Symptomatik.

## **J) Neurologischer Status bei Entlassung**

Bei Entlassung waren alle Kinder der MPA-Gruppe neurologisch und klinisch unauffällig und konnten ohne Nachkontrollen nach Hause entlassen werden. In der SPA-Gruppe verstarb eines der Kinder nach drei Tagen und ein Kind wurde neurologisch auffällig entlassen. Die restlichen vier Kinder hatten zum Zeitpunkt der Entlassung weder eine neurologisch noch eine klinisch auffällige Symptomatik und blieben auch in den ambulanten Nachuntersuchungen unauffällig.

## **K) Neurologischer Status nach einem Jahr**

Alle Kinder mit einer schweren Asphyxie wurden über ein Jahr lang nachkontrolliert, um deren Entwicklung und möglichen Spätfolgen der Asphyxie zu eruieren. Die vier Kinder, die zum Zeitpunkt der Entlassung einen neurologisch unauffälligen Befund aufwiesen, konnten auch nach einem Jahr eine normale und unauffällige Entwicklung verzeichnen. Das einzige Kind mit Auffälligkeiten bei Entlassung hatte diese auch noch nach einem Jahr und wird nach derzeitigem Stand keine grundlegende Besserung der Symptomatik mehr erzielen können (s. Kapitel 4 Fall 6).

Bei den Kindern mit einer milden perinatalen Asphyxie lagen entweder keine weiteren Daten vor ( $n = 13$ ) oder diese waren unauffällig ( $n = 1$ ).

Somit kann gesagt werden, dass die Schädelsonographie, das aEEG und die Tatsache eines Katecholaminbedarfs Rückschlüsse auf die neurologische Situation des Kindes geben. Diese Untersuchungen sollten daher unbedingt weiterhin bei jeder Untersuchung inkludiert werden. Das Thoraxröntgen nimmt hier keinen neurologisch relevanten Stellenwert ein und wurde auch bei diesen Kindern nur bei respiratorischen Indikationen durchgeführt.

Der neurologische Status am ersten Lebenstag erscheint in unserem Kollektiv nur bedingt ausschlaggebend für den weiteren Verlauf. Man sollte deshalb keine voreiligen Prognosen erstellen, sondern immer den Erfolg der Hypothermiebehandlung abwarten.

Sollte bei Entlassung (oftmals nach mehreren Wochen postpartal) ein pathologischer neurologischer Status vorliegen, kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine bleibende

Symptomatik auftreten. Dem versucht man schließlich individuell mit frühzeitiger Physiotherapie entgegen zu wirken und dadurch eine Verbesserung zu erzielen. Sollte nach einem Jahr noch immer ein pathologischer Befund bestehen, sollte auf jeden Fall eine intensivierte Therapie mit ergänzenden Behandlungsmöglichkeiten wie Physiotherapie oder Ergotherapie erfolgen.

		Milde peripartale Asphyxie		Schwere peripartale Asphyxie	
		n	%	n	%
Insgesamt		14	100	6	100
Geschlecht	M	10	71	4	67
	W	4	29	2	33
Geburtsmodus	spontan	7	50	4	67
	Sectio	6	43	2	33
	Vaginale Op	1	7	0	0
Hypothermie	Ja	0	0	4	67
	Nein	14	100	2	33
HIE	Keine	11	79	0	0
	1	3	21	0	0
	2	0	0	1	17
	3	0	0	5	83
Katecholaminbedarf	Ja	0	0	5	83
	Nein	14	100	1	17
Schädel-sonographie	Unauffällig	14	100	1	17
	Auffällig	0	0	5	83
aEEG	Unauffällig	10	71	0	0
	Auffällig	0	0	6	100
	Nicht durchgeführt	4	29	0	0
Thorax-Röntgen	Unauffällig	3	21	2	33
	Auffällig	0	0	3	50
	Nicht durchgeführt	11	79	1	17
Neurol. Status 1. Lebenstag	Unauffällig	12	86	0	0
	Auffällig	2	14	6	100
Neurol. Status bei Entlassung	Unauffällig	14	100	4	66
	Auffällig	0	0	1	17
	Verstorben	0	0	1	17
Neurol. Status nach 1 Jahr	Unauffällig	1	7	4	66
	Auffällig	0	0	1	17
	Keine Daten	13	93	1	17

Tabelle 5: MPA vs. SPA: Allgemeine Daten, Darstellung der absoluten (n) und prozentualen (%) Häufigkeiten.

### 3.3 Geschlecht und peripartale Asphyxie

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen Geschlecht und dem Outcome der peripartalen Asphyxie zu erkennen, wurde eine Odds Ratio berechnet.

Die Odds Ratio für die männlichen Kinder beträgt  $OR = 1,25$ . In dieser Analyse waren insgesamt 14 männliche Neugeborene, wobei davon 4 Kinder eine schwere peripartale Asphyxie erlitten.

Im Gegensatz dazu ist die OR der weiblichen Gruppe geringer ( $OR = 0,8$ ). Von insgesamt sechs weiblichen Kindern hatten zwei Neugeborene eine schwere peripartale Asphyxie.

Dies lässt möglicherweise darauf schließen, dass männliche Neugeborene ein erhöhtes Risiko für eine schwere peripartale Asphyxie haben und weibliche Kinder prinzipiell weniger häufig von einer perinatalen Asphyxie betroffen sind.

Geschlecht	Peripartale Asphyxie		Summe
	Mild	Schwer	
Männlich	10	4	14
Weiblich	4	2	6
Summe	14	6	20
<b>Odds Ratio</b>	<b>1,25</b>		

Tabelle 6: Männliche OR.

Geschlecht	Peripartale Asphyxie		Summe
	Mild	Schwer	
Weiblich	4	2	6
Männlich	10	4	14
Summe	14	6	20
<b>Odds Ratio</b>	<b>0,8</b>		

Tabelle 7: Weibliche OR.

### **3.4 Ergebnisse der laborchemischen Datenanalyse**

Neben allgemeinen Angaben, die eventuelle Risikofaktoren aufgezeigt haben, wurden auch verschiedene Laborwerte zur Analyse herangezogen. Berechnet wurden jeweils Median, Mittelwert, Minimum und Maximum von folgenden Laborwerten:

- NSE (= neuronspezifische Enolase) ( $\mu\text{g/l}$ )
- LDH (= Laktatdehydrogenase) (U/l)
- Laktat (mmol/l)
- NA-pH (= pH aus Nabelschnurgefäß)
- pH-Kontrolle (venös, arteriell oder kapillar, ein paar Stunden nach Geburt)
- pH Differenz (Differenz zwischen pH-Kontrolle und NA-pH, Maß für pH-Erholung)

#### **3.4.1 Outcome bei milder und schwerer peripartaler Asphyxie**

Die Werte für LDH waren nicht zu interpretieren, da für eine aussagekräftige Analyse eine zu geringe Anzahl an Werten vorlag. Nur bei zwei Kindern mit milder Asphyxie wurde eine LDH-Bestimmung durchgeführt, welche in weiterer Folge auch keine klinische Relevanz besaßen.

Das Laktat lässt keine eindeutige Aussage treffen und war bei beiden Gruppen sehr ähnlich. Der Median beträgt bei MPA 6,2 mmol/l und bei SPA 6,5 mmol/l. Dieser Laborwert war in allen Fällen vorhanden, weshalb eine gute Interpretation möglich war.

Bei den Werten der neuronspezifischen Enolase (NSE) fehlten insgesamt vier Angaben, weshalb trotz allem eine Auswertung möglich war. Die NSE-Werte bei milder Asphyxie waren deutlich geringer als bei schwerer Asphyxie, was darauf schließen lässt, dass eine größere Hirnschädigung bei der schweren Asphyxie vorlag und dieser Parameter eine gute klinische Aussage über die Beeinträchtigung des jeweiligen Neugeborenen zulässt. Der Mittelwert bei der milden Asphyxie lag bei 28,36  $\mu\text{g/l}$  und bei der schweren Asphyxie bei 79,54  $\mu\text{g/l}$ . Damit sieht man einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen.

Der NA-pH lag bei beiden Gruppen sehr nah beieinander. Die MPA-Gruppe hatte einen mittleren Nabelschnur-pH von 6,99 und die SPA-Gruppe einen Wert von 6,96. Das heißt, dass man alleine von dem NA-pH keine Aussage über die Schwere der peripartalen Asphyxie machen kann. Deshalb gehört zu den routinemäßigen Maßnahmen

die Kontrolle des pH-Wertes ungefähr alle 1 bis 2 Stunden um die Erholung von der Azidose zu beurteilen. Bei der Kontrolle ergab sich ein mittlerer pH von 7,29 bei der milden Asphyxie und ein pH von 7,07 bei der schweren Asphyxie.

Die Differenz dieser Mittelwerte betrug bei der MPA-Gruppe 0,29 und bei SPA-Gruppe 0,12. Somit erholten sich die Kinder mit milder Asphyxie mehr als doppelt so schnell von ihrer Azidose als die Neugeborenen mit einer schweren Asphyxie.

	Milde peripartale Asphyxie (n=14)				Schwere peripartale Asphyxie (n=6)			
	Median	Mittelwert	Min	Max	Median	Mittelwert	Min	Max
<b>NSE (µg/l)</b>	21,8	28,36	11,3	51,9	60,5	79,54	31,3	150,2
<b>LDH (U/l)</b>	4288	2144	560	3728	691,5	1112	245	3058
<b>Laktat (mmol/l)</b>	6,2	6,63	3,0	12,8	6,5	8,58	3,1	18,5
<b>NA-pH</b>	6,98	6,99	6,88	7,17	6,96	6,96	6,79	7,14
<b>pH-Ko</b>	7,31	7,29	7,07	7,47	7,11	7,07	6,8	7,27
<b>Differenz pH</b>	0,32	0,29	0,19	0,30	0,15	0,12	0,01	0,13

Tabelle 8: Outcome peripartale Asphyxie.

### 3.4.2 Outcome MIT und OHNE Hypothermiebehandlung

In weiterer Folge wurden die Kinder mit einer schweren peripartalen Asphyxie in zwei Gruppen unterteilt. Einmal jene, die eine Hypothermiebehandlung bekamen und diejenigen ohne Kühlungstherapie.

Auch bei diesem Vergleich zeichnet sich eine klare Aussage in Bezug auf die Erholung der Azidose ab. Die mittlere Differenz des pH-Wertes bei jenen Kindern mit Hypothermie betrug 0,24 und ergibt sich aus den Mittelwerten von NA-pH = 6,92 und der pH-Kontrolle = 7,19. Dahingegen verzeichneten die Kinder ohne Hypothermie ein Absinken des pH-Wertes und kamen so auf eine mittlere Differenz von -0,13, wobei die Mittelwerte für NA-pH 7,02 und für die pH-Kontrolle 6,90 betragen.

Diese Ergebnisse führen zu folgender Schlussfolgerung: Die Kinder, die mittels Hypothermie behandelt wurden, regenerierten sich schneller von der Asphyxie als jene ohne Hypothermietherapie.

Als weitere Parameter wurden LDH, NSE und das Laktat analysiert. Für die Laktatwerte waren die Angaben vollständig, allerdings fehlten die Werte für NSE und LDH bei einem Kind, weshalb bei dieser geringen Teilnehmerzahl keine Aussage gemacht werden kann.

Die Werte von Laktat waren bei der Gruppe mit Hypothermie eindeutig geringer (Mittelwert = 6,20 mmol/l) als in der Kontrollgruppe (Mittelwert = 13,35 mmol/l). Somit zeigte dieser Parameter im Gegensatz zur vorherigen Gruppierung der peripartalen Asphyxie sehr wohl einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen und ist ebenfalls Ausdruck der pH-Differenz zwischen den Gruppen.

Eine weitere Tabelle soll den neurologischen Verlauf der Kinder aufzeigen und einen Vergleich zwischen den zwei Gruppen ermöglichen. Von den zwei Kindern, die keine

	MIT Hypothermie (n=4)				OHNE Hypothermie (n=2)			
	Median	Mittelwert	Min	Max	Median	Mittelwert	Min	Max
<b>NA-pH</b>	6,96	6,92	6,79	6,99	7,02	7,02	6,90	7,14
<b>pH-Ko</b>	7,23	7,16	6,92	7,27	6,90	6,90	6,80	6,99
<b>pH Differenz</b>	0,28	0,24	0,13	0,28	-0,13	-0,13	-0,10	-0,15
<b>NSE (µg/l)</b>	86,15	91,60	43,90	150,20	31,30	31,30	31,30	31,30
<b>LDH (U/l)</b>	691,5	1171,50	3058	245	874	874	874	874
<b>Laktat (mmol/l)</b>	4,70	6,20	3,10	12,30	13,35	13,35	8,20	18,50

Tabelle 9: Vergleich MIT und OHNE Hypothermie.

Hypothermie erhielten, verstarb ein Kind nach ein paar Tagen an einem Multiorganversagen, das andere Kind blieb ohne neurologische Auffälligkeiten.

In der anderen Gruppe mit Hypothermie gab es vier Neugeborenen, wovon eines auch nach einem Jahr neurologisch auffällig blieb. Alle anderen waren am Tag der Entlassung und auch bei weiteren Kontrollen internistisch und neurologisch unauffällig.

Eine vollständige Beurteilung dieser Ergebnisse findet sich im nächsten Kapitel mit einer Fallpräsentation aller Kinder mit schwerer Asphyxie.

	<b>MIT Hypothermie (n=4)</b>	<b>OHNE Hypothermie (n=2)</b>
<b>Auff. neurol. Status 1.Lt</b>	4	2
<b>Auff. neurol. Status bei Entlassung</b>	1	0
<b>Auff. neurol. Status 1a</b>	1	0
<b>verstorben</b>	0	1

Tabelle 10: Neurologisches Outcome MIT und OHNE Hypothermie.

## **4 Präsentation von ausgewählten Fallbeschreibungen**

### **4.1 Einleitung**

Diese Fallbeschreibungen beschäftigen sich mit der Analyse der Neugeborenen mit schwerer peripartaler Asphyxie. Es sollen mögliche Risikofaktoren aufgezeigt und der stationäre Verlauf der Kinder beschrieben werden. Diese Zusammenfassung stammt aus den Datenblättern der Kinder, welche zu Beginn dieser Studie angefertigt wurden. Des Weiteren wird im Detail auf die Hypothermiebehandlung eingegangen und diese in Bezug zu deren Benefit besprochen. Der stationäre Verlauf bezieht sich vorwiegend auf die ersten ein bis fünf Lebenstage und den Tag der Entlassung. Darüberhinaus wird der Verlauf im ersten Lebensjahr anhand der vorliegenden Arztbriefe ermittelt.

Die Fälle sind chronologisch aufgearbeitet, was bedeutet, dass jene Kinder ohne Hypothermie zuerst präsentiert werden. Außerdem werden sie anonymisiert dargestellt und nur mit ihrer Fallnummer bezeichnet.

### **4.2 Fall 1**

Der erste Fall handelt von einem männlichen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 2500 g, das in der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurde. Die Geburt erfolgte per Sectio, da es unter der Geburt zu einem pathologischen CTG aufgrund einer Nabelschnurumschlingung kam. Der Apgar war 0/0/Intubation, der Nabelschnur-pH lag bei 6,9 und es erfolgte eine Reanimation mit Bebeutel, Intubation, Herzmassage und einer Gabe von Adrenalin und Volumen.

Da zu diesem Zeitpunkt die Hypothermie am LKH Leoben noch nicht eingeführt war, erfolgte eine Therapie mit Katecholaminen, Fentanyl, Biseko, Antithrombin III human und Standacillin, da das Neugeborene unter anderem ein erhöhtes CRP und pathologische Gerinnungswerte aufwies.

Das Schädelsono zeigte echoreiches Hirngewebe mit engen Ventrikeln. Das Thoraxröntgen war am ersten Lebenstag noch auffällig, konnte am Folgetag aber als o.B. befundet werden. Das aEEG war eingeschränkt mit diskontinuierlichem Muster und am letzten Tag mit burst-suppression Muster.

Der klinische Verlauf des Kindes war dementsprechend dramatisch. Am ersten Lebenstag zeigte das Kind keine bis wenig Reaktion, war zyanotisch und hatte einen sehr niedrigen Blutdruck. Die Laborwerte am ersten Lebenstag waren dementsprechend sehr auffällig. Der pH-Wert fiel von den anfänglichen 6,90 aus dem Nabelschnurblut auf 6,80 arteriell innerhalb der ersten Lebensstunden, das Laktat erreichte einen Wert von 18,50 mmol/l und war damit erhöht, der BE betrug -21,40 mmol/l, der pCO<sub>2</sub> betrug 94,9 mmHg, der pO<sub>2</sub> blieb mit 31,4 mmHg im Normbereich.

Die Situation verbesserte sich auch am zweiten Lebenstag nicht. Das Neugeborene blieb stark berührungsempfindlich, zeigte kaum Reaktionen, hatte keinen Harnabgang und wurde zunehmend ödematöser. Dazu passten die Leber- und Nierenwerte sowie die Gerinnung, die ebenfalls pathologisch entgleist waren. Am dritten Lebenstag schlussendlich fiel die O<sub>2</sub>-Sättigung stetig ab, es kam zu einer Seufzeratmung und der Blutdruck fiel ebenfalls weiter ab. In der Nacht verstarb das Neugeborene schließlich an einem Multiorganversagen aufgrund der schweren peripartalen Asphyxie.

In wie weit das Versterben des Kindes mit einer Hypothermie hätte verhindert werden können, kann man im Nachhinein natürlich nicht feststellen. Allerdings wäre es auf Grund dieses doch sehr rapiden Verlaufs und der schweren hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie auch bei einer Hypothermie wahrscheinlich zu einem dauerhaften neurologische Schaden gekommen.

### **4.3 Fall 2**

Hier geht es um ein weibliches Neugeborenes, welches mit 3890 g in der 41. Schwangerschaftswoche spontan geboren wurde. Ein paar Tage vor der Geburt des Mädchens erkrankte die Mutter an einem fieberhaften Infekt mit erhöhten Entzündungswerten. Dieser Infekt muss zu einer Stressreaktion des Feten und dadurch zu einem vorzeitigen Mekoniumabgang in utero geführt haben. Es kam zu einem missfärbigen Fruchtwasser und die Geburt erfolgte unter Narkose. Der Apgarscore lag unter 7 und es erfolgte rasch eine Intubation des Neugeborenen. Der Nabelschnur-pH war mit 7,14 nicht beträchtlich erniedrigt, allerdings wurde aus venösem Blut ein pH von 6,74 gemessen.

Das Kind war den Umständen entsprechend in einem sehr schlechten Zustand, wurde reanimiert, intubiert und sediert und es erfolgten i.v. Gaben von Dormicum, Adrenalin, Bicarbonat und einer Ringerlaktat-Glucoseinfusion. Da Verdacht auf eine Sepsis bestand, wurden Refobacin und Baypen intravenös und auf Grund einer schlechten Sauerstoffsättigung Curosurf endotracheal verabreicht.

Nach Stabilisierung des Zustandes des Kindes wurde es auf die Neugeborenenintensivstation transferiert und eine NO-Beatmung aufgrund der schlechten Sauerstoffsättigung begonnen. Nach drei Wochen konnte das Kind von der Beatmung wieder entwöhnt werden.

Die Schädelsonographie zeigte anfangs eine verwaschene Hirnstruktur und einen verminderten Resistance Index (RI=0,4). In weiterer Folge bildete sich das Hirnödem zurück und die Durchblutung normalisierte sich. Allerdings kam es zur Ausprägung einer Hirnatrophie frontal, temporal und parietal und zu einer Ausweitung der äußeren Liquorräume, wobei die Ventrikelsysteme kaum erweitert waren.

Das Thoraxröntgen zeigte ebenfalls pathologische Befunde: eine Eintrübung der rechten und linken Lunge entsprechend einem IRDS Grad 3, das Herz war rechtsseitig vergrößert und es zeigten sich beidseitig Randwinkelergüsse. Im Verlauf entwickelte sich eine retikuläre Strukturvermehrung und eine bronchopulmonale Dysplasie.

Das EEG war zunächst annähernd isoelektrisch und zuletzt niedrigamplitudig ohne erhöhte zerebrale Erregbarkeit. Das aEEG war anfangs eingeschränkt, normalisierte sich im Verlauf allerdings wieder.

Somit wurde die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie als Grad 3 eingestuft, wovon sich das Kind nur sehr langsam erholte.

Am ersten Lebenstag kam es unter der NO-Beatmung nur sehr langsam zu einer Besserung mit Sättigungsanstieg. Die Harnausscheidung war an allen Tagen gut. Die Haut war ödematös und blass und bei Manipulation wurde das Mädchen sehr instabil und die Sauerstoffsättigung fiel ab.

Der Blut pH stieg von venös gemessenen 6,74 auf 6,99 in den ersten Lebensstunden. Die Leber- und Nierenparameter stiegen bis zum zweiten Lebenstag erheblich an, die LDH erreichte Werte bis 3317 U/l und das CRP war ebenfalls auf 91,1 mg/l gestiegen.

Ab dem zehnten Tag wurde der Allgemeinzustand immer stabiler, die Ödeme verschwanden nur langsam. Allerdings kam es erst ab dem 20. Lebenstag zu einer

deutlichen Besserung, die Haut wurde rosiger und die Beatmung konnte reduziert werden. Die Entlassung erfolgte nach zwei Monaten stationären Aufenthalts mit unauffälligem neurologischem Status und nicht erhöhtem Muskeltonus.

Diagnosen am Arztbrief bei Entlassungen waren „schwere peripartale Asphyxie“ und „Mikrocephalie“.

Nach einem Jahr konnte das Mädchen eine psychomotorische und altersentsprechende Normalentwicklung verzeichnen, obwohl die anfängliche Mikrocephalie weiter bestehen blieb. In diesem Fall hätte eine Hypothermie wahrscheinlich eine schnellere Genesung bringen können, auch wenn das Outcome gleichgeblieben wäre.

#### **4.4 Fall 3**

Der dritte Fall handelt von einem männlichen Kind, das mit 3600 g in der 39.SSW durch eine Notsectio entbunden werden musste. Grund für den geburtshilflichen Notfall waren eine zweimalige Bradycardie im CTG, obwohl die gesamte Schwangerschaft unkompliziert verlaufen war. Nach der Geburt war das Neugeborene leblos, weiß, schlaff und ohne Spontanatmung, weshalb eine Maskenbeatmung mit Perivent und eine Herzdruckmassage erfolgten. Etwas später wurde eine nasotracheale Intubation mit intratrachealer Suprareninapplikation durchgeführt. Weiters wurden Flüssigkeit, Natriumbicarbonat und L-Adrenalin intravenös verabreicht und schon am Reanimationstisch wurde mit einer Kühlung begonnen. Nach 20 Minuten war die Reanimation schlussendlich erfolgreich.

Der Apgarscore war 0/0/Intubation und der Nabelschnur-pH betrug anfangs 7,39, nach 25 Minuten aus der kapillaren Blutprobe nur mehr 6,99.

Auf der Intensivstation erfolgte schließlich die Fortsetzung der Hypothermie mittels Kühlmatte unter Sedierung, Relaxierung, Dauerschmerzinfusion und voller Beatmung. Die Kühltherapie wurde 72 Stunden bei einer mittleren Temperatur von 34°C durchgeführt. Das Neugeborene benötigte in dieser Zeit keine weiteren Katecholamine.

Die Schädelsonographie war bis auf weiteres unauffällig und zeigte keine Zeichen eines Hirnödems. Nebenbefund war eine rechtsseitige Schädelfraktur temporal mit einem Subduralhämatom rechts parietal.

Ein durchgeführtes Thoraxröntgen war unauffällig.

Einen auffälligen Befund ergab das aEEG am dritten Lebenstag mit Auftreten von Krampfpotentialen bis zum Status epilepticus. Das EEG zeigte eine schwer abnorme Ableitung mit regionalen Hirnfunktionsstörungen vorwiegend fronto-zentral, welche im Verlauf circa ab dem achten Lebenstag weniger wurden, bis schließlich keine Pathologien mehr darstellbar waren.

Es erfolgte die retrospektive Graduierung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie in eine schwere HIE Stufe 3.

Am ersten Lebenstag blieb der Zustand des Knaben stabil und unverändert. Der pH-Wert fiel allerdings von 6,99 auf 6,92 in den ersten Lebensstunden ab. Am Folgetag erreichte das Neugeborene normale Vitalparameter und hatte ausreichend Harn und Mekonium.

Die Leber- und Nierenparameter blieben unauffällig, genauso wie Blutbild und CRP. Der anfangs niedrige pH mit einem BE von  $-15,1$  mmol/l und einem pCO<sub>2</sub> von 87,7 mmHg normalisierte sich rasch nach einem Tag.

Ab dem vierten Lebenstag konnte die Beatmung reduziert werden und mit einer langsamen Aufwärmphase begonnen werden, welche in weiterer Folge gut überstanden wurde. Daraufhin gab es keine größeren Probleme mehr und der Knabe konnte nach drei Wochen voll gestillt und in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Diagnosen lauteten schlussendlich „schwere peripartale Asphyxie“, „Schädelfraktur rechts temporal“ und „eitrige Konjunktivitis beidseits“. Auch wenn das Kind kein Multiorganversagen aufwies (die Leber- und Nierenfunktionsparameter waren immer im Normalbereich), wurde die schwere Asphyxie aufgrund des pH-Wertes nach 25 Minuten, des 5 Minuten Apgars von 0 und den neurologischen Auffälligkeiten gestellt.

Eine neurologische Verlaufskontrolle nach einem Jahr zeigte eine psychomotorische Normalentwicklung.

Trotz einer sehr langen Reanimation und des langen Sauerstoffmangels konnte möglicherweise durch die Hypothermie ein gutes neurologisches Outcome erzielt werden.

#### **4.5 Fall 4**

Das Mädchen, das in dieser Fallpräsentation vorgestellt wird, kam mit einem Gewicht von 4200 g spontan in der 40. Schwangerschaftswoche zur Welt. Der Geburtsvorgang zeigte

eine protrahierte Austreibungsphase und führte zu einem Apgar-Score von 0/Intubation. Es erfolgte eine sofortige Reanimation mit Herzmassage, Intubation, Beatmung und Gabe von Bicarbonat, da der Nabelschnur-pH 6,98 betrug. Erst nach neun Minuten kam es zur erstmaligen Herzaktion.

Nach dem Transport auf die Neugeborenenintensivstation wurde sofort mit einer Hypothermiebehandlung unter Sedierung, Relaxierung und Schmerztherapie begonnen. Eine Katecholamingabe war nicht notwendig.

Ein initiales Schädelsono erbrachte einen unauffälligen Befund mit normalem Flussprofil. Das Thoraxröntgen wies einen Pneumothorax rechts auf, welcher im weiteren Verlauf rückläufig war.

Das aEEG zeigte anfangs ein diskontinuierliches Muster, konnte allerdings am fünften Lebenstag wieder als unauffällig eingestuft werden. Ein zusätzliches EEG war zu Beginn ebenfalls kontinuierlich niedrigamplitudig.

Somit konnte anhand der klinischen Präsentation eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie des Grades 2 festgestellt werden.

Der erste Lebenstag zeigte ein gut sediertes und relaxiertes Mädchen mit ausreichend Mekoniumabgang, seitengleichen Atemgeräuschen und einem weichen Bauch. Der Blut-pH erholte sich rasch und stieg in den ersten Lebensstunden von 6,98 auf 7,22. Die LDH betrug 660 U/l und die NSE 60,5 ng/l und waren damit beide über ihren Grenzwerten. Des Weiteren waren auch die Gerinnungswerte PZ, aPTT und AT III pathologisch.

Am zweiten Lebenstag war der Allgemeinzustand noch immer stabil, der Pneumothorax war nicht mehr zunehmend, allerdings war eine stärkere Kühlung notwendig um die optimale Temperatur von circa 34°C zu halten.

Ab dem dritten Lebenstag konnte die Hypothermiebehandlung langsam beendet werden und auch die Sedierung und Relaxierung wurden reduziert.

Schon am fünften Tag konnte das Neugeborene extubiert werden, es begann langsam zu trinken und zeigte weder neurologische Auffälligkeiten noch Krampfanfälle.

Nach 17 Tagen stationärer Behandlung konnte das Kind neurologisch und internistisch unauffällig entlassen werden.

Die Kontrolle nach einem Jahr zeigte eine psychomotorische normale Entwicklung.

So konnten eventuelle neurologische Schäden möglicherweise durch die frühzeitig durchgeführte Kühlung verhindert werden.

#### **4.6 Fall 5**

Der fünfte Fall handelt von einem Knaben mit 3690 g Geburtsgewicht, der in der 39. Schwangerschaftswoche spontan geboren wurde. Der Geburtsverlauf gestaltete sich durch einen Geburtsstillstand am Beckenboden problematisch und es kam zu einer zweimaligen straffen Nabelschnurumschlingung um den Hals. Der Apgar war 1/6/8 und der Nabelschnur-pH betrug 6,79. Als bekannte Erkrankung der Mutter wurde ein Diabetes mellitus Typ I angegeben.

Nach der Geburt kam es zu einer Herzdruckmassage und einer Bebeutelung mit Perivent und das Neugeborene wurde anschließend auf die Neugeborenenintensivstation transferiert. Die Kühlung des Neugeborenen erfolgte innerhalb der ersten sechs Stunden postpartal mit Sedierung, Relaxierung und Schmerztherapie. Des Weiteren bestand kein Katecholaminbedarf.

Ein erstes Schädelsono zeigte initial Hinweis auf ein Hirnödem mit einem reduzierten RI von 0,56. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Normalisierung der sonographischen Befunde. Das EEG zeigte ein diskontinuierliches Muster, diffuse Hirnfunktionsstörungen aber keine Anzeichen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit und auch keine Anfallsmuster.

Aus den gegebenen Befunden und der klinischen Situation ergab sich eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie Grad 3.

Ein durchgeführtes Thoraxröntgen zeigte zu Beginn eine Oberlappendystelektase links, welche sich mit der Zeit wieder zurückbildete.

Der stationäre Verlauf des Knaben war weitgehend komplikationslos. Am ersten Tag wurde das Neugeborene bei Manipulation noch unruhig und zittrig, die Daumen waren eingeschlagen. Der pH erholte sich rasch auf 7,24 und die Leber- und Nierenfunktionsparameter waren nicht erhöht. Bereits am ersten Tag war die LDH auf 3058 U/l angestiegen und benötigte mehrere Tage zur Normalisierung. Die NSE war ebenfalls erhöht und betrug 150,2 µg/l, die Creatinkinase war mit einem Wert von 10440 U/l massiv erhöht.

Am zweiten Lebenstag wurde die Hautfarbe immer rosiger. Das Neugeborene hatte einen stabilen Allgemeinzustand und war gut sediert und relaxiert.

Nach 72 Stunden begannen die Aufwärmphase und die Beendigung der Relaxation und Sedierung. Das männliche Neugeborene begann langsam mitzuatmen und hatte ausreichend Harn und Stuhl.

Der Allgemeinzustand blieb stabil und das Kind wurde nach der Hypothermie immer wacher. Deshalb konnte der Knabe schon am 18. Lebenstag mit einem neurologisch und internistisch unauffälligen Status entlassen werden.

Die anschließenden Kontrollen und die Kontrolle nach einem Jahr ergaben eine normale psychomotorische Entwicklung.

#### **4.7 Fall 6**

Die letzte Fallpräsentation handelt von einem männlichen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 4050 g in der 39. Schwangerschaftswoche. Während der Geburt waren im CTG einzelne DIPs zusehen und es kam zu missfärbigen Fruchtwasser. Der Apgar nach der Spontangeburt war 2/3/5, der erste pH betrug 6,93 und der zweite pH, 20 Minuten postpartal, zeigte 6,71. Das Kind kam leblos und ohne Spontanatmung zur Welt und wurde deshalb reanimiert und intubiert.

Nach Stabilisierung des Zustandes präsentierte sich das Kind nun blass, mit reduziertem Muskeltonus, Lidzuckungen und schmatzenden Mundbewegungen. Nach dem Transfer auf die Intensivstation wurde sofort eine Hypothermiebehandlung unter Sedierung, Relaxierung und Schmerztherapie eingeleitet. Es bestand für fünf Tage ein Katecholaminbedarf und eine antibiotische Behandlung mit Cefuroxim und Refobacin wurde durchgeführt.

Im ersten Schädelsono waren die Seitenventrikel schlitzförmig verengt, die Hirnstruktur war vor allem im Bereich der Stammganglien verwaschen und der RI betrug 0,7.

Ein Thoraxröntgen war während des gesamten stationären Aufenthaltes nicht indiziert.

Das EEG zeigte eine niedrigamplitudige Aktivität sowie eine ausgeprägte unspezifische Hirnfunktionsstörung aber keine Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregungsbereitschaft.

Die Einstufung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie erfolgte als Grad 3.

Am ersten Lebenstag war das Neugeborene gut sediert und relaxiert, zeigte allerdings schmatzende Mundbewegungen und einen reduzierten Muskeltonus. Die Laborwerte zeigten nur wenig auffällige Parameter, wie ein erhöhte NSE mit 111,80 ( $\mu\text{g/l}$ ). Der Blut-pH erholte sich rasch von 6,93 auf 7,27 und auch BE, pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter waren im Normbereich. Das Laktat mit 4,8 mmol/l und die LDH mit 245 U/l waren ebenfalls unauffällig.

An den folgenden Tagen schlief der Knabe sehr viel, trank nicht und entwickelte generalisierte Ödeme. Am vierten Lebenstag wurde die Hypothermietherapie beendet, wobei die Schmerztherapie, die Sedierung und Relaxierung erst nach zwei weiteren Tagen langsam reduziert wurden.

Ab dem fünften Tag begann das Neugeborene mitzuatmen, der Blutdruck stabilisierte sich und es kam ausreichend Harn. Die schmatzenden Mundbewegungen und die generalisierten Ödeme blieben unverändert. Das Kind zeigte Zeichen einer linksseitigen Erb'schen Parese, die sich aber im Verlauf etwas besserte. Der Knabe bekam schon während des Klinikaufenthaltes Physio- und Logotherapie.

Nach drei Wochen konnte das Neugeborene nach Hause entlassen werden. Es zeigte deutliche neurologische Auffälligkeiten mit einem massiv erhöhten Muskeltonus, rechtskonvexer Rumpfhaltung, eingeschlagenen Daumen, schmatzenden Mundbewegungen und einer spastischen Tetraparese.

Die Symptomatik besserte sich auch nach einigen Monaten nicht, auch wenn es zu einem perzentilenparallelen Wachstum und einer Besserung der Wahrnehmung kam. Es wurde eine Physiotherapie einmal pro Woche begonnen. Nach einem Jahr blieb die Diagnose spastisch-dystone Tetraparese unverändert, obwohl die Spastizität an den Extremitäten etwas abgenommen hatte. Die Physiotherapie wird weiterhin einmal pro Woche durchgeführt.

## **4.8 Zusammenfassung**

Von den sechs präsentierten Fällen erhielten vier Kinder eine Hypothermiebehandlung, wovon mit größter Wahrscheinlichkeit mindestens zwei der Neugeborenen möglicherweise davon profitiert haben, indem ihre Genesung schneller voranging und sie neurologisch unauffällig blieben. Im Fall 5 und 6 ist ein Profit der Hypothermie fraglich.

Der Knabe von Fall 5 zeigte nämlich einen sehr ruhigen Verlauf und dürfte auch ohne Kühlungstherapie eine normale psychomotorische Entwicklung gehabt haben.

Das Kind in Fall 6 hingegen erlitt trotz einer raschen Hypothermiebehandlung eine dystone Tetraparese. Allerdings zeigt in diesem Fall das kontinuierliche Fortführen einer Physiotherapie eine gewisse Besserung der Symptomatik.

Betrachtet man nun die Laborwerte der einzelnen Fälle, konnten beim verstorbenen Kind (Fall 1) die auffälligsten Parameter festgestellt werden. Nämlich ein pH-Wert, der von 6,90 auf 6,80 fiel, das höchste Laktat mit 18,50 mmol/l, ein BE von -21,40 mmol/l, der pCO<sub>2</sub> betrug 94,9 mmHg, der pO<sub>2</sub> 31,4 mmHg, Leber- und Nierenwerte sowie Gerinnung waren ebenfalls pathologisch.

Ähnliche Entgleisungen der Laborwerte würde man sich nun auch von Fall 6 erwarten, jenem Kind, welches trotz Hypothermie eine bleibende spastische Tetraparese entwickelt hat. Tatsächlich blieben die Laborwerte weitestgehend normal bis minimal abweichend.

Alle anderen Neugeborenen (Fälle 2-5) zeigten vorwiegend unauffällige oder leicht pathologische Laborparameter.

Fall 2 wies vor allem auffällige Leber- und Nierenparameter auf mit stark erhöhter AST und ALT sowie einer LDH von 874 U/l am ersten und 3317 mmol/l am zweiten Lebenstag.

Fall 3 hingegen hatte unauffällige Leber- und Nierenwerte aber einen sinkenden Blut-pH von 6,99 auf 6,92 mit dementsprechendem niedrigen BE von -15,1 mmol/l und einem pCO<sub>2</sub> von 87,7 mmHg.

Der pH-Wert von Fall 4 erholte sich gut und stieg in den ersten Lebensstunden auf 7,22 an. Die LDH war mit 660 U/l erhöht und so auch die NSE mit 60,5 µg/l. Die Gerinnung und die Nierenfunktionsparameter waren minimal entgleist.

Zum Schluss Fall 5, welcher die höchsten LDH-Werte am ersten Lebenstag mit 3058 U/l aufwies. Die Leberfunktionsparameter waren minimal erhöht, dahingegen war die NSE mit 150,20 µg/l deutlich pathologisch und weiters der höchste Wert aller 20 Kinder in dieser Studie. Die Leukozyten waren mit 32,54 G/l erhöht und die Thrombozyten mit 118 G/l erniedrigt. Auffällig waren ebenfalls eine erhöhte Creatinkinase mit 10440 U/l, eine CK-MB mit 944 U/l und pathologische Gerinnungswerte.

Trotz dieser Laborwerte sind diese Neugeborenen bei bester Gesundheit und hatten keine signifikanten Spätfolgen.

Die Ursache jeder einzelnen peripartalen Asphyxie war sehr unterschiedlich. Nur zweimal kam es auf Grund einer straffen Nabelschnurumschlingung um den Hals zu einer Asphyxie. Andere Gründe waren ein mütterlicher fieberhafter Infekt vor der Geburt, Bradycardien im CTG trotz normaler Schwangerschaft, eine protrahierte Austreibungsphase bei Spontangeburt und einzelne DIPs im CTG mit gleichzeitig idiopathischem missfärbigen Fruchtwasser. Somit sieht man, dass sich die Ursachen mannigfaltig gestalten können und meistens unerwartet während einer Geburt entstehen. Mütterliche Risikofaktoren konnten angesichts der teilweise unvollständigen Datenlage nicht extrahiert werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass keines der vier Kinder, welche eine Hypothermiebehandlung erhalten haben, einen Schaden von der Kühlung per se davongetragen haben und einzelne im besten Fall davon profitiert haben, denn anscheinend konnten durch eine Hypothermie die Auswirkungen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie gering gehalten werden.

## **5 Diskussion**

Ziel dieser single-center Analyse war es, die Ursachen, Schweregrade und Therapieoptionen der peripartalen Asphyxie zu untersuchen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Hypothermietherapie, das neurologische Outcome und mögliche Risiko- und Prognosefaktoren gelegt.

### **5.1 Ätiologie**

Der ätiologische Hintergrund der auftretenden Asphyxien konnte im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht eruiert werden, da die Ursache einer Asphyxie viele Gesichter haben kann. Bei den Kindern mit schwerer peripartaler Asphyxie waren die Gründe sehr mannigfaltig ausgeprägt und ließen wenig Platz für weitere Interpretationen.

### **5.2 Schweregrad**

Die Schweregrade einer peripartalen Asphyxie und deren Charakteristika wurden in dieser Diplomarbeit anhand mehrerer Faktoren ausgearbeitet.

#### **5.2.1 Allgemeine Angaben**

Zum einen wurden bei den hier analysierten Fällen Zusammenhänge bestimmter Angaben mit der peripartalen Asphyxie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass es keine Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad einer perinatalen Asphyxie und dem Geburtsgewicht, der Schwangerschaftswoche und dem Geburtsmodus gab.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit einer Studie von Wyatt et al. aus dem Jahre 2007, bestätigt sich die fehlende Assoziation zwischen Gestationsalter und Outcome. Allerdings wird in dieser Studie erstmals eine Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Outcome hergestellt, da leichtere Neugeborene eine bessere Prognose als schwerere Kinder haben sollen. (14)

Sehr wohl aber konnte in dieser Analyse ein Zusammenhang in Bezug auf den 5-Minuten Apgar hergestellt werden. Dieser lag nämlich im Vergleich in der Gruppe mit schwerer

peripartaler Asphyxie (Mittelwert = 3) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit milder peripartaler Asphyxie (Mittelwert = 7).

Allerdings zeigen andere Studien, beispielsweise von Levene et al. und Lupton et al., dass der 10 Minuten Apgarwert eine größere prädiktive Aussagekraft hat als jener bei 1 und 5 Minuten. Vor allem ein Apgar <3 geht oftmals mit einem ungünstigeren Outcome einher. Dieser Wert wurde in dieser Analyse allerdings nicht erhoben, da die Diagnose einer peripartalen Asphyxie unter anderem aufgrund des 5 Minuten Apgarwertes getroffen wird. Obwohl also für die Diagnose ein anderer Apgarwert entscheidend ist, sollte in der Klinik dem 10 Minuten Wert eine größere Bedeutung als prognostischer Faktor zugewiesen werden. (7,8)

Obwohl bei unseren Patienten kein primärer Zusammenhang zwischen dem Nabelschnur-pH und dem Schweregrad der peripartalen Asphyxie festgestellt werden konnte, wurde doch die Beobachtung der Wichtigkeit der Geschwindigkeit der pH-Erholung gemacht. Somit ist eine Korrelation zwischen einer langsamen pH-Erholung und einem schlechteren Outcome erkennbar.

### **5.2.2 Laborchemische Angaben**

Weiters sollten die Laborwerte, die in einer routinemäßigen Blutabnahme kontrolliert werden, auf deren Aussagekraft hin untersucht werden. Wie aus anderen Studien bekannt ist, sind LDH, NSE und Laktat diesbezüglich wichtige Laborparameter.

Vor allem das Laktat wurde von Gjerris et al im Jahre 2007 untersucht. Das Ergebnis dieser Studie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen den Werten von Laktat mit pH und BE. Damit kommen sie zur Schlussfolgerung, dass das Laktat eventuell ein direkterer und korrekterer Indikator für eine Asphyxie sein kann. Allerdings ist sein Potential als prognostischer Wert noch ungeklärt und bedarf weiterer Studien. In dieser Analyse konnte allerdings kein prognostisches Potential des Laktats festgestellt werden. Die Mediane waren bei milder und schwerer Asphyxie annähernd gleich (der Median betrug bei der MPA –Gruppe 6,2 mmol/l und bei der SPA-Gruppe 6,5 mmol/l) und konnten

damit keine Korrelation zwischen erhöhten Werten und einem schlechteren Outcome wiedergeben. (3)

Zur Auswertung der LDH-Werte waren zu wenig Daten vorhanden um eine Aussage treffen zu können. Die Angaben zur NSE unterschieden sich in den jeweiligen Gruppen und zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten NSE-Werten und einer schweren Asphyxie. Allerdings konnte man aus der Höhe der Werte nicht voraussagen, ob neurologische Defizite zurückbleiben würden, womit die neuronenspezifische Enolase eventuell keinen prädiktiven Stellenwert einnehmen kann.

Ein weiterer möglicher Laborwert, der mit einem ungünstigeren neurologischen Outcome assoziiert ist, ist der Blutglucosewert vorzugsweise aus der Nabelschnurarterie. Eine Studie von Nadeem et al. aus dem Jahre 2011 zeigt, dass bei 1/5 der untersuchten Neugeborenen ein entgleister Glucosewert vorlag. Von jenen hatten 51,3% eine Hypoglycämie und 48,7% eine Hyperglycämie. Der erhöhte Blutglucosewert zeigte keinen Einfluss auf das Outcome, sehr wohl aber die Hypoglycämie, sofern diese in den ersten 0 - 6 Stunden postpartal auftrat und war schließlich mit einem schlechteren neurologischen Outcome verknüpft. (10)

### **5.2.3 Geschlecht**

In dieser Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer schweren peripartalen Asphyxie festgestellt werden. Es wurde gezeigt, dass das männliche Geschlecht häufiger eine schwere Asphyxie erleidet als weibliche Neugeborene ( männliches OR = 1,25 , weibliches OR = 0,8) Ähnliche Ergebnisse zeigten die Studien von Ingermassin et al. und Van der Berg et al., die ebenfalls ein erhöhtes Auftreten von peripartalen Asphyxien bei männlichen Neugeborenen beobachteten. (4)

### **5.2.4 Katecholamine**

In Bezug auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Bedarf an Katecholaminen und einem ungünstigeren Outcome konnte ein solcher nicht bestätigt werden. Es fehlte auch eine Korrelation zwischen der Dauer des Katecholaminbedarfs und des Outcomes. Generell kann gesagt werden, dass Katecholamine nur bei einer schweren peripartalen

Asphyxie notwendig sind, allerdings nicht zwangsläufig mit einem schlechteren Outcome einhergehen müssen.

### **5.2.5 Bildgebung und aEEG**

Unter Bildgebung wurden die Schädelsonographie und das Thoraxröntgen zusammengefasst.

Das Thoraxröntgen konnte nur dann mit der peripartalen Asphyxie in Bezug gesetzt werden, wenn lungenspezifische Indikationen vorlagen.

Die Schädelsonographie und das aEEG zeigten eindeutige Auffälligkeiten bei den Kindern mit schwerer peripartaler Asphyxie und sind somit prognostisch bedeutend. In Bezug auf die Sonographie zeigte eine prospektive Kohortenstudie von Boo et al. aus dem Jahre 2000 ebenfalls ein vermehrtes Auftreten abnormer Befunde bei Asphyxie, welche allerdings keine Prognose zuließen. Außerdem entdeckte er drei Faktoren, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren: Die Abnahme des Geburtsgewichts, der Einsatz von atemunterstützenden Maßnahmen und eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie Grad 2 oder 3. (1)

In einer anderen Studie von van Rooji im Jahre 2005 wurden asphyktische Neugeborene bezüglich des aEEG untersucht. Es zeigte sich, dass die Beurteilung des aEEGs in den ersten sechs Lebensstunden eine Voraussage über das neurologische Outcome zulässt und deshalb eine frühe Selektion von jenen Kindern stattfinden kann, die eine neuroprotektive Therapie benötigen. Weiters hatten 61% der Neugeborenen, die eine schnelle Erholung im aEEG verweisen konnten, ein normales neurologisches Outcome. (13)

Somit können die Schädelsonographie und das aEEG einerseits einen diagnostischen und andererseits einen prognostischen Stellenwert in der Therapie des asphyktischen Neugeborenen einnehmen.

### **5.2.6 Neurologischer Status**

Die Beobachtungen, die man am ersten Lebenstag bei asphyktischen Neugeborenen macht, sind sehr wichtig, lassen aber keine prognostischen Aussagen zu. Viel mehr zählt

die Entwicklung des Kindes im Verlauf der ersten Tage. Eine endgültige Beurteilung sollte allerdings erst nach zwei bis drei Wochen erfolgen. Sollte das Neugeborene nach ein paar Wochen noch immer neurologische Defizite aufweisen, ist ein Fortbestehen dieser höchst wahrscheinlich. Ein Rückfall von einem zuerst unauffälligen neurologischen Status konnte nicht beobachtet werden.

### **5.3 Hypothermie-Therapie**

Ein weiteres Augenmerk in dieser Diplomarbeit wurde auf die Hypothermie gelegt, da diese einen essentiellen Stellenwert in der Behandlung der peripartalen Asphyxie hat. Weitere Förderungsmaßnahmen für eine Besserung des neurologischen Outcomes sind beispielsweise die Physiotherapie und die Ergotherapie, welche den Kindern mit schwerer peripartaler Asphyxie ab den ersten Lebenstagen zur Verfügung standen und auch nach dem stationären Aufenthalt regelmäßig fortgeführt wurden.

Neugeborene, die eine Hypothermietherapie erhalten haben, zeigten in dieser Analyse ein allgemein gutes Outcome. Eines von vier Kindern erlitt trotz frühzeitiger Kühlung eine bleibende neurologische Beeinträchtigung. Bei jenen Kindern ohne Hypothermiebehandlung (n=2) verstarb eines aufgrund eines Multiorganversagens.

Laut einem Review von Shah et al. von 2007 mit über 600 Patienten konnte das neurologische Outcome mit einer Hypothermiebehandlung signifikant gebessert werden (mit einem RR=0,76 verglichen mit einer Kontrollgruppe), und einer 'number needed to treat' von 6, was bedeutet, dass sechs Kinder behandelt werden müssen, damit eines von der Behandlung profitiert. Im Allgemeinen konnte es als sichere und effiziente Intervention beschrieben werden. (12)

### **5.4 Zusammenfassung**

Da die Hypothermie also zurzeit als einzig wirksame Therapieform existiert, sollte auf ein schnelles Erkennen einer Asphyxie und Handeln hingearbeitet werden und bereits während eines Transports eine passive Kühlung erfolgen. Vor allem in Hinblick auf einen längeren Transport könnte diese Maßnahme bereits im Krankenwagen für das Neugeborene entscheidend sein.

Sofern die Diagnose einer Asphyxie mittels Anamnese und Laborwerten sicher gestellt wurde, kann die Hypothermie keinen Schaden verursachen und das Neugeborene weitestgehend nur davon profitieren.

Obwohl in dieser single-center Analyse nur wenig Probanden untersucht wurden und einige Angaben in den Krankengeschichten unvollständig dokumentiert waren, scheint trotzdem eine klinische Relevanz vorzuliegen. Die Ergebnisse sollen auch zu einem neuen Bewusstsein erforderlicher Laborwerte und deren Bedeutung führen und das Augenmerk für prognostische Faktoren soll ebenfalls auf folgende Parameter gelegt werden: 10-Minuten Apgar, pH-Erholung, Laktat und NSE. Zur Beurteilung des Neugeborenen sollen zusätzlich Schädel-Sonographie und aEEG verwendet werden.

## Glossar und Abkürzungen

µg	Mikrogramm
AAP	American Academy of Pediatrics
aEEG	amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	Alaninaminotransferase
aPTT	partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartataminotransferase
AT III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
Auff.	Auffällig
BE	base excess
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CTG	Cardiotocographie
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
EEG	Elektroenzephalogramm
Erkr.	Erkrankung
Ery	Erythrozyten
et al.	und andere
g	Gramm
G	Giga (10 <sup>12</sup> )
Geb.gew.	Geburtsgewicht
Geb.größe	Geburtsgröße
Hb	Hämoglobin
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
Hkt	Hämatokrit
i.v.	Intravenös

kg	Kilogramm
l	Liter
Leuko	Leukozyten
LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
Max	Maximum, Maximal
MEDOCS	Krankenhausinformationssystem aller steiermärkischen Krankenhäuser
mg	Milligramm
Min	Minimum, Minimal
Mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPA	milde peripartale Asphyxie
n	Anzahl
NapH	Nabelschnur-pH
n.d.	nicht durchgeführt
Neurol.	neurologisch
NSE	Neuronenspezifische Enolase
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
RI	Resistance Index
RR	relatives Risiko
P	Probabilität
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
pp	postpartal
PZ	Prothrombinzeit
SPA	schwere peripartale Asphyxie
Sono	Sonographie
SSW	Schwangerschaftswoche
Thrombo	Thrombozyten

U	Units
Unauff.	unauffällig
vagOP	vaginale Operation

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufteilung des Patientenkollektivs. .... 28

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien zur Diagnosestellung milde oder schwere peripartale Asphyxie, angelehnt an den Kriterien der AAG und ACOG.....	22
Tabelle 2: Sarnat-Score zur Stadienbestimmung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, vereinfachte und abgewandelte Darstellung (12).....	24
Tabelle 3: Zusammenfassung der erhobenen Daten aus den Krankengeschichten und Arztbriefen .....	25
Tabelle 4: MPA vs. SPA: Geburtsgewicht (g), SSW, 5min - Apgar, NA-pH.....	29
Tabelle 5: MPA vs. SPA: Allgemeine Daten, Darstellung der absoluten (n) und prozentualen (%) Häufigkeiten.....	34
Tabelle 6: Männliche OR.....	35
Tabelle 7: Weibliche OR.....	35
Tabelle 8: Outcome peripartale Asphyxie .....	37
Tabelle 9: Vergleich MIT und OHNE Hypothermie.....	38
Tabelle 10: Neurologisches Outcome MIT und OHNE Hypothermie .....	39

## Literaturverzeichnis

1. Boo NY, Chandran V, Zulfiqar MA et al: Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 363-369.
2. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al: Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340-363.
3. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jorgensen JS, Bergholt T et al: Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 16-20.
4. Ingemarsson I, Herbst A, Thorngren-Jerneck K: Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. *BJOG* 1997; 104: 1123-1127.
5. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
6. Jorch G, Hübler A: *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 46-55.
7. Laptok AR, Shankaran S, Ambalavanan N et al: Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124: 1619-1626.
8. Levene MI, Sands C, Grindulis H et al: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 1: 67-69.

9. Link, Jonathan: Cooler Heads: Freezing saves baby brains (2010). available from: URL: <http://www.aboutkidshealth.ca/En/News/NewsAndFeatures/Pages/Cooler-heads.aspx> [23.09.2013].
10. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB et al: Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatrics* 2011; 11: 10.
11. Rüdiger M: *Perinatale Asphyxie und Hypothermiebehandlung*. Stuttgart: Ligatur; 2009.
12. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M: Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161: 951-958.
13. van Rooji LG, Toet MC, Osredkar D et al: Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F245-F251.
14. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY et al: Determinants of Outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 119: 912.
15. Wyatt JS, Thoresen M: Hypothermia Treatment and the Newborn. *Pediatrics* 1997; 100: 1028-1029.

## Anhang – Datenblatt

Pat.Nr.:	Buchstabencode:	Geschlecht:	Geb.datum:
Geb.gewicht:	Geb.größe:	Gestationsalter bei Geburt:	
Diagnosen:			
Bekannte Erkr. der Mutter während der Schw.:			
Risiken/Komplikationen vor/während der Geburt:			
Geburtsmodus:			
Apgar-Score: 1min: 5min: 10min:		NA-pH:	
Erstversorgung im Kreißsaal:			
Intensivmedizinische Maßnahmen in den ersten 6h p.p.:			
Therapie: > Hypothermie: Ja / Nein > Katecholaminbedarf: Ja / Nein			
Schädel-Sono/Gehirnperfusion (Doppler):			
Thorax-Röntgen:			
EEG/aEEG:			
Einstufung HIE:			
Verlauf (mit besonderer Berücksichtigung von: neurologischem Status, Nieren- und Herzfunktion): 1.Tag: 2.Tag: 3.Tag:			

<b>Laborwerte:</b>			
pH-Blut:	BE (mmol/l):	pCO2 (mmHg):	pO2 (mmHg):
Lactat (mmol/l):	LDH (U/l):	Leberfunktionsparameter:	Nierenfunktionsparameter:
NSE ( $\mu\text{g/l}$ ):	CRP (mg/l):		
Ery (T/l):	Hb (g/dl):	Leuko (G/l):	Thrombo (G/l):
Hkt (%):	Creatinkinase (U/l):		