

# Kühlung nach perinataler Asphyxie

*Christoph Bühner*



# Tod in der Gletscherspalte

32 Patienten mit Herzstillstand und akzidenteller Hypothermie (< 28°C), Alter 9-43 Jahre

Unter CPR-Bedingungen ins Unispital geflogen (Bern, Zürich, Lausanne)

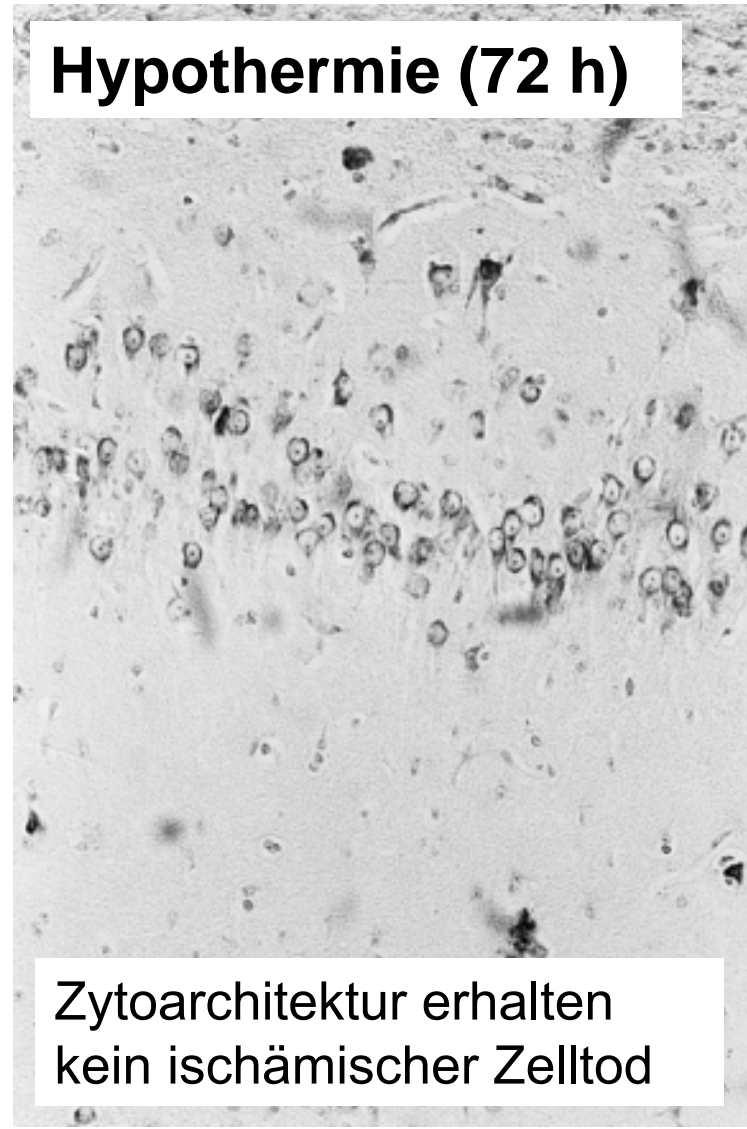
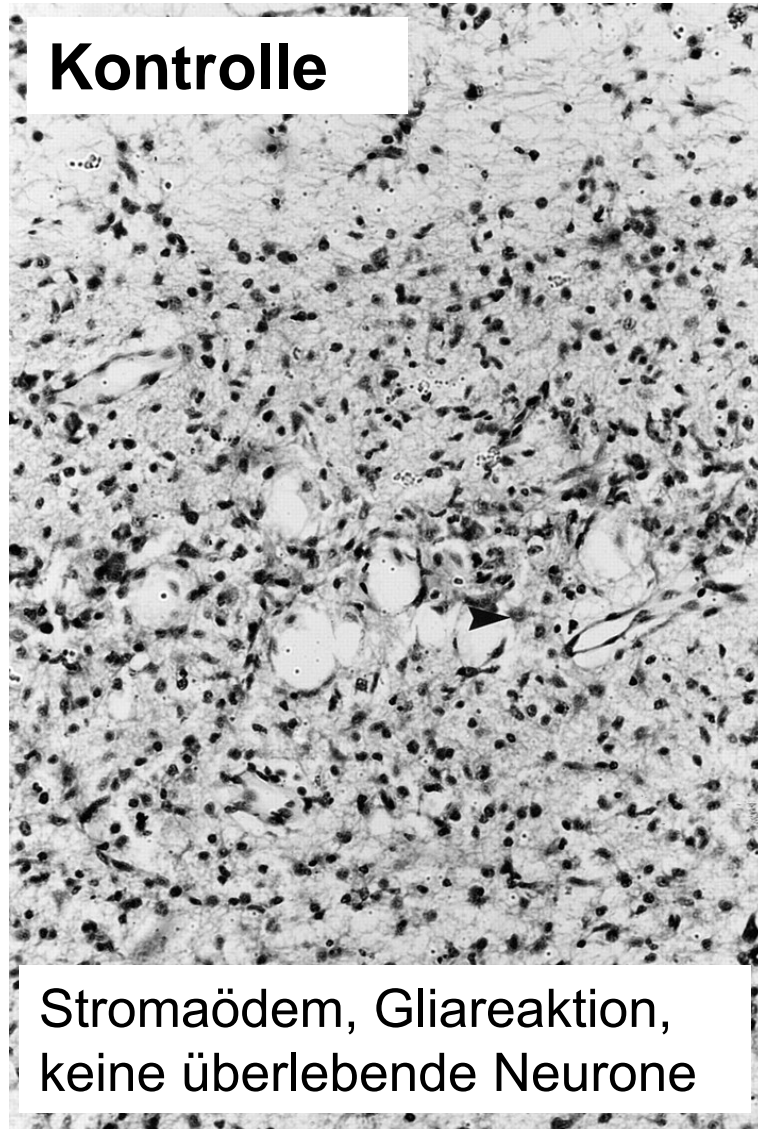
Bei Ankunft weite, lichtstarre Pupillen

ECMO und Erwärmung 30-240 min nach Auffinden

**17 verstorben**

**15 Langzeitüberlebende: 5 geringe ZNS-Störung  
10 kein ZNS-Schaden**

# Neuroprotektion durch Hypothermie bei fast-reifen Lammfeten nach 30 min Ischämie



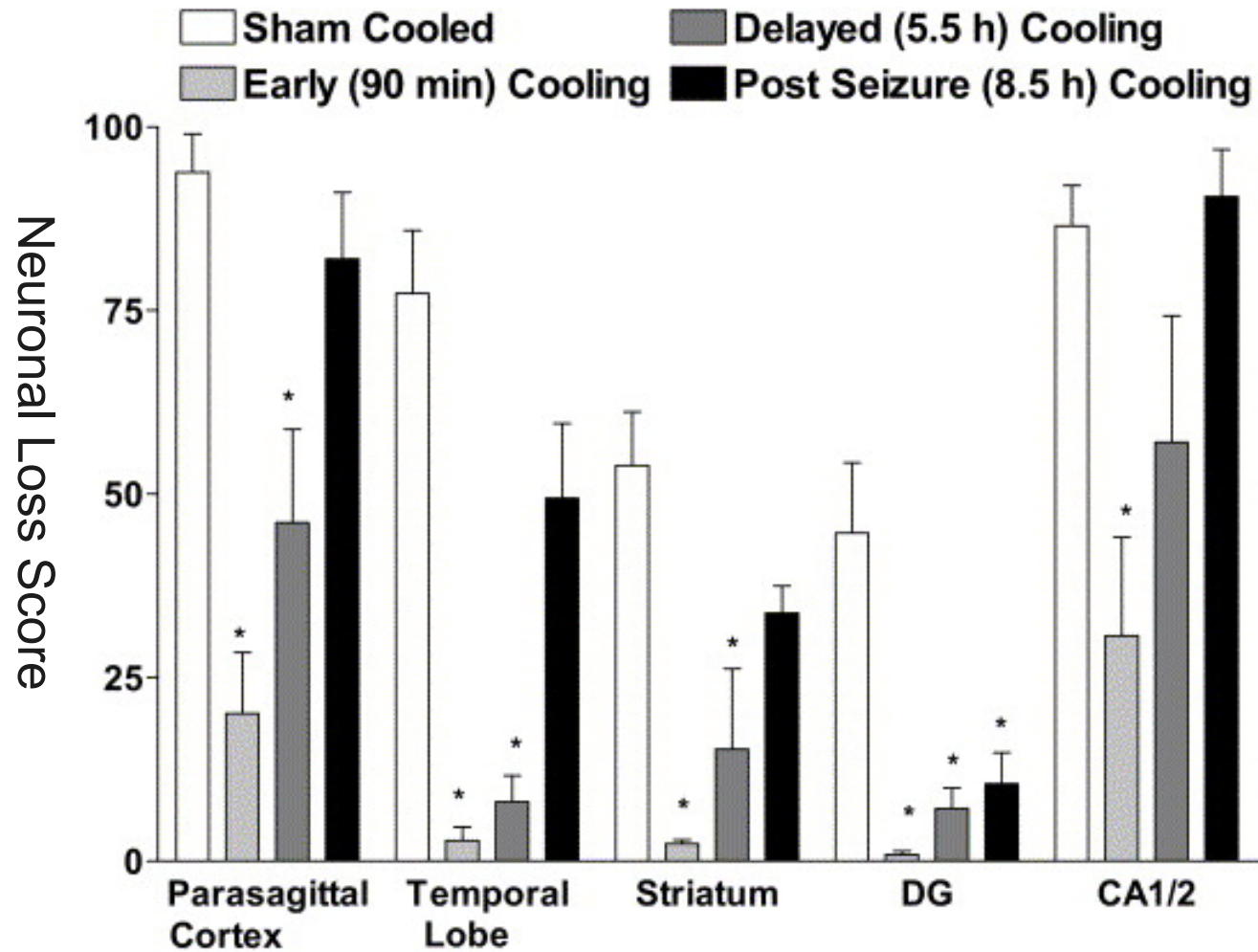
Hippo-  
campus

CA1

370x

Thionin-  
saure  
Fuchsin  
färbung

# Neuroprotection durch Hypothermie im Tierversuch



# Induzierte Hypothermie nach perinataler Asphyxie:

## Randomisierte Studien

### Phase I (“Feasibility“)

- Neu-Seeland I ( $n = 31$ )

Gunn A et al, *Pediatrics* 1998

- Neu-Seeland II ( $n = 28$ )

Battin A et al, *Pediatrics* 2001

- USA ( $n = 19$ )

Shankaran S et al, *Pediatrics* 2002

- keine gravierenden Nebenwirkungen,
- kontinuierliche Opiatzufuhr unterdrückt Kältezittern

# Induzierte Hypothermie nach perinataler Asphyxie:

## Randomisierte Studien

### Phase II (“Efficacy“)

- **CoolCap (Neu-Seeland/GB)**

Gluckman PD et al, *Lancet* 2005

- **NICHD (USA/Canada)**

Shankaran S et al, *New Engl J Med* 2005

- **TOBY (Großbritannien)**

Azzopardi D et al, *New Engl J Med* 2009

- **Eicher (USA/Canada)**

Eicher D et al, *Pediatr Neurol* 2005

## Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy (CoolCap)

234 reife Neugeborene ( $\geq 37$  SSW)  
mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie

*randomisiert*

Kühlkappe (8-12°C), Rektaltemperatur 34-35°C,  
für 72 h

*oder*

Normothermie (Rektaltemperatur 36.8-37.2°C)

-----

Neurolog. Nachkontrolle mit 18 Monaten (Bayley-II u.a.)

Gluckman PD et al, *Lancet* 2005

## Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (NICHD)

239 reife/fast reife Neugeborene ( $\geq 36$  SSW)  
mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie

*randomisiert*

systemische Kühlung ( $5^{\circ}\text{C}$ ), Ösophagustemperatur  $33.5^{\circ}\text{C}$   
für 72 h

*oder*

Normothermie (Rektaltemperatur  $36.5\text{-}37.0^{\circ}\text{C}$ )

---

Neurolog. Nachkontrolle mit 18-22 Monaten (Bayley-II u.a.)

Shankaran S et al, *N Engl J Med* 2005



## Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy (TOBY)

325 reife/fast reife Neugeborene ( $\geq 36$  SSW)  
mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie

*randomisiert*

systemische Kühlung auf  $33.5^{\circ}\text{C}$   
für 72 h

*oder*

Normothermie (Rektaltemperatur  $36.5\text{-}37.0^{\circ}\text{C}$ )

-----

Neurolog. Nachkontrolle mit 18 Monaten (Bayley-II u.a.)

Azzopardi D et al, *N Engl J Med* 2009

## Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy

65 reife/fast reife Neugeborene ( $\geq 35$  SSW)  
mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie

*randomisiert*

systemische Kühlung ( $33^{\circ}\text{C}$ ),  
für 48 h

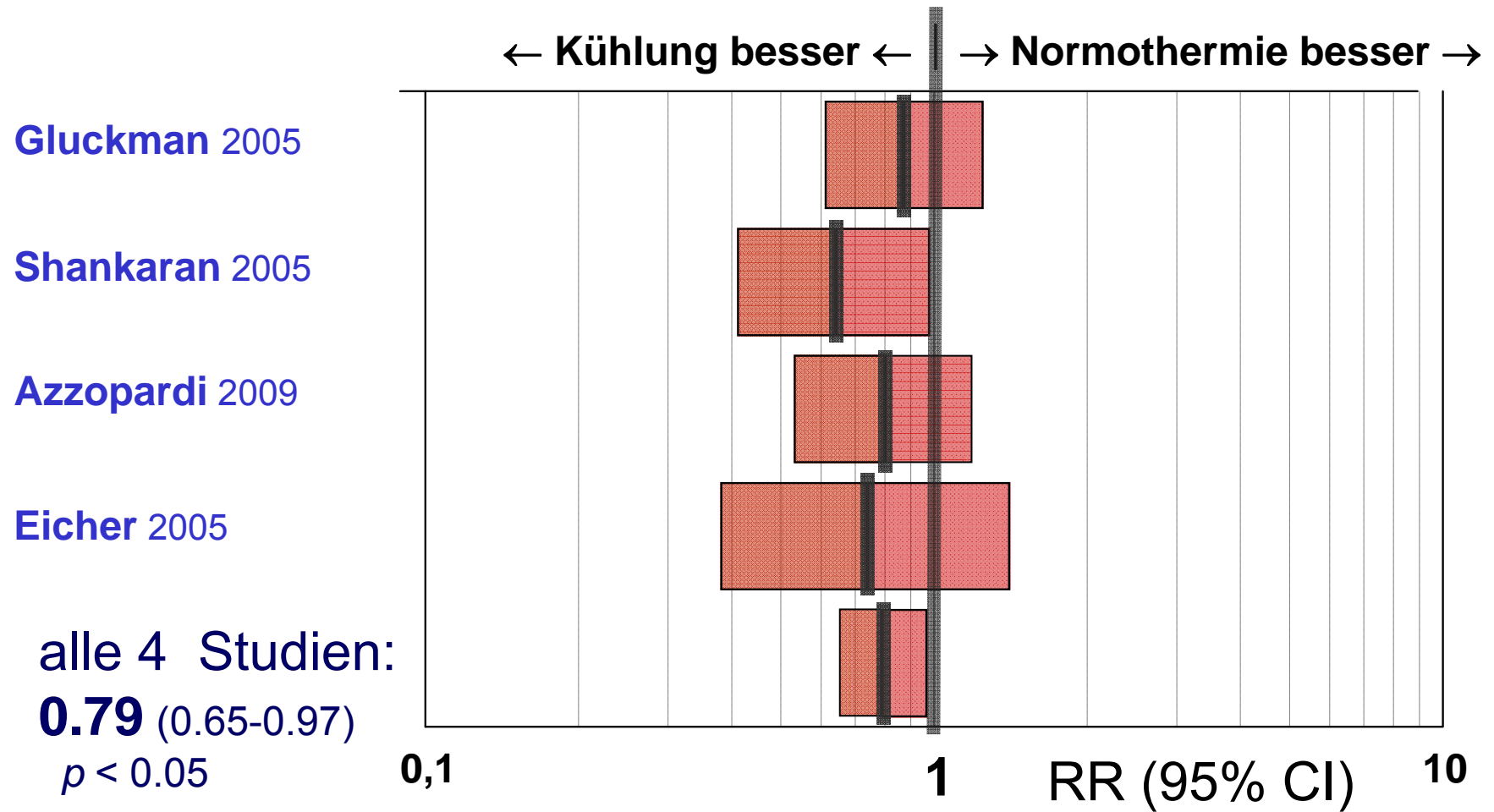
*oder*

Normothermie ( $37.0^{\circ}\text{C}$ )

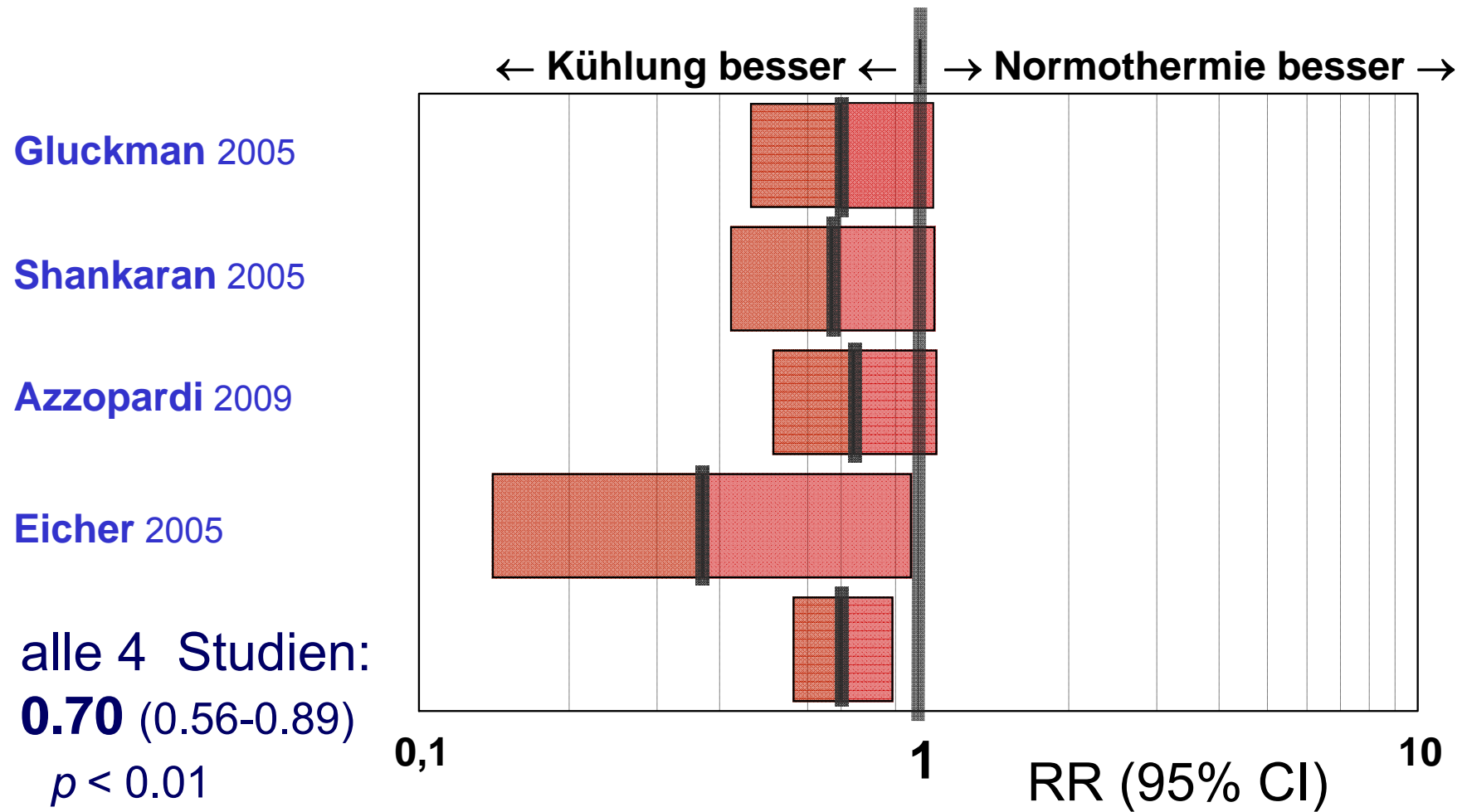
-----

Neurolog. Nachkontrolle mit 12 Monaten (Bayley-II u.a.)

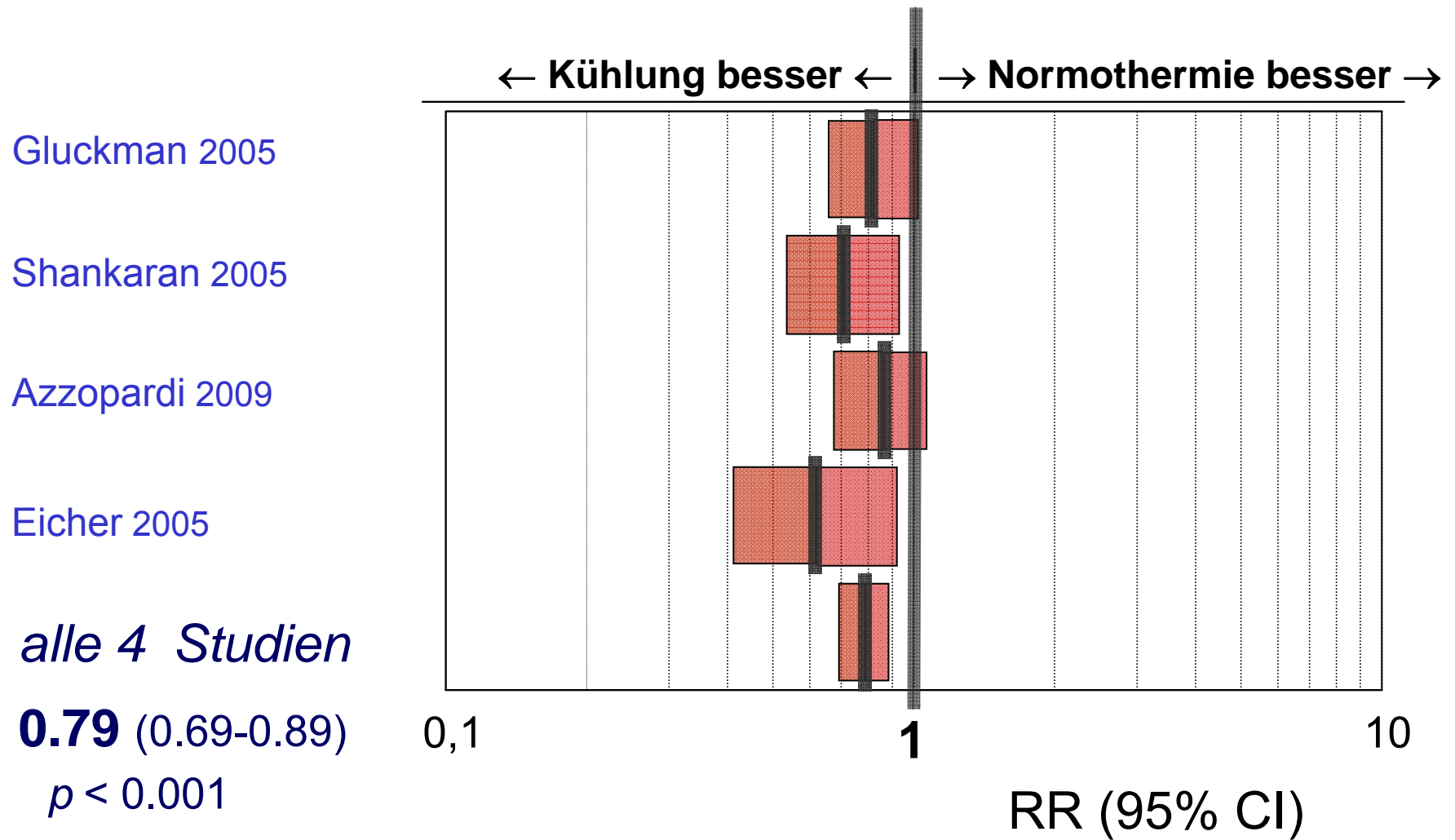
# Überleben



# Neurologisches Defizit



# Tod oder neurologisches Defizit



## Weitere randomisierte Kühlungsstudien

### Abgeschlossen, Ergebnisse mündlich präsentiert

(Hot Topics in Neonatology, Washington DC, Dez. 2006)

- Chinesische Multizenterstudie ( $n = 187$ )
  - Kopfkühlung, Nasopharynx-Temperatur  $34^{\circ}\text{C}$
  - signifikant weniger Tod/Behinderung

### Vorzeitig beendet:

- neo.nEuro.network trial ( $n = 129$ ) – April 2006  
(Mitteleuropa, Südafrika)
- ICE-Trial (Infant **C**ooling **E**valuation)( $n=218$ ) – Juli 2007  
(Australien)

# Induzierte Hypothermie nach perinataler Asphyxie

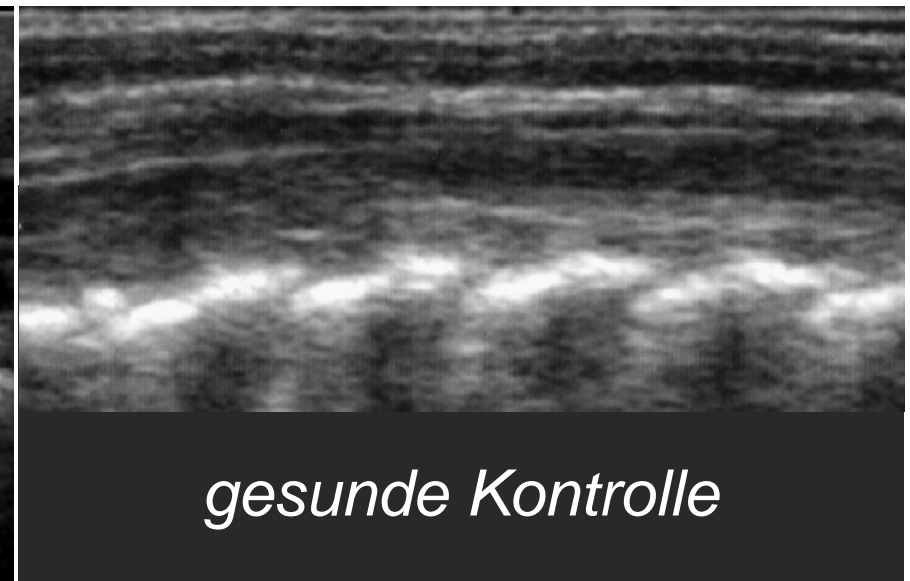
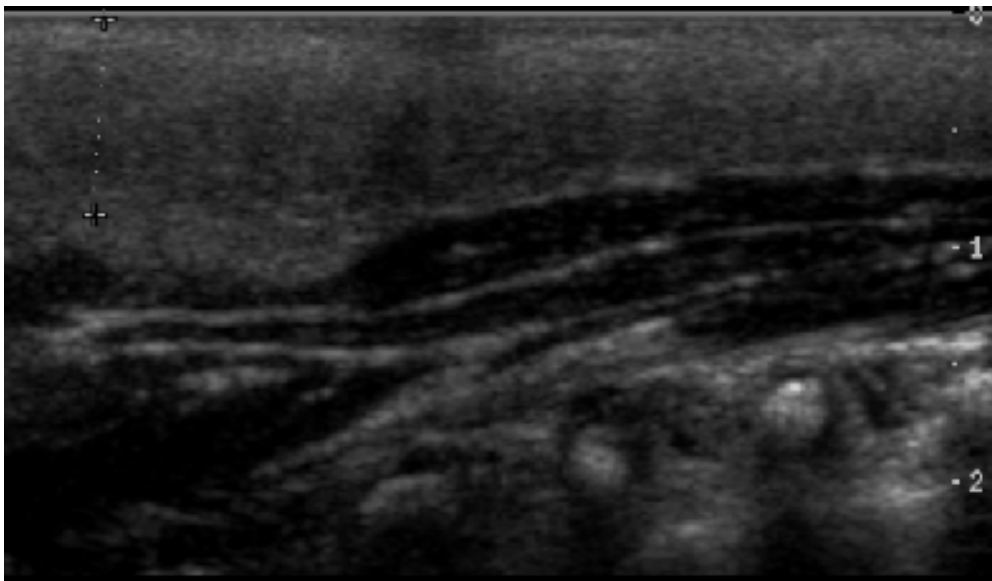
## Nebenwirkungen

Häufiger:

- **Sinusbradykardie (mild)**
- **Thrombozytopenie (mild)**

Selten:

- **Sklerem (reversibel)**



*gesunde Kontrolle*

# Induzierte Hypothermie nach perinataler Asphyxie ist als Standardtherapie anzusehen

Hoehn T et al, *Resuscitation* 2008

*... aber es gibt viele offene Fragen:*

**Wen kühlen? (Einschlusskriterien)**

**Evtl. tiefere Temperaturen (31°C)?**

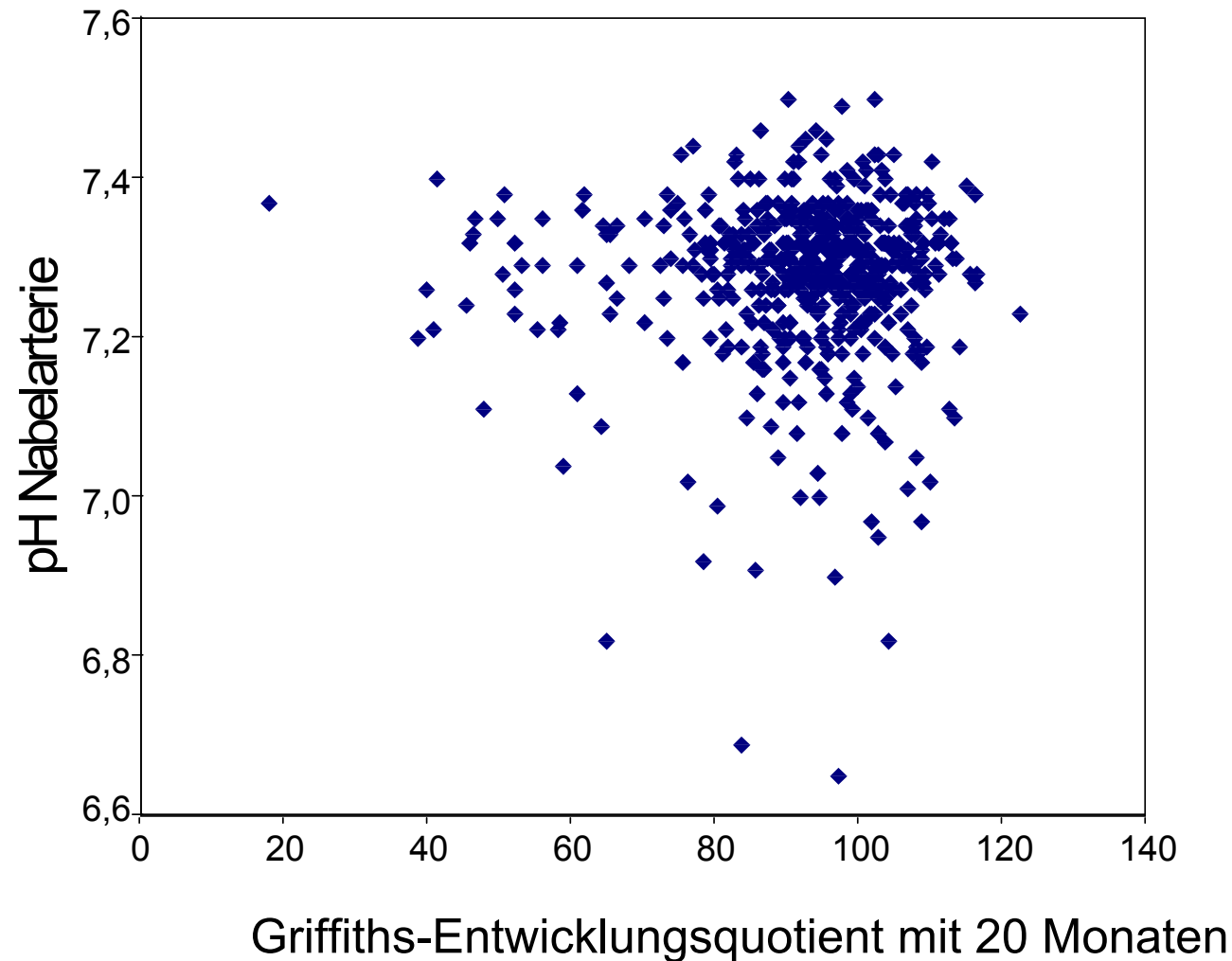
**Kombination mit Pharmaka?**

- **Xenon**            Ma D et al, *Ann Neurol* 2005; Dingley J et al, *Stroke* 2006
- **Topiramate**    Liu Y et al, *Stroke* 2004; Schubert S et al, *Brain Res* 2005



## Nicht kühlen: *Frühgeborene < 35 Wochen*

Kein Zusammenhang zwischen perinatalen Asphyxiemarkern und späteren psychomotorischen Defiziten



# Hypothermie nach Asphyxie – praktisches Vorgehen

Beginn so früh wie möglich bei anhaltend zentral beeinträchtigtem  
Neugeborenen nach perinataler Asphyxie  
(Entscheidung durch neonatologischen Oberarzt)

Ausstellen aller Wärmequellen

Glucose 5 mg/kg/min i.v. (Glucose 10%: 3 ml/kg/h)

Morphin-Perfusor 10 µg/kg/h

Cool-packs (in Stofftuch eingeschlagen) rechts und links neben Kopf

Nach Ankunft im Zentrum spezielle Kühlmatte

Zieltemperatur rektal 33.5°C für 72 h (Thermoneutralpflege)

Nach 72h vorsichtiges Aufwärmen über 6 h (0.5°C/h),

dann evtl. diffusionsgewichtetes MRI