3 Hypoxie und Asphyxie

Mario Rüdiger

3.1 Einleitung

3.1.1 Definitionen

Die Begriffe Asphyxie und Hypoxie-Ischämie werden häufig synonym verwendet, um einen perinatalen Sauerstoffmangel zu beschreiben. Die **Asphyxie** charakterisiert einen Zustand, in dem der plazentare oder pulmonale Gasaustausch gestört ist. Mit den Begriffen **Hypoxie** bzw. Anoxie wird eine unzureichende bzw. fehlende Sauerstoffversorgung von Organen bezeichnet. Ursächlich dafür kann eine Ischämie sein, d. h. eine fehlende Blutversorgung der Organe, die neben dem Sauerstoff- auch einen Substratmangel und eine Akkumulation (toxischer) Stoffwechselprodukte zur Folge hat.

Die **Enzephalopathie** beschreibt allgemein einen pathologischen Zustand des Gehirns, der sich klinisch verschieden manifestieren kann. Die neonatale Enzephalopathie beschreibt einen pathologischen Zustand in der Neonatalperiode, wobei die Ursachen sehr unterschiedlich sein können, häufig jedoch eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) vorliegt.

3.1.2 Pathogenese der Asphyxie

Primäre und sekundäre Apnoe

Ist die Asphyxie von kurzer Dauer, reagieren reife Neugeborene zunächst mit einer primären Apnoe. Während dieser Phase ist der Blutdruck gut, die Neugeborenen erscheinen häufig zyanotisch, sodass dieser Zustand früher als **„blaue Asphyxie“** bezeichnet wurde. Mit zunehmender Hypoxie kommt es zu einer Stimulation des Atemzentrums, die Neugeborenen fangen meistens selbst wieder mit Atembewegungen an.

Bei fehlender Unterstützung kann die primäre in eine sekundäre Apnoe übergehen. Neugeborene mit sekundärer Apnoe erholen sich nicht von alleine und bedürfen einer aktiven Intervention. In der Phase der sekundären Apnoe ist der Blutdruck niedrig, die Kinder erscheinen weiß, daher wurde früher der Begriff **„weiße Asphyxie“** verwendet.

Merke

In der klinischen Praxis lässt sich nicht immer eindeutig unterscheiden, ob sich das Kind in einer primären oder sekundären Apnoe befindet; im Mittelpunkt der medizinischen Interventionen sollte in jedem Fall die Wiederherstellung bzw. Sicherung der Atmung stehen.

Primärer und sekundärer Energiemangel

Hypoxie und Ischämie als Auslöser einer HIE sind charakterisiert durch eine relativ plötzlich auftretende Reduktion des zerebralen Blutflusses und einen Sauerstoff- bzw. Substratmangel. Der zerebrale Metabolismus ist dadurch auf den anaeroben Stoffwechsel angewiesen, in der Folge kommt es zu einem primären Energiemangel; Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatine sind reduziert und eine Gewebsazidose tritt auf. Dieser primäre Energiemangel führt zu intrazellulären Störungen, einer exzessiven Stimulation von Neurotransmittern, einem Anstieg an intrazellulärem Kalzium und zur osmotischen Dysregulation mit zellulärem Ödem.

Mit dem Wiedereinsetzen der Perfusion und Oxygenierung – als Ergebnis einer erfolgreichen Reanimation – ergeben sich 3 verschiedene **Reaktionsmuster:**

- Ein zu starker primärer Energiemangel führt zu einer sofortigen Schädigung des Gewebes mit zellulärer **Nekrose**.
- Nach einem milden primären Energiemangel erholt sich das Gewebe ohne weitere Schädigung (**Restitutio ad integrum**).
- Bei moderatem primärem Energiemangel kommt es zunächst zu einer Erholung, dieser folgt jedoch eine Phase des sekundären Energiemangels, die mit z. T. massiven Schädigungen einhergeht (**Apoptose**).

Während im ersten Fall keine Therapie verfügbar und die Schädigung derzeit irreversibel ist und im zweiten Fall keine Therapie notwendig ist, kann die Schädigung durch einen sekundären Energiemangel teilweise verhindert werden.

Therapeutisches Fenster

Der sekundäre Energiemangel ist gekennzeichnet durch eine reduzierte zelluläre Konzentration an Phosphokreatininen und ATP, ohne dass eine Gewebeazidose auftritt. Während es beim primären Energiemangel zu einem Zelluntergang durch Nekrose kommt, ist der Zelluntergang beim sekundären Energiemangel überwiegend durch **apoptotische Prozesse** bedingt. Das Ausmaß des Zelluntergangs bestimmt die klinischen Konsequenzen.

Die Phase zwischen primärem und sekundärem Energieversagen entspricht dem „therapeutischen Fenster“, in dem Interventionen begonnen werden sollten, welche die Schädigung durch den sekundären Energiemangel verhindern. Die genaue Zeit dieses therapeutischen Fensters ist nicht bekannt, tierexperimentelle Daten legen nahe, dass maximal 6 h zwischen primärem und sekundärem Energiemangel liegen.

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

3.1.3 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Akute neurologische Symptome

Entsprechend der klinisch-neurologischen Untersuchung lässt sich die HIE in **3 Stadien** unterteilen [23]:

- Die **milde** Enzephalopathie ist durch eine Übererregbarkeit gekennzeichnet und dauert meist weniger als 24 h an [33].
- Neugeborene mit **moderater** HIE fallen durch Lethargie, muskuläre Hypotonie und verminderte primitive Reflexe auf, ein Zustand, der zwischen 2 und 14 Tagen andauert.
- Stupor und das Fehlen der primitiven Reflexe sind das Hauptmerkmal der **schweren** HIE.

Akute morphologische Veränderungen

Morphologisch manifestieren sich die HIE in einem **zerebralen Ödem**, das sich innerhalb weniger Stunden entwickelt und meistens während der 1. Lebenswoche verschwindet. Neben dem Ödem findet sich häufig eine Zunahme im zerebralen Blutvolumen und Blutfluss mit einem Verlust der Reaktion auf CO_2. Die gestörte Autoregulation der zerebralen Gefäße ist wahrscheinlich Folge des sekundären Energiemangels.

Langfristige morphologische Veränderungen

In Abhängigkeit vom Ort und der Schwere der Schädigung lassen sich folgende prinzipielle pathologische Veränderungen unterscheiden, die sowohl isoliert als auch kombiniert auftreten können und den neurologischen Langzeitverlauf bestimmen [27]:

- **Parasagittale Hirnschädigung:** Die häufigste Schädigung Termingeborener, bei der es meist zu Nekrosen der kortikalen weißen Substanz an den Grenzzonen der Perfusion kommt. Besonders betroffen ist der Motorkortex, der insbesondere die Funktion der oberen Extremitäten koordiniert. Aus dieser Schädigung entsteht häufig das Bild der spastischen Tetraplegie.
- **Periventrikuläre Leukomalazie** (PVL): Die wichtigste ischämische Läsion des Frühgeborenen, die Nekrosen finden sich insbesondere im Bereich der periventrikulären weißen Substanz. In diesen Regionen finden sich die deszendierenden Fasern vom Motorkortex. Während bei milder Schädigung vor allem die Fasern der unteren Extremitäten betroffen sind, kommt es bei schweren Schädigungen auch zu Störungen der oberen Extremitäten. Das klinische Bild ist die spastische Diplegie bzw. Tetraplegie.
- **Status marmoratus:** Die seltenste Form der HIE, es kommt insbesondere zur Schädigung im Bereich der Basalganglien. Diese Form kommt selten isoliert vor, sondern ist häufig von anderen Schäden begleitet. Klinisch manifestiert sich diese Schädigung in choreoathetotischen Auffälligkeiten.
- **Selektive neuronale Nekrose:** Die häufigste Form der Schädigung, die betroffenen Kinder weisen meistens eine mentale Entwicklungsverzögerung auf und leiden unter zerebralen Krampfanfällen.

3.1.4 Auswirkungen der Asphyxie auf andere Organsysteme

Kardiovaskuläres System

Die perinatale Asphyxie führt in ca. 30–50 % zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität, mit unzureichender kardialer Auswurfleistung. Das Ausmaß der Beeinträchtigung kann mittels Echokardiografie abgeschätzt werden (Kap. 3.3.4). Für die postasphyktische Regeneration aller Organsysteme ist eine ausreichende Perfusion die Voraussetzung, sodass eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität im Mittelpunkt der therapeutischen Interventionen steht (Kap. 11.4).

Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) im Rahmen der Asphyxie beruht häufig auf einer Kombination verschiedener Ursachen und findet sich in 30–70 % der asphyktischen Kinder. In den wenigsten Fällen ist das Nierenversagen so stark, dass eine Dialyse notwendig wird, meist reicht eine konservative Therapie. Während ein **prärenales** Nierenversagens häufig in kausalem Zusammenhang mit der Genese der Asphyxie steht (z. B. Blutungen, niedrige Blutdrücke), ist ein **renales** Nierenversagen häufig die Konsequenz einer hypoxisch-ischämischen Schädigung der Niere.

Die renalen, ähnlich wie die neuronalen Zellen benötigen für die Regeneration nach dem primären Energieversagen viel Energie, um ein sekundäres Energieversagen mit Apoptose zu vermeiden. Darum sind therapeutisch eine Optimierung der renalen Perfusion und eine Reduktion des renalen Energiebedarfs anzustreben. Während unter diesem Aspekt die frühzeitige Anwendung von (energieverbrauchenden) Diuretika wenig sinnvoll erscheint, hat sich die prophylaktische Gabe von **Theophyllin** bewährt (Kap. 3.3.4). Ob durch die Hypothermiebehandlung das Ausmaß der renalen Apoptose reduziert wird, ist bisher noch nicht untersucht. Beruht die Oligurie auf einer zentral gestörten Ausscheidung von antidiuretischem Hormon (ADH) (SIADH: Snydrom der inadäquaten ADH-Sekretion), ist meistens nur eine temporäre Flüssigkeitsrestriktion erforderlich.

Hämatopoetisches System

Da die Asphyxie häufig mit einer Störung der Gerinnung einhergeht, ist eine entsprechende Labordiagnostik indiziert. Außerdem findet sich eine Depression des Knochenmarks, die häufig zu einer Thrombozytopenie führt.

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

Leber und Gastrointestinaltrakt

Bei nahezu allen Kindern mit Asphyxie findet sich während der ersten Lebenstage eine Erhöhung der Serumtransaminasen, ohne dass damit eine langfristige Leberschädigung verbunden ist. Die therapeutischen Konsequenzen aus den erhöhten Leberwerten sind gering.

Bei schwerer Minderversorgung des Darmes kann es zur ausgeprägten nekrotischen Darmschädigung kommen, die sich ähnlich wie eine NEC manifestiert.

3.2 Inzidenz, Prognose und Langzeit-Outcome

3.2.1 Inzidenz

Die perinatale Asphyxie wird weltweit für ¼ aller neonatalen Todesfälle verantwortlich gemacht und ist die häufigste Ursache einer zerebralen Schädigung von Neugeborenen. Eine Asphyxie findet sich bei ca. 3–9 von 1000 Termingeborenen, in etwa 10–20 % aller Fälle führt sie zu einer CP [9].

Eine Enzephalopathie findet sich bei 2–4 von 1000 Neugeborenen, ungefähr 30 % davon haben eine hypoxisch-ischämische Genese. Damit liegt die Häufigkeit einer HIE bei etwa 1 von 1000 Neugeborenen [17].

3.2.2 Prognose

Das individuelle Risiko, nach einer Asphyxie eine HIE zu entwickeln, ist schwer voraussagbar (Kap. 3.2.3). Die Prognose hängt maßgeblich vom **Schweregrad der HIE** ab. Neugeborene mit einer milden HIE entwickeln sich nahezu immer neurologisch unauffällig. Die moderate HIE ist häufig mit zerebralen Krampfanfällen assoziiert. Ungefähr 57 % der Patienten mit moderater HIE versterben bzw. weisen mäßige bis schwere neurologische Entwicklungsstörungen auf. Die Prognose der schweren HIE ist noch schlechter, ca. 80 % der Patienten versterben bzw. haben neurologische Entwicklungsstörungen [35].

3.2.3 Diagnosestellung einer Asphyxie bzw. hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Für den gezielten Einsatz therapeutischer Interventionen ist ein frühzeitiges Erkennen von Neugeborenen mit HIE und dem Risiko langfristiger neurologischer Probleme unabdingbar [25]. Das bedeutet, Kinder mit Kriterien, die auf eine Asphyxie hinweisen (▶ Abb. 3.1), müssen neurologisch auf das Vorhandensein von Zeichen einer Enzephalopathie untersucht werden.

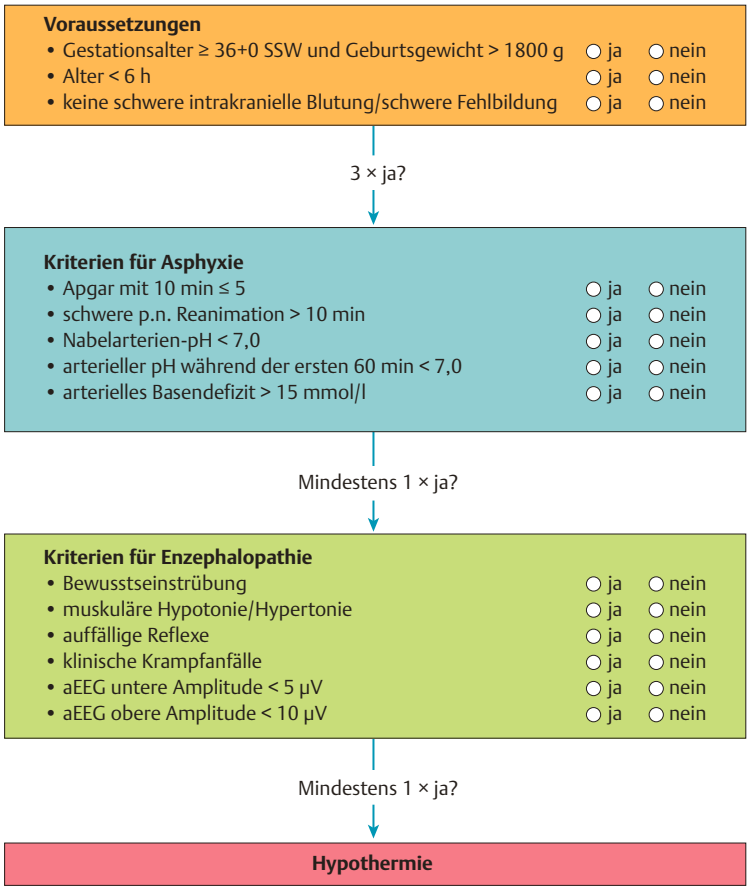

Abb. 3.1 Kriterien für eine Hypothermiebehandlung bei Asphyxie und Enzephalopathie. (aEEG: amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm; SSW: Schwangerschaftswochen).

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

Anamnestische Kriterien für eine Asphyxie

Das Risiko einer perinatalen Enzephalopathie steigt bei mütterlichem Fieber, Schilddrüsenerkrankungen, schwerer Präeklampsie oder Blutungen [1]. Folgende kindliche Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko einer Enzephalopathie assoziiert: pathologische fetale Herzfrequenzen, mekoniumhaltiges Fruchtwasser und ein Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile [6]. Auf ein hypoxisch-ischämisches Ereignis weist außerdem eine entsprechende geburtshilfliche Anamnese mit vorzeitiger Plazentalösung, fetalem Blutverlust bzw. mütterlicher Hypoxie hin.

Perinatale Parameter, die für eine Asphyxie sprechen

Nabelarterien-pH

Der normale NA-pH liegt im Mittel bei 7,29 [31]. Definiert man den physiologischen Bereich durch 2 Standardabweichungen des Mittelwerts, liegt der untere Grenzwert bei 7,10 bzw. 7,15 [4], [14].

Von den Neugeborenen mit einem NA-pH **> 7,0** entwickeln lediglich 4 % eine HIE [27]. Ein NA-pH von **≤ 7,0** erhöht hingegen das Risiko neonataler Krämpfe, allerdings hat dieser Parameter nur einen positiven Voraussagewert für eine schlechte neurologische Entwicklung von 24 % [26]. Damit ist die Azidose ein Marker für den fetalen Stress, ermöglicht jedoch keine Aussagen bezüglich der kompensatorischen Mechanismen und der resultierenden Schädigung [41].

Kardiopulmonale Reanimation

Bei Neugeborenen, die im Verlauf eine HIE entwickeln, findet sich häufig die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation in der Anamnese [13]. Die neurologische Prognose ist in mehr als 95 % der Fälle sehr gut, wenn die Reanimation bei kurzzeitiger postnataler Anpassungsstörung erfolgt, die Neugeborenen gut reagieren und die Spontanatmung sofort einsetzt. Die Notwendigkeit einer Intubation im Kreißsaal erhöht die Wahrscheinlichkeit von neonatalen Krämpfen, allerdings beträgt der positive Voraussagewert lediglich 24 % [26].

Apgar-Score

Der Apgar-Score wird oft als eines der Hauptkriterien für die Definition einer Asphyxie verwendet, hat jedoch viele methodische Schwächen [30]. Während ein niedriger Apgar-Score per se nicht sehr prädiktiv für das Auftreten einer Enzephalopathie ist, kann ein persistierend niedriger Apgar-Score ein Zeichen für eine schwere Anpassungsstörung sein [15]. Ein **5-min-Apgar-Wert von ≤ 5** hat einen positiven Voraussagewert einer schlechten neurologischen Prognose von 22 % [26]. Mit einer Sensitivität von 43 % eignet sich auch ein „guter" Apgar-Score (> 5) nicht zum Ausschluss einer neurologischen Entwicklungsstörung.

Merke

Eine sinnvolle Alternative ist der Combined-Apgar, der neben dem Zustand des Neugeborenen auch die dafür erforderlichen Interventionen erfasst. Dieser ermöglicht sowohl für Termin- als auch Frühgeborene eine deutliche bessere Prädiktion des Outcome.

Kombination

Die vorliegenden Daten verdeutlichen, dass sich keiner der zuvor aufgezählten Marker alleine für die Diagnosestellung einer Asphyxie eignet. Die Kombination mehrerer Marker ist notwendig, um die Diagnose einer Asphyxie stellen und damit die Entwicklung einer HIE voraussagen zu können [10].

Klinische Kriterien für eine Enzephalopathie

Neben den anamnestischen Hinweisen auf eine hypoxisch-ischämische Episode müssen auch klinische Kriterien vorliegen, die eine Organschädigung im Sinne einer Enzephalopathie beweisen. Diese Kriterien wurden in verschiedenen **Scores** zusammengefasst. Die meisten versuchen dabei, Veränderungen des Bewusstseinszustands, der Reflexe und des Muskeltonus sowie das Auftreten von Krämpfen qualitativ oder quantitativ zu erfassen. Viele Scores haben den Nachteil, relativ kompliziert zu sein und sich damit für die tägliche Praxis nicht zu eignen.

Ein mittlerweile gut etabliertes und validiertes System wurde 1976 von **Sarnat u. Sarnat** [33] vorgeschlagen, in dem neben klinischen Zeichen auch Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) Eingang finden. Dieses System wurde in modifizierter Form unter Auslassung der EEG-Kriterien in vielen Studien verwendet (▶ Tab. 3.1).

Der alternative **Thompson-Score** (▶ Tab. 3.2) greift einige Aspekte des Sarnat-Scores auf, ist jedoch kein kategoriales System, sondern ermöglicht eine kontinuierliche Bewertung. Die höchsten Werte wurden am 3. bzw. 4. Lebenstag erreicht. Neugeborene mit einem normalen Score am 7. Lebenstag entwickelten sich neurologisch unauffällig. Lag die maximale Punktzahl unter 10, war die weitere neurologische Entwicklung auch unauffällig. Bei über 15 Punkten entwickelten 92 % der Kinder neurologische Störungen [38].

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

Tab. 3.1 Klinische Stadieneinteilung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) [33].

Kriterium		Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Bewusstseinszustand		Übererregbarkeit	Lethargie	Stupor
Krämpfe		keine	häufig	selten
neuromuskuläre Kontrolle	Muskeltonus	normaler Muskeltonus	leichte muskuläre Hypotonie	muskuläre Hypotonie
	Körperhaltung	leichte distale Flexion	starke distale Flexion	intermittierende Dezerebrierung
	Streckreflexe	überaktiv	überaktiv	reduziert oder fehlend
	segmentaler Myoklonus	vorhanden	vorhanden	fehlend
komplexe Reflexe	Saugreflexe	schwach	schwach/fehlend	fehlend
	Mororeflex	stark	schwach/inkomplett	fehlend
	tonischer Nackenstell-reflex	gering	stark	fehlend
autonome Funktionen	autonomes Nerven-system	Sympathikus	Parasympathikus	beide Systeme reduziert
	Sekretproduktion	spärlich	reichlich	variabel
	gastrointestinale Motilität	normal/reduziert	erhöht, Diarrhö	variabel
	Herzfrequenz	Tachykardie	Bradykardie	variabel
	Pupillen	Mydriasis	Miosis	ungleiche Pupillen, fehlende Lichtreaktion

Tab. 3.2 Klinischer Score zur Beurteilung des Schweregrads der Enzephalopathie [38].

Kriterium	Punkte: 0	Punkte: 1	Punkte: 2	Punkte: 3
Muskeltonus	normal	erhöht	reduziert	fehlend
Bewusstseinszustand	normal	übererregbar	Lethargie	komatös
Krämpfe	fehlend	selten (< 3/d)	häufig (> 2/d)	–
Körperhaltung	normal	Fäusteln/Tretbewegungen	distale Flexion, muskulärer Hyper-tonus	Dezerebrierung
Mororeflex	normal	partiell	fehlend	–
Greifreflex	normal	schlecht	fehlend	–
Saugreflex	normal	schlecht	fehlend	–
Atmung*	normal	Hyperventilation	kurze Apnoen	Apnoe (Beatmung)
Fontanelle	normal	gut gefüllt, nicht gespannt	gespannt	–

* Zur Beurteilung der Spontanatmung sollte bei beatmeten Patienten ein Apnoetest durchgeführt werden.

Apparative Kriterien für eine Enzephalopathie

Elektroenzephalografie

Neben den klinischen Kriterien wurden bereits frühzeitig apparative Untersuchungen wie das **EEG** zur Diagnosestellung einer Enzephalopathie herangezogen [33]. Während das EEG bei Kindern mit milder HIE unauffällig ist, findet sich bei moderater HIE eine niederamplitudige Grundaktivität, eine kontinuierliche Delta- und Thetaaktivität bzw. ein periodisches Muster oder Krampfaktivität. Die schwere HIE ist durch ein periodisches EEG-Muster mit isoelektrischen Intervallen bzw. einem totalen isoelektrischen Muster charakterisiert [33]. Die Beurteilung der Hintergrundaktivität ist ein besserer prognostischer Marker als das Vorhandensein bzw. Fehlen von Krämpfen.

Merke

Da ein EEG in der klinischen Praxis nicht immer verfügbar und interpretierbar ist, hat sich das einfacher zu nutzende amplitudenintegrierte EEG (aEEG) als zusätzliches Diagnostikkriterium der HIE etabliert [2], [36], [39]. Die prognostische Aussagekraft bezüglich späterer neurologischer Probleme ist deutlich besser als die anamnestischen oder klinischen Parameter [36], [39] (Kap. 3.2.2).

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

Bildgebung

Der **zerebrale Ultraschall** ermöglicht Aussagen zur Perfusion und zu morphologischen Veränderungen. Entsprechend dem arteriellen Flussprofil lässt sich das Hirnödem in 3 Stadien unterteilen:

- Im Stadium 1 findet sich ein normales Flussmuster.
- Stadium 2 ist durch einen erhöhten diastolischen Fluss mit reduziertem Pulsatilitätsindex (PI) und RI charakterisiert.
- Im Stadium 3 zeigt sich ein reduzierter diastolischer Fluss mit erhöhtem PI und RI [12].

Veränderungen in der Perfusion finden sich häufig erst am 2. Lebenstag, sodass sich der Ultraschall nicht zur frühzeitigen Abschätzung der Prognose eignet. Außerdem ist die prädiktive Aussagekraft des zerebralen Ultraschalls bezüglich der neurologischen Langzeitentwicklung bei Kindern unter Hypothermiebehandlung deutlich eingeschränkt.

Die **Magnetresonanztomografie** (MRT) kann relativ frühzeitig morphologische Veränderungen erkennen, die sich im Rahmen der HIE entwickeln [43]. Da eine Untersuchung innerhalb weniger Stunden nach der Asphyxie in der klinischen Routine nicht praktikabel ist, wird derzeit nach Beendigung der Hypothermiebehandlung, d. h. 4 bis maximal 7 Tage nach Asphyxie, die Durchführung einer MRT empfohlen; in diesem Zeitfenster hat insbesondere die Diffusionswichtung eine hohe prädiktive Aussagekraft. Auch für die Langzeitbeobachtung haben sich MRT-Untersuchungen etabliert [15]. Problematisch ist allerdings, dass sich auch aus diesen morphologischen Befunden einer eventuellen Schädigung noch keine effektiven therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen.

Laborchemische Parameter

Zur frühzeitigen Identifikation von Neugeborenen mit einem hohen Risiko, eine HIE zu entwickeln, wurden verschiedene Parameter untersucht, deren Wertigkeit für die klinische Routine jedoch noch nicht bewiesen wurde. Im Blut wurden in der Vergangenheit Laktat, Hypoxanthin, Transaminasen, Kreatinin und Protein S 100 gemessen, jedoch konnte sich bisher kein Parameter durchsetzen. Ein interessanter neuer Hypoxieparameter könnte die Konzentration von **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) im Serum sein [40], weitere werden derzeit getestet.

Im Urin ist die **Laktat-Kreatinin-Ratio** möglicherweise ein guter Parameter zur Voraussage einer neurologischen Schädigung [19].

3.3 Therapeutische Interventionen

3.3.1 Allgemeine Überlegungen

Die Prävention neurologischer Langzeitschäden beruht insbesondere auf einer Minimierung des initialen hypoxisch-ischämischen Ereignisses, der Vermeidung von zusätzlichen Schäden und der Reduktion des sekundären Energiemangels. Die Interventionen sollten daher so früh wie möglich, auf alle Fälle aber innerhalb des therapeutischen Fensters beginnen.

3.3.2 Präventive bzw. frühzeitige Interventionen

Neugeborene, die eine Enzephalopathie entwickeln, müssen häufig direkt postnatal reanimiert werden. In retrospektiven Studien wurden Faktoren gefunden, die mit der Reanimation assoziiert sind und die Schwere der Enzephalopathie verstärken.

Erstversorgung im Kreißsaal – Minimierung der Sauerstoffexposition

Im Rahmen der Reanimation kommt häufig frühzeitig Sauerstoff zum Einsatz. Studien, welche die Reanimation mit 100 bzw. 21 % Sauerstoff vergleichen, zeigen ein späteres Einsetzen der Spontanatmung und eine höhere Sterblichkeit in der Gruppe der mit 100 % Sauerstoff reanimierten Neugeborenen [11]. Asphyktische Kinder mit PaO_2-Werten über 200 mmHg während der ersten 2 Lebensstunden haben ein 4-fach höheres Risiko einer neurologischen Schädigung [21].

Merke

In der klinischen Praxis ist es sinnvoll, zunächst eine adäquate Ventilation mit Raumluft sicherzustellen und die Sättigung mittels Pulsoximetrie zu messen, um bei guter Ventilation die Sauerstoffsupplementation in Abhängigkeit von der pulsoximetrisch gemessenen Sättigung zu adaptieren.

Vermeidung von Hypokapnie

Die Lungenfunktion der asphyktischen Kinder ist meist nicht beeinträchtigt, sodass bei adäquatem Zugvolumen selten Atemfrequenzen von mehr als 30–40/min notwendig sind. Werden die Beatmungsparameter nicht an die aktuelle kardiopulmonale Situation angepasst, ist die Gefahr einer Hypokapnie und damit zerebralen Minderperfusion hoch. Eine Hypokapnie ($PCO_2 < 20$ mmHg) ist mit einem ca. 3-fach höheren Risiko einer gestörten neurolo-

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

gischen Entwicklung verbunden [21]. Experimentelle Studien zeigen, dass eine leichte Hyperkapnie im Rahmen der HIE das Outcome verbessert, allerdings fehlen Daten aus klinischen Studien, um dieses Vorgehen zu unterstützen.

Vermeidung von Hyperthermie

Erhöhte Körpertemperaturen verschlechtern, unabhängig von anderen Faktoren, die neurologische Entwicklung [22]. Bei einer schweren Asphyxie sollte bereits im Kreißsaal die Körpertemperatur gemessen werden, um eine Hyperthermie zu vermeiden. Kontrovers diskutiert wird, bei diesen Kindern bereits auf dem Transport eine Kühlung zu beginnen.

Pufferung

Obwohl die Asphyxie sehr häufig mit einer Azidose einhergeht, gibt es keine Hinweise bezüglich einer positiven Wirkung der Gabe von Natriumbikarbonat zum Ausgleich der metabolischen Azidose [24].

3.3.3 Hypothermiebehandlung

Tierexperimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass durch frühzeitiges Kühlen des Gehirns der Energieverbrauch und damit die **Folgen eines sekundären Energiemangels** reduziert werden. Große klinische Studien an asphyktischen Neugeborenen haben mittlerweile die Effektivität und Sicherheit dieser Therapie bewiesen [18]. Die Hypothermiebehandlung ist damit zurzeit die einzige effektive Therapie zur Verbesserung des neurologischen Langzeit-Outcomes bei Neugeborenen mit HIE.

Durch Hypothermiebehandlung, die innerhalb der ersten 6 Stunden beginnen und für 72 Stunden andauern sollte, kann das Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen (RR 0,65; 95 %-CI 0,48–0,87) und einer CP (RR 0,64; 95 %-CI 0,42–0,98, NNT 9) signifikant gesenkt werden [35]. Verglichen mit der normothermen Kontrollgruppe verstarben weniger Kinder in der gekühlten Gruppe (RR 0,75; 95 %-CI 0,59–0,96; NNT 11) [34]. Die Wirksamkeit war insbesondere in der Gruppe mit moderater Enzephalopathie am höchsten. In der Gruppe der Patienten mit schwerer Enzephalopathie fand sich ein ähnlicher Trend, allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Indikation zum Kühlen

Entsprechend der Studienprotokolle werden Neugeborene behandelt, die nach einer Asphyxie Kriterien für eine moderate oder schwere Enzephalopathie erfüllten [5], [17]. Neugeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 35 vollendeten Wochen sollten eine umfassende neurologische Evaluation erhalten, wenn mindestens eines der folgenden **Asphyxiekriterien** vorliegt (▶ Abb. 3.1):

- 10-min-Apgar-Score ≤ 5
- Notwendigkeit einer fortgesetzten Reanimation mit 10 min p.n.
- Azidose während der 1. Lebensstunde (Nabelschnur oder arterieller pH < 7,0 oder Basendefizit > 15 mmol/l)

Zeigen sich bei diesen Kindern in der neurologischen Untersuchung Kriterien einer moderaten oder schweren HIE, sollte die Kühlung in einem entsprechenden Zentrum mit der adäquaten Ausrüstung möglichst schnell begonnen werden. Zur Beurteilung des Schweregrads der HIE ist neben der klinischen Beurteilung die Durchführung eines **aEEG** bzw. **EEG** zu empfehlen.

In den bisherigen Studien wurden folgende Kinder ausgeschlossen:

- Alter > 6 h
- schwere angeborene Fehlbildungen
- schwere PHT
- schwere Blutungen

Diese Ausschlusskriterien sind jedoch eher unter methodischen Aspekten zu verstehen und stellen keine harte Kontraindikation dar.

Durchführung der Hypothermie

Derzeit bieten sich 2 unterschiedliche **Verfahren** der Kühlung an: die selektive Kopf- bzw. die Ganzkörperkühlung. Die derzeitige Datenlage zeigt keine Unterschiede zwischen beiden Methoden bezüglich Effektivität oder Nebenwirkungen.

Ziel der Hypothermiebehandlung ist es, die zerebrale Temperatur auf etwa 33,5 °C zu reduzieren. Bei der Ganzkörperkühlung sollte die rektale Temperatur daher zwischen 33 und 34 °C liegen. Bei der selektiven Kopfkühlung liegt die Körpertemperatur etwas höher (34–35 °C). Beide Methoden scheinen gleich effektiv zu sein, allerdings zeigen MRT-Untersuchungen weniger starke zerebrale Schäden nach selektiver Kopfkühlung [32].

Cave

Eine passive Kühlung ist evtl. eine Option für den Transport in ein Hypothermiezentrum, allerdings besteht die Gefahr einer zu starken Unterkühlung, insbesondere bei niedrigem Geburtsgewicht bzw. frühzeitigem Beginn der passiven Kühlung [17].

Nach 72 h Therapie wird die Körpertemperatur um etwa 0,5 °C/h erwärmt. In dieser Phase kommt es zur peripheren Vasodilatation, sodass insbesondere während dieser Zeit ein **engmaschiges Monitoring** des Blutdrucks und eine entsprechende Therapie erforderlich sind. Während der gesamten Kühlung und Aufwärmphase ist eine engmaschige Temperaturkontrolle unabdingbar, da sowohl

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

eine Unter- als auch Überschreitung der Temperatur ungünstig ist.

Gründe für eine vorzeitige **Beendigung der Hypothermiebehandlung** können sein:

- schwerste PHT
- schwerste Blutungen
- schwerste kardiale Rhythmusstörungen
- infauste Prognose

Potenzielle Nebenwirkungen

Die Hypothermiebehandlung ist mit potenziellen Risiken assoziiert, die sich jedoch nur selten in den klinischen Studien bestätigten.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In den großen klinischen Studien war die Kühlung immer mit niedrigeren Herzfrequenzen assoziiert, ohne dass jedoch schwere Arrhythmien aufgefallen sind. Der Beginn der Kühlung ist mit einem leichten Blutdruckanstieg, die Aufwärmphase mit einem Abfall des Blutdrucks assoziiert. Eine bereits vorbestehende PHT kann sich unter Hypothermiebehandlung evtl. verstärken, allerdings fanden sich in den klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen.

Hämostase

In dem Patientenkollektiv der großen klinischen Studien (in denen schwere Koagulopathien ausgeschlossen wurden) fanden sich bezüglich der Häufigkeit von Blutungen, der Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen bzw. bezüglich Koagulopathien keine Unterschiede zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe. Allerdings hatten die Hypothermiekinder etwas niedrigere Thrombozytenzahlen, diese blieben jedoch ohne klinische Konsequenz.

Veränderungen der Blutgase

Bei niedrigen Körpertemperaturen steigt der pH (bei 3 °C Temperaturunterschied um ca. 0,05) und sinkt der PCO_2-Wert (um ca. 0,8kPa). Da viele zelluläre Prozesse auch temperaturabhängig reguliert werden (z. B. Sauerstoffdissoziation), besteht bisher Uneinigkeit, ob unter Hypothermie andere Normwerte angestrebt werden sollen. Einige klinische Studien sprechen dafür, dass unter Hypothermie eine leichte Azidose mit einer besseren Prognose assoziiert ist, und unterstützen die **Alpha-stat-Theorie**, wonach bei termperaturkorrigierten Werten ein niedrigerer pH angestrebt werden sollte [37]. Alternativ kann bei gleichen Normwerten auf eine Temperaturkorrektur der Werte verzichtet werden.

Metabolismus von Medikamenten

Der Metabolismus von renal eliminierten Medikamenten wird durch die Hypothermiebehandlung nicht beeinflusst. Lediglich die im Rahmen der Hypoxie resultierende renale Schädigung kann eine Adaptation der Dosis an eine veränderte renale Clearance erforderlich machen.

Medikamente, die überwiegend in der Leber metabolisiert werden, zeigten in der Kühlungsgruppe deutlich höhere Plasmaspiegel, sodass eine entsprechende Anpassung der Dosis notwendig ist [29].

Nekrotisierende Enterokolitis

Aus Angst vor einer NEC bei den gekühlten Kindern wurde die enterale Nahrungszufuhr in den meisten Studien erst nach dem Erwärmen begonnen. Da diese Befürchtung nicht durch klinische Daten gestützt wird, kann auch unter Hypothermiebehandlung eine frühzeitige (zunächst minimale) enterale Ernährung im Sinne eines **„Non-nutritive-Feeding“** zum Schutz der Magenschleimhaut begonnen und dann bei guter Verträglichkeit gesteigert werden.

Probleme der Hypothermiebehandlung

Die Effektivität und Sicherheit der Hypothermie wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Allerdings sind noch viele Fragen bezüglich der **optimalen Anwendung** offen. Unklar ist, ob Frühgeborene von einer Kühlung profitieren oder ob die selektive Kopf- gegenüber der Ganzkörperkühlung Vorteile hat. Aktuelle Studien legen nahe, dass weder eine längere Therapiedauer noch eine tiefere Temperatur für die Kinder von Vorteil ist.

Die Hypothermiebehandlung verbessert zwar die Chance auf ein gesundes Überleben nach Asphyxie, allerdings nicht bei allen Kindern. Daher sind **zusätzliche Interventionen** zur Verbesserung des Outcome notwendig. Derzeit ist insbesondere die inhalative Therapie mit Xenon bzw. die Gabe von Erythropoetin vielversprechend, aber noch nicht in die klinische Routine überführt. Außerdem laufen klinische Studien, welche die Effektivität von Allopurinol bzw. der Gabe von mesenchymalen Stromazellen (MSC) bei Neugeborenen mit HIE untersuchen.

Obwohl die Hypothermie heute keinem Kind mit moderater oder schwerer Hypothermie mehr vorenthalten werden sollte [18], handelt es sich nicht um eine Routineintervention, die in jeder Klinik durchgeführt wird. Zur Klärung der offenen Fragen muss die Hypothermie auf wenige ausgewählte Zentren mit der entsprechenden Expertise beschränkt bleiben. Alle behandelten Kinder müssen in einem Register erfasst werden, um die Therapie, Co-Interventionen und das Outcome der Kinder zu vergleichen.

3.3.4 Supportive Therapie

Ventilation

Während sich die Notwendigkeit einer Beatmung aus der Reanimationssituation ergibt, ist diese im weiteren Ver-

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

lauf kritisch zu evaluieren. Da die Lungenfunktion meist nicht beeinträchtigt ist, sollte die **Beatmung frühzeitig beendet** werden. Besteht aus anderen Gründen die Notwendigkeit einer Beatmung, sind die Blutgase engmaschig zu kontrollieren, um eine Hypokapnie zu vermeiden.

Unter Hypothermiebehandlung ist der Metabolismus und damit die endogene CO_2-Produktion reduziert, sodass eine geringere alveoläre Ventilation zur Elimination des CO_2 notwendig ist. Außerdem kommt es unter Hypothermie zur Eindickung des Brochialsekrets, sodass auf eine adäquate Anfeuchtung bzw. Absaugung geachtet werden muss.

Perfusion

Die zerebrale Perfusion bei Neugeborenen mit HIE ist überwiegend druckabhängig, sodass adäquate Blutdruckwerte sichergestellt werden sollen. Eine Hypotension muss entsprechend der Ursache behandelt werden. Unklar ist bisher jedoch noch, welches der optimale Blutdruck für diese Neugeborenen ist.

Flüssigkeitsstatus

Bei Neugeborenen mit HIE findet sich häufig eine verminderte Urinausscheidung, die auf einer primär hypoxisch-ischämischen Schädigung der Niere oder auf einer inadäquaten ADH-Freisetzung (SIADH) beruht. Aus diesem Grunde sind eine engmaschige Bilanzierung, Reduktion der Flüssigkeitszufuhr und eine Na-Substitution entsprechend dem Bedarf notwendig. Bei asphyktischen Neugeborenen kann durch eine einmalige, **prophylaktische Theophyllindosis** (8 mg/kg) die Ausscheidung verbessert werden [7], [20]. Allerdings fehlen Langzeituntersuchungen und unklar ist, ob durch Theophyllin die zerebrale Situation beeinflusst wird.

Glukosekontrolle

Die Schwere der zerebralen Schädigung kann sowohl durch eine Hypo- als auch Hyperglykämie verstärkt werden. Aus diesem Grunde muss der BZ engmaschig kontrolliert und die BZ-Werte eher im oberen Normbereich gehalten werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind Zeichen einer HIE, können aber auch die zugrunde liegende Hirnschädigung verstärken. Während Einigkeit besteht, klinisch manifeste Krämpfe antikonvulsiv zu behandeln, besteht bisher keine Einigkeit bezüglich der Notwendigkeit einer Behandlung von Krampfäquivalenten im EEG ohne klinisches Korrelat.

Pathophysiologisch führen Krämpfe zu einem vermehrten Energiebedarf und damit auch zum **vermehrten Glukoseverbrauch**. Zur Prävention des sekundären Energiemangels erscheint es daher sinnvoll, den BZ-Spiegel im oberen Normbereich zu halten und alle neurologischen Krämpfe zu behandeln. Eine frühzeitige, prophylaktische Gabe von Phenobarbital hat bei Neugeborenen mit HIE wahrscheinlich einen neuroprotektiven Effekt [16]. Auch die Gabe von Opioiden unter Hypothermiebehandlung hat möglicherweise einen positiven Effekt [3]. Es fehlen jedoch noch adäquate Studien, um dieses Vorgehen für die klinische Routine empfehlen zu können.

Sonstige Maßnahmen

Weitere Interventionen zur Therapie der HIE wie Radikalfänger oder Kalziumblocker werden diskutiert, allerdings liegen bisher keine Beweise für die Wirksamkeit vor. Magnesiumsulfat [8] und Erythropoetin [42] haben in klinischen Studien bei asphyktischen Neugeborenen einen neuroprotektiven Effekt gezeigt, allerdings können auch diese Interventionen noch nicht für die klinische Routine empfohlen werden.

Literatur

[1] Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N et al. Predictors of neonatal encephalopathy in full term infants. BMJ 1995; 311: 598–602

[2] al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. Pediatrics 1999; 103: 1263–1271

[3] Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: Effects on neuroimaging and clinical outcome. Pediatr Res 2005; 57: 873–878

[4] Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM et al. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics 2000; 106: 684–694

[5] Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D et al. The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: A randomised controlled trial. BMC Pediatrics 2008; 8: 17

[6] Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the western australian case-control study. BMJ 1998; 317: 1549–1553

[7] Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 2006; 149: 180–184

[8] Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI et al. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: A randomized, placebo-controlled trial. Pediatrics 2009; 123: e764–e769

[9] Blair E, Stanley F. Intrapartum aspyhxia: A rare cause of cerebral palsy. J Pediatr 1988; 112: 515–519

[10] Carter BS, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. J Pediatr 1998; 132: 619–623

[11] Davis PG, Tan A, O'Donnell CP et al. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2004; 364: 1329–1333

[12] Deeg KH, Rupprecht T, Zeilinger G. Dopplersonographic classification of brain edema in infants. Pediatr Radiol 1990; 20: 509–514

[13] Ekert P, Perlman M, Steinlin M et al. Predicting the outcome of post-asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. J Pediatr 1997; 131: 613–617

[14] Goldaber KG, Gilstrap LC 3 rd, Leveno KJ et al. Pathologic fetal acidemia. Obstet Gynecol 1991; 78: 1103–1107

[15] Groenendaal F, de Vries L. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. Semin Neonatol 2000; 5: 17–32

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York

[16] Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized prospective study with three-year follow-up. J Pediatr 1998; 132: 345–348
[17] Hallberg B, Olson L, Bartocci M et al. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. Acta Paediatr 2009; 98: 942–946
[18] Hoehn T, Hansmann G, Bührer C et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. Resuscitation 2008; 78: 7–12
[19] Huang CC, Wang ST, Chang YC et al. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 1999; 341: 328–335
[20] Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. Pediatrics 2000; 105: e45
[21] Klinger G, Beyene J, Shah P et al. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F49–F52
[22] Laptook A, Tyson J, Shankaran S et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: Risk factor for adverse outcome. Pediatrics 2008; 122: 491–499
[23] Levene M, Sands C, Grindulis H et al. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. Lancet 1986; i: 67–69
[24] Lokesh L, Kumar P, Murki S et al. A randomized controlled trial of sodium bicarbonat in neonatal resuscitation – effect on immediate outcome. Resuscitation 2004; 60: 219–223
[25] Nelson KB. Is it HIE? And why that matters. Acta Paediatr 2007; 96: 1113–1114
[26] Perlman M, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? Pediatrics 1996; 97: 456–462
[27] Perlman M. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: Medicolegal issues. Pediatrics 1997; 99: 851–859
[28] Robertson CMT, Finer NN. Long-term follow-up of the term neonates with perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1993; 20: 483–500
[29] Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B et al. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatrics 2008; 121: e844–e849
[30] Rüdiger M, Küster H, Herting E et al. Variations of Apgar Score of VLBW-Infants in different NICUs. Acta Paediatr 2009; 98(9): 1433–6
[31] Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: Predicitve value of metabilic acidosis and the apgar score. Br Med J 1988; 297: 24–27
[32] Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2005; 116: 1001–1006
[33] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 696–705
[34] Schulzke SM, Rao VS, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? BMC Pediatrics 2007; 7: 30
[35] Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 951–958
[36] Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC et al. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurological examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. Pediatrics 2003; 111: 351–357
[37] Tallman RD. Acid-base regulation, alpha-stat, and the emperor's new cloth. J Cardiothor Vasc Anesth 1997; 11: 282–288
[38] Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischeaemic encephalopathy in predicting neurodevelomental outcome. Acta Paediatr 1997; 86: 757–761
[39] Toet M, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F et al. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: F19–F23
[40] Tschirch E, Weber B, Koehne P et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study. Pediatrics 2009; 123(3): 784–90
[41] van de Riet JE, Vandenbussche FP, Le Cessie S et al. Newborn assessment and long-term adverse outcome: A systemativ review. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1024–1029
[42] Zhu C, Kang W, Xu F et al. Erythropoetin improved neurologic outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2009; 124: e218–e226
[43] Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Neuroimaging evaluation of cerebral palsy. Clin Perinatol 2006; 33: 517–544

aus: Hübler u.a., Neonatologie (ISBN 9783131460721) © 2019 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart • New York