Betreuung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des Termingeborenen

Therapeutische Hypothermie und Schaffung eines nationalen Registers für neonatale Asphyxie

Anita Truttmann, Lausanne, und Cornelia Hagmann, Zürich

Einführung

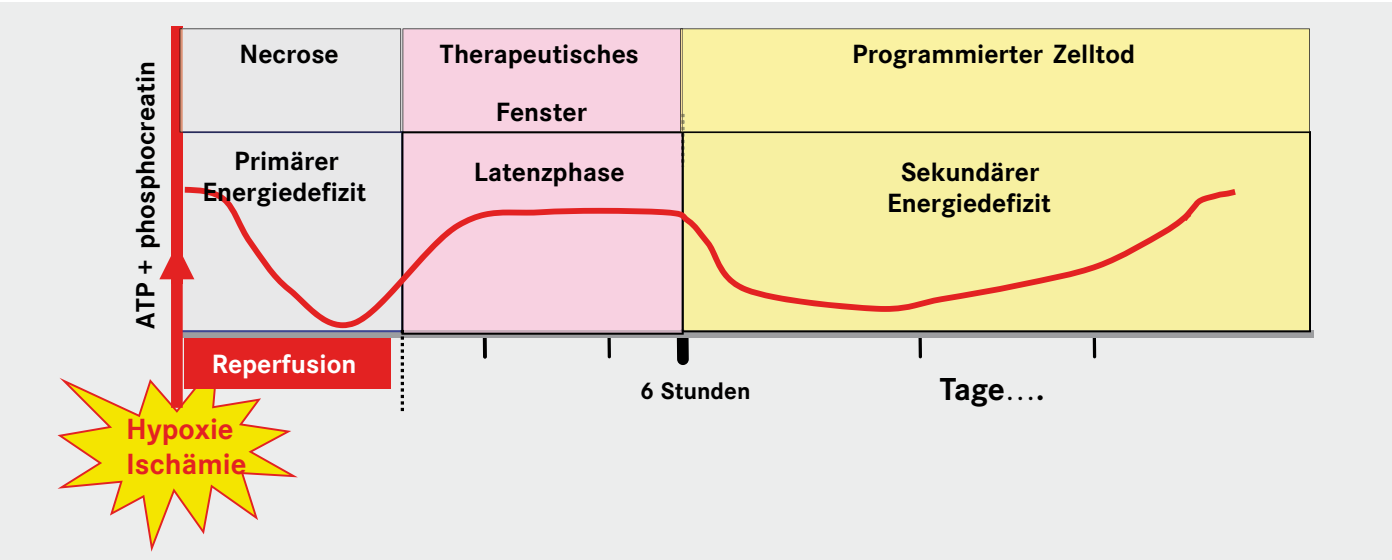
Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) als Folge einer neonatalen Asphyxie stellt eine relativ häufige Komplikation dar, belastet mit einer bedeutenden Mortalität und neurologischen Morbidität. Die Inzidenz wird in den industrialisierten Ländern auf 0.5 bis 6‰ Lebendgeburten geschätzt, die mittel bis sehr schweren Fälle stellen dabei über die Hälfte dar[1]. Obwohl die Forschung laufend Fortschritte macht, hat sich bisher keine einzige pharmakologische Behandlung als erfolgreich erwiesen[2), 3)]. Seit einigen Jahren belegen mehrere Studien, für die Zielgruppe der mittelschwer betroffenen Patienten, die Wirksamkeit der gemässigten Hypothermie[4)–8)]; diese Therapie wird zurzeit in der Mehrzahl der neonatologischen Intensivstationen der Schweiz und weltweit angewandt.

Pathophysiologie

Man unterscheidet bei der Entstehung hypoxisch-ischämischer Läsionen zwei kritische Phasen: 1) die Hypoxie an sich, oft im Zusammenhang mit Ereignissen wie Uterusruptur, Nabelschnurvorfall, Plazentarablösung u. a., was auf Zellebene zu einem ersten Abfall der energetischen Substrate (ATP, Phosphokreatin) führt, gemeinhin primäres Energiedefizit genannt, und in den ersten Stunden nach dem kritischen Ereignis eintritt und 2) die Wiederherstellung der Perfusion durch die Reanimation des Neugeborenen, wodurch es auch zur Zirkulation toxischer Elemente kommt (z. B. oxidativer Stress durch freie Sauerstoffradikale)[2), 6)], die in den Zellen ein sekundäres Energiedefizit hervorrufen, mit einem Maximum zwischen 24 und 48 Stunden nach dem ursprünglichen Ereignis *(siehe Schema 1)*. Je nach Schwere der beiden Phasen kann es zu verschiedenen Arten von Zelltod kommen[2), 9)]: Rasch eintretende und irreversible neuronale Nekrose oder sog. programmierte und verzögerte Formen von Zelltod (Apoptose und autophagisch hervorgerufener Zelltod)[10), 11)], die zu langsamer verlaufenden, teilweise reversiblen Prozessen führen, die therapeutischen Massnahmen zugänglich sind (Latenzfenster). Die wesentliche Rolle der therapeutischen Hypothermie besteht in der Verminderung dieses sekundären Energiedefizites (second energy failure).

Klinik der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Die Klinik der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie wurde durch den Neuropathologen Harvey Sarnat in den 70er Jahren genau beschrieben[13)] und wird auf dem europäischen Kontinent noch oft benutzt. Sarnat beschrieb drei Stadien des Hirnbefalls, I, II, III, vom leichteren bis hin zum schwersten Befall. Stadium I kennzeichnet sich durch neurologische Erregbarkeit, reichliche Sekretproduktion und Mydriase, dauert oft nur 24 Stunden, ist weder mit Krämpfen noch Hirnläsionen verbunden und hat damit eine gute Prognose. Stadium III ist das schwerste; der Patient ist komatös, leidet an einer Dysregulation des Atemzentrums, selten an Krampfanfällen, an einem Verlust der archaischen und peripheren Reflexe, die elektrische Hirnaktivität ist häufig flach und die Prognose im Allgemeinen sehr schlecht, was oft zum Unterbruch der Intensivbehandlung führt, mit einer Mortalität von über 90% einhergehend. Man schätzt die Zahl der jährlich in der Schweiz an einem Stadium Sarnat III infolge neonataler Asphyxie verstorbenen Kinder auf ca. 20, wobei genaue Daten je-



Schema 1: Pathophysiologische Mechanismen der perinatalen Asphyxie und neuroprotektive Wirkung der Hypothermie. Dieses Schema illustriert die drei wichtigsten Phasen der sekundären Mechanismen einer schweren Asphyxie: Primäres Energiedefizit, Latenzphase und sekundäres Energiedefizit. Das therapeutische Fenster liegt vor Beginn des sekundären Energiedefizits.



Abbildung 1 (A und B): Die Photos zeigen ein Neugeborenes im Alter von 24 Stunden, unter aktiver Hypothermie, mit angeschlossenem aEEG-Monitoring. Das Kind ist in eine kühlende Matratze gewickelt; man beachte, dass es lediglich leicht sediert ist und spontan atmet.

doch fehlen. Das Stadium Sarnat II ist am problematischsten, sowohl diagnostisch als auch prognostisch. Der Befall ist mittelschwer: Erhebliche neurologische Befunde, eher hypoton oder gar lethargisch, Tonus vorwiegend parasympathisch, Pupillen eher in Miosis, relative Bradycardie, wenig Sekretproduktion und in den meisten Fällen elektroenzephalographisch sowie klinisch feststellbare Krämpfe bei abnormer Grundaktivität mit alternierend spannungsarmen Abschnitten; häufig endend in einem burst suppression Muster. Die Behandlung mittels Hypothermie richtet sich vor allem an diese Patientengruppe, leiden doch ca. 50% der Kinder mit einem Sarnat II langfristig an mittel bis schweren neurologischen Schäden vom Typ motorische Zerebralparese, und/oder Taubheit, und/oder schwerer Entwicklungsrückstand mit oder ohne Epilepsie, während 50% keine oder nur leichtere neurologische Ausfälle aufweisen.

Zur Beurteilung können auch klinische Scores wie der Thompson Score[14] benutzt werden, ihre Validierung ist jedoch noch ungenügend. Die Langzeitprognose hat sich dank neuerer Techniken der Bildgebung wie die Spektroskopie-Magnetresonanz (MRS) und die Diffusion-gewichtete Bildgebung (Diffusion-weighted Imaging), die eine frühzeitige Darstellung der Hirnschäden erlauben, verbessert, ihre Interpretation verlangt aber eine grosse Erfahrung und gehört in die Hände von Experten der Neugeborenenbildgebung[15].

Evidenz der Hypothermie

In den letzten Jahren wurden Studien zur mässigen Hypothermie beim Tier und Menschen durchgeführt[4, 5, 7, 8]. Die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie scheint multipel zu sein, z. B. Schutz gegen Exzitotoxine, freie Radikale, vor Krämpfen, vor allem aber durch Herabsetzung des Hirnmetabolismus um 5–7% pro 1 °C Hypothermie[12]. Die Hypothermie stellt im Übrigen beim Neugeborenen eine physiologische Antwort dar, die durch die Behandlung unterstützt wird.

Es wurden bisher 4 Hauptpunkte erwiesen:

1. Der Behandlungsbeginn (≤ 6 Stunden nach dem primären Ereignis).
2. Dauer der Behandlung (mindestens 72 Std.).
3. Tiefe der Hypothermie (33–34 °C rektal).
4. Zielgruppe (Sarnat II und III).

Schliesslich wurde nachgewiesen, dass die allgemeine Ganzkörper-Hypothermie der lokalen Hirnhypothermie überlegen ist[8]. Die Studienresultate ergeben eine signifikante Verminderung der Mortalität sowie eine Verbesserung der psychomotorischen Entwicklung bei diesen Patienten im Alter von 18 Monaten. Es müssen im Durchschnitt 6 Behandlungen durchgeführt werden, um einen Patienten zu verbessern (number needed to treat: 6)[8]. Die aktuellen Empfehlungen gehen dahin, die Hypothermiebehandlung bei Patienten mit einer hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) Sarnat II und III im Rahmen eines standardisierten Protokolles auf Intensivpflegestationen Niveau III gemäss strikten klinischen und elektrophysiologischen Kriterien und unter Einschluss einer Langzeitbeobachtung durchzuführen.

Kühlungsmethoden

Drei Phasen der Hypothermietherapie werden unterschieden: 1) Erreichen der Zieltemperatur, 2) Erhaltung der Hypothermie während 72 Stunden und 3) Wiedererwärmung zur Normothermie während 8 Stunden. Die ideale Kühlungsmethode sollte folgende Eigenschaften haben: Die Zieltemperatur sollte so schnell wie möglich erreicht werden können (½ Stunde), die Körpertemperatur sollte während 72 Stunden im Zielbereich ohne grosse Temperaturschwankungen erhalten werden können und eine langsame Erwärmung (0.2 bis 0.5 °C pro Stunde) sollte möglich sein.

Passive Kühlung beinhaltet, dass jede zusätzliche Wärmequelle wie z. B. Inkubatorheizung ausgeschaltet wird. Aktive Kühlung bedeutet, dass eine manuell steuerbare, semi-automatische oder servo-kontrollierte Kühlungsmethode verwendet wird, um die Zieltemperatur zu erreichen und zu erhalten. Entweder wird eine Matratze oder ein «wrap» verwendet *(Abbildung 1)*, welche durch zirkulierendes Wasser gekühlt oder erwärmt werden können[16]. Servo-kontrollierte Methoden zeigen eine bessere Kontrolle der Körpertemperatur als semi-automatische Methoden[17].

Für die selektive Kopfkühlung wird ein «cooling cap» verwendet[7]; diese Methode

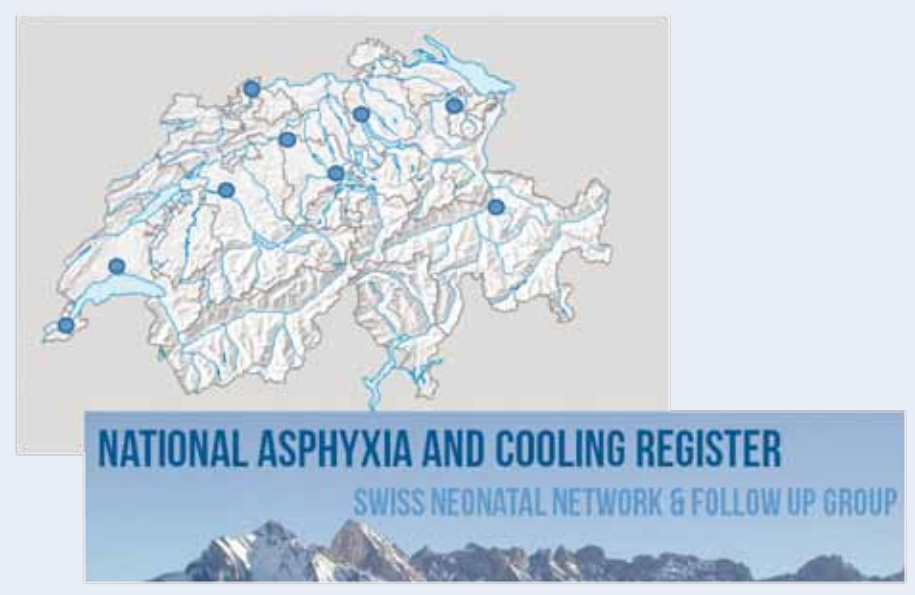


Abbildung 2: Karte der Schweiz mit den 9 Zentren mit Niveau III, welche die Hypothermietherapie beim Neugeborenen im Rahmen des nationalen Registers durchführen.

der Kühlung ist sehr aufwendig. Wichtig ist, während jeder Phase der Kühlung, die rektale Körpertemperatur kontinuierlich zu messen, um eine Unterkühlung zu vermeiden und während der Erwärmungsphase eine Überwärmung zu vermeiden.

«National cooling and asphyxia register»

Obwohl genügend Evidenz vorliegt, dass die Hypothermietherapie neuroprotektiv ist, sind die Langzeiteffekte dieser Methode noch nicht bekannt. Deshalb sollten alle Kinder gemäss einem standardisierten Protokoll gekühlt und monitorisiert werden und in einem nationalen Register erfasst werden, sodass eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden kann und adverse events und Langzeitverläufe erfasst werden können. Seit dem Frühjahr 2011 existiert in der Schweiz ein solches «National cooling and asphyxia register». Ein Ziel dieses Registers ist es, alle asphyktischen Termingeborenen, gekühlt oder nicht gekühlt, welche in den tertiären neonatologischen Abteilungen des Swiss Neonatal Network *(siehe Abbildung 2)* betreut wurden, zu erfassen und langzeit zu verfolgen. Ein Hypothermieprotokoll, Elterninformationsblätter und Datenerfassungsblätter wurden verfasst und sind online erhältlich (http://www.neonet.unibe.ch/forms_full_asp.html). Termingeborene und «near term infants», welche weniger als 6 Stunden alt sind und welche Behandlungskriterien *(A und B)* erfüllen, sollten für eine Hypothermiebehandlung beurteilt werden.

A. Neugeborene ≥ 36 SSW, welche auf einer neonatologischen Abteilung aufgenommen wurden und mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllen:
   1. Apgar ≤ 5 um (5)10 Minuten.
   2. Reanimationsmassnahmen im Alter von 10 Minuten nach Geburt: Intubation- oder Maskenbeatmung (Zeichen einer sekundärer Apnoe).
   3. Azidose innert 60 Minuten nach Geburt definiert als Nabelschnurblut-pH, arterieller oder kapillärer pH < 7.00.
   4. Basendefizit ≥ 16 mmol/l im Nabelschnurblut oder in arteriellem, venösem oder kapillärem Blut innert den ersten 60 Minuten nach Geburt.
   5. Laktat ≥ 12 mmol/l im Nabelschnurblut oder in arteriellem, venösem oder kapillärem Blut innert den ersten 60 Minuten nach Geburt.
B. Krampfanfälle oder moderate/schwere Enzephalopathie definiert als Sarnat (Stadium II oder III) oder Thompson Score ≥ 7.

Neugeborene, welche diese Kriterien erfüllen, sollten nach Absprache mit diesem in ein tertiäres neonatologisches Zentrum verlegt werden zur weiteren Hypothermiebehandlung. Wichtig ist auch, dass die Hypothermie so schnell wie möglich begonnen wird, und deshalb ab Entschluss eines Transfers, eine passive Kühlung vor Ort initiiert werden soll unter kontinuierlicher Temperaturmonitorisierung *(siehe Website).*

Während der Hypothermiebehandlung und der Aufwärmungsperiode sollte bei Termingeborenen und «near term infants» die Hirnfunktion monitorisiert werden. Das Hypothermieprotokoll schlägt eine Monitorisierung mittels kontinuierlichem Amplitude integriertem EEG (aEEG; *Abbildung 1*) vor, sowie regelmässige Schädelsonographie-Kontrollen, neurologische Untersuchungen und ein formales EEG. Im Alter von 5-14 Tage sollte ein MRI durchgeführt werden, um das Ausmass der Hirnläsionen zu dokumentieren *(Abbildung 3)*.

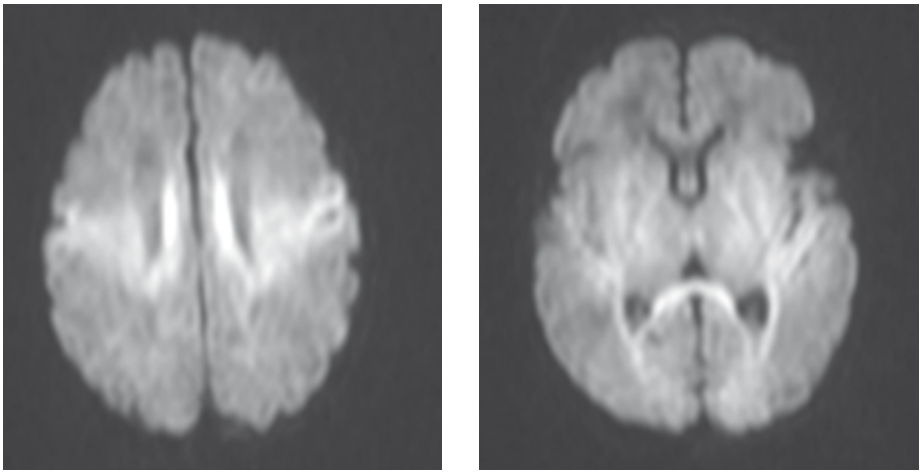


Abbildung 3 (A und B): Klassisches MRI eines Neugeborenen mit einer mittelschweren Enzephalopathie, 80 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis. Diffusionsbilder mit hyperintensen Zonen: Motorischer Kortex beidseits (A), Pallidum, Thalamus und Corpus callosum (B), die im Alter von 10 Tagen mit der konventionellen Technik bestätigt wurden. Das Kind leidet im Alter von 3½ Jahren an einer schweren spastischen Cerebralparese. Das Kind wurde vor Einführung der Hypothermiebehandlung geboren.

Eine Registerkoordinatorin wird in regelmässigen Abständen Dateneingabe und deren Vollständigkeit prüfen sowie das Follow-up koordinieren helfen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Einführung der Hypothermiebehandlung für Kinder mit einer HIE neue Hoffnungen weckt. Die Hypothermiebehandlung soll jedoch innerhalb von 6 Stunden nach dem asphyktischen Ereignis begonnen werden, es ist deshalb wesentlich, dass die entsprechenden Patienten innerhalb dieses Zeitabschnittes an ein Neonatologiezentrum Niveau III zugewiesen werden. Die Einführung eines nationalen Asphyxieregisters erlaubt es, kurz- und langfristige Nebenwirkungen, sowie auch schweizweit genauere epidemiologische Daten, die bisher weitgehend fehlen, zu erfassen.

Diese Therapie kann nur im Zusammenhang mit einer guten Antizipation geburtshilflicher Komplikationen und einer optimalen neonatalen Reanimation betrachtet werden. Eine gründliche Ausbildung in neonataler Reanimation aller Ärzte, die Neugeborene betreuen, muss deshalb ein gesundheitspolitisches Ziel sein.

Referenzen

1) García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, Gayá F. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century. An Pediatr. 2009; 71 (4): 319–26.
2) Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2001; 7 (1): 56–64.
3) Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther. 2006; 28 (9): 1353–65.
4) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574–84.
5) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al; the TOBY study group. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361: 1349–58.
6) Shankaran Seetha. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. Journal of neurotrauma 2009; 26: 437–43.
7) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, and the cool cap trial group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet. 2005 Feb 19–25; 365 (9460): 663–70.
8) Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311.
9) Clarke PGH, Puyal J., Vaslin A., Ginet V., Truttmann A. C. Multiple Types of Programmed Cell Death and their Relevance to Perinatal Brain Damage. In «Perinatal Brain Damage: from Pathogenesis to Neuroprotection», chapter 3, Eds: L. A. Ramenghi, P. Evrard and E. Mercuri. Mariani Foundation Paediatric Neurology Series 19, John Libbey Eurotext, Montrouge, France. 2008.
10) Ginet V, Puyal J, Clarke PG and Truttmann AC. Enhancement of Autophagic Flux after Neonatal Cerebral Hypoxia-Ischemia and Its Region-Specific Relationship to Apoptotic Mechanisms. American J of Pathology 2009; 175 (5): 1–13.
11) Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. The two faces of autophagy in the nervous system. Medecine Science. 2009; 25 (4): 383–390.
12) Thoresen M, Penrice J, Lorek A, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. Pediatr Res 1995; 37: 667–70.
13) Sarnat HB et Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33 (10): 696–705.
14) Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr. 1997; 86 (7): 757–61.
15) Rennie J, Hagmann CF et Robertson NJ. The baby who was depressed at birth, in «Neonatal Cerebral Investigation», Chapter 8, pp 130–172. Cambridge Medicine, Cambridge University press, second edition 2008.
16) Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15 (5): 276–86.
17) Strohm B, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register Study Group. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95 (5): F 373–5.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Anita C. Truttmann PD
anita.truttmann@chuv.ch

Dr. med. Cornelia Hagmann PhD
cornelia.hagmann@usz.ch