

**Inwieweit beeinflusst der Startzeitpunkt der
therapeutischen Hypothermie Behandlung nach
perinataler Asphyxie das Outcome der Patient*innen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Viktoria Rigoni

aus Recklinghausen

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

- 1. Gutachter:** Prof. Dr. Hemmen Sabir
- 2. Gutachterin:** Prof. Dr. Brigitte Strizek

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	6
1.3	Ergebnisse	8
1.4	Diskussion	15
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	19
2.	Veröffentlichung	22
3.	Erklärung zum Eigenanteil	23
4.	Danksagung	24

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
Abb.....	Abbildung
aEEG.....	amplitudenintegrierte Elektroenzephalogramm
BE	Base Excess/ Basendefizit
d	days/ Tage
EEG.....	Elektroenzephalographie
g	gram/ Gramm
h	hour/ Stunde
HIE	Hypoxisch-ischämisch Enzephalopathie
min	minute/ Minute
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
pH.....	pondus hydrogenii
SOPs.....	Standard Operating Procedure
SPSS.....	Superior Performing Software Systems
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.....	Tabelle
TH	Therapeutische Hypothermie

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Eine Minderversorgung des reifen Neugeborenen mit Blut und Sauerstoff, die perinatale Asphyxie und die daraus folgende hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Rahmen der Geburt sind einer der häufigsten Gründe, warum Neugeborene versterben, oder mit schweren Behinderungen überleben. Beeinträchtigungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder motorische Defizite lassen sich im Kurz-/ und Langzeitverlauf feststellen (Robertsson Grossmann, 2022). Die Inzidenz der HIE variiert global und wird in der Literatur mit einer Spanne von 2,5-8,5/1000 Lebendgeburten angegeben (Ernest M. Graham et al., 2008; Anne C.C. Lee et al., 2013). Seit 2010 wird bei moderater bis schwerer HIE Neugeborenen ab der 36. Schwangerschaftswoche routinemäßig eine Therapie mit therapeutischer Hypothermie (TH) empfohlen (Susan E. Jacobs et al., 2013; Seetha Shankaran et al., 2005). Ziel der TH ist es, die Körperkerntemperatur für 72 h auf 33.5 ± 0.5 °C zu reduzieren, um die Morbidität der Neugeborenen und das Auftreten zusätzlicher neurologischer Defizite im Verlauf zu verringern (Ahearne CE et al., 2016) Die Rahmenbedingungen für die Anwendung sowie Ein-/ und Ausschlusskriterien der TH wurden durch präklinische und klinische Studien festgelegt (Alistair J. Gunn et al., 1997).

Eine klinische Studie von Thoresen et al. aus dem Jahr 2013 unterstützte die Annahmen aus präklinischen Tierversuchen, welche indizierten, dass ein Therapiebeginn ≤ 3 h post-partum, eine stärkere neuroprotektiven Wirkung aufweist als ein Beginn ≥ 3 h (Marianne Thoresen et al., 2013). Jedoch konnten neuere klinische Studien aus dem Jahr 2019 keine Korrelation zwischen einem günstigen Outcome bei Kindern mit HIE- und TH-Behandlung und einer verkürzten Zeit bis Therapiebeginn reproduzieren (Mireille Guillot et al., 2019). Eine kürzlich veröffentlichte Studie über das Outcome von 500 Neugeborenen im Alter von zwei Jahren konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur und dem Outcome feststellen. Überlebende Neugeborene, die < 4 h Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur hatten und überlebende Neugeborene, die ≥ 4 h Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur hatten, zeigten keinen signifikanten Unterschied im 2 Jahres Langzeit-Outcome (Rakesh Rao et al., 2024).

Angesichts der verschiedenen Studienergebnisse aus den vergangenen Jahren, lag unser Ziel darin zu überprüfen ob in unserer Kohorte, bestehend aus 68 Neugeborenen mit HIE und einer TH-Behandlung, eine Korrelation zwischen günstigem Verlauf und einem zeitnahen Beginn oder einem schnelleren Erreichen der Zieltemperatur besteht. Wir verglichen den Verlauf der Neugeborenen in Bezug auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Zudem betrachteten wir inwieweit ein ungünstiger Verlauf mit einer längeren Zeitspanne, bis Erreichen der Temperatur zusammenhängt.

1.2 Material und Methoden

Datenquellen und Datensammlung

Daten von 68 Neugeborenen mit der Diagnose perinataler Asphyxie und TH-Behandlung wurden retrospektiv erhoben. Die Studienpopulation stammt aus den neonatologischen Abteilungen der Universitätskliniken Essen und Düsseldorf und wurde im Zeitraum von 2008 bis 2019 erfasst. Eingeschlossen wurden auch Neugeborene, welche in einer peripheren Geburtsklinik zur Welt kamen und anschließend auf Grund einer perinatalen Asphyxie in die Uniklinika verlegt werden mussten. Als Datenquellen dienten die elektronischen Akten der Patienten*innen. Neugeborene mit einem Gestationsalter von ≥ 36 Schwangerschaftswochen (SSW), mussten postnatal die Kriterien für eine perinatale Asphyxie erfüllen und mit therapeutischer Hypothermie behandelt werden, um in die Kohorte aufgenommen zu werden. Einschlusskriterien waren ein pH postnatal von ≤ 7.0 und/ oder Basendefizit (BE) ≥ 15 mmol/l bestimmt aus Nabelarterienblut oder einer unmittelbar nach der Geburt entnommenen Blutprobe, ein APGAR Score mit 10 min ≤ 5 und/oder kardiopulmonale Reanimation in den ersten 10 min. Außerdem mussten Zeichen einer Enzephalopathie vorhanden sein, wie beispielsweise ein Sarnat-Score > 1 oder ein pathologisches amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm (aEEG). Ausschlusskriterien waren Frühgeborene < 36 . SSW, Neugeborene mit angeborenen Fehlbildungen, intrazerebralen Blutungen oder das Nichterfüllen der Kriterien für die Diagnosestellung der perinatalen Asphyxie. Standardmäßig wurden die Neugeborenen mit entsprechender Diagnose beginnend innerhalb der ersten 6 h postnatal für eine Gesamtdauer von 72 h auf eine Körperkerntemperatur von $33,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend um $0,5^\circ\text{C}$ pro Stunde wiedererwärmt. Es wurden geburtsspezifische Daten (Geburtsort, Gestationsalter, Gestationswoche, pränatale Risikofaktoren, Geburtsgewicht, -länge, -kopfumfang, APGAR Werte, Nabelschnur-pH), perinatale Risikofaktoren (Reanimation bei Geburt,

vorliegen Amnioninfektionssyndrom, Laktat nach Geburt, Katecholamintherapie, Volumentherapie im Rahmen der Erstversorgung) und postnatale Risikofaktoren (maschinelle Beatmung, Sepsis, persistierender Ductus arteriosus botalli, Katecholamintherapie, HIE Grad, Krampfanfälle) erfasst. Zusätzlich erfolgten Schädel-Magnetresonanztomografie-Aufnahmen (MRT) der Neugeborenen mit einem 3-Tesla-MRT zwischen dem 7. und 14. Lebenstag, welche zur Outcome-Kategorisierung genutzt wurden.

Verlaufsbeurteilung und Scores

Der Langzeitverlauf wird in der Regel mittels der Bayley-Scale-of-Infant-Development beurteilt. Da dieser Score in unserer Kohorte nicht für alle Neugeborenen erhoben wurde, wurde bei der Verlaufsbeurteilung der Kurzzeitverlauf mittels Barkovich MRT Score kategorisiert. Barkovich et al. zeigten, dass ihr MRT Scoring System, welches auf der Beurteilung von Läsionen in definierten Hirnarealen beruht (Grad 0-4), mit dem motorischen und kognitivem Langzeit Outcome mit 3 und 12 Monaten bei asphyktischen Neugeborenen korreliert (A. James Barkovich et al., 1998). Die Kohorte wurde in zwei Gruppen gegliedert. Günstiges Outcome entsprach einem Barkovich Score ≤ 2 und ungünstiges Outcome einem Barkovich Score > 2 , oder dem Versterben des Neugeborenen.

Der HIE Grad wurde entsprechend dem Sarnat-Score bestimmt.

Zur Beurteilung unserer Fragestellung wurde die Kohorte neben der Gruppierung günstig, ungünstiges Outcome zusätzlich in den Gruppen Zeit bis Beginn TH- Behandlung < 45 min oder ≥ 45 min, sowie den Gruppen Zeit bis Erreichen der Zieltemperatur nach Geburt ≤ 120 min oder > 120 min zugeteilt. Des Weiteren erfolgte eine Einteilung nach internem oder externem Geburtsort.

Datenanalyse

Für die Datenanalyse wurde SPSS (Version 28, Chicago, IL, USA) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Angewendet wurde ein Mann-Whitney-U-Test, um zu überprüfen, ob die zentrale Tendenz unser beiden Outcome Gruppen sich in ausgewählten Parametern unterscheidet. Betrachtet wurden die Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, pH, BE, Laktat, HIE Score, APGAR Score der 10. Lebensminute, Versterben, Startzeitpunkt der TH-Behandlung, Zeitpunkt bei Erreichen der Zieltemperatur und Zeitspanne von Beginn der TH-Behandlung bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Weiterführend sollte eine logistische Regressionsanalyse den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variabel Outcome günstig, ungünstig und den unabhän-

gigen Variablen (siehe oben) ermitteln. Zusätzlich wurde die Regression für die Gruppe Überlebende, für die Gruppen Therapiestart ≤ 45 min und für die Gruppe Zeit bis Zieltemperatur ≥ 120 min durchgeführt, um eine Aussage über unsere Fragestellung, ob ein schnellerer Therapiebeginn ein günstigeres Outcome generiert, treffen zu können.

Diese Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitätskliniken Düsseldorf und Essen mit den Ref.-Nr. 18- 458 8191-BO/ 19-8556-BO, 2018-270-ProspDEuA befürwortet.

1.3 Ergebnisse

Beschreibung der Daten

In der folgenden Tabelle werden Teile der geburtsspezifischen, prä- und postnatalen Risikofaktoren, die in unsere Regressionsanalyse eingeschlossen wurden, präsentiert und entsprechend unserer Outcome-Gruppierung günstiger Verlauf (Gruppe 1) und ungünstiger Verlauf (Gruppe 2) aufgeschlüsselt. Insgesamt wurden 51 Neugeborenen der Gruppe 1 und 17 Neugeborene der Gruppe 2 zugeordnet. Das Geschlechterverhältnis der Gruppen unterschied sich mit 50,98 % männliche Neugeborene in der Gruppe 1 und 41,18 % männliche Neugeborene in der Gruppe 2 leicht. Der Median des Geburtsgewichts lag in Gruppe 2 mit 3300 Gramm (g) (Spannweite 2100 g - 4180 g) höher als in der Gruppe 1, welche einen medianen Wert von 3160 g (Spannweite 1745 g - 5050 g) zeigte. Der Median des Gestationsalters der Gruppe 2 lag 10 Tage (d) über dem der Gruppe 1, wobei die Spannweiten von 242 d- 291 d in Gruppe 1 und 247-290d in Gruppe 2 ähnlich waren. Der Anteil der extern geborenen Neugeborenen lag in Gruppe 1 bei 39,22 % und in Gruppe 2 bei 41,18 %. Der Median des pH-Wertes lag in Gruppe 1 bei 6,86 (Spannweite 6,49-7,23) und in Gruppe 2 bei 6,8 (Spannweite 6,4-7,14). Die zweite Gruppe wies demnach niedrigere Werte auf als die Erste. Entsprechend der Ergebnisse zeigte Gruppe 2 im Median einen BE von 23 (Spannweite 10,00-33,6), während Gruppe 1 im Median einen BE von 21 (Spannweite) 8,2-38 zeigte. Der Median der APGAR Werte betrug 7 Punkte (Spannweite 0-10 Punkte) in Gruppe 1 und 4 Punkte (Spannweite 0-10 Punkte) in Gruppe 2. In Gruppe 1 wurden 17 Neugeborene der Kategorie milde HIE, 25 der Kategorie moderate HIE und 9 der Kategorie schwere HIE zugeordnet. In der zweiten Gruppe gab es keine Zuordnung milde HIE, 5 Neugeborene der Kategorie moderate HIE und 12 Neugeborene mit Zuordnung schwere HIE. In der Gruppe mit günstigem Verlauf verstarben keine Neugeborenen. In der Gruppe mit ungünstigem Verlauf traten 9 Todesfälle auf. Das entsprach 52,94 % der Neugeborenen aus Gruppe 2. 41,18 % der Neugeborenen

in Gruppe 1 erlitten während der TH-Behandlung einen Krampfanfall. In Gruppe 2 waren es mit 82,35 % doppelt so viele Neugeborene, die einen Krampfanfall erlitten. Im Median erreichten die Neugeborenen der Gruppe 1 nach 9 h (Spannweite 1 h- 168 h) die normale Hintergrund EEG Aktivität. Bei Gruppe 2 betrug der Median 73 h (Spannweite 1 h-360 h). Bezogen auf unsere Fragestellung folgten die Variablen Zeit bis Beginn TH-Behandlung, Zeit bis Erreichen der Zieltemperatur und Zeit bis Erreichen der Zieltemperatur nach Beginn der TH-Behandlung. In Gruppe 1 betrug die Zeit bis Therapiebeginn im Median 30 Minuten (min) (Spannweite 10 min-180 min). In Gruppe 2 betrug der Median 10 min (Spannweite 10 min- 150 min). Die Zieltemperatur wurde in Gruppe 1 im Median nach 110 min (Spannweite 10 min- 130 min) erreicht. Bei Gruppe 2 waren es im Median 135 min (Spannweite 32 min- 270 min). Die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach Beginn der TH-Behandlung betrug in Gruppe 1 im Median 55 min (Spannweite 5 min- 200 min) und in Gruppe 2 im Median 78 min (Spannweite 6 min- 260 min).

Analyse der Daten

Die Analyse der Geschlechterverteilung, des Geburtsgewicht und des Gestationsalter zwischen den Gruppen 1 und 2 in unserer Kohorte ergab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,495/$ $p=0,767/ 0,105$). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Geburtsort ($p=0,891$), den pH-Wert ($p=0,057$) und den BE ($p=0,373$) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der APGAR Score nach 10 min unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (**$p<0,001$**), ebenso der HIE Grad (**$p<0,001$**). Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Versterbens zwischen den Gruppen gezeigt werden (**$p<0,001$**). Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich vorkommender Krampfanfälle, während der TH-Behandlung (**$p=0,002$**) und der Zeit bis zur Normalisierung der Hintergrundaktivität im aEEG (**$p<0,001$**) gezeigt werden. Die für unsere Fragestellung relevanten Variablen, nämlich Zeit bis zum Beginn der TH-Behandlung, Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach der Geburt und die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach dem Beginn der TH-Behandlung unterschieden sich nicht signifikant in den Gruppen.

In der von uns durchgeführten Regressionsanalyse konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden (F-Wert=0,741, Signifikanz F=0,392). Die untersuchten unabhängigen Variablen, Zeit bis Beginn TH Behandlung (<45 min), Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur ab Geburt (≤ 120 min), der pH-Wert, der Laktatwert, der BE, sowie der APGAR Score nach 10 min und das Geburtsgewicht scheinen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die abhängige Variabel Outcome zu haben. Daher gehen wir davon aus, dass die unabhängigen Variablen nicht dafür geeignet sind die Abhängige, das Outcome, vorherzusagen oder zu erklären ($R^2=0,011$). Es ist dem-

nach nicht davon auszugehen, dass eine kürzere Zeit bis zum Therapiebeginn (<45 min, $p=0,777$) oder eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur ab Geburt (≤ 120 min, $p=0,392$), ein günstigeres Outcome verspricht (Tabelle 3,4). Die Regressionsanalyse wurde erneut nur für die Überlebenden mit günstigem oder ungünstigem Outcome durchgeführt, allerdings konnte erneut kein Vorhersagewert für das Outcome durch eine verkürzte Zeit bis zum Therapiebeginn (<45 min, $p=0,891$), oder eine verkürzte Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur ab Geburt (≤ 120 min, $p=0,229$) generiert werden. Des Weiteren überprüften wir, inwieweit der Geburtsort als Vorhersagewert für das Outcome fungieren kann, stellten allerdings fest, dass auch diese Variabel das Outcome nicht signifikant beeinflusst oder vorhersagen kann.

Tab. 1 | Beschreibende Daten (Dresbach et al., 2024 modifiziert nach deutscher Sprache)

	Günstiges Outcome (n=51) Gruppe 1	Ungünstiges Outcome ¹ (n=17) Gruppe 2	p- Wert
Geschlecht (n, %)	n= 25 weiblich (49,02 %) n= 26 männlich (50,98 %)	n= 10 weiblich (58,82 %) n= 7 männlich (41,18 %)	0,495
Geburtsgewicht (Gramm, Median (Range))	3160 (1745-5050)	3300 (2100-4180)	0,767
Gestationsalter (Tage, Median (Range))	272 (242-291)	282 (247-290)	0,105
Geburtsort	Intern n= 31 (60,78 %) Extern n=20 (39,22 %)	Intern n=10 (58,82 %) Extern n=7 (41,18 %)	0,891
pH (Median (Range))	6,86 (6,49-7,23)	6,8 (6,4-7,14)	0,057
BE (Median (Range))	21 (8,2-38)	23 (10,00-33,6)	0,373
APGAR Score 10 min (Median (Range))	7 (0-10)	4 (0-10)	<0,001
HIE Grad (n= mild, n= moderat, n= schwer)	17= mild (33,33 %) 25= moderat (49,02 %) 9= schwer (17,65 %)	5= moderat (29,41 %) 12= schwer (70,59 %)	<0,001
Verstorben (n, %)	n= 0	n= 9 (52,94 %)	<0,001
Krampfanfälle während TH-Behandlung	ja n=21(41,18 %) nein n=30 (58,82 %)	ja n= 14 (82,35 %) nein n= 3 (17,65 %)	0,002
aEEG-Zeit bis zur normalen Hintergrundaktivität (Stunden, Median (Range))	9 (1 – 168)	73 (1 – 360)	<0,001
Zeit bis Beginn TH-Behandlung (Median, (Range))	30 (10-180)	10 (10-150)	0,502
Zeit bis Erreichen Zieltemperatur nach Geburt, Minuten (Median (Range))	110 (10-360)	135 (32-270)	0,421
Zeit bis Erreichen Zieltemperatur nach Beginn TH-Behandlung	55 (5-200)	78 (6-260)	0,192

¹ Ungünstiges MRT-Outcome oder verstorben

Tab. 2 | Gruppierung der Kohorte (Dresbach et al., 2024 modifiziert nach deutscher Sprache)

	Zeit bis Beginn TH-Behandlung <45 min	Zeit bis Beginn TH Behandlung ≥45 min
Günstiges Outcome (n= 51)	n= 30	n= 21
Ungünstiges Outcome ² (n= 17)	n= 12	n= 5
Verstorben (n=9)	n= 7	n=2

Tab. 3 | Gruppierung der Kohorte (Dresbach et al., 2024 modifiziert nach deutscher Sprache)

	Zeit bis Erreichen Zieltemperatur nach Geburt ≤120 min	Zeit bis Erreichen Zieltemperatur nach Geburt >120 min
Günstiges Outcome (n= 51)	n= 32	n= 19
Ungünstiges Outcome ³ (n= 17)	n= 8	n= 9
Death (n=9)	n= 4	n=5

² Ungünstiges MRT-Outcome oder verstorben

³ Ungünstiges MRT-Outcome oder verstorben

Tab. 4 | Gruppierung der Kohorte nach Geburtsort (Dresbach et al., 2024 modifiziert nach deutscher Sprache)

	Intern (n=41)	Extern (n=27)
Günstiges Outcome (n= 51)	n= 31 (76 %)	n= 20 (74 %)
Ungünstiges Outcome ⁴ (n= 17)	n= 10 (24 %)	n= 7 (26 %)
Verstorben (n=9)	n= 4 (10 %)	n=5 (18 %)

⁴ Ungünstiges MRT-Outcome oder verstorben

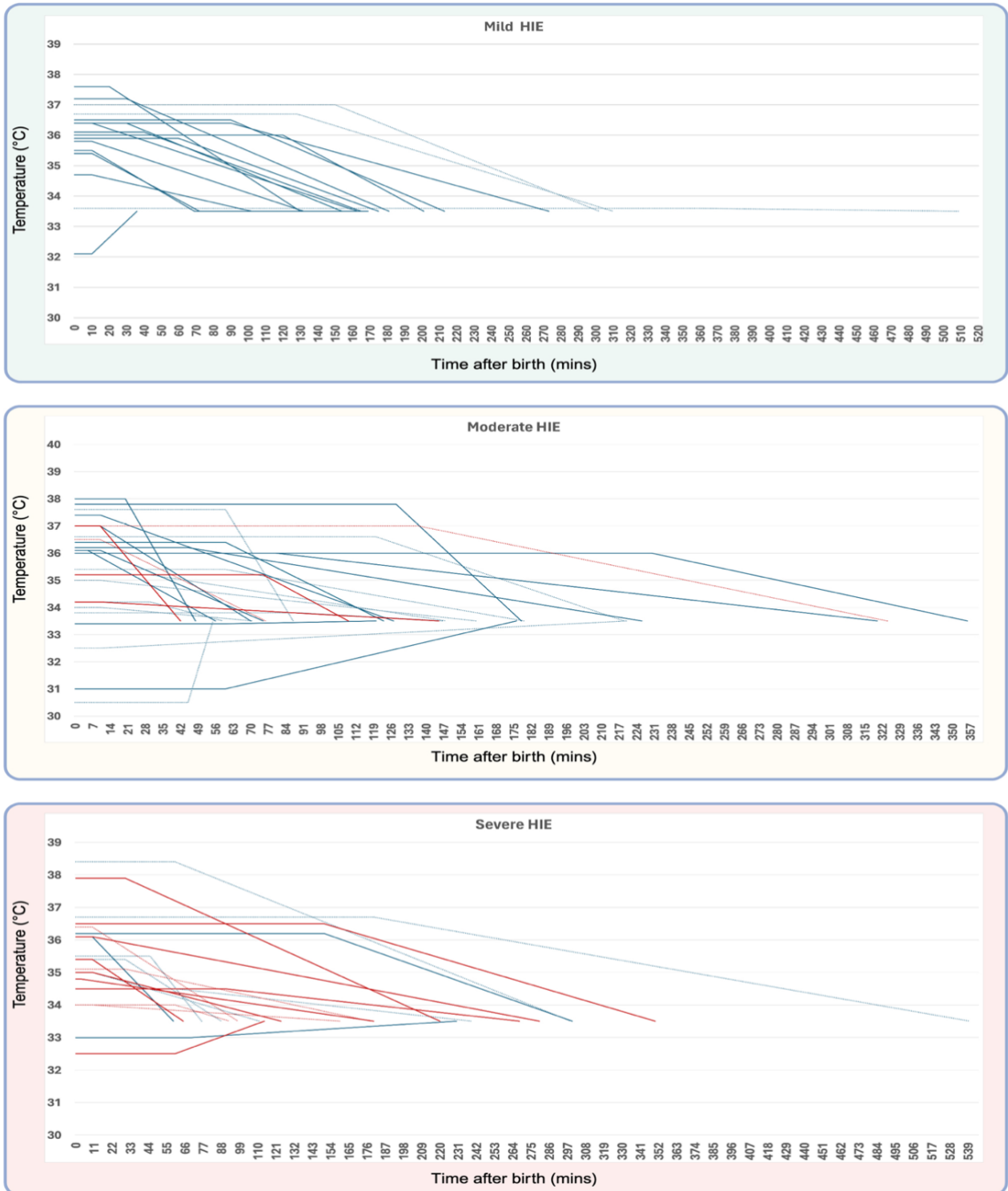


Abb. 1: Graphen entsprechen den individuellen Temperaturkurven der Patient*innen. Eingeteilt wurde die Kohorte in die verschiedenen HIE Grade, mild, moderate und schwer. Gepunktete Linien entsprechen den extern geborenen Neugeborenen und rote Linien verweisen auf ungünstiges Outcome oder Versterben (Dresbach et al., 2024).

1.4 Diskussion

Der Zweck dieser Veröffentlichung bestand darin, den Zusammenhang zwischen einem günstigen Verlauf und verschiedenen Variablen des TH-Zeitmanagements zu untersuchen. Wir analysierten die Zeit bis zum Beginn der Therapie, die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach Geburt sowie die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach Beginn der Therapie und verglichen diese mit dem Kurzzeit-Barkovich-MRT-Outcome. Weder in unserer Korrelationsanalyse noch in der durchgeführten Regressionsanalyse konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen den definierten Zeiten und dem Outcome feststellen. Daher schlussfolgerten wir, dass günstiges oder ungünstiges Outcome nicht ausreichend durch die Unterschiede der zeitlichen Parameter erklärt, werden können. Obwohl wir feststellten, dass Gruppe 2 im Median eine kürzere Zeit bis zum Beginn der TH-Behandlung aufwies, jedoch gleichzeitig eine längere Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur hatte, fanden wir im Hinblick auf das Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Hinblick auf diese Diskrepanz bestimmten wir zusätzlich die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach Beginn der TH-Behandlung. Es bestand die Vermutung, dass ein ungünstigeres Outcome mit einer längeren Abkühlungszeit während der Behandlung zusammenhängt, jedoch fanden wir keinen signifikanten Unterschied in den Zeiten zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Regressionsanalyse konnte kein Vorhersagewert der Zeit bezüglich des Outcomes festgestellt werden.

Die Wirksamkeit der TH-Behandlung variierte in den durchgeführten Studien. Eine 2017 publizierte Studie zeigte, dass sich die Sterblichkeit und das Risiko neurologischer Defizite bei den Überlebenden um 29 % verringerten (Seetha Shankaran et al., 2017). Die gleiche Studiengruppe hatte zuvor im Jahr 2005 eine Studie veröffentlicht, in der die Sterblichkeit und die neurologischen Defizite der mit TH behandelten Kindern noch bei 44 % lag (Seetha Shankaran et al., 2005).

Präklinische Studien aus dem Jahr 2000 zeigten, dass therapeutische Hypothermie, wenn sie früh genug angewendet wird, neuroprotektiv wirken kann (Alistair Jan Gunn, 2000). Shankaran et al. führten 2005 eine klinische Studie mit 239 Neugeborenen durch, in der Ganzkörper TH-Behandlung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden eingesetzt wurde. Die TH-Behandlung zeigte sowohl hinsichtlich des Versterbens als auch hinsichtlich des neurologischen Langzeit Outcomes mit 18-22 Monaten eine protektive Wirkung (Seetha Shankaran et al., 2005). Eine klinische multizentrische Studie präsentierte im Jahr 2005 ihre Ergebnisse, mit denen sie zeigen konnten, dass selektives Kühlen des Kopfes der Neugeborenen mit perinataler Asphyxie und moderaten aEEG Veränderungen einen neuroprotektiven Effekt hat (Peter D. Gluckman et al., 2005). In einer zu-

sammenfassenden Arbeit, die die Studienergebnisse der letzten Jahre betrachtete, wurde 2005 der Beginn der TH-Behandlung zwischen 1 und 6 Stunden postnatal empfohlen (Alistair Jan Gunn et al., 2005). Gunn et al. stellten in einer Studie 2008 heraus, dass asphyktische Neugeborene mit moderater HIE, die mit TH behandelt wurden, eine günstigere Prognose hatten als nicht gekühlte Neugeborene (Alistair J. Gunn et al., 2008). Die Toby Studie aus Großbritannien konnte zeigen, dass überlebende, mit TH behandelte Neugeborene ein geringeres Risiko für zerebrale Schädigungen sowie für neurologische und motorische Defizite aufwiesen (Denis Azzopardi et al., 2014).

In ersten präklinischen Studien wurden die aEEG Aktivitäten, die strukturellen Hirnschäden und die Neuronenverluste an fetalen Schafen mit HIE untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die selektive Kühlung der Köpfe nach dem ischämischen Insult, das Outcome der fetalen Schafe mit moderater bis schwerer HIE verbessern kann, wenn mit der Therapie vor den ersten postischämischen Krampfanfällen begonnen wird (Alistair J. Gunn et al., 1998; Alistair J. Gunn et al., 1999). Weitere Tierstudien an Ratten im Jahr 2012 bestätigten die früheren Ergebnisse und zeigten, dass TH bei moderater HIE in neugeborenen Ratten eine neuroprotektive Wirkung aufweist, wenn die Behandlung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden beginnt. Die Studie verdeutlicht den Zusammenhang zwischen zeitlichem Management und einem günstigeren Outcome, wobei eine längere Zeit bis zum Therapiebeginn mit einer abnehmenden neuroprotektiver Wirkung einherging (Hemmen Sabir et al., 2012). In einer klinischen Studie von 2013 wurde das Bayley-Outcome von früh (≤ 3 Stunden postpartal) und von spät (>3 Stunden postpartal) gekühlten Kindern verglichen (Marianne Thoresen et al., 2013). Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des motorischen Outcomes bei den Überlebenden in der früh gekühlten (≤ 3 h) Gruppe, was das Konzept von „time is brain“ im klinischen Alltag unterstreicht. Young YA et al. zeigten in einer klinischen Studie aus dem Jahr 2016, dass ein früher Beginn der TH-Behandlung (≤ 1 h) das Auftreten von Krampfanfällen reduzierte sowie den Bedarf an respiratorischer Unterstützung (Young Ah Youn et al., 2016). Es ist jedoch zu beachten, dass etwa 40 % der Neugeborenen extern geboren und primär gegebenenfalls unterschiedlich versorgt wurden.

Ausgehend von den präklinischen und klinischen Studien wurden die Leitlinien und Klinik-SOPs entwickelt, welche Empfehlungen für die TH-Behandlung bei moderater bis schwerer HIE nach perinataler Asphyxie innerhalb der ersten 6 Lebensstunden bei 33,5 °C für 72 h gaben. Die Verkürzung der Zeit bis zum Beginn der TH-Behandlung kann im klinischen Alltag herausfordernd sein. Klinische Herausforderungen beinhalten die genaue Bestimmung des HIE-Grads und die neurologische Untersuchung. Darüber hinaus müssen extern geborene Neugeborenen zunächst

in ein perinatales Zentrum transportiert werden, was neben dem Beginn der TH-Behandlung auch die Diagnostik des HIE-Grades und die Bewertung der Ein-/ und Ausschlusskriterien verzögern kann. Unter diesen Umständen ist ein Therapiebeginn innerhalb der ersten Lebensstunde möglicherweise nicht realisierbar. Trotz der Herausforderungen für extern geborene Neugeborene, konnten wir in unserer Kohorte keinen signifikanten Unterschied im Outcome abhängig vom Geburtsort feststellen.

Gegensätzlich zum bisherigen präklinischen und klinischen Konzept „time is brain“ veröffentlichten Guillot et al. und Gilmore et al. in den Jahren 2019 und 2021 Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einem frühen Beginn der TH-Behandlung und einem günstigeren Outcome zeigten konnten (Maureen M. Gilmore et al., 2021; Mireille Guillot et al., 2019). Darüber hinaus wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie das Outcome von Neugeborenen verglichen, die die Zieltemperatur <4 Lebensstunden und ≥ 4 Lebensstunden erreichten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im Outcome festgestellt werden.

Zusammenfassend können die Studienergebnisse den letzten Jahren als heterogen betrachtet werden. Nicht alle Ergebnisse unterstützen das klinisch vorherrschende Konzept „time is brain“. Dabei ist zu beachten, dass die Studienbedingungen der einzelnen Studien variierten, die Kohorten heterogen zusammengesetzt waren und die meisten Studien retrospektiv erhoben wurden. Zudem handelten die einzelnen Kliniken nach unterschiedlichen Therapiekonzepten. Die Leitlinie zur Behandlung der perinatalen Asphyxie wurde seit 2013 nicht mehr aktualisiert, sodass Kliniken seit 2018 keine aktuelle Leitlinie zur Orientierung während der Behandlung hatten. Gründliche klinische Untersuchung und eine möglichst genaue Ermittlung des HIE Grades sind vereinbar mit dem Konzept „time is brain“ und den neusten Studienergebnissen. Unklar blieb jedoch, warum die TH-Behandlung nicht in allen Fällen neuroprotektiv wirkte. Ein Erklärungsansatz könnte die ungenaue Bestimmung des HIE Grads sein. In unserer Kohorte wurden auch Neugeborene miteingeschlossen, die nur eine milde HIE auswiesen, obwohl die TH-Behandlung standardmäßig nur bei moderater bis schwerer HIE angewendet wird. Dies kann eine Vergleichbarkeit mit anderen klinischen Studien zu diesem Thema erschweren und die allgemeine Aussagekraft verringern. Der zu früher Beginn der TH-Behandlung auf Kosten einer ungenauen Bestimmung des HIE-Grads sollte vermieden werden. Ferner sind die genaue Beurteilung der Ein-/ und Ausschlusskriterien, eine gründliche neurologische Untersuchung und die Verwendung eines aEEG zur Bestimmung der Hintergrundaktivität zu empfehlen. Darüber hinaus wurden in den Studien unterschiedliche Outcome Definitionen verwendet. In unserer Studie wurde der Barkovich Score genutzt, der zur Outcome Vorhersage genutzt dienen kann. Obwohl der Score initial nicht für die Bewertung von TH-

behandelten Neugeborenen entwickelt wurden, zeigte eine Studie von Al Amrani et al. aus dem Jahr 2018 den Nutzen und signifikante Unterschiede der Scores in den verschiedenen Outcome Gruppen (Fatema Al Amrani et al., 2018). Zusätzlich stellte eine 2023 veröffentlichte Studie heraus, dass der Barkovich MRT Score mit dem 2-Jahres- Bayley Langzeit Outcome korreliert (Ok Hap Kang et al., 2023). Der Bayley Score wird häufig zur Beurteilung des Langzeit-Outcomes verwendet, bietet jedoch nur begrenzte Informationen zur motorische und neurologische Entwicklung der Kinder im Schulalter zu. Die Einschätzung der neurologischen Entwicklung im Schulalter. Die Beurteilung der neurologischen Entwicklung im Schulalter sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, um die langfristigen Folgen der HIE und der TH-Behandlung besser einschätzen zu können.

Wir möchten auch expliziter auf die Einschränkungen unserer Studie eingehen. Das Fehlen eines Langzeit-Outcome mittels Bayley Score und das Fehlen des Langzeit Outcome im Schulalter begrenzt die Aussagekraft unserer Studie hinsichtlich langfristiger Folgen. Dennoch betrachten wir den Barkovich Score als geeignet, um eine Verlaufstendenz aufzuzeigen, da wir gezeigt haben, dass er mit dem Bayley-Outcome mit 18-24 Lebensmonaten assoziiert ist (Ok Hap Kang et al., 2023). Zudem können die klinischen Entscheidungen, die zur Aufnahme und TH-Behandlung der Neugeborenen führten, in unserer retrospektiven Analyse nicht vollständig nachvollzogen werden. Daher hängt die Studie von den uns zur Verfügung gestellten Daten ab. Zudem wurden 17 Neugeborene mit milder HIE in unsere Kohorte aufgenommen, obwohl die Behandlung nicht dem aktuellen Standard entsprach und individuell entschieden wurde. Aus den erhobenen Daten wird nicht ersichtlich, warum die Neugeborenen behandelt wurden. Da die Hinzunahme der 17 Neugeborenen mit milder HIE die Aussage unserer Analyse nicht veränderte, entschieden wir sie in unserer Studie mit einzubeziehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TH-Behandlung bei perinataler Asphyxie seit über 10 Jahren dem Goldstandard entspricht, aber die momentane Behandlung ohne aktuelle Leitlinie erfolgt. Die einzelnen perinatalen Zentren versorgen die Neugeborenen nach ihren eigenen Klinikstandards. Um die Versorgung und unser Wissen über das Krankheitsbild und seine Behandlung zu verbessern, haben wir 2023 ein nationales Hypothermie-Register gegründet. Die initial partizipierenden Kliniken haben sich zuvor auf einen Versorgungsstandard geeinigt, um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Daten sicherzustellen und um die Versorgung selbst zu verbessern. Wir hoffen, dass homogenere Studienergebnisse mit klareren Behandlungsempfehlungen für dieses seltene Krankheitsbild erzielt werden können.

1.5 Zusammenfassung

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Beginn der TH-Behandlung oder dem Zeitpunkt des Erreichens der Zieltemperatur und einem günstigen oder ungünstigen Outcome feststellen. Es wurde keine Verbindung zwischen einer kürzeren Zeitspanne bis Therapiebeginn und einem günstigeren Outcome gefunden. Wir empfehlen einen frühestmöglichen Therapiebeginn, jedoch erst nach gründlicher klinischer und neurologischer Untersuchung sowie einer präzisen Ermittlung des HIE-Grades.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

- A. James Barkovich, Beatrice Latal Hajnal, Daniel Vigneron, Augusto Sola, J. Colin Partridge, Faith Allen, Donna M. Ferriero. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 1998; 19: 143
- Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World journal of clinical pediatrics* 2016; 5: 67
- Alistair J. Gunn, John S. Wyatt, Andrew Whitelaw, John Barks, Denis Azzopardi, Roberta Ballard, A. David Edwards, Donna M. Ferriero, Peter D. Gluckman, Richard A. Polin, Charlene M. Robertson, Marianne Thoresen. Therapeutic Hypothermia Changes the Prognostic Value of Clinical Evaluation of Neonatal Encephalopathy. *Journal of Pediatrics* 2008; 152: 55-58.e1
- Alistair J. Gunn, Laura Bennet, Mark I. Gunning, Peter D. Gluckman, Tania R. Gunn. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatric research* 1999; 46: 274–280
- Alistair J. Gunn, Tania R. Gunn, Harmen H. De Haan, Christopher E. Williams, Peter D. Gluckman. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *The Journal of clinical investigation* 1997; 99: 248–256
- Alistair J. Gunn, Tania R. Gunn, Mark I. Gunning, Christopher E. Williams, Peter D. Gluckman. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102: 1098–1106
- Alistair Jan Gunn. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Current opinion in pediatrics* 2000; 12: 111–115
- Alistair Jan Gunn, Malcolm Battin, Peter D. Gluckman, Tania R. Gunn, Laura Bennet. Therapeutic hypothermia: from lab to NICU. *Journal of perinatal medicine* 2005; 33: 340–346
- Anne C.C. Lee, Naoko Kozuki, Hannah Blencowe, Theo Vos, Adil Bahalim, Gary L. Darmstadt, Susan Niermeyer, Matthew Ellis, Nicola J. Robertson, Simon Cousens, Joy E. Lawn. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric research* 2013; 74 Suppl 1: 50–72
- Denis Azzopardi, Brenda Strohm, Neil Marlow, Peter Brocklehurst, Aniko Deierl, Oya Eddama, Julia Goodwin, Henry L. Halliday, Edmund Juszczak, Olga Kapellou, Malcolm Levene, Louise Linsell, Omar Omar, Marianne Thoresen, Nora Tusor, Andrew Whitelaw, A. David Edwards.

Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 140–149

Dresbach T, Rigoni V, Groteklaes A, Hoehn T, Stein A, Felderhoff-Mueser U, Mueller A, Sabir H. The Impact of Time to Initiate Therapeutic Hypothermia on Short-Term Neurological Outcomes in Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Children (Basel, Switzerland)* 2024; 11

Ernest M. Graham, Kristy A. Ruis, Adam L. Hartman, Frances J. Northington, Harold E. Fox. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008; 199: 587–595

Fatema Al Amrani, Jaclyn Marcovitz, Priscille Nice Sanon, May Khairy, Christine Saint-Martin, Michael Shevell, Pia Wintermark. Prediction of outcome in asphyxiated newborns treated with hypothermia: Is a MRI scoring system described before the cooling era still useful? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2018; 22: 387–395

Hemmen Sabir, Emma Scull-Brown, Xun Liu, Marianne Thoresen. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke* 2012; 43: 3364–3370

Marianne Thoresen, James Tooley, Xun Liu, Sally Jary, Peter Fleming, Karen Luyt, Anoopam Jain, Pamela Cairns, David Harding, Hemmen Sabir. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013; 104: 228–233

Maureen M. Gilmore, Aylin Tekes, Jamie Perin, Charlamaine Parkinson, Harisa Spahic, Raul Chavez-Valdez, Frances J. Northington, Jennifer K. Lee. Later cooling within 6 h and temperatures outside 33–34 °C are not associated with dysfunctional autoregulation during hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatric research* 2021; 89: 223–230

Mireille Guillot, Marissa Philippe, Elka Miller, Jorge Davila, Nicholas James Barrowman, Mary Ann Harrison, Nadya Ben Fadel, Stephanie Redpath, Brigitte Lemyre. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ paediatrics open* 2019; 3

Ok Hap Kang, Peter Jahn, Joachim G. Eichhorn, Till Dresbach, Andreas Müller, Hemmen Sabir. Correlation of Different MRI Scoring Systems with Long-Term Cognitive Outcome in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel, Switzerland)* 2023; 10

Peter D. Gluckman, John S. Wyatt, Denis Azzopardi, Roberta Ballard, A. David Edwards, Donna M. Ferriero, Richard A. Polin, Charlene M. Robertson, Marianne Thoresen, Andrew Whitelaw, Alistair J. Gunn. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663–670

Rakesh Rao, Bryan A. Comstock, Tai Wei Wu, Ulrike Mietzsch, Dennis E. Mayock, Fernando F. Gonzalez, Thomas R. Wood, Patrick J. Heagerty, Sandra E. Juul, Yvonne W. Wu. Time to Reaching Target Cooling Temperature and 2-year Outcomes in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of pediatrics* 2024; 266

Robertsson Grossmann. Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: an observational, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022; 0: 1–7

Seetha Shankaran, Abbot R. Lupton, Athina Pappas, Scott A. McDonald, Abhik Das, Jon E. Tyson, Brenda B. Poindexter, Kurt Schibler, Edward F. Bell, Roy J. Heyne, Claudia Pedroza, Rebecca Bara, Krisa P. Van Meurs, Carolyn M. Petrie Huitema, Cathy Grisby, Uday Devaskar,

- Richard A. Ehrenkranz, Heidi M. Harmon, Lina F. Chalak, Sara B. DeMauro, Meena Garg, Michelle E. Hartley-McAndrew, Amir M. Khan, Michele C. Walsh, Namasivayam Ambalavanan, Jane E. Brumbaugh, Kristi L. Watterberg, Edward G. Shepherd, Shannon E.G. Hamrick, John Barks, C. Michael Cotton, Howard W. Kilbride, Rosemary D. Higgins. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 57–67
- Seetha Shankaran, Abbot R. Lptook, Richard A. Ehrenkranz, Jon E. Tyson, Scott A. McDonald, Edward F. Donovan, Avroy A. Fanaroff, W. Kenneth Poole, Linda L. Wright, Rosemary D. Higgins, Neil N. Finer, Waldemar A. Carlo, Shahnaz Duara, William Oh, C. Michael Cotten, David K. Stevenson, Barbara J. Stoll, James A. Lemons, Ronnie Guillet, Alan H. Jobe. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 1574–1584
- Susan E. Jacobs, Marie Berg, Rod Hunt, William O. Tarnow-Mordi, Terrie E. Inder, Peter G. Davis. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 2013
- Young Ah Youn, Ji Hoon Kim, Sook Kyung Yum, Cheong Jun Moon, In Goo Lee, In Kyung Sung. The hospital outcomes compared between the early and late hypothermia-treated groups in neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2016; 29: 2288–2292

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Dresbach T, Rigoni V, Groteklaes A, Hoehn T, Stein A, Felderhoff-Mueser U, Mueller A, Sabir H. The Impact of Time to Initiate Therapeutic Hypothermia on Short-Term Neurological Outcomes in Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Children* (Basel, Switzerland) 2024; 11

<https://doi.org/10.3390/children11060686>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. Hemmen Sabir durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hemmen Sabir und Dr. Till Dresbach.

Die Datenerhebung erfolgte durch Prof. Dr. Hemmen Sabir. Die Datenzusammentragung und Auswertung erfolgte daraufhin durch die Promovierende.

Die Graphiken und Abbildungen wurden durch die Promovierende angefertigt.

Die Interpretation erfolgt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hemmen Sabir und Dr. Till Dresbach.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT und Gemini. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und überarbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Hemmen Sabir für die Einblicke in seine wissenschaftliche Arbeit und die viele Unterstützung bedanken.

Besonderer Dank gilt Helke Weil, der mich bei allen Höhen und Tiefen des Projektes begleitet hat und so häufig Korrektur gelesen hat, dass er den Text wahrscheinlich auswendig kann.