

Milde Unterkühlung schützt das Gehirn des Neugeborenen

Richard Berger

Bisher liegen keine überzeugenden therapeutischen Konzepte vor, dem perinatal erworbenen hypoxisch-ischämischen Hirnschaden wirkungsvoll zu begegnen. Neue Hoffnungen ergeben sich aus der jüngsten Hypothermieforschung. So wurde in zahlreichen experimentellen und klinischen Arbeiten gezeigt, dass die Senkung der Körpertemperatur um lediglich 2–3 °C ausreicht, um das unreife Gehirn vor ischämischen Läsionen zu schützen.

Jahr für Jahr erleiden in Deutschland etwa 1.000 Kinder einen Hirnschaden aufgrund eines hypoxisch-ischämischen Insultes während der Perinatalzeit (1, Perinatalerhebungen der Bundesländer). Je nach Ausmaß und Lokalisation des Insultes entwickeln diese Kinder spastische Paresen, Choreoathetosien, Ataxien und sensomotorische Integrationsstörungen. Nicht selten sind auch Spätschäden im auditiven und visuellen System sowie Beeinträchtigungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit zu beobachten (2). Die Belastungen, die hieraus für die Betroffenen und ihre Angehörigen resultieren, sind von beträchtlichem Ausmaß. Vorsichtige Schätzungen beziffern die Kosten, die hierbei pro Geburtenjahrgang für die Solidargemeinschaft entstehen, auf etwa 1 Milliarde Euro.

Erste Studien: Babys in kaltes Wasser getaucht

Neue Hoffnungen, diesem Krankheitsbild wirkungsvoll begegnen zu können, resultieren derzeit aus der Hypothermieforschung. Verschiedene Publikationen, die bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts zurückreichen, haben einen therapeutischen Nutzen der Hypothermie bei den unterschiedlichsten Insulten des Gehirns beschrieben: Hirntrauma (3, 4), zerebrale Hämorrhagie (5), Herzstill-

stand (6), Kohlenmonoxid-Vergiftung (7), Krampfanfälle (8) etc. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die tiefe Hypothermie in der Herz- und Neurochirurgie zum Schutz des Gehirns bei einem iatrogenen, intraoperativen Herzkreislaufstillstand bereits frühzeitig in die Klinik eingeführt (9, 10).

Auch im Bereich der Perinatalogie erfolgten in den 50er und 60er Jahren einige kleinere unkontrollierte Studien. Babys, die fünf Minuten nach der Geburt nicht spontan atmeten, wurden in kaltes Wasser eingetaucht, bis die Respiration einsetzte und anschließend schrittweise wieder erwärmt (11–14).

Obgleich man den Eindruck hatte, dass diese Kinder sich besser erholten als eine historische Kontrollgruppe, wurden die neuen Erkenntnisse durch Berichte, milde Hypothermie würde den Sauerstoffbedarf unreifer Kinder steigern und damit zu einer erhöhten Mortalität führen, in den Schatten gestellt (15). Auch zeigten Wiederbelebungsversuche unter Einsatz von milder Hypothermie bei älteren Kindern, die knapp vor dem Ertrinken bewahrt worden waren, keinen durchschlagenden Erfolg (16). Die Schlussfolgerung aus diesen Publikationen war, dass bei der Behandlung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie eine Hy-

pothemie in jedem Fall vermieden werden sollte.

Neuronaler Zellschaden in Tierstudien dramatisch reduziert

Ende der 80er Jahre wurde die Möglichkeit, mit Hilfe einer Hypothermie das Gehirn vor einem ischämiebedingten Schaden zu schützen, experimentell erneut aufgegriffen. Studien an adulten Tieren zeigten, dass bereits das Absenken der Gehirntemperatur um 3–4 °C, also die Induktion einer lediglich milden Hypothermie, ausreichte, um während einer globalen zerebralen Ischämie den neuronalen Zellschaden dramatisch zu reduzieren (17–21). Darüber hinaus wurde bei den behandelten Tieren auch ein besseres Abschneiden in Verhaltens- und Lerntests nach dem Insult beobachtet (19).

Auch in der eigenen Arbeitsgruppe konnte der neuroprotektive Effekt einer milden Hypothermie gegenüber ischämischen Insulten im fetalen Gehirn nachgewiesen werden (22, 23). So war die postischämische Erholung des Energiestoffwechsels und der Proteinbiosynthese in hippokampalen Gewebescheiben reifer Meerschweinchen feten nach Induktion einer milden Hypothermie deutlich gegenüber entsprechenden Kontrollen verbessert (s. Abb. 1; s. Abb. 2 auf S. 404). Die prolongierte Inhibition der Proteinbiosynthese ist, wie in zahlreichen Studien gezeigt, ein sehr früher Marker für den neuronalen Zelltod (24).

Interessant war in diesen Studien auch, dass der neuroprotektive Effekt der milden Hypothermie selbst dann noch zu beobachten war, wenn die Inkubationstemperatur nach dem Insult

abgesenkt wurde (23). In diesem In-vitro-Ansatz betrug das Zeitfenster zwei Stunden und war vom Grad der Hypothermie abhängig. Eine Reduktion der Inkubationstemperatur auf 31°C hatte eine nahezu vollständige Erholung des Energiestoffwechsels und der Proteinbiosynthese zur Folge, selbst nach einer 40-minütigen Sauerstoff-Glukose-Deprivation, während ein Absenken der Inkubationstemperatur auf lediglich 34°C keine Effekte zeigte. Wurde die Hypothermie erst vier Stunden nach dem Insult induziert, waren keine Auswirkungen mehr auf den Energiestoffwechsel und die Proteinbiosynthese zu beobachten (s. Abb. 1 und 2) (23).

Nahezu zeitgleich berichteten Gunn und Mitarbeiter über den Einsatz der milden Hypothermie nach einer schweren globalen zerebralen Ischämie am Schaffeten in utero (25). Die Hypothermie wurde in der Reperfusionphase, 90 Minuten nach Induktion der 30-minütigen Ischämie („Viergefäß-Okklusionsmodell“), initiiert und für 72 Stunden aufrechterhalten. Durch diese Methode wurde in den Arealen des Cortex cerebri eine Reduktion der neuronalen Zellschädigung um bis zu 60% erreicht (25). Selbst dann, wenn die Hypothermie erst 5,5 Stunden nach der Okklusion begonnen wurde, waren noch erhebliche neuroprotektive Ef-

fekte zu erkennen (26). Ein Absenken der Gehirntemperatur 8,5 Stunden nach dem Insult war jedoch nicht mehr effektiv (27).

Pathomechanismen nicht vollständig geklärt

Die Mechanismen, die dem neuroprotektiven Effekt einer milden Hypothermie zugrunde liegen, sind bislang nicht völlig geklärt. Bereits früh wurde vermutet, dass eine Hypothermie über eine Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauchs (28, 29) und eine verzögerte Entleerung der Energiespeicher während einer Ischämie neuroprotektiv wirkt (30–32).

Postischämische Erholung des Energiestoffwechsels (ATP) in hippocampalem Gewebe

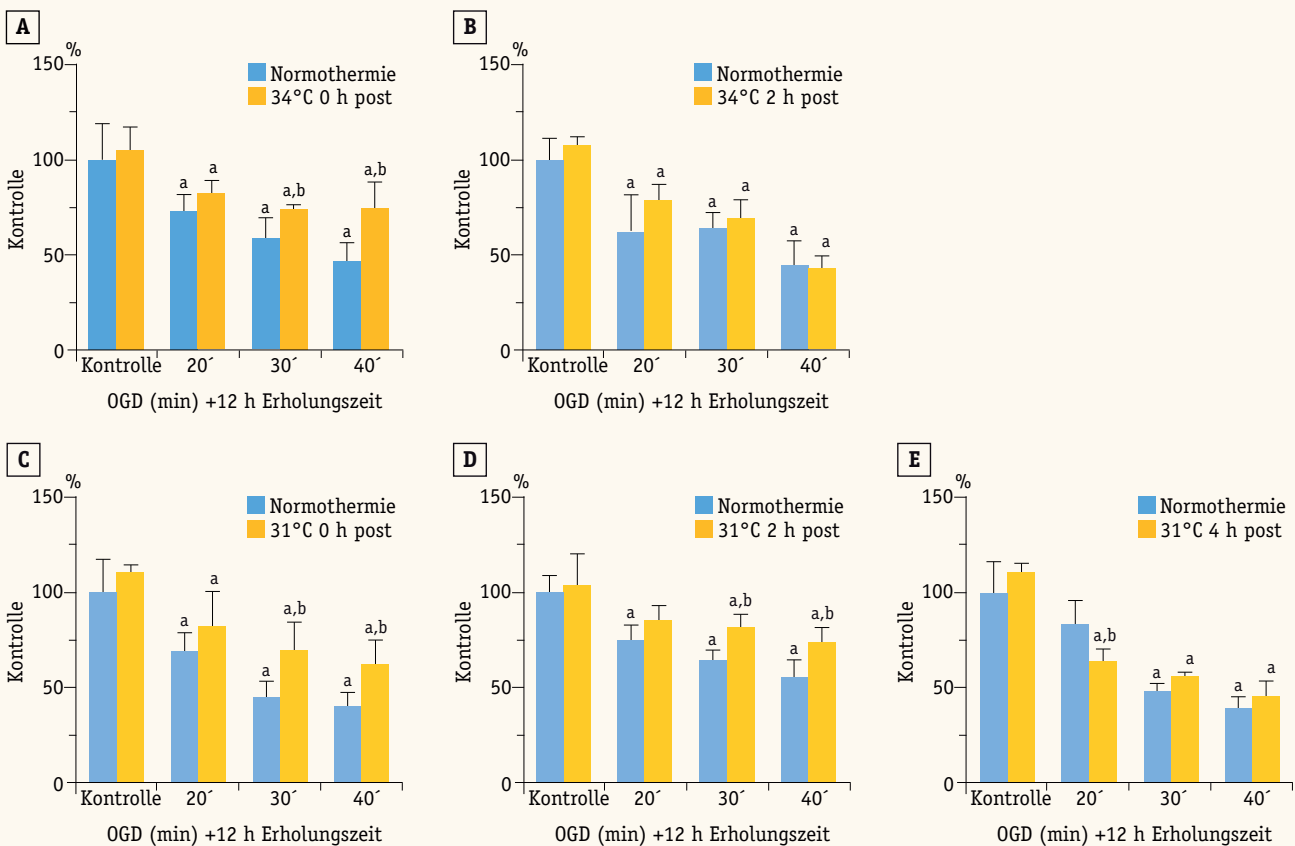


Abb. 1: ATP-Konzentration (% Kontrolle) in hippocampalen Gewebescheiben von reifen Meerschweinchenfeten 20–40 Minuten nach Sauerstoff-Glukose-Deprivation (OGD) gefolgt von einer zwölfstündigen Hypothermie. In den Gruppen A und C begann die Hypothermie direkt nach OGD, in den Gruppen B und D zwei Stunden nach OGD und in der Gruppe E vier Stunden nach OGD. In den Therapiegruppen A und B wurde die Inkubationstemperatur von 37°C auf 34°C abgesenkt, in den Therapiegruppen C, D und E von 37°C auf 31°C. Die ATP-Konzentration in den fünf Kontrollgruppen betrug $18,2 \pm 4,2 \mu\text{mol/mg Protein}$. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen wurden mit einer 2-faktoriellen ANOVA gefolgt von einem Scheffé-F-Test ermittelt (a, $p < 0,05$ OGD vs. Kontrolle; b, $p < 0,05$ Hypothermie vs. Normothermie) (aus 23).

Diese Hypothese konnte in Experimenten an hippocampalen Gewebescheiben nicht bestätigt werden. Der ATP-Abfall während der Ischämie war dabei nicht zur postischämischen Inhibition der Proteinbiosynthese als Marker für den neuronalen Zellschaden korreliert (22).

Ob eine raschere Erholung des Energiestoffwechsels unmittelbar nach Ischämie den neuroprotektiven Effekt einer milden Hypothermie erklärt, ist ebenfalls umstritten. Chopp und Mitarbeiter konnten kurz nach einer globalen zerebralen Ischämie an Ratten nur eine geringfügige Verbesserung der Konzentrationen an Kreatinphosphat und ATP bei einer

milden Hypothermie messen (33). Weiterhin kommen auch Modulationen des zerebralen Blutflusses nach Ischämie als ausschließliche Ursache des neuroprotektiven Effekts einer Hypothermie nicht in Frage, wie In-vitro-Experimente gezeigt haben (22).

Untersuchungen von Gunn und Mitarbeitern deuten jedoch darauf hin, dass die milde Hypothermie die sekundäre Alteration des Sauerstoffmetabolismus nach Ischämie beeinflusst. Der ischämische Insult induziert zunächst eine primäre Phase der Zellzerstörung. Die hypoxische Depolarisation führt zu einem erheblichen Zellödem, aufgrund des Energiemangels kommt der intra-

zelluläre Transport exzitatorischer Aminosäuren zum Erliegen, Glutamat häuft sich in steigender Konzentration im Extrazellulärraum an und wirkt zytotoxisch. Nach Einsetzen der Reperfusion bildet sich jedoch das primäre Zellödem innerhalb von 30–60 Minuten zurück. Der Sauerstoffmetabolismus erholt sich zumindest partiell, um dann nach ca. 6–15 Stunden erneut ins Stocken zu geraten. Diese sekundäre Phase geht in der Regel mit Krampfanfällen, einem erneuten Zellödem, der Akkumulation exzitatorischer Aminosäuren, einem Entgleisen des Energiestoffwechsels und schließlich dem neuronalen Zelltod einher. Da diese Phase über mehrere Tage andauern kann, sollte sich auch eine mögliche therapeutische Intervention

Postischämische Erholung der Proteinbiosynthese in hippocampalem Gewebe

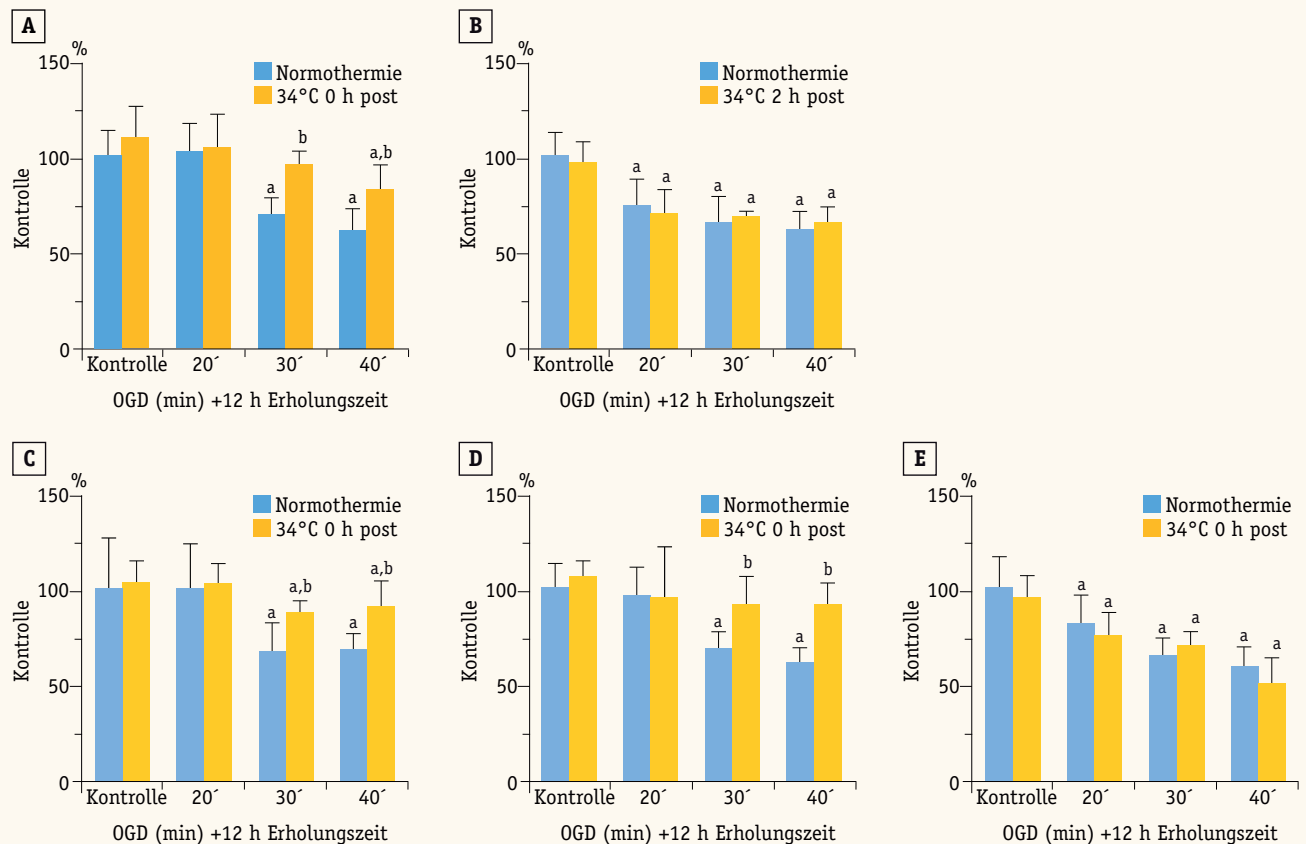


Abb. 2: Proteinsynthese (% Kontrolle) in hippocampalen Gewebescheiben von reifen Meerschweinchenfeten 20–40 Minuten nach Sauerstoff-Glukose-Deprivation (OGD) gefolgt von einer zwölfstündigen Hypothermie. In den Gruppen A und C begann die Hypothermie direkt nach OGD, in den Gruppen B und D zwei Stunden nach OGD und in der Gruppe E vier Stunden nach OGD. In den Therapiegruppen A und B wurde die Inkubationstemperatur von 37°C auf 34°C abgesenkt, in den Therapiegruppen C, D und E von 37°C auf 31°C. Die Proteinsynthese in den fünf Kontrollgruppen betrug 124±47 dpm/µg Protein/30 min. Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung. Signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen wurden mit einer 2-faktoriellen ANOVA gefolgt von einem Scheffé-F-Test ermittelt (a, p<0,05 OGD vs. Kontrolle; b, p<0,05 Hypothermie vs. Normothermie) (aus 23).

Einfluss der Hypothermie auf die Herzfrequenz

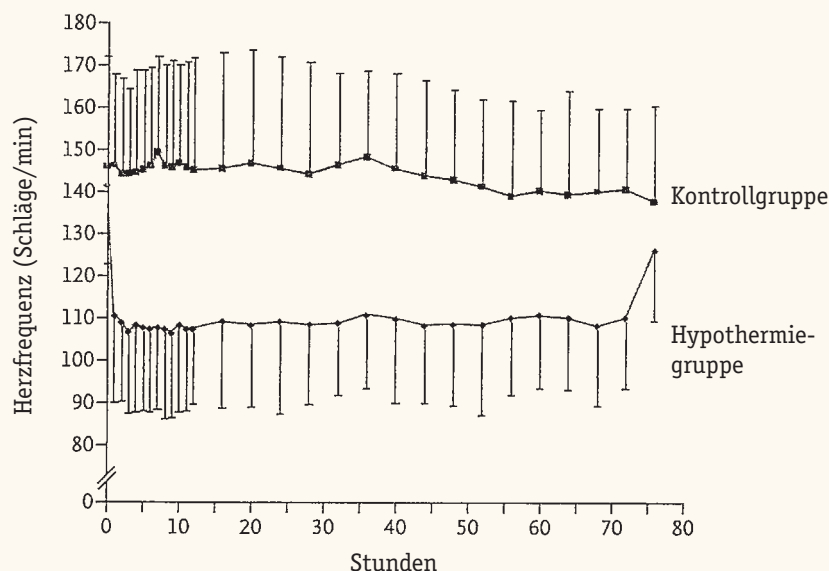


Abb. 3: Herzfrequenz hypo- (n=102) und normothermer Kinder (n=106). Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Die ösophageale Temperatur der Hypothermie Kinder wurde mittels Kühlmatten auf 33,5°C für 72 Stunden gesenkt (aus 39).

auf diesen Zeitraum erstrecken (25–27).

Phase-I-Studien: Nebenwirkungen beherrschbar

Diese experimentell gewonnenen Erkenntnisse waren derart ermutigend, dass mehrere Arbeitsgruppen beschlossen, den klinischen Einsatz der milden Hypothermie zu prüfen. In Phase-I- und -II-Studien konnte der sichere klinische Einsatz einer milden Hypothermie belegt werden (34–36). Die Nebenwirkungen der Hypothermie waren ausschließlich mild bis moderat und leicht beherrschbar. Beschrieben wurde eine Bradykardie zwischen 100 und 130 Schlägen/min, die aus einer Alteration der Signalinduktion am Sinusknoten und der intrakardialen Konduktion resultiert (s. Abb. 3). Bradykardien unter 90 Schläge/min waren von einer erheblichen Verlängerung des QT-Intervalls begleitet, Arrhythmien wurden jedoch nicht beobachtet. Obwohl der-

artige Verlängerungen der QT-Zeit ohne gleichzeitige Arrhythmie nicht bedrohlich erscheinen, erfordern sie dennoch eine intensive Überwachung. Medikamente wie Makrolid-Antibiotika, die das QT-Intervall beeinflussen können, sollten vermieden werden (37). Bei Einsatz einer Kühlkappe zur Induktion der Hypothermie wurden zum Teil Hautödeme beschrieben, die aber lediglich transientser Natur waren.

Eine weitere bekannte Nebenwirkung der milden Hypothermie ist eine Störung des Gerinnungssystems. So wurden eine Verlängerung der Prothrombinzeit und ein Absinken der Thrombozytenzahl beobachtet, die eine signifikant höhere Gabe von entsprechenden Konzentraten zur Folge hatten (36). Eine milde transiente Hyperglykämie scheint die Folge einer verstärkten Katecholamin-Ausschüttung zu sein. Wichtig ist auch der Hinweis, dass die Hypothermie eine zum Teil erhebliche antiinflammato-

rische Wirkung besitzt. Eine konsequente Antibiotika-Prophylaxe und ein Infektions-Screening erscheinen deshalb dringend geboten.

Phase-II- und -III-Studie: Kühlkappe für den Kopf ...

Im Jahr 2005 wurden exzellent konzipierte Phase-II- und -III-Studien publiziert, die alle einen protektiven Effekt der milden Hypothermie beim asphyktischen reif geborenen Kind beschreiben. Gluckman und Mitarbeiter rekrutierten 234 reif geborene Kinder mit moderater bis schwerer Enzephalopathie und abnormaler Amplitude im integrierten Enzephalogramm (38). Das Enzephalogramm diente dazu, die Spezifität der Patientenselektion zu erhöhen. Patienten ohne EEG-Veränderungen wurden nicht in die Studie eingeschleust, da hier entweder dem klinischen Erscheinungsbild kein hypoxisch-ischämischer Insult zugrunde lag oder dieser so gering war, dass keine Langzeitschäden zu erwarten waren. 172 Patienten hatten mittelschwere und 46 schwere EEG-Veränderungen. Eine milde Hypothermie wurde mittels einer Kühlkappe erzeugt, die über den Kopf des Kindes gestülpt wurde. Durch gleichzeitigen Einsatz eines Wärmestrahlers wurde die Körpertemperatur in einem Bereich zwischen 34 und 35°C gehalten. Die milde Hypothermie wurde spätestens sechs Stunden nach Geburt begonnen und dauerte 72 Stunden an.

Die Kinder wurden im Alter von 18 Monaten neurologisch nachuntersucht. Protektive Effekte der milden Hypothermie waren ausschließlich in der Gruppe von Kindern mit moderaten EEG-Veränderungen nachweisbar (s. Tab. 1). Obwohl hier tendenziell weniger Kinder starben als in der Kontrollgruppe, war das neurologische Outcome günstiger. So wurde die Inzidenz einer schweren neuromotorischen Beeinträchtigung um mehr als die Hälfte reduziert. Die mentale und psychomotorische Ent-

Outcome bei Kindern mit unterschiedlich schweren EEG-Veränderungen

	Hypothermie		Kontrolle		p-Wert
	n	%	n	%	
mittelschwere EEG-Veränderungen (n=172)					
Tod oder schwere Behinderung im Alter von 18 Monaten	40	48	58	66	0,02
Tod	24	29	34	39	0,20
schwere neuromotorische Behinderung	7	12	15	28	0,03
Bayley MDI (Median, Spannweite)	85 (49–116)		77 (49–119)		0,04
Bayley PDI (Median, Spannweite)	89,5 (49–127)		84,5 (49–125)		0,047
schwere EEG-Veränderungen (n=46)					
Tod oder schwere Behinderung im Alter von 18 Monaten	19	79	15	68	0,51
Tod	12	50	8	36	0,39
schwere neuromotorische Behinderung	7	58	6	43	0,70

Tab. 1: Outcome asphyktischer reif geborener Kinder stratifiziert nach mittelschweren und schweren EEG-Veränderungen. Die Gehirntemperatur bei den Babys der Therapiegruppe wurde mittels einer Kühllappe für 72 Stunden abgesenkt. Die mentale (Bayley MDI) und psychomotorische (Bayley PDI) Entwicklung der Kinder wurde im Alter von 18 Monaten evaluiert (aus 38).

wicklung der Kinder (Bayley Mental Development Index Score = MDI und Bayley Psychomotor Development Index Score = PDI) war nach Einsatz einer milden Hypothermie signifikant besser (s. Tab. 1). Die Beobachtung, dass eine milde Hypothermie bei Kindern mit schweren EEG-Veränderungen keinen protektiven Effekt zeigte, wird durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen gestützt, die eine deutliche Abhängigkeit der therapeutischen Wirksamkeit vom Ausmaß des Insultes belegen. Offensichtlich besteht hier ein „point of no return“, ab dem die pathophysiologische Kaskade in einen Circulus vitiosus mündet.

... oder mehrtägige Ganzkörperkühlung

In einer zweiten Studie rekrutierten Shankaran und Mitarbeiter 239 reif geborene, asphyktische Kinder. Patienten der Studiengruppe wurden einer Ganzkörperkühlung mittels Kühlmatten zugeführt. Die Ösophagustemperatur betrug 33,5°C. Die Kühlung wurde spätestens sechs Stunden nach Geburt begonnen und

für 72 Stunden fortgeführt. Die primäre Outcome-Variablen war Tod, moderate oder schwere Behinderung. Diese war in der Therapiegruppe bei 45 Ereignissen (45 von 102, 44%) signifikant geringer als bei den Kontrollkindern (64 von 103, 62%). Obwohl auch hier tendenziell weniger Kinder nach Hypothermie starben, wurde dies nicht durch ein schlechteres neurologisches Outcome erkauft (s. Tab. 2).

In einer dritten kleineren Studie untersuchten Eicher und Mitarbeiter 65 asphyktische Kinder mit einem Schwangerschaftsalter von ≥ 36 SSW. 77% der Kinder wiesen eine schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie auf (Sarnat-Grad III). Es erfolgte eine Ganzkörperkühlung auf 33°C für 48 Stunden. Zehn Patienten der Hypothermiegruppe (10/32, 31%) und 14 der Kontrollgruppe (14/33, 42%) starben. Eine schwere motorische Beeinträchtigung lag lediglich bei 24% der Kinder in der Hypothermiegruppe vor, jedoch bei 64% in der Kontrolle. Das kombinierte Outcome aus Tod und schwerer motorischer Beeinträchtigung war nach Hypother-

mie signifikant erniedrigt (52% vs. 84%, $p=0,019$).

In den letzten beiden Studien konnte nur eine signifikante Outcome-Verbesserung für die Kombination aus Tod und schwerer Behinderung nachgewiesen werden. Ein solitärer Benefit in der psychomotorischen Entwicklung war nicht zu beobachten. Hierfür war die Anzahl an rekrutierten Patienten in der Untersuchung von Eicher und Mitarbeitern sicherlich zu niedrig. Leider wurde in beiden Arbeiten auch kein EEG vor Beginn der Hypothermie abgeleitet. Somit ist nicht auszuschließen, dass bei einer Reihe von Patienten die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie zu schwerwiegend war, um einer therapeutischen Intervention zugänglich zu sein. Andererseits kann aber auch die Rekrutierung von Babys mit nur leichten EEG-Veränderungen neuroprotektive Effekte maskieren, da diese Kinder ohnehin nur selten langfristige Schäden erleiden. Die Ergebnisse der bisher publizierten Studien sind sicherlich sehr ermutigend. Sie zeigen aber auch, wie notwendig die Entwicklung weiterer

Primäres und sekundäres Outcome

	Hypothermie (n=102)		Kontrolle (n=106)		Relatives Risiko	
	n	%	n	%	95% CI	
primäres Outcome						
Tod oder moderate oder schwere Behinderung	45	44	64	62	0,72	0,54–0,95
sekundäres Outcome						
Tod	24	24	38	37	0,68	0,44–1,05
Bayley MDI						
– ≥85	39	52	25	40	1,24	0,83–1,83
– 70–84	17	23	13	21	1,08	0,57–2,05
– <70	19	25	24	39	0,71	0,43–1,17
Bayley PDI						
– ≥85	46	62	34	55	1,10	0,82–1,48
– 70–84	8	11	6	10	1,19	0,38–3,76
– <70	20	27	22	35	0,80	0,48–1,33
Zerebralparese mit Behinderung	15	19	19	30	0,68	0,38–1,22

Tab. 2: Primäres und sekundäres Outcome asphyktischer reif geborener Kinder. Die ösophageale Temperatur bei den Babys der Therapiegruppe wurde mit Kühlmatten auf 33,5°C für 72 Stunden abgesenkt. Die mentale (Bayley MDI) und psychomotorische (Bayley PDI) Entwicklung der überlebenden Kinder wurde im Alter von 18 bis 22 Monaten evaluiert (aus 39).

Prognosefaktoren ist, um die Patienten herauszufiltern, die von einer milden Hypothermie signifikant profitieren.

Am meisten profitieren Babys mit moderaten Insulten

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist wahrscheinlich eine Unterteilung in drei Patientengruppen notwendig:

- Kinder mit schwersten ischämischen Insulten, die nicht therapierbar sind,
- Kinder mit moderaten Insulten, die maximal von einer Therapie profitieren, und
- Kinder mit milden Alterationen, die sich auch ohne Therapie normal entwickeln.

Im deutschsprachigen Raum wurde von Professor Simbruner (Universitätskinderklinik, Innsbruck) eine Phase-III-Studie zur milden Hypothermie initiiert, die auf das EEG als Inklusionskriterium zurückgreift. Es wäre zu wünschen, dass die jüngst publizierten Ergebnisse der vorübergehend

schleppend verlaufenden Rekrutierung neuen Aufschwung geben.

Literatur

1. Ohrt B, Riegel R, Wolke D: Langzeitprognose sehr kleiner Frühgeborener. Arch Gynecol Obstet 257 (1995) 480–492.
2. Volpe JJ: Neurology of the newborn. WB Saunders, Philadelphia, 1995.
3. Parkhouse J: General anesthesia as an aid to therapeutic hypothermia. Br Med J 2 (1957) 751.
4. Sedzimir CB: Therapeutic hypothermia in cases of head injury. J Neurosurg 16 (1956) 407–414.
5. Howell DA, Stratford JG, Posnikoff J: Prolonged hypothermia in treatment of massive cerebral haemorrhage. A preliminary report. Can Med Assoc J 75 (1956) 388–394.
6. Benson DW, Williams GR, Spencer FC et al.: The use of hypothermia after cardiac arrest. Anesth Analg 38 (1959) 423–428.
7. Craig TV, Hunt W, Atkinson R: Hypothermia – its use in severe carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 261 (1959) 854–856.
8. Brown AK, McGarry JA: Eclampsia with hyperpyrexia: a case treated by total body cooling. Scot Med J 6 (1961) 311–313.
9. Boterell EH, Loughheed WM, Scott JW et al.: Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. J Neurosurg 13 (1956) 1–42.
10. Drake CG, Barr HWK, Coles JC et al.: The use of extracorporeal circulation and profound hypothermia in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. J Neurosurg 21 (1964) 575–581.
11. Cordey R: Hypothermia in resuscitating newborns in white asphyxia: a report of 14 cases. Obstet Gynecol 24 (1964) 760.
12. Cordey R, Chioloro R, Miller JA: Resuscitation of neonates by hypothermia: report on 20 cases with acid-base determination on 10 cases and the long-term development of 33 cases. Resuscitation 2 (1973) 192.
13. Miller JA Jr, Miller FS, Westin B: Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. Biol Neonat 20 (1964) 148.
14. Westin B, Miller JA, Nyberg R et al.: Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. Surgery 45 (1959) 868–879.
15. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP: The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. Pediatrics 22 (1958) 876.
16. Bohn DJ, Biggar WD, Smith CR et al.: Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pressure monitoring on morbidity and mortality after near-drowning. Crit Care Med 14 (1986) 529.
17. Busto R, Dietrich WD, Globus M et al.: Small differences in intrasystemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J Cereb Blood Flow Metab 7 (1987) 729–738.
18. Coimbra C, Wieloch T: Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient ischemia. Acta Neuropathol 87 (1994) 325–331.
19. Green EJ, Dietrich WD, van Dijk F et al.: Protective effect of brain hypothermia on behavior and histopathology following

- global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 580 (1992) 197–204.
20. Welsh FA, Sims RE, Harris VA: Mild hypothermia prevents ischemic injury in gerbil hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 10 (1990) 557–563.
 21. Widmann R, Miyazawa T, Hossmann KA: Protective effect of hypothermia on hippocampal injury after 30 min of forebrain ischemia in rats is mediated by posts ischemic recovery of protein synthesis. *J Neurochem* 61 (1993) 200–209.
 22. Berger R, Jensen A, Hossmann K-A, Paschen W: Effect of mild hypothermia during and after transient in vitro ischemia on metabolic disturbances in hippocampal slices at different stages of development. *Dev Brain Res* 105 (1998) 67–77.
 - 23a. Berger R, Garnier Y, Pfeiffer D, Jensen A: Posts ischemic hypothermia protects hippocampal slices from metabolic disturbances in an in vitro model of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19 (1999) S517.
 23. Garnier Y, Pfeiffer D, Jensen A, Berger R: Effects of mild hypothermia on metabolic disturbances in fetal hippocampal slices after oxygen/glucose deprivation depend on depth and time delay of cooling. *J Soc Gynecol Investig* 8 (2001) 198–205.
 24. Hossmann K-A, Widmann R, Wiessner C et al.: Protein synthesis after global cerebral ischemia and selective vulnerability. In: Kriegelstein J, Oberpichler-Schwenk H (Eds.): *Pharmacology of Cerebral Ischemia*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1992, 289–299.
 25. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH et al.: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 99 (1997) 248–256.
 26. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI et al.: Neuroprotection with prolonged head cooling started before posts ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 102 (1998) 1098.
 27. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI et al.: Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after posts ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 46 (1999) 274.
 28. Benedikt FC, Lee RC: *Hibernation and marmot physiology*. Washington DC, Carnegie Institution of Washington 494 (1938).
 29. Bigelow WG, Lindsay WK, Harrison RC: Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol* 160 (1950) 125–137.
 30. Kramer RS, Sanders AP, Lesage AM: The effect of profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content during circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 56 (1968) 699–709.
 31. Michenfelder JD, Theye RA: The effects of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anaesthesiol* 33 (1970) 430–439.
 32. Swain JA, McDonald Jr TJ, Balaban RS et al.: Metabolism of the heart and brain during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 105–109.
 33. Chopp M, Knight R, Tidwell CD et al.: The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 9 (1989) 141–148.
 34. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 102 (1998) 885–892.
 35. Shankaran S, Laptook A, Wright LL et al.: Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 110 (2002) 377–385.
 36. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 32 (2005) 18–24.
 37. Gunn TR, Wilson NJ, Aftimos S et al.: Brain hypothermia and QT interval. *Pediatrics* 103 (1999) 1079.
 38. Gluckman PD, Wyatt JS, Ballard R et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365 (2005) 663–670.
 39. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al.: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353 (2005) 1574–1584.
 40. Eicher D, Wagner CL, Katikaneni LP et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 32 (2005) 11–17.



Autor

**Prof. Dr. med.
Richard Berger**
Marienhaus Klinikum
Frauenklinik
Friedrich-Ebert-Straße 59
D-56564 Neuwied
Tel. +49 2631 821213
Fax +49 2631 821629
E-Mail r.berger@mhk.st-elisabeth.de