

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Mayatepek

Assoziation von maschineller Beatmung,
Kohlendioxidpartialdruck, fraktionierte
inspiratorische Sauerstoff-Konzentration und Outcome bei gekühlten,
asphyktischen Neugeborenen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Stamatios Giannakis

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Hemmen Sabir

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Giannakis S, Ruhfus M, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H., (2021), Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel)*, 8(6):430.

Giannakis S, Ruhfus M, Rüdiger M, Sabir H; German Neonatal Hypothermia Network., (2020), Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatr.*, 109(1):200-201.

Ruhfus M, **Giannakis S**, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H., (2021), Association of Routinely Measured Proinflammatory Biomarkers With Abnormal MRI Findings in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Front Pediatr.*, 9:624-652.

Markus M, **Giannakis S**, Ruhfus M, Stein A, Heep A, Plagemann T, Jahn P, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H., (2021), Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel)*, 8(10):899.

Zusammenfassung (Deutsch)

Neugeborene, die nach perinataler Asphyxie (PA) mittels therapeutischer Hypothermie (TH) behandelt wurden, profitieren in einem Drittel der Fälle nicht von der Therapie. Diese Kinder versterben oder haben lebenslange psychomotorische Einschränkungen. Unterschiedliche Faktoren wurden bisher identifiziert, welche die Wirksamkeit der TH positiv oder negativ beeinflussen. Von besonderer Bedeutung in der Literatur ist das respiratorische Management von solchen Patienten und die negativen Effekte von Hypokapnie und Hyperoxie auf den Therapieerfolg. Die maschinelle Beatmung, welche relativ häufig bei asphyktischen Neugeborenen schon bei der Erstversorgung eingesetzt wird, kann das Risiko einer übermäßigen Sauerstoffversorgung und Hypokapnie erhöhen. In unserer Arbeit wollten wir die maschinelle Beatmung und die Werte für den Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) und die fraktionierte inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) in den ersten 4 Lebenstagen mit dem Outcome bei asphyktischen, gekühlten Neugeborenen korrelieren. Wir führten eine retrospektive Studie an 71 asphyktischen Neugeborenen durch, die auf zwei großen Intensivstationen in Deutschland mittels TH behandelt wurden. Wir analysierten den Zusammenhang zwischen Beatmungsstatus und ungünstigem Outcome und untersuchten die Auswirkungen des Beatmungsstatus auf den $p\text{CO}_2$ und die Sauerstoffzufuhr vor, während und nach der TH. Tod, abnorme Befunde bei der Magnetresonanztomographie (MRT) und pathologisches amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm (aEEG) wurden verwendet, um das Outcome zu definieren. Unsere Ergebnisse zeigten, dass der Bedarf an maschineller Beatmung signifikant mit einem nachteiligen kurzfristigen Outcome assoziiert war (38% vs. 5.6%, $p = .001$). Die intubierten asphyktischen Neugeborenen wiesen in den ersten 6 (vor TH) und 72 Lebensstunden (während TH) signifikant niedrigere Werte für das mittlere minimale $p\text{CO}_2$ im Vergleich zu den spontanatmenden Neugeborenen (32.3 ± 13.4 mmHg vs. 37.4 ± 8.3 mmHg und 28.1 ± 9.4 mmHg vs. 33.4 ± 7.9 mmHg, $p = .03$ bzw. $p = .01$) auf. Bei intubierten Neugeborenen mit ungünstigem kurzfristigem Outcome wurden in den ersten 36 Lebensstunden niedrigere $p\text{CO}_2$ -Werte festgestellt und höhere $p\text{CO}_2$ -Schwankungen beobachtet. Zusätzlich war das maximale $p\text{CO}_2$ in der Gruppe der intubierten Neugeborenen mit nachteiligem kurzfristigem Outcome signifikant höher in den ersten 6 und 72 Lebensstunden (93.6 ± 37.1 mmHg vs. 66.8 ± 31.4 mmHg und 98.3 ± 30.8 mmHg vs. 78.1 ± 25.9 mmHg, $p = .01$ bzw. $p = .02$). Zudem war die maschinelle Beatmung mit einer erhöhten Zufuhr von FiO_2 (mittleres und maximales FiO_2) vor, während und nach TH verbunden. Höhere mittlere maximale FiO_2 -Werte über die ersten 6 und 72 Lebensstunden waren wiederum mit einem nachteiligen kurzfristigen Outcome verbunden (0.79 ± 0.25 vs. 0.57 ± 0.33 und 0.79 ± 0.25 vs. 0.59 ± 0.33 , $p < .01$). Zusammenfassend war in unserer Arbeit die maschinelle Beatmung mit einem ungünstigen Outcome verbunden und prädisponierte zu niedrigeren oder signifikant höheren $p\text{CO}_2$ -Werten mit aufeinanderfolgenden höheren $p\text{CO}_2$ -Schwankungen und zu einer erhöhten Sauerstoffzufuhr. Dies könnte zu weiteren Beeinträchtigungen eines bereits geschädigten Gehirns von asphyktischen, gekühlten Neugeborenen führen.

Zusammenfassung (Englisch)

Newborns who have been treated with therapeutic hypothermia (TH) after perinatal asphyxia (PA) do not benefit from therapy in a third of cases. These children die or have lifelong psychomotor limitations. To date, various factors have been identified that positively or negatively affect the effectiveness of TH. Of particular importance in the literature is the respiratory management of such patients and the negative effects of hypocapnia and hyperoxia on the success of therapy. Mechanical ventilation, which is used relatively frequently in asphyxiated newborns even at primary care, could increase the risk of excessive oxygenation and hypocapnia. In our study we wanted to correlate mechanical ventilation and the values for the partial pressure of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$) and the fractional inspiratory oxygen concentration (FiO_2) in the first 4 days of life with the outcome in asphyxiated, cooled newborns. We conducted a retrospective study on 71 asphyxiated newborns who were treated with TH in two large intensive care units in Germany. We analyzed the relationship between ventilation status and unfavorable outcome and investigated the effects of ventilation status on $p\text{CO}_2$ and oxygen delivery before, during and after TH. Death, abnormal findings on magnetic resonance imaging (MRI) and pathological amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG) were used to define the outcome. Our results showed that the need for mechanical ventilation was significantly associated with an adverse short-term outcome (38% vs. 5.6%, $p = .001$). The intubated asphyxiated newborns had in the first 6 (before TH) and 72 hours of life (during TH) significantly lower values for the mean minimum $p\text{CO}_2$ compared to the spontaneously breathing newborns (32.3 ± 13.4 mmHg vs. 37.4 ± 8.3 mmHg and 28.1 ± 9.4 mmHg vs. 33.4 ± 7.9 mmHg, $p = .03$ and $p = .01$ respectively). In intubated newborns with an unfavorable short-term outcome, lower $p\text{CO}_2$ values were detected in the first 36 hours of life and higher $p\text{CO}_2$ fluctuations were observed. In addition, the maximum $p\text{CO}_2$ in the group of intubated newborns with adverse short-term outcome was significantly higher in the first 6 and 72 hours of life (93.6 ± 37.1 mmHg vs. 66.8 ± 31.4 mmHg and 98.3 ± 30.8 mmHg vs. 78.1 ± 25.9 mmHg, $p = .01$ and $p = .02$ respectively). In addition, mechanical ventilation was associated with an increased delivery of FiO_2 (mean and maximum FiO_2) before, during and after TH. Higher mean maximum FiO_2 values over the first 6 and 72 hours of life were in turn associated with an adverse short-term outcome (0.79 ± 0.25 vs. 0.57 ± 0.33 and 0.79 ± 0.25 vs. 0.59 ± 0.33 , $p < .01$). In summary, in our study, mechanical ventilation was associated with an unfavorable outcome and predisposed to lower or significantly higher $p\text{CO}_2$ values with consecutive higher $p\text{CO}_2$ fluctuations and increased oxygen supply. This could lead to further impairments in an already damaged brain of asphyxiated, cooled newborns.

Abkürzungsverzeichnis

aEEG	Amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm
ATP	Adenosintriphosphat
Bax	B-cell-lymphoma-2-Protein-assoziiertes X-Protein
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CO₂	Kohlendioxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ET-CO₂	Endtidaler Kohlendioxid
FiO₂	Fraktionierte inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HIE	Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
kPa	Kilopascal
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
PA	Perinatale Asphyxie
PaCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
pH	Potential des Wasserstoffs
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SSW	Schwangerschaftswoche
tcpCO₂	Transkutane Kohlendioxid-Überwachung
TH	Therapeutische Hypothermie
ΔpCO₂	Differentieller Kohlendioxidpartialdruck

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der PA.....	1
1.2	Pathophysiologie der HIE.....	2
1.3	Therapie der HIE.....	2
1.4	Hypokapnie als Risikofaktor für ungünstiges Outcome im Rahmen der TH.....	4
1.5	Sauerstoff als Risikofaktor für ungünstiges Outcome im Rahmen der TH.....	6
1.6	Aktenzeichen des Ethikvotums.....	7
1.7	Ziele der Arbeit.....	7
2	Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. Giannakis S, Ruhfus M, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H. Children (Basel). 8(6):430, (2021).....	9
3	Diskussion.....	10
3.1	Limitationen.....	18
3.2	Schlussfolgerungen.....	21
4	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	23

1 Einleitung

Trotz aller wichtigen Fortschritte in der Neonatalversorgung in den letzten Jahrzehnten bleibt die perinatale Asphyxie (PA) eine schwerwiegende Erkrankung, die zu einer signifikanten Mortalität und Morbidität bei Früh- und Reifgeborenen führt. Sie ist weltweit für schätzungsweise fast 1 Million Todesfälle pro Jahr verantwortlich, und damit die dritthäufigste Todesursache bei Neugeborenen (ca. 23%) nach Frühgeburtlichkeit und perinatalen Infektionen (Lawn et al., 2005).

1.1 Definition der PA

Gemäß der deutschen Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin „spricht man von PA, wenn im Rahmen der Geburt der Gasaustausch des kindlichen Organismus gestört wird und es zu einer schweren Azidose und einer Minderversorgung von Organen mit temporärer oder bleibender Schädigung kommt“ (Flemmer et al., 2013). Sie kann *in utero*, während der Entbindung oder in der unmittelbaren postnatalen Phase auftreten. Zahlreiche Faktoren, darunter Plazentalösung, Nabelschnurkompression, transplazentare Anästhesie, schwere Mekoniumaspiration, angeborene Herz- oder Lungenanomalien, Geburtstrauma oder angeborene Sepsis, sind u.a. als Ursachen für die PA identifiziert (Antonucci et al., 2014).

Die vorübergehende Unterbrechung der Sauerstoffverfügbarkeit bei der PA impliziert die Verschiebung von einem aeroben zu einem weniger effizienten anaeroben Stoffwechsel. Dies führt zu einer Abnahme der Adenosintriphosphat (ATP)-Bildung mit konsekutiver Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Fragmentierung, zu Laktatakkumulation, vermindertem pH (Potential des Wasserstoffs)-Wert und Überproduktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (Lubec et al., 2000, Chen et al., 1997, Ikeda et al., 1999, Akhter et al., 2001). In den meisten Fällen erholen sich Neugeborene erfolgreich von Hypoxie-Episoden, verschiedene Organe und Systeme, wie z.B. das Zentralnervensystem, das Herz-Kreislauf-System, die Nieren und die Lungen, sind jedoch nicht selten beeinträchtigt (Bhatti and Kumar, 2014).

Von besonderer Bedeutung ist das Zentralnervensystem und die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE), ein klinischer Zustand, welcher sich in den ersten Lebensstunden nach einem signifikanten hypoxisch-ischämischen Ereignis entwickelt und zur frühen Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung mit u.a. Krampfanfällen,

Epilepsie im Kindesalter, Zerebralparese und hohen Sterblichkeitsraten führt (Kurinczuk et al., 2010). Sarnat und Sarnat waren die ersten, die dieses Syndrom als neonatale Enzephalopathie nach fetalem Distress definierten und diese gemäß Parametern wie z.B. Bewusstseinszustand, neuromuskuläre Kontrolle, komplexe Reflexe des Neugeborenen, autonome Funktion und Krampfanfällen, in 3 klinischen Stadien klassifizierten: milde (Stadium 1), mittelschwere (Stadium 2) und schwere (Stadium 3) Enzephalopathie (Sarnat and Sarnat, 1976).

1.2 Pathophysiologie der HIE

Es ist mittlerweile bekannt, dass die Hirnverletzung nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis ein sich entwickelnder Prozess ist. In der akuten Phase der Hirnverletzung (primäre Phase) ist die Homöostase des Gehirns durch abrupte Reduktion des zerebralen Blutflusses beeinträchtigt, was die ausreichende Zufuhr von Sauerstoff und energiereichen Metaboliten zu Neuronen reduziert und zu Zelldepolarisation und zytotoxischem Ödem (primärer Zelltod) führt (Tan et al., 1996).

Die kurzzeitige unmittelbare Reperusionsperiode mit Wiederherstellung des zellulären Energiestoffwechsels und Auflösen der akuten hypoxischen Depolarisation und des Zellödems (Gunn and Thoresen, 2019) wird von einer latenten Phase mit nahezu normalem oxidativem zerebralem Energiestoffwechsel und oft reduziertem zerebralem Blutfluss gefolgt, die etwa 6 Stunden dauert (Gunn et al., 1997, Gunn and Thoresen, 2019). Eine sekundäre Verschlechterung (sekundäre Phase) kann jedoch ca. 6-24 h nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis auftreten und ist durch Versagen des oxidativen Stoffwechsels, verzögertem Energieausfall, sekundärem Zelltod und ggf. Krampfanfällen gekennzeichnet (Roth et al., 1992, Lorek et al., 1994, Azzopardi et al., 1989, Bennet et al., 2006). Die sekundäre Phase geht nach etwa 3-7 Tagen in eine tertiäre Phase mit chronischer Entzündung und epigenetischen Veränderungen über, die Wochen bis Jahre andauern und die optimale funktionelle Erholung der Neuronen beeinträchtigen kann (Hagberg et al., 2015, Bennet et al., 2018).

1.3 Therapie der HIE

Seit mehr als einem Jahrzehnt ist die therapeutische Hypothermie (TH), d.h. die Absenkung der Körperkerntemperatur, die einzige etablierte Behandlung, die die neurologische Entwicklung bei späten Früh- und Reifgeborenen über 36

Schwangerschaftswochen (SSW) mit mittelschwerer bis schwerer HIE verbessert. Die TH kann als selektive Kopfkühlung oder als Ganzkörperkühlung angewendet werden. Bei der Ganzkörperkühlungstherapie wird die Rektaltemperatur bei 33-34° C gehalten (Jacobs et al., 2011, Azzopardi et al., 2008, Shankaran et al., 2005) während bei der selektiven Kopfkühlungstherapie gezielt der Kopf bzw. das Gehirn gekühlt werden und die Rektaltemperatur um 1°C höher gehalten wird (34-35°C) (Jacobs et al., 2013, Gluckman et al., 2005, Gunn and Gluckman, 2007).

Die TH sollte für den optimalen Nutzen möglichst früh, innerhalb der latenten Phase, d.h. bis maximal 6 Stunden nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis, gestartet werden, um das sekundäre Energieversagen zu verhindern und während der gesamten sekundären Phase, d.h. ca. 3 Tage nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis, fortgesetzt werden (Drury et al., 2014). Eine längere Kühlung (z.B. 120 Stunden) war in einer kürzlich durchgeführten Studie der Kühlung für 72 Stunden nicht überlegen (Shankaran et al., 2014). In ähnlicher Weise war eine Kühlung unter 48 Stunden wesentlich weniger wirksam, bezogen auf die neurologische Entwicklung der Kinder, als die Kühlung für 72 Stunden (Davidson et al., 2018). Trotz des günstigen Effektes dieser Therapie auf das neurologische Outcome von asphyktischen Neugeborenen, versterben ca. 10% der betroffenen Neugeborenen oder leiden unter einer langfristigen Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung (ca. 25-35% der Überlebenden) (Shankaran et al., 2017).

Es wurden bisher verschiedene Risikofaktoren untersucht und identifiziert, die den Behandlungseffekt der TH bei asphyktischen Neugeborenen beeinflussen. Der Schweregrad der HIE (Sabir et al., 2012b), der verzögerte Behandlungsbeginn der TH (Thoresen et al., 2013), die Hypo – und Hyperglykämie während der Therapie (Basu et al., 2016, Basu et al., 2017, Spies et al., 2014) und das Auftreten von Krampfanfällen (Shah et al., 2014) sind einige davon. Ebenfalls konnte vor kurzem gezeigt werden, dass eine neonatale Infektion bei asphyktischen Neugeborenen mit einem ungünstigen Outcome nach TH assoziiert ist (Ruhfus et al., 2021).

Außerdem ist bei asphyktischen Neugeborenen mit HIE das Atemmanagement von besonderer Bedeutung für das endgültige Outcome, da gemäß unterschiedlichen Studien sowohl eine Hyperoxie (Sabir et al., 2012a, Klinger et al., 2005) als auch die Unfähigkeit Normokapnie aufrechtzuerhalten (Sabir et al., 2012a, Szakmar et al., 2019, Nadeem et al., 2010, Lingappan et al., 2016) einen negativen Einfluss auf das Outcome dieser Patientengruppe haben.

1.4 Hypokapnie als Risikofaktor für ungünstiges Outcome im Rahmen der TH

Während des primären Energieversagens, aber auch während der latenten Phase nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis ist die zerebrale Stoffwechselrate reduziert, so dass es zu Reduktion des zerebralen Blutflusses und folglich zu Reduktion von Sauerstoff, Glukose und der endogenen Kohlendioxid-Produktion im Gehirn kommt (Yenari and Han, 2012, Hanrahan et al., 1996). In ähnlicher Weise prädisponiert die TH-induzierte Reduktion der zerebralen Stoffwechselrate genauso zu einer Hypokapnie (Wood and Thoresen, 2015). Außerdem reagiert der Körper auf die schwere Azidose, die dem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis folgt, mit einem physiologischen Anstieg der Atemfrequenz, welcher zu einer „physiologischen Hypokapnie“ beiträgt.

Auf der anderen Seite kommt es häufig bei Neugeborenen mit PA zu einem verzögerten Einsetzen der Spontanatmung bzw. zu Atemdepression und Apnoen. Diese Zustände können genauso wie die pulmonale Hypertonie oder Krampfanfälle eine endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung mit konsekutivem Risiko für höhere Sauerstoff-Zufuhr und Hyperventilation erforderlich machen (Lapointe and Barrington, 2011, Lopez Laporte et al., 2019, Morton and Brodsky, 2016, Nadeem et al., 2010, Rainaldi and Perlman, 2016). In der Literatur waren mehr als 60% der gekühlten, asphyktischen Neugeborenen maschinell beatmet, es bleibt jedoch noch unklar, ob diese von einer maschinellen Beatmung profitieren (Pappas et al., 2011, Nadeem et al., 2010, Sabir et al., 2012a, Lingappan et al., 2016, Klinger et al., 2005, Lopez Laporte et al., 2019).

Die Gefahr der Hyperventilation wird auch durch die Hypothermie unterstützt, die sich positiv auf die Lungenmechanik auswirkt und die Beatmung und Oxygenierung verbessern kann. In einer retrospektiven Studie zu den Auswirkungen von Hypothermie auf die Beatmungsparameter berichteten Dassios *et al.* über eine erhöhte Minutenventilation und ein erhöhtes Tidalvolumen während der Hypothermie im Vergleich zu den Phasen vor TH und während des Wiedererwärmens. Außerdem stellten sie dar, dass gekühlte, asphyktische Neugeborene zu einer erhöhten Lungen-Compliance und einem verringerten mittleren Atemwegsdruck neigen, Veränderungen welche sich während des Aufwärmprozesses umkehren (Dassios and Austin, 2014). Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen einer italienischen Forschungsgruppe überein, die die Wirkung von milder (33-34 °C) und tiefer (30-33 °C) Ganzkörperunterkühlung auf die Atemfunktion verglichen hat (Cavallaro et al., 2011).

Alle o.g. Parameter begünstigen die Entwicklung einer Hypokapnie bei asphyktischen, gekühlten Neugeborenen, welche laut Literatur bei dieser Patientengruppe mit

nachteiligem neurologischem Entwicklungsergebnis in Verbindung gebracht wurde (Lingappan et al., 2016, Pappas et al., 2011, Klinger et al., 2005). Der zerebrale Blutfluss oder relative Änderungen der Flussgeschwindigkeiten sind sehr empfindlich und umgekehrt proportional gegenüber schnellen Änderungen des Partialdrucks von Kohlendioxid ($p\text{CO}_2$). Hohe $p\text{CO}_2$ -Werte im Blut führen zu zerebraler Vasodilatation und Hyperperfusion und umgekehrt ist Hypokapnie ein starker Mediator der zerebralen Vasokonstriktion, der zu einer verminderten zerebralen Durchblutung führt (Kety and Schmidt, 1946). Ein niedriger $p\text{CO}_2$ initiiert zerebrale Vasokonstriktion mit einer 25% - 30%-igen Reduktion des zerebralen Blutflusses pro Kilopascal (kPa) Verringerung des $p\text{CO}_2$. (Stocchetti et al., 2005, Cold, 1990, Mirro et al., 1992, Greisen, 2005). Das kann zu zerebralem Zelltod aufgrund reduzierter zerebraler Sauerstoffversorgung führen (Victor et al., 2005).

Unabhängig von dem Zusammenhang mit dem $p\text{CO}_2$ unterzieht sich die Hirndurchblutung im Rahmen der HIE wie schon erwähnt auch häufigen Veränderungen. Insbesondere folgt dem akuten Ereignis der PA mit reduziertem zerebralem Fluss die Reperusionsphase mit Wiederherstellung der Hirndurchblutung und (teilweiser) Wiederherstellung der neuronalen Schädigung (Tan et al., 1996, Williams et al., 1991, Gunn and Thoresen, 2019). Die sich anschließende latente Phase ist durch eine verminderte Stoffwechselrate und einen reduzierten zerebralen Fluss mit erhöhter Sauerstoffversorgung des Gewebes gekennzeichnet (Jensen et al., 2006), während die sekundäre Verschlechterung mit einem Anstieg des zerebralen Flusses und des Stoffwechselbedarfs aufgrund des Auftretens von Krampfanfällen korreliert (Gunn et al., 1997). Diese vielfältigen Veränderungen der empfindlichen Hirndurchblutung unterstreichen die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung von Normokapnie um weitere Fluktuationen des zerebralen Flusses zu verhindern. Dies wurde hervorgehoben von Hansen *et al.*, die eine signifikante Assoziation zwischen schlechtem neurologischem Entwicklungs-Outcome und hoher, arterieller $p\text{CO}_2$ -Variabilität über 72 h bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen zeigten und die Minderung dieser Schwankungen als eine potenzielle Managementstrategie bei dieser Patientengruppe sahen (Hansen et al., 2016).

Experimentelle Studien, als auch Studien bei klinischen Patienten deuten darauf hin, dass bei hirnverletzten Patienten eine moderate, durch Hyperventilation vermittelte Hypokapnie die gestörte zerebrale Autoregulation wiederherstellen und die metabolische Azidose kompensieren kann, wodurch weitere Schäden verhindert werden (Ma et al., 2000, Paulson et al., 1972, Hauerberg et al., 1993). Hyperventilation birgt jedoch

potenzielle Risiken und trägt anderen Studien zufolge zu schädlichen Auswirkungen bei (Lingappan et al., 2016, Nadeem et al., 2010, Sabir et al., 2012a, Szakmar et al., 2019). Niedrigere Kohlendioxidspiegel können die durch PA verursachte Hirnfunktionsstörung erweitern, indem sie den zerebralen Blutfluss aufgrund einer zerebralen Vasokonstriktion weiter reduzieren, den Partialdruck des arteriellen Sauerstoffs vermindern und die Sauerstofffreisetzung aus Hämoglobin reduzieren (Laffey and Kavanagh, 2002, Wilson et al., 1991). Gesunde Neugeborene könnten den durch Hypokapnie zusätzlich verminderten zerebralen Fluss gut tolerieren, ein zuvor geschädigtes Gehirn könnte jedoch zunehmend beeinträchtigt werden und der zerebrale Zelltod könnte durch die verminderte Sauerstoff-Zufuhr weiter unterstützt werden (Victor et al., 2005). In experimentellen Tiermodellen der HIE führt Hypokapnie zu mitochondrialen Schäden mit nukleärer und mitochondrialer DNA-Fragmentierung, erhöhter Dichte des pro-apoptischen Bax (B-cell-lymphoma-2-Protein-assoziiertes X)-Proteins und Membranlipidperoxidation in Mitochondrien der Großhirnrinde und kann somit zum apoptotischen Zelltod führen (Lasso Pirot et al., 2007, Compton, 1991, Chao and Korsmeyer, 1998).

1.5 Sauerstoff als Risikofaktor für ungünstiges Outcome im Rahmen der TH

Die Hirnverletzung nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis ist, wie schon erwähnt, ein sich entwickelnder Prozess. Sowohl die akute Phase der Hirnverletzung (primäre Phase) nach PA als auch die darauf folgende Reperfusionphase sind durch mitochondriale Dysfunktion und oxidativen Stress gekennzeichnet (Nunez et al., 2018).

In den ersten Minuten der Reperfusionphase reagiert Sauerstoff mit Hypoxanthin und dem Xanthin-Oxidase-System, was zu einer Freisetzung von Superoxidradikalen und Wasserstoffperoxid führt. Diese rufen wiederum in einer Kettenreaktion andere reaktive Spezies hervor und verstärken die Hirngewebschäden, die ursprünglich durch verlängerte Ischämie verursacht wurden (Zini et al., 1992, Phillis and Sen, 1993, Hasegawa et al., 1993, Nunez et al., 2018). Von Bedeutung ist, dass während der Reperfusionphase die Produktion von ROS proportional zu der Sauerstoffkonzentration ist (Saugstad and Aasen, 1980). Der erhöhte oxidative Stress kann wiederum zu verzögertem Zelltod und neuronalem Verlust führen (Bracci et al., 2001, Saugstad and Aasen, 1980, Nunez et al., 2018). Sauerstoff und seine reaktiven Metaboliten verursachen außerdem Endothelzellverletzungen, Astrozytenfunktionsstörungen und führen somit ebenso zu

neuronalen Zelltod (Gunn and Thoresen, 2006, Fellman and Raivio, 1997, Vento et al., 2003).

In Tiermodellen der PA erhöht die Sauerstoffzufuhr die Bildung von freien Sauerstoffradikalen (Capani et al., 2001, Lievre et al., 2001), verringert die zerebrale Durchblutung (Rosenberg et al., 1989) und beeinflusst das kurzfristige neurologische Outcome nachteilig (Temesvari et al., 2001). Ähnliche Wirkungen wurden auch bei menschlichen Neugeborenen beobachtet, die während der Reanimation Sauerstoff ausgesetzt waren (Saugstad, 2001, Vento et al., 2003). Es wurde gezeigt, dass Wiederbelebung mit 100% Sauerstoff die Mortalität bei Früh- und Reifgeborenen im Vergleich zu Reanimation mit 21% Sauerstoff erhöht, was die Bedeutung der Vermeidung von Sauerstofftoxizität hervorhebt (Davis et al., 2004). Aus diesen Gründen erfordert die Verhinderung der durch reaktive Sauerstoffspezies verursachten Hirnschäden bei PA ein sehr frühes Eingreifen, da der Schaden möglicherweise in der Gebärmutter begonnen hat und während der postnatalen Reanimation verstärkt werden könnte.

1.6 Aktenzeichen des Ethikvotums

- I. 19-8556-BO, 18-8191-BO
- II. 2018-270-ProspDEuA, 2018-270-1

1.7 Ziele der Arbeit

Die PA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die zu HIE mit nachfolgenden und dauerhaften neurologischen Defiziten führen kann. Obwohl TH das Risiko für Tod und neurologische Entwicklungsstörungen bei solchen Patienten verringert, stirbt etwa ein Drittel der asphyktischen Neugeborenen mit mittelschwerer bis schwerer HIE oder erleidet eine schwere Behinderung. Aus diesem Grund besteht immer noch ein dringender Bedarf an zusätzlichen Therapien bzw. Behandlungsmaßnahmen, um das Outcome zu verbessern und eine maximale neuroprotektive Wirkung mit Verhinderung des Fortschreitens von Hirnverletzungen zu erzielen. Die Optimierung der Intensivpflege und ein angemessenes Atemmanagement von der Erstversorgung bis zur Entlassung scheinen herausfordernd, aber von hoher Bedeutung zu sein. In unserer Arbeit beschäftigten wir uns mit dem Letzteren. Da die Hypokapnie und die Hyperoxie bekanntermaßen mit nachteiligem Outcome vergesellschaftet sind und häufiger bei beatmeten Neugeborenen auftreten, war das Hauptziel der Arbeit die Frage zu beantworten, ob die Intubation und die konsekutive

maschinelle Beatmung einen negativen Einfluss auf das Outcome [definiert als Tod, abnorme Befunde in der Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung vor Entlassung oder ein pathologisches amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm (aEEG) im Rahmen der TH] bei asphyktischen, gekühlten Neugeborenen haben. Da es in Deutschland bisher keine große Studie über das respiratorische Management bei solchen Neugeborenen gibt und leider große Variationen in den Behandlungsstrategien in den verschiedenen Intensivstationen Deutschlands herrscht, untersuchten wir in zwei großen Neonatologien mit ähnlichen Behandlungsprotokollen bei TH, inwiefern die $p\text{CO}_2$ - und die fraktionierte inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)-Werte in den ersten 4 Lebenstagen mit dem kurzfristigen Outcome bei gekühlten Neugeborenen korrelieren (Giannakis et al., 2020, Giannakis et al., 2021). Unsere Hypothese war, dass Hypokapnie, hoher differentieller Kohlendioxidpartialdruck ($\Delta p\text{CO}_2$) und Hyperoxie mit nachteiligem kurzfristigem Outcome verbunden sind. Außerdem war Ziel unserer Arbeit diese Parameter bei beatmeten und spontanatmenden Neugeborenen zu vergleichen mit der Frage, ob die maschinelle Beatmung ein Risikofaktor für Hypokapnie und Hyperoxie und konsekutiv für ungünstiges Outcome ist. Letztlich wollten wir die Assoziation von $p\text{CO}_2$, $\Delta p\text{CO}_2$ und FiO_2 mit dem kurzfristigen Outcome nur bei der Gruppe der intubierten Neugeborenen analysieren.

- 2 Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. Giannakis S, Ruhfus M, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H. *Children (Basel)*. 8(6):430, (2021)

3 Diskussion

Die PA ist eine schwerwiegende Erkrankung des Neugeborenen, die zu HIE und nachfolgenden permanenten neurologischen Defiziten führen kann. Trotz aller Fortschritte in der Geburtshilfe, beträgt die Inzidenz der HIE in Industrieländern ca. 1-2 Fälle pro 1000 Lebendgeburten bei späten Früh- und Reifgeborenen ($\geq 36+0$ SSW), wodurch eine große Belastung für die Familien und die Gesundheitssysteme entsteht (Kurinczuk et al., 2010). Seit mehr als einem Jahrzehnt ist die TH bei späten Früh- und Reifgeborenen $\geq 36+0$ SSW mit mittelschwerer bis schwerer HIE die Therapie der Wahl, da sie mit einem verringerten Sterberisiko und einer verminderten neurologischen Entwicklungsstörung einhergeht (Jacobs et al., 2013, Natarajan et al., 2016). Trotzdem profitiert nur ein Teil der Neugeborenen von der Therapie und es besteht unter TH weiterhin das Risiko des Todes oder einer schweren Behinderung. Daher spielen weitere Faktoren wie z.B. die Optimierung der Intensivtherapie nach der Geburt eine große Rolle, um ggf. das Fortschreiten von zerebralen Verletzungen zu verhindern und die neurologischen Entwicklungsergebnisse weiter zu verbessern.

Insbesondere stellt das Beatmungsmanagement von asphyktischen Neugeborenen nach der Geburt eine große Herausforderung dar, da sowohl ein hypoxisch-ischämisches Ereignis als auch die TH Auswirkungen auf die Atemfunktionen haben (Szakmar et al., 2019). Wie in der Literatur beschrieben, sind mehr als 60% der gekühlten Neugeborenen maschinell beatmet (Pappas et al., 2011, Lopez Laporte et al., 2019, Lingappan et al., 2016, Sabir et al., 2012a, Nadeem et al., 2010, Klinger et al., 2005). Schlechter Atemantrieb, eingeschränktes Bewusstseinsniveau und Krampfanfälle infolge einer Enzephalopathie gelten als Hauptindikationen zur endotrachealen Intubation und maschineller Beatmung (Pappas et al., 2011, Lopez Laporte et al., 2019, Nadeem et al., 2010). Während in einigen Zentren alle Neugeborene nach PA und mittelschwerer bis schwerer HIE während der TH intubiert und sediert werden, ist die Inzidenz der maschinellen Beatmung in Zentren, die ihr Kühlprotokoll um die milde Enzephalopathie erweiterten bis unter 40% (Oliveira et al., 2018). Die Studien, welche die respiratorische Situation von asphyktischen Neugeborenen untersuchten, betonten die Komplexität des respiratorischen Managements und den potentiell negativen Effekt der Hyperoxie und der Unfähigkeit Normokapnie aufrechtzuerhalten auf das kurz- oder längerfristige Outcome (Sabir et al., 2012a, Pappas

et al., 2011, Lopez Laporte et al., 2019, Lingappan et al., 2016, Natarajan et al., 2016, Klinger et al., 2005, Nadeem et al., 2010, Szakmar et al., 2019).

In der vorliegenden Studie verglichen wir beatmete und nicht beatmete, gekühlte, asphyktische Neugeborene (≥ 36 SSW) in zwei großen Perinatalzentren. Wir konnten zeigen, dass maschinelle Beatmung im Vergleich zur Spontanatmung mit ungünstigem Outcome assoziiert ist. Der Bedarf an maschineller Beatmung war, wie erwartet, bei den Neugeborenen mit schwerer Asphyxie signifikant höher (Giannakis et al., 2021). Laporte *et al.* zeigten in ähnlicher Weise, dass gekühlte, asphyktische Neugeborene, die eine Hirnverletzung entwickelten, in den ersten 4 Lebenstagen häufiger maschinell beatmet waren als Neugeborene ohne Hirnverletzung (Lopez Laporte et al., 2019). Zudem stellten Pappas *et al.* dar, dass auch die Anzahl der Beatmungstage signifikant mit Tod oder Behinderung assoziiert ist (Pappas et al., 2011). Diese Befunde hängen am ehesten mit der Tatsache zusammen, dass diese Neugeborene bereits bei der Geburt kränker sind, d.h. sie haben häufiger einen Apgar-Score <5 , der Ausgangs-pH-Wert ist niedriger und/oder der HIE-Grad ist schwerer. Dies konnten wir in unserem Kollektiv ebenfalls bestätigen (Giannakis et al., 2021). Auf der anderen Seite besteht bei intubierten, gekühlten Neugeborenen nach PA ein höheres Risiko für unerwünschte Hyperventilation und konsekutiver respiratorischer Alkalose, wenn die Beatmungseinstellungen nicht an die durch TH und HIE verringerte Kohlendioxidproduktion angepasst werden (Lopez Laporte et al., 2019).

Es ergibt sich somit die Frage, ob die Vermeidung der maschinellen Beatmung oder eine frühe Extubation optimale Strategien wären, um dieses Risiko zu verringern und somit ggf. das Outcome positiv zu beeinflussen. Eine frühe Extubation sollte allerdings mit Vorsicht in Erwägung gezogen werden, da bei der Studie von Laporte *et al.* 63% der Neugeborenen, welche eine Reintubation erforderten, eine schwere Hirnverletzung entwickelten (Lopez Laporte et al., 2019). Alternativ wäre die Anpassung der Beatmungseinstellungen an den durch HIE und TH verminderten Stoffwechsel eine effektivere Lösung als eine frühe Extubation. Bisher gibt es aber leider keine prospektiven Studien über Art und Modus der Ventilation im Vergleich zur Spontanatmung mit oder ohne Atemunterstützung und Outcome. Daher sind prospektive randomisierte kontrollierte Studien mit einer großen Patientenzahl notwendig, um die optimalen Beatmungseinstellungen bzw. optimale Atemunterstützung für die Aufrechterhaltung physiologischer pCO₂-Spiegel bei asphyktischen, gekühlten Neugeborenen zu bestimmen.

Zahlreiche Studien in der Literatur untersuchten die Assoziation vom $p\text{CO}_2$ und neurologischem Outcome sowohl vor als auch nach der Etablierung der TH als Therapie der Wahl bei PA und HIE. Klinger *et al.* waren die Ersten, die die Frage stellten, ob Hypokapnie und/oder Hyperoxie das Risiko einer Hirnverletzung nach PA erhöht. Sie stellten fest, dass nicht gekühlte, asphyktische Neugeborene mit schwerer Hypokapnie (definiert als arterieller Kohlendioxidpartialdruck, $\text{PaCO}_2 < 20 \text{ mmHg}$) in den ersten 20 bis 120 Minuten nach der Geburt eine 2.34-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten ein negatives neurologisches Outcome zu entwickeln, als Säuglinge ohne hypokapnische Episoden (Klinger *et al.*, 2005). Außerdem zeigten sie, dass die Rate an moderater Hypokapnie (definiert als $\text{PaCO}_2 20\text{-}25 \text{ mmHg}$) bei Reifgeborenen mit maschineller Beatmung deutlich höher (69%) war, als die von spontanatmenden Reifgeborenen (31%). Im Gegensatz dazu konnten Nadeem *et al.* in einer Kohorte von 52 ungekühlten, asphyktischen Reifgeborenen keine signifikante Assoziation zwischen moderater ($p\text{CO}_2 < 25 \text{ mmHg}$) oder schwerer ($p\text{CO}_2 < 20 \text{ mmHg}$) Hypokapnie, Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 49.5 \text{ mmHg}$) und ungünstigem Outcome darstellen, obwohl nur 1 von 9 Reifgeborenen in den ersten 72 Stunden des Lebens Normokapnie aufrechterhielt. Schwere Hypokapnie ($p\text{CO}_2 < 20 \text{ mmHg}$) trat, genauso wie in unserer Studie, nur bei beatmeten Reifgeborenen auf (Nadeem *et al.*, 2010, Giannakis *et al.*, 2021). In ähnlicher Weise zeigten Daten aus einer retrospektiven Kohorte von 61 gekühlten, asphyktischen Neugeborenen keinen Zusammenhang zwischen Hypokapnie (definiert als $p\text{CO}_2 < 30 \text{ mmHg}$) und nachteiligem Outcome (Sabir *et al.*, 2012a). Pappas *et al.* haben jedoch 2011 in einer sekundären Beobachtungsstudie mit Daten aus einer großen, randomisierten, kontrollierten Hypothermie Studie dargestellt, dass sowohl das minimale $p\text{CO}_2$ als auch das kumulative $p\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ das Risiko für Tod oder schlechtes neurologisches Outcome erhöhten und das Risiko für Tod bzw. Behinderung mit einer größeren kumulativen Exposition gegenüber $p\text{CO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ zunahm (Pappas *et al.*, 2011). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung zeigte eine weitere Studie, dass die Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Outcomes dosisabhängig mit abnehmendem $p\text{CO}_2$ bei Neugeborenen mit mittelschwerer und schwerer HIE erhöht wurde (Lingappan *et al.*, 2016). Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Studie berichtete über einen Zusammenhang zwischen Hypokapnie in den ersten 4 Lebenstagen und einer Hirnverletzung im MRT. Wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt, erlitten intubierte und maschinell beatmete asphyktische Neugeborene eine schwerere Hypokapnie und hatten eine höhere Inzidenz von Hirnverletzungen (Lopez Laporte *et al.*, 2019).

In unserer Arbeit stellten wir anhand der Literatur die Hypothese auf, dass gekühlte Neugeborene, die nach HIE einer Hypokapnie ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko für Tod oder Behinderung haben können und dass maschinelle Beatmung ein Risikofaktor für Hypokapnie ist. Wir konnten darstellen, dass Neugeborene mit unerwünschtem Outcome niedrigere minimale pCO₂-Spiegel innerhalb der ersten 6 und 72 Stunden nach der Geburt hatten. Außerdem wiesen maschinell beatmete Neugeborene in den ersten 6 und 72 h nach der Geburt signifikant niedrigere Werte für den mittleren minimalen pCO₂ als Neugeborene mit Spontanatmung auf (Giannakis et al., 2021).

Bei maschinell beatmeten Neugeborenen waren die mittleren minimalen pCO₂-Werte besonders in den ersten 12 Lebensstunden, also während der sensiblen latenten Phase nach HIE, und am Ende des ersten Lebensstages nach Beginn der TH signifikant niedriger als bei den spontanatmenden Neugeborenen. Indem wir nur die intubierte Gruppe untersuchten, stellten wir fest, dass ungünstiges Outcome mit niedrigeren Spiegeln des mittleren minimalen pCO₂ über die ersten 36 Lebensstunden und insbesondere während der ersten 6-12 und 24-30 nach Beginn der TH verbunden war. Darüber hinaus hatten intubierte Neugeborene mit pCO₂-Spiegeln unter 30 mmHg im Vergleich zu spontanatmenden Neugeborenen mit pCO₂-Spiegel unter 30 mmHg häufiger nachteiliges Outcome (Giannakis et al., 2021).

Unsere Studie hebt somit den möglichen Zusammenhang der maschinellen Beatmung mit nachteiligem Outcome und niedrigeren pCO₂-Spiegeln hervor, was auf eine genaue Überwachung der Beatmungsparameter und der pCO₂-Veränderungen während der Hypothermie hindeutet. Bei intubierten Neugeborenen, die mit TH behandelt werden, besteht das Risiko für Hyperventilation und respiratorische Alkalose, wenn die Beatmungseinstellungen nicht an die durch TH und Hirnverletzung verminderte Kohlendioxidproduktion und Stoffwechselrate angepasst werden (Yenari and Han, 2012). Bei vielen asphyktischen Neugeborenen verbessert sich die kardiorespiratorische Funktion schnell und führt zu unbeabsichtigter, übereifriger Hyperventilation mit konsekutiver Hypokapnie. Dies wurde in der Studie von Klinger *et al* gezeigt, wo unter 244 asphyktischen, nicht gekühlten, maschinell beatmeten Neugeborenen, eine hohe Inzidenz von Hypokapnie und relativ hohe Beatmungsraten trotz engmaschiger Kontrolle der Beatmung belegt wurden (Klinger et al., 2005). In einer anderen Studie von Pappas *et al.* wurde festgestellt, dass unter maschinell beatmeten Neugeborenen bei Randomisierung diese mit schwerer Hypokapnie (minimaler pCO₂ < 25 mm Hg) höhere Beatmungseinstellungen (d.h. höhere Beatmungsfrequenzen, höheren Inspirationsdruck

und höheren Atemwegsmitteldruck) als diejenige ohne schwere Hypokapnie hatten (Pappas et al., 2011).

Wie bereits erwähnt, verringert Hypothermie die metabolische Rate und führt daher zu einer Abnahme der Kohlendioxidproduktion. Durch Chemorezeptoren strebt das Atemzentrum an, durch verminderte Ventilation einen stabilen Kohlendioxidpartialdruck aufrechtzuerhalten (Al-Balushi et al., 2016). Auf der anderen Seite ist jedoch der respiratorische Antrieb und die Hyperventilation verstärkt, um eine metabolische Azidose nach Asphyxie auszugleichen (Thoresen, 2008). Obwohl die spontanatmenden Neugeborenen niedrigere pCO₂-Spiegel zu kompensieren scheinen, glauben wir, dass maschinell unterstützte Hypokapnie das Risiko hat, zu nachteiligen Ergebnissen zu führen. Daher ist es wichtig, die Beatmungseinstellungen sorgfältig zu überwachen und während TH normale pCO₂-Spiegel aufrechtzuerhalten.

Im Gegensatz zu Hypokapnie, ist weniger über den Zusammenhang zwischen Hyperkapnie und Outcome bei asphyktischen Neugeborenen bekannt und bisher gab es eher kontroverse Berichte über die Auswirkungen von Hyperkapnie auf das hypoxisch-ischämische Gehirn. Unsere Studie ist die erste, die eine Korrelation zwischen erhöhten pCO₂-Werten und ungünstigem kurzfristigem Outcome beschreibt. In der vorliegenden Studie hatten Neugeborene mit ungünstigem Outcome signifikant höhere maximale pCO₂-Spiegel während der ersten 6 und 72 Lebensstunden im Vergleich zu denen mit günstigem Outcome. Genauso ähnlich waren die maximalen pCO₂-Spiegel in den ersten 6 und 72 Lebensstunden bei den intubierten Neugeborenen mit unerwünschtem Outcome höher als bei denen mit günstigem Outcome, wobei zwischen intubierten und spontanatmenden Neugeborenen kein signifikanter Unterschied der maximalen pCO₂-Werten über die gesamte Dauer der TH dargestellt wurde (Giannakis et al., 2021). Diese Ergebnisse könnten teilweise durch die Zunahme der metabolischen Anforderungen erklärt werden, die sowohl sofort nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis aber auch während der sekundären Phase der HIE durch vermehrte Krampfanfallsbelastung bestehen (Gunn et al., 1997).

Vannucci *et al.* berichteten als Erste in zwei experimentellen Studien von unreifen asphyktischen Ratten, dass eine milde Hyperkapnie (definiert als eine postasphyktische Exposition gegenüber 6 bzw 9% CO₂) protektiver gegen Hirnschäden wirken kann als Normokapnie (Vannucci et al., 1995, Vannucci et al., 1997). In ähnlicher Weise berichteten Zhou *et al.*, dass bei erwachsenen männlichen Ratten, die einer vorübergehenden globalen zerebralen Ischämie ausgesetzt waren, die Ratten mit milder

(60-80 mmHg) bis mittelschwerer (80-100 mmHg) Hyperkapnie bessere neurologische Defizitwerte und weniger ultrastrukturelle histopathologische Veränderungen hatten im Vergleich zu normokapnischen oder schwerer hyperkapnischen Ratten (Zhou et al., 2010a). In Übereinstimmung damit, verringerte Hyperkapnie bei erwachsenen Ratten nach fokaler zerebraler Ischämie/Reperfusion die neuronale Apoptose und verbesserte die sensomotorische Beeinträchtigung (Tao et al., 2014). Im Gegensatz dazu veränderte Hyperkapnie in einem neugeborenen Ferkelmodell den neuronalen Energiestoffwechsel und erhöhte die Expression von apoptotischen Proteinen in der Ferkelhirnrinde (Fritz et al., 2005). Außerdem zeigten Vanucci *et al.* in den folgenden Jahren, dass extreme Hyperkapnie (definiert als eine postasphyktische Exposition gegenüber 15% CO₂) eine erschwerende Wirkung auf hypoxisch-ischämische Hirnschäden haben könnte (Vannucci et al., 2001). Darüber hinaus ist bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht bekannt, dass eine Hyperkapnie in den ersten 3 Lebenstagen mit schweren intraventrikulären Blutungen verbunden ist (Kaiser et al., 2006). In den bereits erwähnten klinischen Studien, in denen die pCO₂-Spiegel bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen untersucht wurden, fanden sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen Hyperkapnie und nachteiligem Outcome.

Die höheren pCO₂-Spiegel bei den Neugeborenen mit ungünstigem Outcome in unserer Studie lassen sehr wahrscheinlich auch die signifikant höheren pCO₂-Schwankungen, gemessen als ΔpCO_2 , erklären, welche bei Neugeborenen mit nachteiligem Outcome sowohl in der gesamten Kohorte als auch in der Subgruppe der intubierten asphyktischen Neugeborenen festgestellt wurden (Giannakis et al., 2021). Bei Ischämie/Reperusionsverletzungen wird empfohlen solche Schwankungen zu reduzieren und das pCO₂ in Zielbereichen zu halten (Kasdorf and Perlman, 2013). Bei Frühgeborenen, während der ersten 4 postnatalen Tage, wurden sogar Schwankungen von pCO₂ mit schweren intraventrikulären Hirnblutungen in Verbindung gebracht, entweder durch Ausdehnung bereits bestehender Blutungen oder als direkte Ursache der Blutung (Fabres et al., 2007). In einer kleinen retrospektiven Studie von 23 Neugeborenen, die mit Ganzkörper-TH behandelt wurden, war eine hohe PaCO₂-Variabilität über die ersten 72 Lebensstunden mit signifikant ungünstigerem neurologischem Outcome assoziiert (Hansen et al., 2016). Die Minderung dieser Schwankungen könnte daher eine potenzielle Managementstrategie sein. Weitere Untersuchungen mit größerer Probengröße sind notwendig, um die optimalen Beatmungseinstellungen für die Aufrechterhaltung physiologischer pCO₂-Spiegel im Kontext der PA und TH zu bestimmen.

Die (arterielle) Blutgasanalyse, der Goldstandard-Test um den Säuregehalt (pH-Wert) und den Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt im Blut zu messen bzw. zu kontrollieren, ist potentiell die beste Methode die dynamischen Veränderungen des pCO₂-Spiegels kontinuierlich zu verfolgen. Weitere nicht-invasive CO₂-Überwachungstechniken sind bisher nicht systematisch evaluiert oder routinemäßig bei der Versorgung von gekühlten Neugeborenen im Einsatz. Das am häufigsten verwendete nichtinvasive CO₂-Überwachungssystem auf der Neugeborenen-Intensivstation ist die transkutane CO₂-Überwachung (tcpCO₂). Deren Genauigkeit wird jedoch bei gekühlten Neugeborenen durch die Unterkühlung des gesamten Körpers und die konsekutive periphere Vasokonstriktion beeinträchtigt. Während Studien in diesem Thema benötigt werden, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass tcpCO₂ entsprechende pCO₂-Trends schnell identifizieren kann und somit ein besseres Monitoring bei asphyktischen, gekühlten Neugeborenen gewährleistet werden kann. Eine weitere verfügbare Option zur kontinuierlichen Überwachung des Kohlendioxidaustauschs ist das endtidale-CO₂ (ET-CO₂), welches bei maschinell beatmeten Neugeborenen zur Schätzung des arteriellen Kohlendioxidspiegels aber auch wie bei tcpCO₂ zur Trend-Überwachung appliziert werden kann (Wu et al., 2003, Rozycki et al., 1998). Diese Technik kann jedoch nur bei maschinell beatmeten Patienten benutzt werden und weist noch einige Einschränkungen auf. Nichtübereinstimmung von Ventilation-Perfusion, kurze Expirationszeit mit fehlendem expiratorischem Plateau und andere technische Einschränkungen der Überwachung (z.B. Luftfeuchtigkeit und Temperatur) sollten vor der Interpretation der ET-CO₂-Werte berücksichtigt werden und regelmäßig mit arteriellen pCO₂-Werten korreliert werden.

Die Reanimation mit 100% Sauerstoff war in den letzten Jahrzehnten die Standardtherapie bei der Reanimation von Neugeborenen (Davis et al., 2004). Experimentelle Studien zeigten jedoch, dass Hyperoxie ein Risikofaktor für Hirnverletzungen ist und als mögliche Mechanismen erhöhter oxidativer Stress und Inflammation vermutet wurden (Koch et al., 2008, Markus et al., 2007, Vereczki et al., 2006). Dies wurde auch von Munkeby *et al.* unterstützt, die eine erhöhte Hirnschädigung bei hypoxämischen Ferkeln nach Reanimation mit 100% Sauerstoff im Vergleich zu Raumluft aufgrund einer erhöhten Expression von Matrix-Metalloproteinase (MMP) und Produktion von extrazellulärem Glycerin zeigten (Munkeby et al., 2004, Munkeby et al., 2005). Dalen *et al.* hoben ebenfalls hervor, dass die Reanimation mit 100% Sauerstoff der neuroprotektiven Wirkung von TH bei neugeborenen Ratten entgegenwirkt (Dalen et al.,

2012). Ein Versuchstiermodell der Hypoxie-Ischämie bei neugeborenen Ferkeln stellte dar, dass Nervengewebeschäden und DNA-Schäden proportional zu der während der Reoxygenierung verwendeten FiO_2 waren (Solberg et al., 2007).

Ähnliche Effekte wurden ebenfalls bei menschlichen Neugeborenen beobachtet, die während der Reanimation Sauerstoff ausgesetzt waren. Vento *et al.* stellten dar, dass die Reanimation mit 100% Sauerstoff Hyperoxämie und erhöhten oxidativen Stress verursacht (Vento et al., 2001), wobei weitere klinische Studien den negativen Effekt der Reanimation mit Sauerstoff bezüglich dem Einsetzen der Spontanatmung und der Dauer der Reanimation betonten (Ramji et al., 1993, Ramji et al., 2003, Saugstad et al., 1998). Klinger *et al.* zeigten in einer retrospektiven Studie von 218 Neugeborenen, dass asphyktische Neugeborene mit schwerer Hyperoxämie [arterieller Sauerstoffpartialdruck, (PaO_2) > 200 mmHg] ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod oder Behinderung hatten (Klinger et al., 2005). In einer chronologisch späteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen erhöhter FiO_2 > 0,30 bzw. > 0,40 während der ersten 6 Lebensstunden und einem nachteiligen, langfristigen, neurologischen Outcome, definiert als Tod oder Bayley II Mental Developmental Index oder psychomotorischer Index < 70, festgestellt (Sabir et al., 2012a). Darüber hinaus war Hyperoxämie (PaO_2 > 100 mmHg) in der ersten Lebensstunde bei Neugeborenen mit PA mit einer höheren Inzidenz von Enzephalopathie aber auch mit höherer Inzidenz von Hirnverletzungen assoziiert (Kapadia et al., 2013). Zudem ist der durch Reoxygenierung verursachte Hirnschaden laut Granger *et al.* direkt proportional zur Dauer und Intensität der Hypoxie-Ischämie und zur Sauerstoffkonzentration während der Reoxygenierung/Reperfusion (Granger and Kviety, 2015). In der vorliegenden Studie zeigen wir, in ähnlicher Weise wie die o.g. Studien, dass asphyktische, gekühlte Neugeborene, die einen höheren und längeren Sauerstoffbedarf hatten, ein signifikant schlechteres Outcome hatten. Darüber hinaus hatten beatmete Neugeborenen signifikant höhere maximale FiO_2 -Werte im Vergleich zu spontanatmenden Neugeborenen. Als wir nur die Untergruppe der intubierten Neugeborenen untersuchten, stellten wir fest, dass höherer maximaler FiO_2 über die ersten 6 und 72 Lebensstunden und insbesondere während der ersten 6 Stunden nach Beginn der TH mit nachteiligem Outcome assoziiert war (Giannakis et al., 2021).

Eine zusätzliche Exposition gegenüber Sauerstoff, beispielsweise aufgrund einer übermäßigen Sauerstoffzufuhr im Kreißsaal, wie in unserer Kohorte beobachtet, könnte die funktionelle Erholung des bereits geschädigten Gehirns beeinträchtigen und zu einer

erhöhten Schädigung des Hirngewebes aufgrund der Induktion einer zerebralen proinflammatorischen Reaktion führen (Koch et al., 2008, Markus et al., 2007). Die Verwendung niedriger Sauerstoffkonzentrationen auf der anderen Seite während der Reanimation ist mit einer Verringerung des oxidativen Stresses während der Reperfusionphase, der Mortalität und der Inzidenz von HIE verbunden (Vento, 2014). Die Studienergebnisse und unsere Studie heben hervor, dass die Sauerstoffzufuhr, besonders während der vulnerablen Phase der Reperfusion/Reoxygenierung, restriktiv angewendet werden und während der Reanimation sowie in den ersten Stunden und Tagen des Lebens nach der PA sorgfältig überwacht werden sollte (Giannakis et al., 2021). Da eine erhöhte Sauerstoffzufuhr besonders während der maschinellen Beatmung auftritt, sollte deren routinemäßige Anwendung stets kritisch hinterfragt werden. In ähnlicher Weise empfehlen die seit 2010 aber auch kürzlich veröffentlichten Richtlinien der International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), aus dem Jahr 2021 die Verwendung von Raumluft in der Reanimation von Neu- und Frühgeborenen > 32 SSW (Madar et al., 2021).

3.1 Limitationen

Es gibt mehrere Einschränkungen dieser Studie. Die dokumentierten Blutgas-Proben waren leider nicht ausschließlich arteriell sondern eine Kombination aus arteriellen, kapillären und venösen Proben (Giannakis et al., 2021). Hierdurch ist es möglich, den wahren Grad der Hypokapnie zu unterschätzen und die Dauer der Hypokapnie nicht genau zu beurteilen. Außerdem waren nicht immer dieselben Zeitpunkte für jedes Neugeborene verfügbar und die Häufigkeit der Probenanalyse war abhängig von der Krankheitsintensität jedes Neugeborenen und nicht standardisiert. Insbesondere hatten kränkere Neugeborene in den ersten 4 Lebenstagen mehr Blutgase, sodass pCO₂-Schwankungen bei diesen Patienten leichter hervorgehoben wurden. Fluktuationen von pCO₂ zwischen den Proben, die bei maschineller Beatmung wie schon erwähnt häufiger auftreten, könnten dadurch ebenfalls übersehen werden. Technische Schwierigkeiten und fehlende systemische Evaluation der nichtinvasiven Techniken zum kontinuierlichen pCO₂-Monitoring, wie beispielsweise mittels tcpCO₂- oder ET-CO₂, bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen verhindern das frühzeitige Erkennen von solchen Schwankungen. Entsprechende Studien zur optimalen pCO₂-Überwachung während der TH sind dringend erforderlich. Die partiellen Drücke der Blutgase (pCO₂ und PaO₂) und

der pH-Wert sind außerdem temperaturabhängig. Bei einer niedrigeren Temperatur erhöht sich die Löslichkeit von Gasen innerhalb des Blutes oder anderer Flüssigkeiten (Groenendaal et al., 2009). Derzeit gibt es zwei Säure-Basen-Management-Strategien, die alpha-stat- und die pH-stat-Methode, aber es ist noch unklar, welche bei gekühlten Neugeborenen, bevorzugt werden sollte. Studien verglichen die alpha-stat- (keine Anpassung der Blutgaswerte an der niedrigeren Temperatur) mit der pH-stat-Methode (pCO₂ korrigiert auf die tatsächliche Körpertemperatur des Patienten) und zeigten, dass die pH-Stat-Methode während der Herzoperation und in der postoperativen Phase vorteilhafter ist, da sie zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Gehirns, einer geringeren inotropen Unterstützung und einer kürzeren Zeit auf der Intensivstation führt (Bellinger et al., 2001, du Plessis et al., 1997, Hickey, 1998). Jedoch gab es in Bezug auf die langfristigen neurologischen Entwicklungsstörungen keine Unterschiede zwischen den zwei Strategien (Bellinger et al., 2001). Darüber hinaus wurde bei Erwachsenen ein besseres Outcome mit der alpha-stat-Methode berichtet (Abdul Aziz and Meduoye, 2010). Die Blutgase in unserer Studie waren, genauso wie in den meisten der bereits erwähnten Studien, für die Hypothermiegruppe temperaturkorrigiert, was unsere Ergebnisse beeinflusst haben könnte (Giannakis et al., 2021).

Unsere Studie betont die Komplexität des frühen postnatalen Beatmungsmanagements von Neugeborenen mit PA/HIE und den möglichen negativen Effekt der maschinellen Beatmung auf das Outcome. Da sie jedoch eine retrospektive Studie ist und wir nicht alle gewünschten Daten wie Sauerstoffpartialdruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Beatmungsmodus, Beatmungsfrequenzen und -drücke sowie Indikationen für Intubation und Extubation sammeln konnten, ist sie nicht dazu entwickelt, um zu beurteilen, welcher Beatmungs-Modus für die Beatmung dieser Neugeborenen am optimalsten ist. Außerdem muss man annehmen, dass das Beatmungsmanagement abhängig von der täglichen Betreuung des Neonatologen im Dienst war und somit stark variieren konnte (Giannakis et al., 2021). Weitere prospektive Studien zum optimalen Beatmungsmodus und zu den optimalen Ventilationsparametern bzw. Blutgas-Zielparametern bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen mit größerer Stichprobengröße sind erforderlich.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass unsere Ergebnisse von niedrigeren pCO₂-Spiegeln bei intubierten Neugeborenen mit nachteiligem Outcome durch den erhöhten Schweregrad von Azidose und Enzephalopathie in dieser Gruppe gestützt worden sein könnten (Giannakis et al., 2021). Bisher ist es noch nicht bekannt ob die physiologische Tendenz zur spontanen Hyperventilation nach schwerer Azidose die

Hirnverletzung bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen beeinträchtigt oder toleriert werden sollte. Wir glauben jedoch, dass, wenn Neugeborene maschinell beatmet werden müssen, die Beatmungseinstellungen sorgfältig angepasst und Hyperventilation vermieden werden sollten.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen von langfristigen neurologischen Follow-up-Untersuchungen. Signifikante kognitive Verzögerungen wurden bisher bei Überlebenden nach 18 bis 24 Monaten in allen wichtigen randomisierten kontrollierten Studien zur TH bei HIE festgestellt (Gluckman et al., 2005, Shankaran et al., 2017, Azzopardi et al., 2009, Jacobs et al., 2011, Simbruner et al., 2010, Zhou et al., 2010b, Jacobs et al., 2013). In unserer Studie haben wir jedoch die Assoziation von pCO₂- und FiO₂-Spiegeln mit kurzfristigem Outcome und nicht mit einem standardisierten langfristigen Outcome wie z.B. die Bayley Scales of Infant Development (BSID) bewertet (Giannakis et al., 2021). Die BSID sind ein Individualtest zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1 bis 42 Monaten und beurteilen das kognitive, sprachliche und motorische Funktionsniveau. MRT-Scoring-Systeme wurden jedoch speziell für asphyktische Neugeborene entwickelt, und es wurde gezeigt, dass sie wirksame Prädiktoren für neurologische Entwicklungsergebnisse bei Neugeborenen im Alter von 18 bis 24 Monaten sind (Shankaran et al., 2012, Rutherford et al., 2010). Das Barkovich-MRT-Scoring-System, was in unserer Studie als kurzfristiges Outcome verwendet wurde, ist neben vielen anderen ein adäquates Scoring-System, das gut mit den langfristigen Ergebnissen bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen bis zum Alter von etwa 2 Jahren korreliert (Barkovich et al., 1998, Al Amrani et al., 2018). Nichtsdestotrotz sollten standardisierte langfristige Ergebnisbewertungen bei allen gekühlten, asphyktischen Neugeborenen obligatorisch sein, da kurzfristige Bewertungen niemals das langfristige neurologische Entwicklungsergebnis ersetzen können.

Abschließend hatte die vorliegende Studie letztlich eine kleine Stichprobengröße, die die statistische Möglichkeit zur Analyse von Untergruppen einschränkte. Da es in deutschen Neonatologien eine große Heterogenität in der Behandlungspraxis asphyktischer, gekühlter Neugeborener gibt (Giannakis et al., 2020), konnten wir Daten von zwei großen universitären Neonatologien mit ähnlichen Behandlungsprotokollen für PA und HIE analysieren. Im deutschen, neonatalen Hypothermieregister, dem 106 der 213 deutschen Perinatalzentren beigetreten sind, waren die Ergebnisse aus den Jahren 2010-2017 auf Grund von niedrigen Rücklaufquoten eher unverlässlich und zeigten keinen Trend in Bezug auf die Mortalität und das kurzfristige neurologische Outcome bei

Neugeborenen mit HIE, die sich einer TH unterzogen (Scherer et al., 2020). In diesem Register, wurden leider keine Daten über das respiratorische Management gesammelt. Eine nationale multizentrische Studie, welche potentielle Einflussfaktoren, wie z.B. Hypoglykämie, perinatale Infektion, Hypokapnie, Hyperoxie, und deren Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen nachforscht sollte angestrebt werden.

3.2 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend berichtet die vorliegende Arbeit über die mögliche negative Auswirkung der maschinellen Beatmung während der ersten Lebensstage auf das Outcome von Neugeborenen mit PA und HIE, die postnatal mittels TH behandelt wurden. Insbesondere, stellten wir dar, dass maschinelle Beatmung mit einer erhöhten Tendenz zu niedrigeren $p\text{CO}_2$ -Werten und einer erhöhten Sauerstoffzufuhr bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen assoziiert war, zwei Faktoren, die laut Literatur bekannter Weise für nachteiliges Outcome in dieser Patientengruppe prädisponieren. Darüber hinaus zeigte unsere Arbeit, dass durch maschinelle Beatmung induzierte niedrige $p\text{CO}_2$ -Spiegel zu schlechterem, kurzfristigem Outcome prädisponieren im Vergleich zu niedrigen $p\text{CO}_2$ -Spiegeln, welche durch spontane Hyperventilation als Antwort auf die metabolische Azidose entstehen. Außerdem war unsere Arbeit die erste, welche einen Zusammenhang zwischen höheren $p\text{CO}_2$ -Werten und ungünstigem Outcome darstellte. Neugeborene mit ungünstigem Outcome hatten in den ersten 72 Lebensstunden höhere $p\text{CO}_2$ -Werte als diejenigen mit gutem Outcome und maschinell beatmete Neugeborene mit höheren $p\text{CO}_2$ -Spiegeln hatten ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome. In ähnlicher Weise prädisponierte die maschinelle Beatmung ebenfalls zu höheren $p\text{CO}_2$ -Schwankungen, welche ebenfalls mit nachteiligem Outcome assoziiert sind (Giannakis et al., 2021). Aus diesen Gründen sollte während der ganzen Behandlung von asphyktischen, gekühlten Neugeborenen die Indikation zur Intubation bzw. Extubation stets kritisch hinterfragt werden. Wenn diese sich nicht vermeiden lässt, sollte sie genauer überwacht werden, um Normokapnie anzustreben. Außerdem sollte die Behandlung von solchen Patienten gemäß den ILCOR-Richtlinien für Neugeborenen-Reanimation erfolgen, die von einer unnötigen Sauerstoffzufuhr bei der Erstversorgung abraten. Der durch erhöhte Sauerstoff-Supplementation induzierte zusätzliche oxidative Stress sollte vermieden werden, da höhere FiO_2 -Werte, wie auch in unserer Arbeit dargestellt wurde, mit nachteiligem

Outcome bei gekühlten, asphyktischen Neugeborenen assoziiert sind (Giannakis et al., 2021). Schließlich sind prospektive Studien mit detaillierten Beatmungsprotokollen zur genauen Überwachung und Anpassung der $p\text{CO}_2$ - und FiO_2 -Spiegel während der TH erforderlich, um das respiratorische Management dieser Neugeborenen zu verbessern und damit das neurologische Entwicklungoutcome dieser Kinder langfristig zu verbessern.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABDUL AZIZ, K. A. & MEDUOYE, A. 2010. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10, 271-82.
- AKHTER, W., ASHRAF, Q. M., ZANELLI, S. A., MISHRA, O. P. & DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. 2001. Effect of graded hypoxia on cerebral cortical genomic DNA fragmentation in newborn piglets. *Biol Neonate*, 79, 187-93.
- AL AMRANI, F., MARCOVITZ, J., SANON, P. N., KHAIRY, M., SAINT-MARTIN, C., SHEVELL, M. & WINTERMARK, P. 2018. Prediction of outcome in asphyxiated newborns treated with hypothermia: Is a MRI scoring system described before the cooling era still useful? *Eur J Paediatr Neurol*, 22, 387-395.
- AL-BALUSHI, A., LAPORTE, M. & WINTERMARK, P. 2016. The Impact of Ventilation on the Development of Brain Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia.
- ANTONUCCI, R., PORCELLA, A. & PILLONI, M. D. 2014. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 3, e030269.
- AZZOPARDI, D., BROCKLEHURST, P., EDWARDS, D., HALLIDAY, H., LEVENE, M., THORESEN, M., WHITELAW, A. & GROUP, T. S. 2008. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*, 8, 17.
- AZZOPARDI, D., WYATT, J. S., CADY, E. B., DELPY, D. T., BAUDIN, J., STEWART, A. L., HOPE, P. L., HAMILTON, P. A. & REYNOLDS, E. O. 1989. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 25, 445-51.
- AZZOPARDI, D. V., STROHM, B., EDWARDS, A. D., DYET, L., HALLIDAY, H. L., JUSZCZAK, E., KAPELLOU, O., LEVENE, M., MARLOW, N., PORTER, E., THORESEN, M., WHITELAW, A., BROCKLEHURST, P. & GROUP, T. S. 2009. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*, 361, 1349-58.
- BARKOVICH, A. J., HAJNAL, B. L., VIGNERON, D., SOLA, A., PARTRIDGE, J. C., ALLEN, F. & FERRIERO, D. M. 1998. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19, 143-9.
- BASU, S. K., KAISER, J. R., GUFFEY, D., MINARD, C. G., GUILLET, R., GUNN, A. J. & COOLCAP STUDY, G. 2016. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 101, F149-55.
- BASU, S. K., SALEMI, J. L., GUNN, A. J., KAISER, J. R. & COOLCAP STUDY, G. 2017. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102, F299-F306.
- BELLINGER, D. C., WYPIJ, D., DU PLESSIS, A. J., RAPPAPORT, L. A., RIVIELLO, J., JONAS, R. A. & NEWBURGER, J. W. 2001. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 374-83.

- BENNET, L., DHILLON, S., LEAR, C. A., VAN DEN HEUIJ, L., KING, V., DEAN, J. M., WASSINK, G., DAVIDSON, J. O. & GUNN, A. J. 2018. Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *Journal of Reproductive Immunology*, 125, 45-55.
- BENNET, L., ROELFSEMA, V., PATHIPATI, P., QUAEDACKERS, J. S. & GUNN, A. J. 2006. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol*, 572, 141-54.
- BHATTI, A. & KUMAR, P. 2014. Systemic effects of perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr*, 81, 231-3.
- BRACCI, R., PERRONE, S. & BUONOCORE, G. 2001. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol Neonate*, 79, 210-2.
- CAPANI, F., LOIDL, C. F., AGUIRRE, F., PIEHL, L., FACORRO, G., HAGER, A., DE PAOLI, T., FARACH, H. & PECCI-SAAVEDRA, J. 2001. Changes in reactive oxygen species (ROS) production in rat brain during global perinatal asphyxia: an ESR study. *Brain Res*, 914, 204-7.
- CAVALLARO, G., FILIPPI, L., CRISTOFORI, G., COLNAGHI, M., RAMENGGI, L., AGAZZANI, E., RONCHI, A., FIORINI, P. & MOSCA, F. 2011. Does pulmonary function change during whole-body deep hypothermia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 96, F374-7.
- CHAO, D. T. & KORSMEYER, S. J. 1998. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol*, 16, 395-419.
- CHEN, Y., ENGIDAWORK, E., LOIDL, F., DELL'ANNA, E., GOINY, M., LUBEC, G., ANDERSSON, K. & HERRERA-MARSCHITZ, M. 1997. Short- and long-term effects of perinatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 104, 19-30.
- COLD, G. E. 1990. Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury, and its significance for therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 49, 1-64.
- COMPTON, M. M. 1991. Development of an apoptosis endonuclease assay. *DNA Cell Biol*, 10, 133-41.
- DALEN, M. L., LIU, X., ELSTAD, M., LOBERG, E. M., SAUGSTAD, O. D., ROOTWELT, T. & THORESEN, M. 2012. Resuscitation with 100% oxygen increases injury and counteracts the neuroprotective effect of therapeutic hypothermia in the neonatal rat. *Pediatr Res*, 71, 247-52.
- DASSIOS, T. & AUSTIN, T. 2014. Respiratory function parameters in ventilated newborn infants undergoing whole body hypothermia. *Acta Paediatr*, 103, 157-61.
- DAVIDSON, J. O., DRAGHI, V., WHITHAM, S., DHILLON, S. K., WASSINK, G., BENNET, L. & GUNN, A. J. 2018. How long is sufficient for optimal neuroprotection with cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? *J Cereb Blood Flow Metab*, 38, 1047-1059.
- DAVIS, P. G., TAN, A., O'DONNELL, C. P. & SCHULZE, A. 2004. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364, 1329-33.
- DRURY, P. P., GUNN, E. R., BENNET, L. & GUNN, A. J. 2014. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol*, 41, 161-75.
- DU PLESSIS, A. J., JONAS, R. A., WYPIJ, D., HICKEY, P. R., RIVIELLO, J., WESSEL, D. L., ROTH, S. J., BURROWS, F. A., WALTER, G., FARRELL, D. M., WALSH, A. Z., PLUMB, C. A., DEL NIDO, P., BURKE, R. P., CASTANEDA, A. R., MAYER, J. E., JR. & NEWBURGER, J. W. 1997. Perioperative effects of alpha-

- stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114, 991-1000; discussion 1000-1.
- FABRES, J., CARLO, W. A., PHILLIPS, V., HOWARD, G. & AMBALAVANAN, N. 2007. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics*, 119, 299-305.
- FELLMAN, V. & RAIVIO, K. O. 1997. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res*, 41, 599-606.
- FLEMMER, A. W., MAIER, R. F. & HUMMLER, H. 2013. 024-023 – S2k-Leitlinie: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *AWMF online*.
- FRITZ, K. I., ZUBROW, A., MISHRA, O. P. & DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. 2005. Hypercapnia-induced modifications of neuronal function in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res*, 57, 299-304.
- GIANNAKIS, S., RUHFUS, M., MARKUS, M., STEIN, A., HOEHN, T., FELDERHOFF-MUESER, U. & SABIR, H. 2021. Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel)*, 8.
- GIANNAKIS, S., RUHFUS, M., RUDIGER, M., SABIR, H. & GERMAN NEONATAL HYPOTHERMIA, N. 2020. Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatr*, 109, 200-201.
- GLUCKMAN, P. D., WYATT, J. S., AZZOPARDI, D., BALLARD, R., EDWARDS, A. D., FERRIERO, D. M., POLIN, R. A., ROBERTSON, C. M., THORESEN, M., WHITELAW, A. & GUNN, A. J. 2005. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 365, 663-70.
- GRANGER, D. N. & KVIETYS, P. R. 2015. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biology*, 6, 524-551.
- GREISEN, G. 2005. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev*, 81, 423-8.
- GROENENDAAL, F., DE VOOGHT, K. M. K. & VAN BEL, F. 2009. Blood Gas Values During Hypothermia in Asphyxiated Term Neonates. *Pediatrics*, 123, 170-172.
- GUNN, A. J. & GLUCKMAN, P. D. 2007. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. *Clin Obstet Gynecol*, 50, 636-51.
- GUNN, A. J., GUNN, T. R., DE HAAN, H. H., WILLIAMS, C. E. & GLUCKMAN, P. D. 1997. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*, 99, 248-56.
- GUNN, A. J. & THORESEN, M. 2006. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx*, 3, 154-69.
- GUNN, A. J. & THORESEN, M. 2019. Chapter 10 - Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. In: DE VRIES, L. S. & GLASS, H. C. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- HAGBERG, H., MALLARD, C., FERRIERO, D. M., VANNUCCI, S. J., LEVISON, S. W., VEXLER, Z. S. & GRESSENS, P. 2015. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 11, 192-208.
- HANRAHAN, J. D., SARGENTONI, J., AZZOPARDI, D., MANJI, K., COWAN, F. M., RUTHERFORD, M. A., COX, I. J., BELL, J. D., BRYANT, D. J. & EDWARDS,

- A. D. 1996. Cerebral metabolism within 18 hours of birth asphyxia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pediatr Res*, 39, 584-90.
- HANSEN, G., AL SHAFOURI, N., NARVEY, M., VALLANCE, J. K. & SRINIVASAN, G. 2016. High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29, 680-3.
- HASEGAWA, K., YOSHIOKA, H., SAWADA, T. & NISHIKAWA, H. 1993. Direct measurement of free radicals in the neonatal mouse brain subjected to hypoxia: an electron spin resonance spectroscopic study. *Brain Res*, 607, 161-6.
- HAUERBERG, J., JUHLER, M. & RASMUSSEN, G. 1993. Cerebral blood flow autoregulation after experimental subarachnoid hemorrhage during hyperventilation in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*, 5, 258-63.
- HICKEY, P. R. 1998. Neurologic sequelae associated with deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 65, S65-9; discussion S69-70, S74-6.
- IKEDA, T., CHOI, B. H., YEE, S., MURATA, Y. & QUILLIGAN, E. J. 1999. Oxidative stress, brain white matter damage and intrauterine asphyxia in fetal lambs. *Int J Dev Neurosci*, 17, 1-14.
- JACOBS, S. E., BERG, M., HUNT, R., TARNOW-MORDI, W. O., INDER, T. E. & DAVIS, P. G. 2013. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003311.
- JACOBS, S. E., MORLEY, C. J., INDER, T. E., STEWART, M. J., SMITH, K. R., MCNAMARA, P. J., WRIGHT, I. M., KIRPALANI, H. M., DARLOW, B. A., DOYLE, L. W. & INFANT COOLING EVALUATION, C. 2011. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165, 692-700.
- JENSEN, E. C., BENNET, L., HUNTER, C. J., POWER, G. C. & GUNN, A. J. 2006. Post-hypoxic hypoperfusion is associated with suppression of cerebral metabolism and increased tissue oxygenation in near-term fetal sheep. *J Physiol*, 572, 131-9.
- KAISER, J. R., GAUSS, C. H., PONT, M. M. & WILLIAMS, D. K. 2006. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 26, 279-85.
- KAPADIA, V. S., CHALAK, L. F., DUPONT, T. L., ROLLINS, N. K., BRION, L. P. & WYCKOFF, M. H. 2013. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*, 163, 949-54.
- KASDORF, E. & PERLMAN, J. M. 2013. Strategies to prevent reperfusion injury to the brain following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 18, 379-84.
- KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. 1946. Effects of alterations in the arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *Fed Proc*, 5, 55.
- KLINGER, G., BEYENE, J., SHAH, P. & PERLMAN, M. 2005. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90, F49-52.
- KOCH, J. D., MILES, D. K., GILLEY, J. A., YANG, C. P. & KERNIE, S. G. 2008. Brief exposure to hyperoxia depletes the glial progenitor pool and impairs functional recovery after hypoxic-ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28, 1294-306.

- KURINCZUK, J. J., WHITE-KONING, M. & BADAWI, N. 2010. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*, 86, 329-38.
- LAFHEY, J. G. & KAVANAGH, B. P. 2002. Hypocapnia. *N Engl J Med*, 347, 43-53.
- LAPOINTE, A. & BARRINGTON, K. J. 2011. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr*, 158, e19-24.
- LASSO PIROT, A. L., FRITZ, K. I., ASHRAF, Q. M., MISHRA, O. P. & DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. 2007. Effects of Severe Hypocapnia on Expression of Bax and Bcl-2 Proteins, DNA Fragmentation, and Membrane Peroxidation Products in Cerebral Cortical Mitochondria of Newborn Piglets. *Neonatology*, 91, 20-27.
- LAWN, J. E., COUSENS, S. & ZUPAN, J. 2005. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*, 365, 891-900.
- LIEVRE, V., BECUWE, P., BIANCHI, A., BOSSENMEYER-POURIE, C., KOZIEL, V., FRANCK, P., NICOLAS, M. B., DAUCA, M., VERT, P. & DAVAL, J. L. 2001. Intracellular generation of free radicals and modifications of detoxifying enzymes in cultured neurons from the developing rat forebrain in response to transient hypoxia. *Neuroscience*, 105, 287-97.
- LINGAPPAN, K., KAISER, J. R., SRINIVASAN, C. & GUNN, A. J. 2016. Relationship between PCO² and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*, 80, 204-8.
- LOPEZ LAPORTE, M. A., WANG, H., SANON, P. N., BARBOSA VARGAS, S., MALUORNI, J., RAMPAKAKIS, E. & WINTERMARK, P. 2019. Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32, 1312-1320.
- LOREK, A., TAKEI, Y., CADY, E. B., WYATT, J. S., PENRICE, J., EDWARDS, A. D., PEEBLES, D., WYLEZINSKA, M., OWEN-REECE, H., KIRKBRIDE, V. & ET AL. 1994. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*, 36, 699-706.
- LUBEC, B., CHIAPPE-GUTIERREZ, M., HOEGER, H., KITZMUELLER, E. & LUBEC, G. 2000. Glucose transporters, hexokinase, and phosphofructokinase in brain of rats with perinatal asphyxia. *Pediatr Res*, 47, 84-8.
- MA, X., WILLUMSEN, L., HAUERBERG, J., PEDERSEN, D. B. & JUHLER, M. 2000. Effects of graded hyperventilation on cerebral blood flow autoregulation in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 718-25.
- MADAR, J., ROEHR, C. C., AINSWORTH, S., ERSDAL, H., MORLEY, C., RUDIGER, M., SKARE, C., SZCZAPA, T., TE PAS, A., TREVISANUTO, D., URLESBERGER, B., WILKINSON, D. & WYLLIE, J. P. 2021. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*, 161, 291-326.
- MARKUS, M., GIANNAKIS, S., RUHFUS, M., STEIN, A., HEEP, A., PLAGEMANN, T., JAHN, P., HOEHN, T., FELDERHOFF-MUESER, U. & SABIR, H. 2021. Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel)*, 8.
- MARKUS, T., HANSSON, S., AMER-WAHLIN, I., HELLSTROM-WESTAS, L., SAUGSTAD, O. D. & LEY, D. 2007. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep. *Pediatr Res*, 62, 71-7.
- MIRRO, R., LOWERY-SMITH, L., ARMSTEAD, W. M., SHIBATA, M., ZUCKERMAN, S. L. & LEFFLER, C. W. 1992. Cerebral vasoconstriction in

- response to hypocapnia is maintained after ischemia/reperfusion injury in newborn pigs. *Stroke*, 23, 1613-6.
- MORTON, S. U. & BRODSKY, D. 2016. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*, 43, 395-407.
- MUNKEBY, B. H., BORKE, W. B., BJORNLAND, K., SIKKELAND, L. I., BORGE, G. I., HALVORSEN, B. & SAUGSTAD, O. D. 2004. Resuscitation with 100% O₂ increases cerebral injury in hypoxemic piglets. *Pediatr Res*, 56, 783-90.
- MUNKEBY, B. H., BORKE, W. B., BJORNLAND, K., SIKKELAND, L. I., BORGE, G. I., LOMO, J., RIVERA, S., KHRESTCHATISKY, M., HALVORSEN, B. & SAUGSTAD, O. D. 2005. Resuscitation of hypoxic piglets with 100% O₂ increases pulmonary metalloproteinases and IL-8. *Pediatr Res*, 58, 542-8.
- NADEEM, M., MURRAY, D., BOYLAN, G., DEMPSEY, E. M. & RYAN, C. A. 2010. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*, 27, 361-5.
- NATARAJAN, G., PAPPAS, A. & SHANKARAN, S. 2016. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol*, 40, 549-555.
- NUNEZ, A., BENAVENTE, I., BLANCO, D., BOIX, H., CABANAS, F., CHAFFANEL, M., FERNANDEZ-COLOMER, B., FERNANDEZ-LORENZO, J. R., LOUREIRO, B., MORAL, M. T., PAVON, A., TOFE, I., VALVERDE, E., VENTO, M. & CO-INVESTIGADORES DEL ENSAYO, C. 2018. [Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*, 88, 228 e1-228 e9.
- OLIVEIRA, V., SINGHVI, D. P., MONTALDO, P., LALLY, P. J., MENDOZA, J., MANERKAR, S., SHANKARAN, S. & THAYYIL, S. 2018. Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103, F388-F390.
- PAPPAS, A., SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., LANGER, J. C., BARA, R., EHRENKRANZ, R. A., GOLDBERG, R. N., DAS, A., HIGGINS, R. D., TYSON, J. E., WALSH, M. C., EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH, N. 2011. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*, 158, 752-758 e1.
- PAULSON, O. B., OLESEN, J. & CHRISTENSEN, M. S. 1972. Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology*, 22, 286-93.
- PHILLIS, J. W. & SEN, S. 1993. Oxypurinol attenuates hydroxyl radical production during ischemia/reperfusion injury of the rat cerebral cortex: an ESR study. *Brain Res*, 628, 309-12.
- RAINALDI, M. A. & PERLMAN, J. M. 2016. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*, 43, 409-22.
- RAMJI, S., AHUJA, S., THIRUPURAM, S., ROOTWELT, T., ROTH, G. & SAUGSTAD, O. D. 1993. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res*, 34, 809-12.
- RAMJI, S., RASAILY, R., MISHRA, P. K., NARANG, A., JAYAM, S., KAPOOR, A. N., KAMBO, I., MATHUR, A. & SAXENA, B. N. 2003. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth: a multicentric clinical trial. *Indian Pediatr*, 40, 510-7.
- ROSENBERG, A. A., MURDAUGH, E. & WHITE, C. W. 1989. The role of oxygen free radicals in postasphyxia cerebral hypoperfusion in newborn lambs. *Pediatr Res*, 26, 215-9.

- ROTH, S. C., EDWARDS, A. D., CADY, E. B., DELPY, D. T., WYATT, J. S., AZZOPARDI, D., BAUDIN, J., TOWNSEND, J., STEWART, A. L. & REYNOLDS, E. O. 1992. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol*, 34, 285-95.
- ROZYCKI, H. J., SYSYN, G. D., MARSHALL, M. K., MALLOY, R. & WISWELL, T. E. 1998. Mainstream end-tidal carbon dioxide monitoring in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 101, 648-53.
- RUHFUS, M., GIANNAKIS, S., MARKUS, M., STEIN, A., HOEHN, T., FELDERHOF-MUESSER, U. & SABIR, H. 2021. Association of routinely measured proinflammatory biomarkers with abnormal MRI findings in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Front. Pediatr.*
- RUTHERFORD, M., RAMENGGHI, L. A., EDWARDS, A. D., BROCKLEHURST, P., HALLIDAY, H., LEVENE, M., STROHM, B., THORESEN, M., WHITELAW, A. & AZZOPARDI, D. 2010. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 9, 39-45.
- SABIR, H., JARY, S., TOOLEY, J., LIU, X. & THORESEN, M. 2012a. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*, 161, 409-16.
- SABIR, H., SCULL-BROWN, E., LIU, X. & THORESEN, M. 2012b. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke*, 43, 3364-70.
- SARNAT, H. B. & SARNAT, M. S. 1976. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, 33, 696-705.
- SAUGSTAD, O. D. 2001. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. *Semin Neonatol*, 6, 233-9.
- SAUGSTAD, O. D. & AASEN, A. O. 1980. Plasma hypoxanthine concentrations in pigs. A prognostic aid in hypoxia. *Eur Surg Res*, 12, 123-9.
- SAUGSTAD, O. D., ROOTWELT, T. & AALEN, O. 1998. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*, 102, e1.
- SCHERER, J., WHYBRA-TRUMPLER, C. & MILDENBERGER, E. 2020. [Results of the hypothermia registry of the University Hospital Dresden from 2010-2017. Application of hypothermia therapy in newborns in Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 224, 367-373.
- SHAH, D. K., WUSTHOFF, C. J., CLARKE, P., WYATT, J. S., RAMAIAH, S. M., DIAS, R. J., BECHER, J. C., KAPELLOU, O. & BOARDMAN, J. P. 2014. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99, F219-24.
- SHANKARAN, S., BARNES, P. D., HINTZ, S. R., LAPTOOK, A. R., ZATERKA-BAXTER, K. M., MCDONALD, S. A., EHRENKRANZ, R. A., WALSH, M. C., TYSON, J. E., DONOVAN, E. F., GOLDBERG, R. N., BARA, R., DAS, A., FINER, N. N., SANCHEZ, P. J., POINDEXTER, B. B., VAN MEURS, K. P., CARLO, W. A., STOLL, B. J., DUARA, S., GUILLET, R., HIGGINS, R. D., EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH, N. 2012. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97, F398-404.

- SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., EHRENKRANZ, R. A., TYSON, J. E., MCDONALD, S. A., DONOVAN, E. F., FANAROFF, A. A., POOLE, W. K., WRIGHT, L. L., HIGGINS, R. D., FINER, N. N., CARLO, W. A., DUARA, S., OH, W., COTTEN, C. M., STEVENSON, D. K., STOLL, B. J., LEMONS, J. A., GUILLET, R., JOBE, A. H., NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH, N. 2005. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, 353, 1574-84.
- SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., PAPPAS, A., MCDONALD, S. A., DAS, A., TYSON, J. E., POINDEXTER, B. B., SCHIBLER, K., BELL, E. F., HEYNE, R. J., PEDROZA, C., BARA, R., VAN MEURS, K. P., GRISBY, C., HUITEMA, C. M., GARG, M., EHRENKRANZ, R. A., SHEPHERD, E. G., CHALAK, L. F., HAMRICK, S. E., KHAN, A. M., REYNOLDS, A. M., LAUGHON, M. M., TRUOG, W. E., DYSART, K. C., CARLO, W. A., WALSH, M. C., WATTERBERG, K. L., HIGGINS, R. D., EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH, N. 2014. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312, 2629-39.
- SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., PAPPAS, A., MCDONALD, S. A., DAS, A., TYSON, J. E., POINDEXTER, B. B., SCHIBLER, K., BELL, E. F., HEYNE, R. J., PEDROZA, C., BARA, R., VAN MEURS, K. P., HUITEMA, C. M. P., GRISBY, C., DEVASKAR, U., EHRENKRANZ, R. A., HARMON, H. M., CHALAK, L. F., DEMAURO, S. B., GARG, M., HARTLEY-MCANDREW, M. E., KHAN, A. M., WALSH, M. C., AMBALAVANAN, N., BRUMBAUGH, J. E., WATTERBERG, K. L., SHEPHERD, E. G., HAMRICK, S. E. G., BARKS, J., COTTEN, C. M., KILBRIDE, H. W., HIGGINS, R. D., EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD, H. & HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH, N. 2017. 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*, 318, 57-67.
- SIMBRUNER, G., MITTAL, R. A., ROHLMANN, F., MUCHE, R. & NEO.N, E. N. T. P. 2010. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126, e771-8.
- SOLBERG, R., ANDRESEN, J. H., ESCRIG, R., VENTO, M. & SAUGSTAD, O. D. 2007. Resuscitation of hypoxic newborn piglets with oxygen induces a dose-dependent increase in markers of oxidation. *Pediatr Res*, 62, 559-63.
- SPIES, E. E., LABABIDI, S. L. & MCBRIDE, M. C. 2014. Early hyperglycemia is associated with poor gross motor outcome in asphyxiated term newborns. *Pediatr Neurol*, 50, 586-90.
- STOCCHETTI, N., MAAS, A. I., CHEREGATO, A. & VAN DER PLAS, A. A. 2005. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*, 127, 1812-27.
- SZAKMAR, E., JERMENDY, A. & EL-DIB, M. 2019. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*, 39, 763-773.
- TAN, W. K., WILLIAMS, C. E., DURING, M. J., MALLARD, C. E., GUNNING, M. I., GUNN, A. J. & GLUCKMAN, P. D. 1996. Accumulation of cytotoxins during the development of seizures and edema after hypoxic-ischemic injury in late gestation fetal sheep. *Pediatr Res*, 39, 791-7.
- TAO, T., ZHAO, M., YANG, W., BO, Y. & LI, W. 2014. Neuroprotective effects of therapeutic hypercapnia on spatial memory and sensorimotor impairment via anti-

- apoptotic mechanisms after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Neurosci Lett*, 573, 1-6.
- TEMESVARI, P., KARG, E., BODI, I., NEMETH, I., PINTER, S., LAZICS, K., DOMOKI, F. & BARI, F. 2001. Impaired early neurologic outcome in newborn piglets reoxygenated with 100% oxygen compared with room air after pneumothorax-induced asphyxia. *Pediatr Res*, 49, 812-9.
- THORESEN, M. 2008. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol*, 35, 749-63, vii.
- THORESEN, M., TOOLEY, J., LIU, X., JARY, S., FLEMING, P., LUYT, K., JAIN, A., CAIRNS, P., HARDING, D. & SABIR, H. 2013. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 104, 228-33.
- VANNUCCI, R. C., BRUCKLACHER, R. M. & VANNUCCI, S. J. 1997. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res*, 42, 24-9.
- VANNUCCI, R. C., TOWFIGHI, J., BRUCKLACHER, R. M. & VANNUCCI, S. J. 2001. Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res*, 49, 799-803.
- VANNUCCI, R. C., TOWFIGHI, J., HEITJAN, D. F. & BRUCKLACHER, R. M. 1995. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*, 95, 868-74.
- VENTO, M. 2014. Oxygen supplementation in the neonatal period: changing the paradigm. *Neonatology*, 105, 323-31.
- VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., GARCIA-SALA, F., PALLARDO, F. V. & VINA, J. 2001. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*, 107, 642-7.
- VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., LLORET, A., GARCIA-SALA, F. & VINA, J. 2003. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr*, 142, 240-6.
- VERECZKI, V., MARTIN, E., ROSENTHAL, R. E., HOF, P. R., HOFFMAN, G. E. & FISKUM, G. 2006. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26, 821-35.
- VICTOR, S., APPLETON, R. E., BEIRNE, M., MARSON, A. G. & WEINDLING, A. M. 2005. Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. *Pediatr Res*, 58, 579-85.
- WILLIAMS, C. E., GUNN, A. & GLUCKMAN, P. D. 1991. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke*, 22, 516-21.
- WILSON, D. F., PASTUSZKO, A., DIGIACOMO, J. E., PAWLOWSKI, M., SCHNEIDERMAN, R. & DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. 1991. Effect of hyperventilation on oxygenation of the brain cortex of newborn piglets. *J Appl Physiol (1985)*, 70, 2691-6.
- WOOD, T. & THORESEN, M. 2015. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 20, 87-96.
- WU, C. H., CHOU, H. C., HSIEH, W. S., CHEN, W. K., HUANG, P. Y. & TSAO, P. N. 2003. Good estimation of arterial carbon dioxide by end-tidal carbon dioxide monitoring in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*, 35, 292-5.

- YENARI, M. A. & HAN, H. S. 2012. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci*, 13, 267-78.
- ZHOU, Q., CAO, B., NIU, L., CUI, X., YU, H., LIU, J., LI, H. & LI, W. 2010a. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology*, 112, 288-97.
- ZHOU, W. H., CHENG, G. Q., SHAO, X. M., LIU, X. Z., SHAN, R. B., ZHUANG, D. Y., ZHOU, C. L., DU, L. Z., CAO, Y., YANG, Q., WANG, L. S. & CHINA STUDY, G. 2010b. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*, 157, 367-72, 372 e1-3.
- ZINI, I., TOMASI, A., GRIMALDI, R., VANNINI, V. & AGNATI, L. F. 1992. Detection of free radicals during brain ischemia and reperfusion by spin trapping and microdialysis. *Neurosci Lett*, 138, 279-82.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Thomas Höhn danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen. Ebenfalls bedanke ich mich für die Durchsicht und Mitbetreuung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich PD Dr. Hemmen Sabir für die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik, seine hervorragende Betreuung und seine enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Diese Gelegenheit möchte ich nutzen, Frau Maria Ruhfus meinen Dank zu äußern, die mich bei der Datensammlung meiner Arbeit unterstützt hat.

Ganz besonders bedanke ich mich natürlich bei meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit während meines beruflichen Werdegangs unterstützten.

Außerdem danke ich meiner Frau Tuğba, die meiner Arbeit viel Verständnis, Geduld und Unterstützung entgegenbrachte und gleichzeitig mir das schönste Geschenk gab, indem sie unsere Tochter zur Welt brachte.