

Aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek)

Ernährungsregime gekühlter Neugeborener nach perinataler Asphyxie

Dissertation

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

vorgelegt von

Mona Markus

Juni 2023

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Hemmen Sabir

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Florian Babor

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Mona Markus, Stamatios Giannakis, Maria Ruhfus, Anja Stein, Axel Heep, Thorsten Plagemann, Peter Jahn, Thomas Hoehn, Ursula Felderhoff-Mueser, and Hemmen Sabir. 2021. "Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns" *Children* 8, no. 10: 899.

I Zusammenfassung (deutsch)

Die therapeutische Hypothermie (TH) für 72 h ist aufgrund ihres neuroprotektiven Effekts die Standardbehandlung bei asphyktischen Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE). Es gibt bisher noch keine klaren Leitlinien und Empfehlungen zum Ernährungsregime gekühlter Neugeborener, weder in Deutschland noch in anderen Ländern. Unser Ziel war es zu untersuchen, wie der Nahrungsaufbau asphyktischer Neugeborener in vier großen Level 1 Neonatologien in Deutschland vollzogen wird und zudem herauszufinden, ob ein frühzeitiger enteraler Nahrungsaufbau möglich ist oder mit einer Erhöhung der Komplikationsraten einhergeht.

Hierzu haben wir eine retrospektive Datenanalyse gekühlter reifer Neugeborener (>36+0 SSW, n=135) nach perinataler Asphyxie durchgeführt. Dabei haben wir uns besonders auf die Menge der parenteralen und enteralen Nahrung in ml/kg/d, mögliche Komplikationen wie eine nekrotisierende Enterokolitis (NEK) oder Sepsis und die Korrelation von enteraler Nahrung mit möglichen Risikofaktoren konzentriert.

Bei allen Kindern (100%) wurde die enterale Nahrungszufuhr unter Hypothermiebehandlung (72h) und bei 120 von 135 Kindern (89%) in den ersten 24h gestartet. Die Mehrheit (70%) der Kinder war nach zehn Tagen voll enteral ernährt. Der Grad der Enzephalopathie (Sarnat Score) und die maschinelle Beatmung hatten einen signifikanten Einfluss auf die Menge der enteralen Nahrungszufuhr, wohingegen der niedrigste pH-Wert postnatal und das Auftreten von Krampfanfällen keinen signifikanten Einfluss auf die enterale Nahrungszufuhr hatten. Wir beobachteten keine Erhöhung der Komplikationsraten in Bezug auf eine NEK oder Sepsis.

Abschließend kamen wir zu dem Entschluss, dass es eine große Variabilität in Bezug auf die Nahrungszufuhr in den vier untersuchten Zentren gab. Die enterale Nahrungszufuhr unter TH ist jedoch in unserer Untersuchung auch ohne eine Erhöhung der abdominalen Komplikationsrate möglich. Wir empfehlen prospektive Studien, um die optimale Menge und Zusammensetzung der Nahrungszufuhr für asphyktische Kinder während therapeutischer Hypothermiebehandlung herauszufinden.

II Zusammenfassung (englisch)

Therapeutic hypothermia (TH) for 72 h is the standard treatment for asphyxiated neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) due to its neuroprotective effect. There are still no clear guidelines and recommendations for the feeding regimen of cooled neonates, neither in Germany nor in other countries. Our aim was to investigate how the feeding practices of cooled asphyxiated neonates is performed in four large level 1 neonatal units in Germany and to find out whether early enteral feeding is possible or associated with an increase of complications.

For this purpose, we performed a retrospective data analysis of cooled term newborns (>36+0 SSW, n=135) after perinatal asphyxia. We focused particularly on the amount of parenteral and enteral nutrition in ml/kg/d, possible complications, such as necrotising enterocolitis (NEC) or sepsis, and the correlation of enteral nutrition with possible risk factors.

Enteral nutrition was started during hypothermia treatment (72h) in all children (100 %) and in the first 24h in 120 of 135 children (89%). The majority (70%) of children were fully enteral fed after 10 days. The degree of encephalopathy (Sarnat score) and mechanical ventilation had a significant effect on the amount of enteral feeding, whereas the lowest pH postnatally and the occurrence of seizures had no significant effect on enteral feeding. We did not observe any increase in complication rates related to NEC or sepsis.

To conclude, there was a wide variability in terms of nutritional intake across the four neonatal units studied. However, enteral feeding under TH is feasible in our study even without an increase in abdominal complication rates. We recommend prospective studies to find out the optimal amount and composition of food intake for asphyxiated cooled newborns.

III Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSID	Bayley Scales of Infant Development
GIT	Gastrointestinaltrakt
HIE	Hypoxisch ischämische Enzephalopathie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
SSW	Schwangerschaftswoche
TH	Therapeutische Hypothermie
ZNS	Zentrales Nervensystem

IV Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Therapeutische Hypothermiebehandlung bei perinataler Asphyxie	1
1.2 Ernährung asphyktisch gekühlter Neugeborener	2
1.3 Nekrotisierende Enterokolitis.....	3
1.4 Ethikvotum	4
1.5 Ziele der Arbeit.....	4
2. "Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns" Mona Markus, Stamatios Giannakis, Maria Ruhfus, Anja Stein, Axel Heep, Thorsten Plagemann, Peter Jahn, Thomas Hoehn, Ursula Felderhoff-Mueser, and Hemmen Sabir. 2021. Children 8, no. 10: 899.	6
3. Diskussion.....	7
4. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	15

1. Einleitung

1.1 Therapeutische Hypothermiebehandlung bei perinataler Asphyxie

Die perinatale Asphyxie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und resultiert aus einem Durchblutungs- und damit einhergehendem Sauerstoffmangel, welcher vor, während oder direkt nach der Geburt aufkommt. Sie kann mit Schäden an allen Organsystemen einhergehen und kann zu einer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie (HIE) führen.

Die HIE ist eine der häufigsten Ursachen für das Versterben und das Auftreten von neurologischen Beeinträchtigungen bei reifen Neugeborenen in der Perinatalperiode [1]. Die HIE manifestiert sich häufig mit Krampfanfällen und einem muskulären Hypo- oder Hypertonus. Der Schweregrad der HIE wird nach der Geburt mithilfe des Sarnat Score bestimmt. Darüber hinaus wird das aEEG als primäres Diagnostikum häufig genutzt. Die Mortalitätsrate ohne eine Behandlung liegt bei 20% bis 50% innerhalb von vier Wochen [2]. Darüber hinaus zeigen auch die überlebenden Neugeborenen oft ein schlechtes Ergebnis im Hinblick auf neurologische Einschränkungen wie Zerebralparesen oder therapierefraktären Epilepsien.

Die therapeutische Hypothermie (TH) für 72 h ist die Standardbehandlung bei Neugeborenen mit neonataler Asphyxie und HIE. Ihre Wirksamkeit ist durch große randomisierte Studien belegt worden [3-8]. Durch eine gezielte Absenkung der Körperkerntemperatur auf $33,5 \pm 0,5$ Grad versucht man die Schädigung der Hypoxie-Ischämie auf das Gehirn zu verringern. Der Mechanismus der therapeutischen Hypothermie ist noch nicht abschließend geklärt. Bewiesen ist jedoch, dass sie die Apoptose und die Bildung freier Radikale hemmt, den Sauerstoffverbrauch und den Glukosestoffwechsel im Gehirn verringert [9, 10]. Die TH bei Neugeborenen mit HIE ist effektiv und führt zu einer Verbesserung des Überlebens ohne neurologische Defizite [3, 6]. Um ein Kind vor dem Tod oder schweren neurologischen Ereignissen zu schützen, müssen sieben Kinder mit einer Hypothermiebehandlung therapiert werden [6].

Die TH wird erst nach Feststellung streng definierter verschiedener Einschlusskriterien begonnen, um sicher zu sein, dass eine Enzephalopathie vorliegt. Diese Kriterien schließen eine schwere Azidose, klinische Zeichen einer mittelgradigen

oder schweren Enzephalopathie, ein postnatales Alter unter 6 h und ein Gestationsalter $> 36 +0$ Schwangerschaftswoche (SSW) ein [11].

Die Kühlung sollte sofort nach Einstufung, aber bis maximal sechs Stunden nach Geburt begonnen werden und die gewünschte Körpertemperatur sollte innerhalb einer Stunde erreicht sein. Die Kühlung erfolgt heutzutage anhand der Kühlung des gesamten Körpers mittels Lagerung auf einer Kühlmatte [5].

1.2 Ernährung asphyktisch gekühlter Neugeborener

Ein wichtiger und weitgehend unerforschter Faktor während der TH ist der Nahrungsaufbau. Obwohl die TH immer mehr Anwendung findet, gibt es heutzutage noch keine klaren Handlungsempfehlungen zum Ernährungsregime während der TH weder in Deutschland noch in anderen Ländern. Die Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft) aus Deutschland gibt keine Empfehlung für das Ernährungsregimen bei gekühlten Neugeborenen mit HIE [11]. Deshalb kommt es vor, dass das Ernährungsregimen und vor allem die Zufuhr von enteraler Nahrung in Deutschland und auch anderen Ländern sehr unterschiedlich sowie individuell gehandhabt wird. Eine Umfrage aus England hat ergeben, dass nur weniger als ein Drittel der teilgenommenen Neonatologien standardisierte Vorgehensweisen beim Ernährungsregimen bei Kindern unter TH hatten [12]. Viele Länder bevorzugen ein eher restriktives Vorgehen bei der Nahrungsgabe. Auch eine Umfrage aus Deutschland bestätigt, dass es starke Unterschiede im Bezug auf das Ernährungsregimen in den Zentren in Deutschland gibt. So wurden beispielsweise in manchen Zentren die Neugeborenen unter TH voll enteral aufgebaut und in anderen Zentren gar nicht enteral ernährt [13].

Die Ernährung des Neugeborenen und vor allem die enterale Ernährung ist jedoch physiologisch und wichtig für die Entwicklung des Kindes. Sie ist weniger invasiv als parenterale Nahrung und hat positive Effekte auf den Gastrointestinaltrakt wie die Ausschüttung intestinaler Hormone und Unterstützung des intestinalen Immunsystems. Hypoglykämie und auch Hyperglykämie, die aus einem suboptimalen Ernährungsregime erfolgen können, können einen negativen Einfluss auf das neurologische Outcome von Kindern mit perinataler Asphyxie haben [14, 15].

Die optimale Gesamtmenge an enteraler und parenteraler Nahrung bei asphyktischen Neugeborenen während TH ist noch nicht definiert und wird bis heute in wenigen Studien thematisiert.

1.3 Nekrotisierende Enterokolitis

Die nekrotisierende Enterokolitis ist eine Erkrankung, die vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g auftritt. Sie ist der häufigste gastrointestinale Notfall bei Frühgeborenen und beschreibt eine nekrotisierende, transmural fortschreitende Darmentzündung, die zu Peritonitis, Sepsis und Darmperforation führen kann. Die Entstehung der NEK ist bis heute noch nicht genau verstanden, wird jedoch als multifaktoriell vermutet. Risikofaktoren einer NEK sind vor allem die intestinale Unreife des Frühgeborenen [16] und Ernährung mit Formula-Nahrung [17].

Auch die perinatale Asphyxie stellt einen Risikofaktor für die nekrotisierende Enterokolitis dar, da die Ischämie mit damit einhergehender Hypoxie zu einer verringerten Perfusion der Mesenterialgefäße und somit zu einer Reduzierung der Peristaltik und Darmmotilität führen kann [18]. Die Peristaltik ist wichtig für eine intakte Epithelbarriere des Darms. Bei Schädigung dieser Epithelbarriere folgt bei der NEK eine Translokation von Bakterien in den Darm und schließlich eine systemische Entzündungsreaktion.

Die nekrotisierende Enterokolitis kann in selteneren Fällen auch bei reifgeborenen Kindern auftreten, zeigt aber einen deutlich früheren Krankheitsbeginn (wenige Tage nach der Geburt) [19].

In den meisten Studien, die das Ernährungsregime bei Kindern mit perinataler Asphyxie und vor allem bei Kindern mit therapeutischer Hypothermie untersucht haben, wird jedoch berichtet, dass eine NEK ein eher seltenes Ereignis ist und die enterale Nahrungszufuhr unter TH nicht zu einer Erhöhung der NEK Rate geführt hat [20-23].

1.4 Ethikvotum

Aktenzeichen Ethikvotum Düsseldorf: 2018-270-ProspDEuA

Aktenzeichen Amendment Düsseldorf: 2018-270_1

Aktenzeichen Ethikvotum Oldenburg: 2019-110

Aktenzeichen Ethikvotum Essen: 18-8191-BO und 19-8556-BO

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Ernährungsregime gekühlter asphyktischer Neugeborener in vier großen Neonatologien in Deutschland zu vergleichen. Es war uns hierbei vor allem wichtig, uns auf die Menge der enteralen und parenteralen Nahrungszufuhr zu fokussieren. Da es immer noch unklar ist, ob Nahrungszufuhr unter TH sinnvoll ist und die optimale Menge an Nahrungszufuhr noch nicht bekannt ist, haben wir uns vor allem darauf konzentriert, diese Fragestellungen zu beantworten. Ein Hauptziel war es, Aussagen über die Zufuhr von enteraler Nahrung zu treffen. Es ist immer noch nicht abschließend geklärt, ob die Gabe von enteraler Nahrung unter TH sicher und realisierbar ist. Daher haben wir versucht herauszufinden, ob es möglich ist, asphyktische Neugeborene während TH mit enteraler Nahrung zu ernähren, ohne, dass die abdominelle Komplikationsrate erhöht wird.

Darüber hinaus versuchten wir statistisch relevante Risikofaktoren zu identifizieren, die den Nahrungsaufbau beeinflussen. Dabei haben wir uns auf Faktoren wie den schlechtesten pH-Wert bis zum Beginn der TH, das Auftreten von Krampfanfällen, maschinelle Beatmung und den Grad der Enzephalopathie konzentriert. Ein weiteres Bestreben von uns war es, den Einfluss der Sedierung, vor allem in Bezug auf die Morphindosis, auf die Ernährung zu untersuchen. Morphin wird unter TH gegeben, um das kindliche Stresslevel zu reduzieren. Deshalb haben wir die Menge der Morphindosis über den gesamten Zeitraum in jedem Zentrum ermittelt und versucht eine Korrelation zum Ernährungsverhalten herzustellen.

In erster Linie wollten wir einen Überblick über das Ernährungsregime von vier großen Neonatologien in Deutschland bei Kindern mit perinataler Asphyxie schaffen, da die zur Verfügung stehende Datenlage begrenzt ist. Außerdem wollten wir bestätigen, wie schon in einigen Publikationen zuvor, dass enterale

Ernährung und vor allem frühe enterale Ernährung während TH möglich ist. Darüber hinaus war es unser Anliegen, Komplikationen wie eine nekrotisierende Enterokolitis oder Sepsis in Verbindung mit der Nahrungszufuhr zu ermitteln. Unsere Hauptfrage, ob Nahrungszufuhr oder auch enterale Nahrungszufuhr bei Neugeborenen mit perinataler Asphyxie unter TH möglich ist ohne die Komplikationsrate zu steigern, konnten wir mit unserer Studie weitestgehend beantworten. Jedoch ist es nötig, weitere retrospektive und auch prospektive randomisierte Studien durchzuführen, um einheitliche Richtlinien, sowie internationale Leitlinien zu entwerfen.

2. "Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns"
Mona Markus, Stamatios Giannakis, Maria Ruhfus, Anja Stein, Axel Heep,
Thorsten Plagemann, Peter Jahn, Thomas Hoehn, Ursula Felderhoff-Mue-
ser, and Hemmen Sabir. 2021. Children 8, no. 10: 899.

Article

Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns

Mona Markus ¹, Stamatis Giannakis ¹, Maria Ruhfus ², Anja Stein ², Axel Heep ³, Thorsten Plagemann ³, Peter Jahn ⁴, Thomas Hoehn ¹, Ursula Felderhoff-Mueser ² and Hemmen Sabir ^{5,6,*}

¹ Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical Faculty and University Hospital Duesseldorf, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, 40225 Duesseldorf, Germany; mona.markus@hotmail.de (M.M.); stamatis.giannakis@gmail.com (S.G.); Thomas.Hoehn@med.uni-duesseldorf.de (T.H.)

² Department of Pediatrics I/Neonatology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, 45147 Essen, Germany; maria.ruhfus@gmail.com (M.R.); Anja.Stein@uk-essen.de (A.S.); Ursula.Felderhoff@uk-essen.de (U.F.-M.)

³ Department of Paediatrics, Elisabeth Children's Hospital, University of Oldenburg, 26133 Oldenburg, Germany; Heep.Axel@klinikum-oldenburg.de (A.H.); Plagemann.Thorsten@klinikum-oldenburg.de (T.P.)

⁴ Department of Neonatology, Children's Hospital Leverkusen, 51375 Leverkusen, Germany; peter.jahn@klinikum-lev.de

⁵ Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Children's Hospital University of Bonn, 53127 Bonn, Germany

⁶ German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany

* Correspondence: hemmen.sabir@ukbonn.de

Citation: Markus, M.; Giannakis, S.; Ruhfus, M.; Stein, A.; Heep, A.; Plagemann, T.; Jahn, P.; Hoehn, T.; Felderhoff-Mueser, U.; Sabir, H. Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children* **2021**, *8*, 899. <https://doi.org/10.3390/children8100899>

Academic Editor: Sari A. Acra

Received: 13 September 2021

Accepted: 06 October 2021

Published: 9 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Therapeutic hypothermia (TH) for 72 h is the standard treatment to reduce neurological deficits in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. There is a large variability regarding nutritional supply during TH treatment in asphyxiated newborns. We performed a retrospective multicentre study in four level I (highest level of care in Germany) NICUs, including 135 asphyxiated term newborns undergoing TH. We analyzed enteral and parenteral nutritional supply during and after TH. We correlated nutritional supply with risk factors for encephalopathy, pH, Sarnat score, mechanical ventilation, seizures, and sedation. A total of 120 of 135 neonates received enteral nutritional supply within the first 24 h, and the majority of children were fully enterally fed within the first 10 days. The grade of encephalopathy and mechanical ventilation had a significant influence on the amount of enteral fluids ($p = 0.01$), whereas the pH and appearance of seizures did not affect the amount of nutritional supply significantly. Furthermore, we did not observe any correlation between enteral intake and abdominal complications such as necrotizing enterocolitis. We observed a large variability of feeding regimes in the four participating NICUs. Early enteral feeding among newborns undergoing TH was performed in each NICU and was well tolerated without increased rates of complications.

Keywords: perinatal asphyxia; hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; enteral nutrition; parenteral nutrition

1. Introduction

Hypoxia-ischemia (HI) following perinatal asphyxia may cause neonatal encephalopathy (NE) in term infants. Clinically NE is associated with the onset of seizures and may lead to short and long-term problems such as multi-organ failure, mental retardation, abnormal feeding, or respiratory distress [1]. Therapeutic hypothermia (TH) for 72 h started within the first 6 h after birth is the treatment of choice reducing death or neurological disabilities in newborns suffering hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) [2].

Due to a lack of evidence, there are no clear guidelines regarding nutritional supply during TH in newborns with HIE following perinatal asphyxia. Enteral and also parenteral nutrition is an important topic in asphyxiated children undergoing TH for 72 h. Enteral nutrition is physiological, and parenteral nutrition increases the risk for infection [3]. A U.K.-wide e-mail survey reports that only 31 percent of neonatal intensive care units (NICUs) follow guidelines concerning nutritional supply during TH [4]. Only 59 percent of the participating hospitals started enteral feeding during cooling [4]. Therefore, there is great variability in terms of feeding regimes. It has been shown that minimal enteral nutrition in cooled asphyxiated newborns is feasible [5]. Furthermore, it was found that minimal enteral nutrition under TH causes a shortened length of hospital stay and time until full oral feeds are achieved [6]. One of the main reasons to withhold enteral feedings during TH is the anxiety for the development of side effects, for example, necrotizing enterocolitis (NEC). In contrast to the proposed understanding that a delay of enteral feeding might prevent NEC, a study from the U.K. reported that a delayed onset of enteral feeding did not reduce the risk of developing NEC in preterm infants [7]. In contrast, it resulted in a delay of time to full enteral feeds [7].

Furthermore, the early introduction of enteral nutrition also bears several advantages. It has a positive effect on gut-barrier function, immune function and reduces bacterial translocation [8]. A delayed start of enteral nutrition results in an increasing rate of chronic lung disease, intestinal inflammation, and an increased risk of morbidity [9]. In addition, both hyperglycemia and hypoglycemia can lead to poor neurological outcomes in cooled asphyxiated newborns [10]. Therefore, it is important to establish an optimal feeding regime for cooled asphyxiated newborns.

In the present study, we collected data from four level I (highest level of neonatal care) NICUs in Germany with regard to enteral and parenteral nutrition in asphyxiated newborns with HIE undergoing TH. The aim was to identify similarities and differences in the nutritional fluid regime in order to recognize possible pros and cons of early initiation of enteral feeding.

2. Materials and Methods

2.1. Data Collection

Data from 135 term ($\geq 37 + 0$ weeks of gestation) neonates born between 2008 and 2019 from 4 level I NICUs in Germany were retrospectively collected and analyzed. The study was approved by the local ethical committees. Thirty-eight newborns were born at ($n = 6$) or transferred to ($n = 32$) the NICU of the University Hospital Oldenburg; thirty-nine newborns were born at ($n = 24$) or transferred to ($n = 15$) the NICU of the University Hospital Essen; 38 were born at ($n = 24$) or transferred to ($n = 14$) the NICU of the Children's Hospital Leverkusen, and 20 were born at ($n = 11$) or transferred to ($n = 9$) the NICU of the University Hospital Duesseldorf. Parts of data from this cohort have been previously published [11,12].

All newborns were treated with whole-body hypothermia for 72 h, started within the first 6 h after birth, maintaining a rectal temperature of 33–34 °C due to NE of presumed HI. Newborns fulfilled the entry criteria for hypothermia therapy as proposed by the large randomized-controlled cooling trials (Apgar score ≤ 5 and/or ongoing resuscitation at 10 min, abnormal blood gases with a pH < 7.0 or base deficit ≥ 16 mmol/L as the immediate criteria for perinatal asphyxia, abnormal neurologic examination as the second criterion, and moderate or severe abnormalities on amplitude-integrated encephalography (aEEG) or seizures as the third). The presence of seizures was defined clinically and/or by aEEG. We used the aEEG pattern classification as in previous studies to define abnormal EEG and detection of seizures [13].

Data for gestational age, sex, birthplace (inborn/outborn), birth weight, survival, Apgar scores at 5 and 10 min, need for mechanical ventilation, lowest pH-, base excess- and lactate values before initiation of cooling, degree of encephalopathy before initiation

of cooling (Sarnat score), onset and treatment of subclinical or clinical seizures before and during the cooling period were collected. The lowest pH and base excess are defined as the first gas obtained within the first hour after birth. In 90% of cases, it was obtained from cord gas.

Data of enteral and parenteral nutritional supply was collected until newborns received full enteral feeds, and total nutritional supply was collected over a period of 7 days. Enteral nutrition included human breast milk or replacement formula, and parenteral nutrition included all i.v. carbohydrates, amino acids, and fats. The total nutritional intake consisted of all parenteral and enteral nutritional supplies. NICU1 aimed an initial enteral fluid intake of 7 mL/kg/d and raised the fluids by 41% per day during TH. Children in NICU2 started with an enteral fluid intake of 3 mL/kg/d and increased supply daily by 35% during TH. NICU3 started with 10 mL/kg/d and raised enteral fluids by 44% per day, and NICU4 started with an initial enteral fluid intake of 7 mL/kg/d and increased fluids by 34% daily under TH.

The analysis of enteral nutritional supply included time of initiation of enteral feeding in hours, feeding situation at discharge, days of central and peripheral venous access, and weight gain until discharge. Weight gain was defined as a gain of weight per individual day. Data on cumulative morphine dosage and duration of morphine administration was also collected.

Two NICUs with the greatest difference in terms of the amount of nutritional supply were compared. We focused on the comparison between the amount of total, enteral and parenteral nutrition.

Data for total, enteral and parenteral fluid intake were available for all children except those who died within the first 24 h ($n = 6$). No infant was excluded from the study.

2.2. Data Analysis

We correlated nutritional fluid intake with the following risk factors: lowest pH within the first hour after birth (<6.8 ; 6.8 – 7.0 ; >7.0), Sarnat scores (Sarnat grade 1, 2, 3), seizures (seizures vs. no seizures) and ventilatory status (mechanical ventilation vs. no mechanical ventilation) within the first week of life. Pearson's correlation was used to compare each individual parameter against enteral fluid intake.

Data of cumulative morphine doses were collected in mg/kg/d. In two centers, the average cumulative morphine dose for the whole period was documented; in the other two centers, the average for each day was individually calculated. One center used fentanyl instead of morphine.

Total, enteral, and parenteral fluid supply and change in weight were additionally compared between the two centers with the most divergent regime.

SPSS 26 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The statistical significance level was 5%. Mann–Whitney U test was used to analyse nonparametric data between the different centers included within the study. Individual repeated measures were analyzed for nutritional intake over time. Descriptive statistics were used for all variables to identify the median and interquartile range as also the mean and standard deviation for continuous variables and the frequency distributions for categorical variables.

3. Results

3.1. General

We included 135 newborns in our study ($n = 66$ males, $n = 69$ females). Mean gestational age was 39 ± 2 weeks. A total of 65 children were inborn, and 70 were transferred to the respective NICU within the first six hours of life. Median (range) APGAR scores after 1, 5, and 10 min were 1 (0–10), 4 (0–10), and 6 (0–10). A total of 16 of 135 children died. A total of six children died within the first 24 h and eight children within the first week. All descriptive patient data are presented in Table 1.

Table 1. Demographic data and perinatal risk factors of the total study cohort ($n = 135$).

	Total ($n = 135$)
Birth weight (mean $\pm$ SD g)	3284 $\pm$ 817
Gender (n, % male)	66(49)
Gestational Age (mean $\pm$ SD days)	269 $\pm$ 5
APGAR Score 5 min median (range)	4(0–10)
APGAR Score 10 min median (range)	6 (0–10)
worst pH (mean $\pm$ SD)	6.735 $\pm$ 1.2
worst Base Excess (mean $\pm$ SD)	17.6 $\pm$ 14.6
worst Lactate Level (mean $\pm$ SD)	11.6 $\pm$ 7.2
HIE Grade before HT (n = mild, n = moderate, n = severe)	31 = mild, 75 = moderate, 29 = severe
Inborn (n, %)	65(48)
Death (n, %)	16(12)

3.2. Total, Enteral, and Parenteral Fluid Supply

All NICUs started with a nutritional supply within the first 24 h of life at a mean ($\pm$ SD) total volume of 55.6 mL/kg/d ($\pm$ 14) and increased the supply daily during cooling by a mean ($\pm$ SD) of 11 mL/kg/d ($\pm$ 0.5) (Table 2). The largest rise of total nutritional supply was observed after the rewarming phase (day 4 to 5) (mean $\pm$ SD: 16 $\pm$ 0.75 mL/kg/d). After the fifth day of life, the total nutritional fluid increase was reduced to a mean ($\pm$ SD) of 6 mL/kg/d ($\pm$ 0.46). After the first week of life, the newborns received twice as much total fluid intake compared to the first day of life (day 7, mean (SD) 113 mL/kg/d ($\pm$ 21.25) (Figure 1A)).

Table 2. Nutritional supply data of the total study cohort ($n = 135$).

	Total ($n = 135$)
Start oral feeding (mean $\pm$ SD h)	11 $\pm$ 12.1
Days until full enteral feeds (mean $\pm$ SD days)	9.2 $\pm$ 4.4
Cummulative Morphin dosage (mean $\pm$ SD mg/kg/h)	0.06 $\pm$ 0.05
Duration Morphin (mean $\pm$ SD h)	84 $\pm$ 38
Days central venous access (mean $\pm$ SD)	7 $\pm$ 4.8
Days peripheral venous access (mean $\pm$ SD)	7 $\pm$ 4
Weight gain until discharge (mean $\pm$ SD g)	232 $\pm$ 273
Feeding situation at dischrge	100 = fully breast fed, 17 = gastric tube, 17 = death, 1 = not assignable

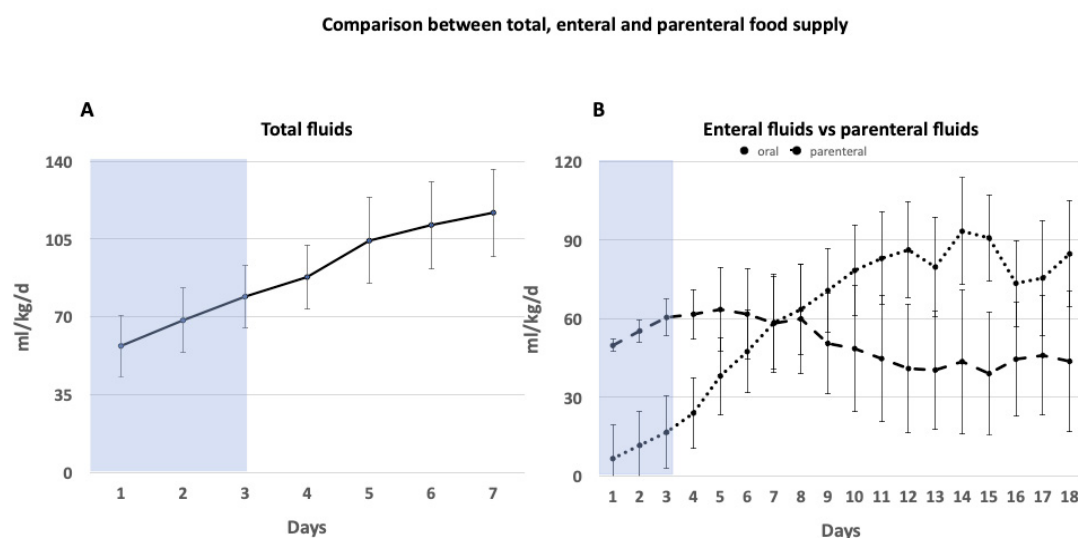


Figure 1. Comparison between total, enteral, and parenteral nutritional supply. Data presented in mean mL/kg/d (+/- SD). Blue shaded box represents time of TH. (72 h). (A) Total nutritional fluid intake of the first week of life for children undergoing therapeutic hypothermia given in mL/kg/d. All children received total nutritional supply within the first 7 days and increased supply also during cooling. (B) Comparison between enteral and parenteral nutritional supply in children undergoing TH over a period of 18 days given in mL/kg/d.

Enteral feeding with human breast milk was started in 120 neonates within the first 24 h (mean (SD) 11 h (6 h)). All centers started enteral feeding within the first 72 h, and the majority of newborns were fully enterally fed within the first 10 days (mean ($\pm$ SD): 9.2 ($\pm$ 4.4 days)).

Enteral feeding was started with a mean ($\pm$ SD) enteral volume (EN) of 7 mL/kg/d ($\pm$ 2.5) and increased until full enteral feeds were achieved around day 12 with a mean ($\pm$ SD) volume of 86 mL/kg/d ($\pm$ 24). The highest amount of enteral nutritional fluid intake was observed after 2 weeks (day 14, mean (SD) 93.42 mL/kg/d ($\pm$ 28)). The amount of enteral feeding exceeded the amount of parenteral feeding (PN) after 8 days (EN: 63.76 mL/kg/d $\pm$ 21, PN: 59.96 mL/kg/d $\pm$ 17). (Figure 1B)

Newborns received a higher amount of parenteral nutritional supply than enteral nutritional supply within the first week of life. The amount of enteral feeding exceeded the amount of parenteral feeding (PN) after 8 days.

3.3. Weight Gain

Daily weight gain was analyzed within the first 20 days (Figure 2). A daily weight gain was observed within the analyzed period (mean (SD) weight day 1 vs. day 20 (day 1 3275 g ($\pm$ 420) vs. day 20 3664 g ($\pm$ 627)).

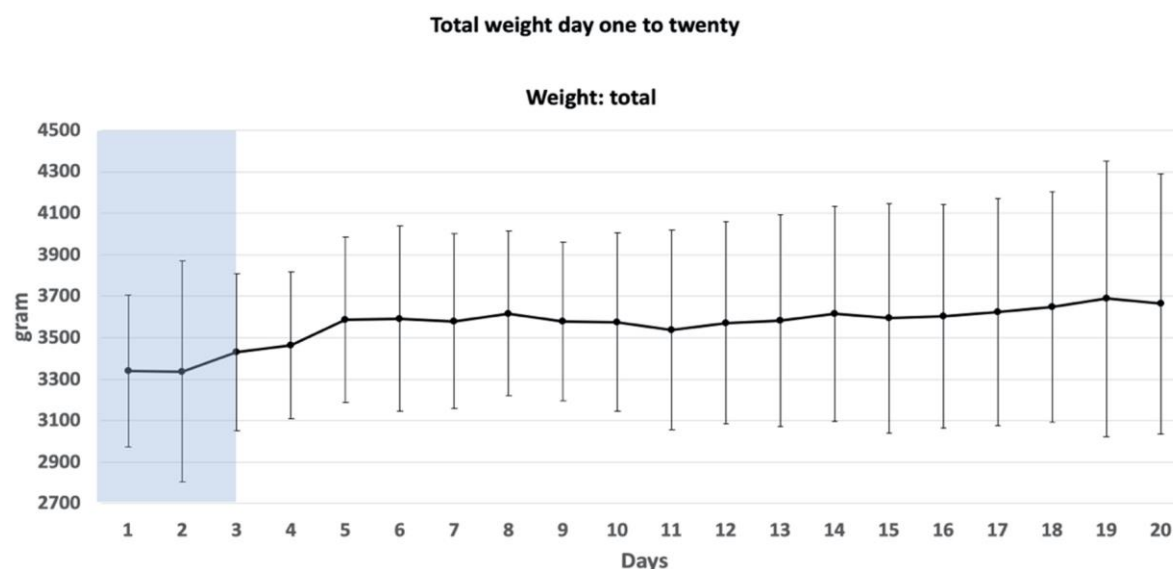


Figure 2. Change in weight of all newborns within the first 20 days after birth. Data presented in mean gram ($\pm$ SD). Blue shaded box represents time of TH (72 h).

3.4. Risk Factors

Newborns with a lower grade of encephalopathy (Sarnat grade 1) received a significantly higher amount of enteral nutrition within the first 6 days compared to children with a higher grade of encephalopathy (Sarnat grade 3) ($p = 0.01$).

Comparing children with Sarnat score grade 2 and 3, children with Sarnat score grade 3 received a significantly lower amount of enteral fluid supply within the first 5 days ($p = 0.02$) (Figure 3C).

Mechanical ventilation was associated with a significantly lower amount of enteral nutritional intake during the first 6 days ($p = 0.01$). With the exception of day 2, newborns without mechanical ventilation received twice as much enteral nutrition in comparison to children with mechanical ventilation in the first 6 days (mean (SD) day 1 and 6 (day 1: 12.2 mL/kg/d ($\pm$ 2.8) and day 6: 99.4 mL/kg/d ($\pm$ 18.7) vs. day 1: 6.1 mL/kg/d ($\pm$ 2.4) and day 6: 45.9 mL/kg/d ($\pm$ 16.1)) (Figure 3D).

First pH after birth and the onset of seizures did not influence nutritional intake significantly (Figure 3A,C).

Comparing the cumulative morphine doses, we observed that the median (range) duration of morphine exposure was 84 (11–288) h (Table 2). Most children were intubated during morphine administration. We did not observe any abdominal complications in children receiving morphine. Morphine was started continuously i.v. at a mean (SD) dose of 0.07 mg/kg/h ($\pm$ 0.0048). During cooling, the mean (SD) morphine dose was increased to 0.09 mg/kg/h ($\pm$ 0.008) and decreased after the end of cooling by a mean (SD) dosage of 0.03 mg/kg/h ($\pm$ 0.008) (day 5) (Figure 3E).

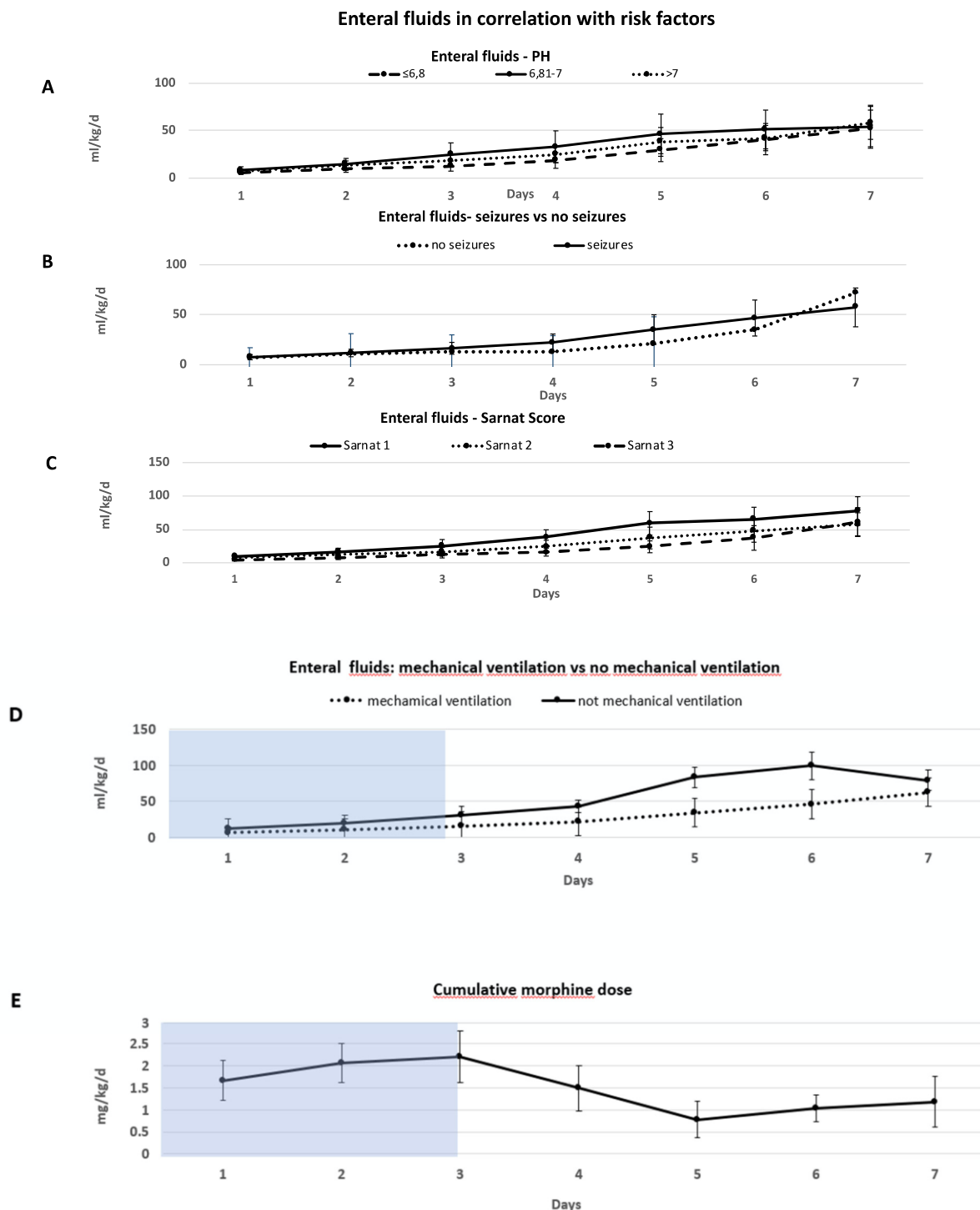


Figure 3. Amount of enteral nutritional fluid supply in the first week of life in correlation with risk factors. Blue shaded box represents time of TH (72 h). (A,B) Lowest pH after birth (A) and appearance of seizures (B) did not influence the amount of enteral fluids significantly. (C) Grade of encephalopathy (Sarnat score) had a significant influence on the amount of enteral nutritional fluid supply. Neonates with a higher grade of encephalopathy received a significantly lower amount of enteral nutritional fluids. (Sarnat score grade 1 vs. 3 $p = 0.01$, Sarnat grade 2 vs. 3 $p = 0.02$). (D) Mechanical ventilation was associated with a significantly lower amount of nutritional intake during the first 6 days ($p = 0.01$) (D). (E) Cumulative morphine dose over a period of 7 days given in mg/kg/d. After TH was finished (72 h) cumulative morphine dose was strongly decreased. Data presented in mean mg/kg/d ($\pm$ SD).

3.5. Comparison of the Two NICUs with the Largest Differences

Comparing the two NICUs with the largest differences in amount of total, enteral and parenteral nutritional supply, we observed the following differences: NICU 1 started with a significantly higher amount of total nutritional supply in contrast to NICU 2 (NICU 1 mean (SD) 70 mL/kg/d (± 17)) vs. NICU 2 mean (SD) 39.7 mL/kg/d (± 7), $p < 0.005$) (Table 3). Furthermore, newborns in NICU 1 received a significantly higher amount of total nutritional supply within the first 4 days (mean NICU1 86.03 mL/kg/d (± 14) vs. NICU2 51.53 mL/kg/d (± 10), $p < 0.05$).

Table 3. Descriptive and nutritional supply data from newborns of two different NICUs.

	NICU 1 (<i>n</i> = 38)	NICU 2 (<i>n</i> = 38)
Birth weight (mean $\pm$ SD g)	3615 $\pm$ 915	3256 $\pm$ 636
Gender (<i>n</i> , % male)	20(54)	21(55)
Gestational Age (mean $\pm$ SD days)	279 $\pm$ 46	272 $\pm$ 22
APGAR Score 5 min median (range)	4 (0–8)	4 (0–10)
APGAR Score 10 min median (range)	6 (0–10)	6 (0–10)
lowest pH (mean $\pm$ SD)	6.9 $\pm$ 0.23	6.9 $\pm$ 0.18
worst Base Excess (mean $\pm$ SD)	14.8 $\pm$ 10.4	19.7 $\pm$ 19
worst Lactate Level (mean $\pm$ SD)	9 $\pm$ 7	12.1 $\pm$ 5.7
HIE Grade before HT (<i>n</i> = mild, <i>n</i> = moderate, <i>n</i> = severe)	10 = mild, 26 = moderate, 2 = severe	6 = mild, 23 = moderate, 9 = severe
Inborn (<i>n</i> , %)	6(16)	24(63)
Death (<i>n</i> , %)	5(13)	3(8)
Start oral feeding (mean $\pm$ SD h)	11.5 $\pm$ 5.6	16.4 $\pm$ 22
Days until full enteral feeds (mean $\pm$ SD days)	8 $\pm$ 2.5	12.8 $\pm$ 4.4
Cumulative Morphine dosage (mean $\pm$ SD mg/kg/h)	0.04 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.05
Duration Morphine (mean $\pm$ SD h)	94 $\pm$ 37	92 $\pm$ 27
Days central venous access (mean $\pm$ SD)	6.5 $\pm$ 3.1	11.14 $\pm$ 5.13
Days peripheral venous access (mean $\pm$ SD)	8 $\pm$ 5	9 $\pm$ 5
Weight gain until discharge (mean $\pm$ SD g)	251 $\pm$ 360	306 $\pm$ 242
Feeding situation at discharge	27 = fully breast fed, 6 = gastric tube, 5 = death,	33 = fully breast fed, 1 = gastric tube, 3 = dead, 1 = not assignable

While the nutritional intake in children in NICU 1 only increased until the second day of life and then continuously given between 90 mL/kg/d $\pm$ 15 and 95 $\pm$ 16 mL/kg/d (minimum, maximum), the nutritional fluid intake for children in NICU 2 increased daily. The increase in newborns in NICU 2 was higher when TH was finished (+8 mL/kg/d vs. +17.7 mL/kg/d) (Figure 4A).

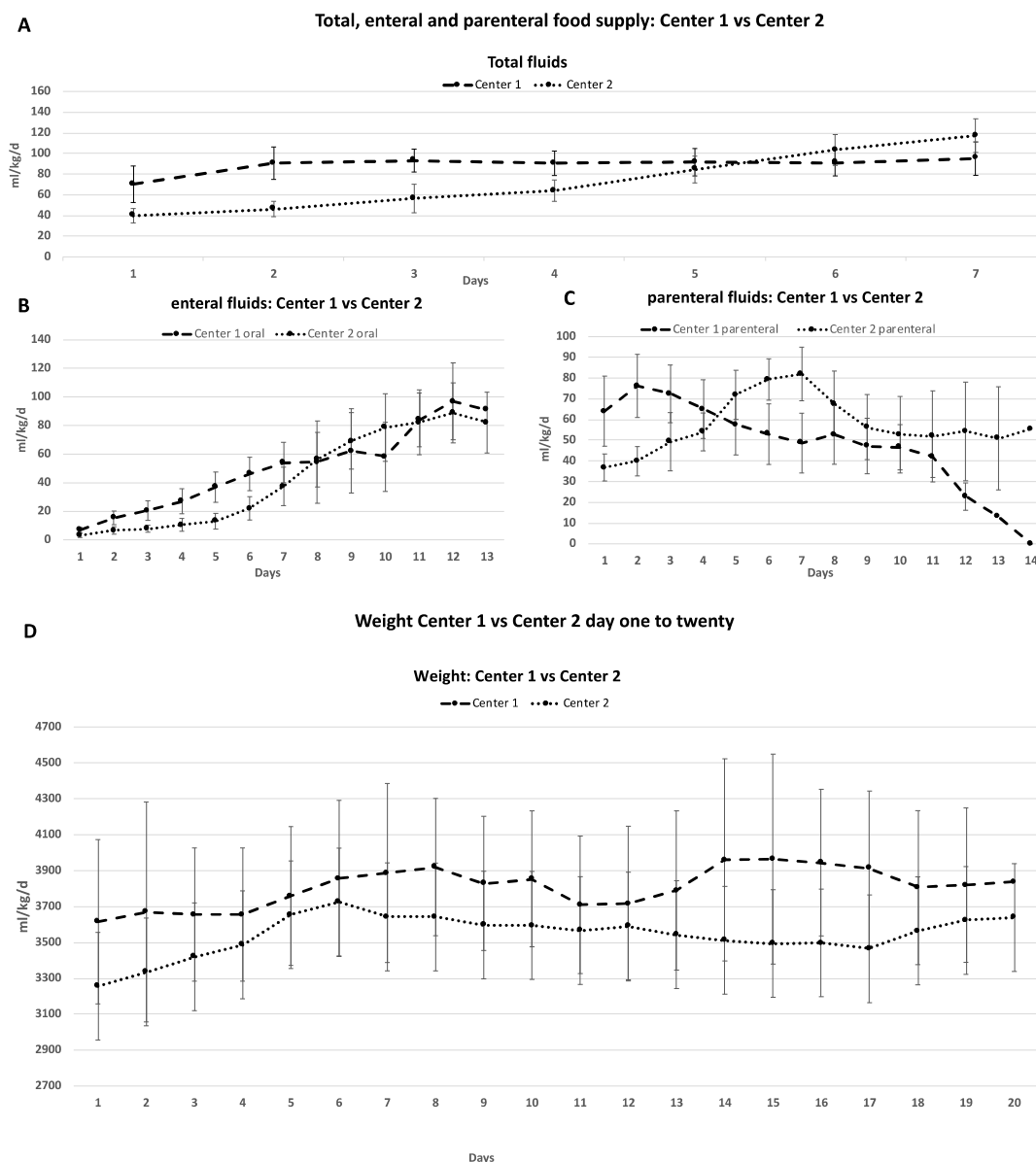


Figure 4. Comparison of total, enteral, and parenteral nutritional supply in two different NICUs. Data presented in mean mL/kg/d ($\pm$ SD). Blue shaded box represents time of TH (72 h). (A–C) NICU 1 received a significantly higher amount of total (A), enteral (B), and parenteral (C) nutrition. (D) Comparison of change in weight over a period of 20 days. Data presented in mean gram ($\pm$ SD).

We also observed differences in enteral nutrition. NICU 1 started with a significantly higher amount of enteral nutrition (6.85 mL/kg/d ($\pm$ 1.8) vs. 3 mL/kg/d ($\pm$ 1.3)), and children received a significantly higher amount of enteral nutrition within the first week ($p < 0.05$). During the cooling phase, children in NICU 1 received more than twice the amount of enteral nutrition compared to NICU 2. (NICU 1: 14.23 mL/kg/d ($\pm$ 4.4), NICU 2: 5.76 mL/kg/d ($\pm$ 2.1)). NICU 1 showed a lower cumulative morphine dose (0.04 ± 0.02 mg/kg/h), an earlier start of enteral nutrition ($11.5 \text{ h} \pm 5.6$ vs. $16.4 \text{ h} \pm 22$), an earlier timepoint when newborns were fully enterally fed (8 days $\pm$ 2.5 vs. 12.8 days $\pm$ 4.4) and a shorter period of central venous access (6 days $\pm$ 3 vs. 11 days $\pm$ 5). Both NICUs showed no increase in the rate of complications such as sepsis or necrotizing enterocolitis (Figure 4B).

Focusing on parenteral nutrition (PN) between the two NICUs, NICU 1 started PN with a significantly higher amount than NICU 2 (NICU1 64.1, $\pm$ 16.9 mL/kg/d vs. NICU2

36.86, ± 6.5 mL/kg/d, $p = 0.001$). Newborns in NICU 1 received a significantly higher amount of parenteral nutrition during the cooling phase and from day five to seven. NICU 1 increased parenteral fluid supply until day 2 (76.22 mL/kg/d, ± 15.2) and then decreased parenteral fluid intake until day 14. NICU 2 increased parenteral fluid supply until day 7 (81.97 mL/kg/d, ± 12.97) and decreased parenteral fluid supply afterward. (Figure 4C).

3.6. Complications During Enteral Feeding

We observed no abdominal complications such as necrotizing enterocolitis in children receiving enteral feeds during and after cooling. Sepsis (defined as positive blood culture) was found in 25 of 135 children; however, we did not observe any correlation to enteral feeding supplies.

3.7. Situation at Discharge

A total of 100 children were discharged fully breastfed and 17 (13%) children with a gastric tube. A total of 16 (12%) patients died, and for one patient, the discharge situation was not reported. Breastfeeding was started on day 7 (mean (± 2.5)) and mean time to full breastfeeding was achieved after 13 days (± 5).

4. Discussion

This observational multicentre study examined the enteral and parenteral nutritional fluid supply of asphyxiated neonates undergoing TH in four major NICUs in Germany. We found that all neonates started total nutritional supply, and the majority started enteral nutrition within the first 24 h after birth. All NICUs started enteral feeding during the cooling period, within the first 72 h after birth. Different factors such as mechanical ventilation, morphine dose, and grade of encephalopathy had a significant influence on the amount of enteral fluid supply. We did not find any association between enteral feeding and abdominal complications during the cooling period or after rewarming. Comparing the two NICUs with the largest differences in feeding and fluid practices, we observed meaningful differences in amount of total, enteral, parenteral nutritional supply, and morphine dose. This was independent of the level of encephalopathy.

Therapeutic hypothermia (TH) for 72 h is the standard therapy in newborns $\geq 36 + 0$ weeks of gestation suffering from moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) following perinatal asphyxia [14]. TH improves neurologic outcomes at two years, reduces mortality, and does not increase major disabilities [2,14,15].

Enteral and parenteral nutrition is an important aspect during TH, as metabolism may be reduced during TH. Therefore, it is surprising that there are no clear guidelines regarding nutritional supply in cooled asphyxiated newborns. A U.K.-wide e-mail survey reported that only 31% of participating NICUs follow clear guidelines concerning nutritional supply during TH [4]. Our own national guideline in Germany has no recommendation regarding the nutritional supply during cooling [16], and also, guidelines from other countries do not provide clear advice regarding enteral nutrition and recommend a more individual decision for each child [17].

In our study, we found that the nutritional regime in asphyxiated cooled newborns was not standardized in general but that neonates were managed very individually with large differences between different NICUs. The decision process was not always concise, and we were unable to comprehend some of the decisions.

The key reason to withhold enteral nutrition in newborns during TH remains the potential risk of developing NEC. The pathogenesis of NEC is not completely understood. NEC is assumed to arise from multifactorial reasons such as genetics, abnormal microbial colonization, intestinal immaturity, and immunoreactive intestinal mucosa [18]. Based on the belief that enteral feeding is thought to cause NEC, it is often started rather restrictively during TH. On the other hand, enteral nutrition in newborns with breast milk is physiological and has positive effects such as stimulation of the intestinal motility,

support of the intestinal immune system, protection of the intestinal mucosa, and stimulation of intestinal hormones.

Despite the risk of developing NEC in our study, enteral feeding was started in 120 of 135 neonates within the first 24 h of life, and all children started enteral feeding during TH (within the first 72 h of life). We did not observe any case of NEC in our cohort. Furthermore, the amount of enteral and also parenteral nutrition was increased in all investigated NICUs during TH. Other NICUs in Europe showed different management in commencing enteral feeding. An e-mail survey from the U.K. reported that almost 60% of participating NICUs started enteral feeding during TH and rewarming [4]. Moreover, a retrospective cohort study from U.K. and Sweden showed that in the Swedish cohort, 91% of newborns were enterally fed during cooling, and in the U.K. cohort, just 31% [5]. Although the beginning of enteral nutrition was managed differently, none of the infants in our study, as well as in the U.K. and Swedish cohort, developed abdominal complications such as NEC [5].

Comparing the two NICUs with the greatest difference in nutritional fluid intake during TH in our study, we found that NICU 1 started with almost twice the amount of total nutritional fluid intake compared to NICU 2. Children in NICU 2 received a significantly higher morphine dose and almost no enteral nutrition during TH. NICU1 with the greater amount of enteral nutrition on day 1 had an earlier start of enteral nutrition and an earlier timepoint until newborns received full enteral feeds. The feeding regime was independent of the level of encephalopathy. Similar outcomes were reported in a study from Florida, which showed that minimal enteral nutrition during TH led to a reduced time until newborns were fully orally fed and a reduced length of hospital stay [6]. Other benefits of enteral nutrition during TH, such as higher survival to discharge, shorter time of parenteral nutrition, and earlier breastfeeding in comparison to children without enteral feeding during TH, were reported [19]. In contrast, a study from U.K. and Sweden reported that delayed enteral feeding did not alter the time to full enteral feeding, and children with delayed enteral feeds had a shorter median length of hospital stay than children with an early onset of enteral nutrition [5].

Although different amounts of enteral and total fluids were given in our study between NICU 1 and 2, we observed no rise in complication rate in either of the NICUs. In addition, a retrospective study from 2021 compared outcomes in infants who were fed versus not fed enterally during therapeutic hypothermia. They showed that the incidence of NEC and late-onset infection was reduced in children receiving feeding during TH [19].

It is also important to note that different factors influence the administration of enteral feedings. The administration was significantly different in severe and mild Sarnat scores, as well as in children with and without mechanical ventilation. The appearance of seizures and the lowest pH value after birth did not significantly influence the amount of enteral fluid supply. However, this might be due to the relatively low sample size in this study. Opioid therapy during TH might also have an impact on the restrictive approach to enteral feeding. Opioids such as morphine were given generously during TH to reduce the newborns' stress levels and improve the effectiveness of TH [20]. Morphine decreases intestinal motility, inhibits gastric emptying, increases sphincter tone, and causes blockage of peristalsis [21]. It might increase the risk for complications such as NEC or transmigration peritonitis.

In our cohort, it is noticeable that the high dose of morphine during TH was rapidly reduced after TH was finished (day 4) because the children were no longer exposed to the stress of TH. At the same time, enteral feeding was strongly increased (30%) in all NICUs. In our cohort, NICU 1 used a much lower morphine dose and a much higher dose of enteral as well as total nutritional fluid intake compared to NICU 2, which shows that opioid therapy could be a possible reason for a more restrictive enteral feeding.

Although we revealed large differences in the amount of feeding in the different NICUs, it remains clear that all centers fed the neonates during TH without developing NEC or other morbidities, such as sepsis.

The study has several limitations. A major limitation is the relatively small sample size and that we could not differentiate parenteral fluid supply based on its nutritional composition. A second limitation is the retrospective design. There were no existing feeding protocols. Therefore, it was not possible for us to retrace individual decisions of the clinicians regarding the amount of nutritional supply, choice of medication, sedation, etc. A third limitation is that newborns with mild encephalopathies were included in the study. The decision, why newborns with Sarnat 1 scores were cooled, was based on individual clinical decision making. Another limitation was that other factors that we did not investigate, such as liver function, also could have a meaningful influence on the tolerability of enteral nutrition. A final limitation is the missing long-term outcome data, e.g., the Bayley Scales of Infant Development (BSID). Nevertheless, it is important to obtain insight into the similarities and differences of the feeding regimes of four large NICUs in Germany, especially because there are no clear guidelines and the data on feeding regimens is scarce.

5. Conclusions

Comparing TH management in four major level I NICUs in Germany, we observed variability in the feeding regime. We conclude that early nutrition and especially early enteral nutrition is possible without increasing the rate of complications during TH. Further prospective studies are needed analyzing the influence of perinatal asphyxia and TH on feeding practices and, therefore, possible gut microbiome composition in cooled asphyxiated newborns.

Author Contributions: Conceptualization, M.M. and H.S.; Data curation, M.M., M.R., S.G., A.S., and H.S.; Formal analysis, M.M.; Methodology, M.M. and H.S.; Project administration, M.M. and H.S.; Resources, M.M., M.R., S.G., A.S., and H.S.; Software, M.M. and H.S.; Supervision, H.S.; Validation, M.M., M.R., S.G., A.S., and H.S.; Writing—original draft, M.M.; Writing—review and editing, M.M., A.S., T.H., U.F.-M., A.H., T.P., P.J., and H.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of Heinrich Heine University Duesseldorf (protocol code 2018-270-ProspDEuA and 2018-270-1, date of approval 20 March 2019 and 5 August 2019, respectively), University Duisburg Essen (protocol code 18-8191-BO and 19-8556-BO, date of approval 7 June 2018 and 27 February 2019, respectively), and University Oldenburg (protocol code 2019-110, date of approval 22 October 2019, respectively).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective design of the study.

Data Availability Statement: Data can be accessed and is available from the authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Glass, H.C. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum* **2018**, *24*, 57–71, doi:10.1212/con.0000000000000557.
2. Jacobs, S.E.; Morley, C.J.; Inder, T.E.; Stewart, M.J.; Smith, K.R.; McNamara, P.J.; Wright, I.M.R.; Kirpalani, H.M.; Darlow, B.A.; Doyle, L.W.; et al. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **2011**, *165*, 692–700, doi:10.1001/archpediatrics.2011.43.
3. Zingg, W.; Tomaske, M.; Martin, M. Risk of parenteral nutrition in neonates—An overview. *Nutrients* **2012**, *4*, 1490–1503, doi:10.3390/nu4101490.
4. Hazeldine, B.; Thyagarajan, B.; Grant, M.; Chakkarapani, E. Survey of nutritional practices during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Paediatr. Open* **2017**, *1*, e000022, doi:10.1136/bmjpo-2017-000022.
5. Thyagarajan, B.; Tillqvist, E.; Baral, V.; Hallberg, B.; Vollmer, B.; Blennow, M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 146–151, doi:10.1111/apa.12838.

6. Chang, L.L.; Wynn, J.L.; Pacella, M.J.; Rossignol, C.C.; Banadera, F.; Alviedo, N.; Vargas, A.; Bennett, J.; Huene, M.; Copenhaver, N.; et al. Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology* **2018**, *113*, 347–352, doi:10.1159/000487848.
7. Morgan, J.; Young, L.; McGuire, W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, 2014, CD001970, doi:10.1002/14651858.CD001970.pub5.
8. Rowlands, B.J.; Gardiner, K.R. Nutritional modulation of gut inflammation. *Proc. Nutr. Soc.* **1998**, *57*, 395–401, doi:10.1079/pns19980058.
9. Konnikova, Y.; Zaman, M.M.; Makda, M.; D'Onofrio, D.; Freedman, S.D.; Martin, C.R. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0132924, doi:10.1371/journal.pone.0132924.
10. Zanelli, S.; Buck, M.; Fairchild, K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J. Perinatol.* **2011**, *31*, 377–386, doi:10.1038/jp.2010.146.
11. Giannakis, S.; Ruhfus, M.; Markus, M.; Stein, A.; Hoehn, T.; Felderhoff-Mueser, U.; Sabir, H. 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* **2021**, *8*, 430, doi:10.3390/children8060430.
12. Ruhfus, M.; Giannakis, S.; Markus, M.; Stein, A.; Hoehn, T.; Felderhoff-Mueser, U.; Sabir, H. Association of Routinely Measured Proinflammatory Biomarkers With Abnormal MRI Findings in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 624652, doi:10.3389/fped.2021.624652.
13. Toet, M.C.; Hellström-Westas, L.; Groenendaal, F.; Eken, P.; de Vries, L.S. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1999**, *81*, F19–F23, doi:10.1136/fn.81.1.f19.
14. Jacobs, S.E.; Berg, M.; Hunt, R.; Tarnow-Mordi, W.O.; Inder, T.E.; Davis, P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, 2013, CD003311, doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
15. Azzopardi, D.V.; Strohm, B.; Edwards, A.D.; Dyet, L.; Halliday, H.L.; Juszczak, E.; Kapellou, O.; Levene, M.; Marlow, N.; Porter, E.; et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 1349–1358, doi:10.1056/NEJMoa0900854.
16. Flemmer, A.W.; Maier, R.F.; Hummler, H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *Klin. Pädiatrie* **2014**, *226*, 29–37.
17. Austin, T.; Ganado, C.C.; Clarke, P.; O'Hare, S.; Merchant, N.; Vakharia, B.; Waltson, F. *Guidelines for Management of Infants with Suspected Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE)*; Clinical Guideline; NHS EOE Neonatal ODN: Cambridge, UK, 2016.
18. Neu, J.; Walker, W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 255–264, doi:10.1056/NEJMra1005408.
19. Gale, C.; Longford, N.T.; Jeyakumaran, D.; Ougham, K.; Battersby, C.; Ojha, S.; Dorling, J. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: A retrospective, UK population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health* **2021**, *5*, 408–416, doi:10.1016/s2352-4642(21)00026-2.
20. Gundersen, J.K.; Chakkarapani, E.; Jary, S.; Menassa, D.A.; Scull-Brown, E.; Frymoyer, A.; Walløe, L.; Thoresen, M. Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment. *EClinicalMedicine* **2021**, *36*, 100892, doi:10.1016/j.eclinm.2021.100892.
21. Khansari, M.; Sohrabi, M.; Zamani, F. The Usage of Opioids and their Adverse Effects in Gastrointestinal Practice: A Review. *Middle East J. Dig. Dis.* **2013**, *5*, 5–16.

3. Diskussion

Wir haben eine retrospektive Studie an vier großen Level 1 Neonatologien in Deutschland durchgeführt und haben uns dabei auf das Ernährungsregime bei Neugeborenen, die eine therapeutische Hypothermiebehandlung nach perinataler Asphyxie bekommen haben, konzentriert. Dabei haben wir vor allem die Menge der gesamten, enteralen und parenteralen Nahrungszufuhr untersucht. Bei allen gekühlten Neugeborenen wurde mit der Ernährung am ersten Lebenstag begonnen.

Die enterale Nahrungszufuhr wurde bei fast allen untersuchten Kindern (89%) in den ersten 24 h und bei allen untersuchten Kindern (100%) während der Hypothermiebehandlung (72 h) gestartet. Verschiedene Risikofaktoren wie der Grad der Enzephalopathie und das Auftreten von mechanischer Ventilation hatten einen signifikanten Einfluss auf die Menge der enteralen Nahrung unter TH. Im Vergleich der zwei Neonatologien mit dem größten Unterschied im Ernährungsregime fiel auf, dass in der einen Neonatologie eine deutlich höhere Menge an gesamter, enteraler und parenteraler Nahrung an die Neugeborenen verabreicht wurde, die Kinder jedoch eine deutlich geringere Menge an Morphindosis bekamen. Darüber hinaus wurde der enterale Nahrungsaufbau bei den Kindern in dieser Neonatologie deutlich früher begonnen und eine vollständige enterale Ernährung wurde früher erreicht.

Die perinatale Asphyxie beschreibt einen Durchblutungs- und Sauerstoffmangel im Rahmen der Geburt. Es ergibt sich ein gestörter Gasaustausch, eine Hypoxie und Hyperkapnie, die in einer anaeroben Glykolyse und Laktatproduktion resultiert. Sie kann präpartal, sub partu oder postnatal auftreten und führt zu einer Störung des Atem- und Kreislaufzentrums. Klinisch präsentiert sich die perinatale Asphyxie abhängig vom Schweregrad der Asphyxie mit Organschäden des zentralen Nervensystems (ZNS), der Lunge, Niere und des Gastrointestinaltrakts (GIT).

Eine gefürchtete Folge ist die Hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE) [24]. Die Pathophysiologie der HIE ergibt sich aus einer Minderversorgung des Gehirns, die oft auf einer perinatalen Asphyxie beruht. Klinisch können

neurologische Störungen wie Krampfanfälle oder Hypo- und Hypertonus auftreten, deren Grad mit dem Sarnat oder Thompsen Score erfasst werden [24].

Die Standardbehandlung der HIE stellt die therapeutische Hypothermie dar. Ihre Wirksamkeit wurde in mehreren randomisierten Studien belegt [5-8]. Sie reduziert das Risiko für Mortalität und neurologische Beeinträchtigung bei Neugeborenen mit moderater bis schwerer hypoxisch ischämischer Enzephalopathie. Einschlusskriterien für die therapeutische Hypothermie sind eine schwere Azidose, moderate oder schwere Enzephalopathie, postnatales Alter <6 h und Gestationsalter > 36+0 SSW [11]. Bei der Hypothermiebehandlung wird eine Kühlung des ganzen Körpers auf $33,5 \pm 0,5$ °C durchgeführt. Nach der Kühlungsphase erfolgt die Aufwärmungsphase mit 0,5 Grad pro Stunde. Nebenwirkungen der therapeutischen Hypothermie sind vor allem Herzrhythmusstörungen, systemische Hypotension, pulmonale Hypertensionen und Thrombozytopathien [11] & [25].

Obwohl die TH als Standardbehandlung bei HIE gilt, ist noch kein optimales Ernährungsregimen bei Kindern mit perinataler Asphyxie bekannt. Zur Ernährung unter TH gibt es sehr wenig Evidenz und keine klaren Leitlinien. Erstaunlicherweise gibt auch die deutsche Leitlinie für Hypothermiebehandlung bei perinataler Asphyxie keine Empfehlung über das optimale Ernährungsregime bei gekühlten Kindern. Dies resultiert in einer starken Entscheidungsfreiheit für die Kliniker, die anhand von individuellen Kriterien der Kinder, Erfahrungen und kliniksinternen Standardisierungen die Kinder unter TH ernähren. Eine Umfrage in Deutschland hat dies bestätigt und konnte zeigen, dass 40% der Zentren die Neugeborenen unter TH gar nicht enteral ernährten, 30% der Zentren wiederum eine volle enterale Nahrungszufuhr bei den asphyktischen Neugeborenen unter TH anstrebten [13]. Auch andere Länder können kein klares Ernährungsregime vorweisen. So zeigt eine Umfrage aus England, dass nur 31% der teilnehmenden Kliniken Leitlinien zum Ernährungsregimen gekühlter Kinder haben [12]. Auch in unserer Kohorte lässt sich in den vier verschiedenen Neonatologien in Deutschland kein einheitliches Verhalten in Bezug auf die Menge der gesamten, enteralen und parenteralen Nahrung erkennen. Vor allem in zwei Neonatologien beobachteten wir signifikante Unterschiede. Auffällig war, dass trotz der Variabilität der Zentren in unserer Kohorte bei 120 von 135 Kindern (89%) in den ersten 24 h und bei allen

Kindern (100%) während der Hypothermiebehandlung (72 h) mit enteraler Nahrung begonnen wurde.

Andere Länder zeigen andere Vorgehensweisen. So haben in einer Email-Umfrage in England nur 27% der Kinder in den ersten 24 Lebensstunden und nur 59% unter Hypothermiebehandlung (72 h) enterale Nahrung erhalten [12]. Eine weitere Studie aus England berichtet, dass nur 31% der Kinder unter Hypothermie enteral ernährt wurden [20].

Die Ernährung des Neugeborenen und vor allem die enterale Nahrung mit Muttermilch ist jedoch ein wichtiger Bestandteil für die Entwicklung des Kindes.

Die Zufuhr von Muttermilch ist physiologisch und hat außerdem eine protektive Wirkung auf das gastrointestinale System und andere Körperregionen. Muttermilch besteht aus Komponenten wie Kohlenhydraten, Proteinen, Wachstumsfaktoren, Fetten, Vitaminen und Mikronährstoffen. Daher ist Muttermilch wichtig für das Wachstum und die Entwicklung des Neugeborenen. Sie liefert Nährstoffe, Bakterien und bioaktive Verbindungen, die essenziell für die Ausreifung des Immunsystems sind. Vor allem das Stillen ist mit vielen Vorteilen wie Immunentwicklung, Förderung der Darmbesiedlung und einem geringeren Auftreten von Magen-Darm Infektionen assoziiert [26]. Darüber hinaus reduziert das Stillen mit Muttermilch das Auftreten von verschiedenen chronischen Erkrankungen wie Asthma [27] [28], Übergewicht [29] und Morbus Crohn sowie Colitis Ulzerosa [27]. Die enterale Ernährung mit Muttermilch gegenüber der parenteralen Ernährung ist weniger invasiv, stimuliert intestinale Hormone und ist wichtig für die Aufrechterhaltung von Funktion und Struktur des Magen-Darm-Trakts. Darüber hinaus fördert sie die Darmmotilität und beugt somit die Besiedlung pathogener Keime vor. Sie spielt außerdem eine zentrale Rolle in der Bildung der Mutter-Kind-Beziehung.

Die Gabe von enteraler Ernährung unter Hypothermiebehandlung zeigte in einigen Studien bereits positive Effekte auf die Entwicklung der Neugeborenen.

Exemplarisch kann eine Studie aus Florida herangezogen werden, die besagt, dass minimale enterale Ernährung unter TH zu einer Verkürzung der Gabe von parenteraler Nahrung, einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und einer Reduzierung der Liegezeit einer Magensonde führt [21]. Zusätzlich legt eine

retrospektive Studie aus England dar, dass die enterale Nahrung unter TH zu einer Verringerung der Komplikationsrate (NEK, *late-onset* Sepsis) führt. Darüber hinaus führt die enterale Ernährung unter TH zu zahlreichen Vorteilen, wie einer erhöhten Überlebensrate bis zur Entlassung, einer kürzeren Länge des Krankenhausaufenthaltes, einer Reduzierung der parenteralen Ernährung, einer verkürzten Liegezeit des zentralen Venenkatheters und einer höheren Anzahl an Kindern, die bei Entlassung gestillt wurden im Gegensatz zu den Kindern die unter TH nicht gefüttert wurden [20].

Auch in unserer Kohorte beobachteten wir, dass die Neugeborenen in der Neonatologie 1, die mehr enterale Nahrung erhalten haben, früher voll enteral aufgebaut waren als Neugeborene in der Neonatologie 2, die weniger enterale Nahrung bekommen haben.

Trotzdem wird in vielen Kliniken während der Hypothermiebehandlung ein eher zögerlicher Nahrungsaufbau bevorzugt. Das restriktive Verhalten gegenüber enteraler Nahrung unter TH hat verschiedene Gründe. Ein zentraler Faktor dabei ist potenzielle Gefahr des Auftretens abdomineller Komplikationen. Die perinatale Asphyxie wirkt auf den Gastrointestinaltrakt mit einer Verminderung der Perfusion der Mesenterialgefäße. Außerdem wird die Darmmotilität reduziert und eine Schädigung der Schleimhaut kann auftreten [11]. Die verringerte Darmmotilität kann zu einer vermehrten Translokation von Bakterien in die Darmwand und somit zu einer systemischen Entzündungsreaktion, der nekrotisierenden Enterokolitis, führen. Die Erkrankung beschreibt eine transmurale nekrotisierende Entzündung der Darmwand und betrifft vorwiegend Frühgeborene und gelegentlich auch termingeborene Kinder mit Risikofaktoren wie einer perinatalen Asphyxie. Ein multifaktorieller Ansatz, der sich aus einer verlangsamten Peristaltik, einer unreifen intestinalen Barrierefunktion und einem unreifen Immunsystem zusammensetzt, begünstigt die Entstehung dieser Darmentzündung. Zusätzlich ist vor allem die Gabe von Formula-Nahrung ein Risikofaktor [17]. Durch eine Bakterienbesiedlung im Darm bilden sich transmurale Nekrosen im Gastrointestinaltrakt und führen letztlich zu einer Sepsis. Therapeutisch ist in 50% der Fälle eine operative Therapie erforderlich. Konservativ wird mit kalkulierter Antibiotika Therapie und Nahrungskarenz mit ausschließlich parenteraler Ernährung behandelt [30]. Bei termingeborenen Kindern tritt die Erkrankung im Gegensatz zu Frühgeborenen in den meisten Fällen in den ersten vier Lebenstagen auf [31].

Dieser Zeitpunkt überschneidet sich mit dem Zeitraum der therapeutischen Hypothermiebehandlung. Dies könnte ein Grund dafür sein, wieso Kliniker ein eher restriktives Verhalten beim enteralen Nahrungsaufbau von asphyktisch gekühlten Kindern bevorzugen, um das Risiko, eine NEK zu entwickeln, nicht noch zusätzlich zu erhöhen.

Die Frage, ob enterale Ernährung bei therapeutischer Hypothermiebehandlung wirklich zu der Entstehung einer NEK führt, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt und bewiesen. Einige Studien zeigen, dass das Auftreten einer NEK unter TH ein eher seltenes Ereignis ist. So berichten Metaanalysen von Frühgeborenen oder Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, dass die frühe, enterale Ernährung (vierter Lebenstag oder weniger) und spätere enterale Ernährung (vierter bis siebter Lebenstag) keinen signifikanten Unterschied auf das Risiko für eine NEK ausgemacht haben [32]. Andere empfehlen, dass bei Frühgeborenen das Risiko für eine Wachstumsverzögerung durch restriktives Ernährungsregimen ernster genommen werden soll als das Risiko, eine NEK zu entwickeln [33]. Auch in anderen Studien, wie zum Beispiel einer Studie aus Florida von 2018, haben termingeborene Kinder, die mit minimaler enteraler Nahrungszufuhr unter TH gefüttert wurden, keine NEK entwickelt [21]. Und auch einige Studien bestätigen, dass eine NEK ein sehr seltenes Ereignis bei Kindern unter TH ist [23]. Eine Forschungsarbeit aus England hat sogar beobachtet, dass das Auftreten von einer NEK geringer ist bei den Neugeborenen, die unter TH enteral ernährt wurden, als bei Kindern, die nicht enteral ernährt wurden [20].

Auch in unserer Kohorte wurde bei keinem Neugeborenen eine abdominelle Komplikation wie zum Beispiel eine NEK festgestellt, obwohl bei 120 von 135 in den ersten 24 Lebensstunden und bei allen Neugeborenen in den ersten 72 Lebensstunden die enterale Nahrungszufuhr begonnen wurde. Wir konnten außerdem keinen Anhalt für eine Erhöhung der Komplikationsrate im Bezug auf Sepsis erkennen.

In unserer Kohorte haben Faktoren wie der Grad der Enzephalopathie und die maschinelle Beatmung einen signifikanten Einfluss auf die Nahrungsmenge unter TH gezeigt. So haben zum Beispiel Kinder mit einem niedrigeren Grad an Enzephalopathie (Sarnat 1) signifikant mehr enterale Nahrung als kränkere Kinder mit einer moderaten oder schweren HIE bekommen. Dies ist möglicherweise wieder durch individuelle Entscheidungen der Kliniker im Bezug auf den

Allgemeinzustand der Kinder zurückzuführen. Auch Kinder, die nicht maschinell beatmet wurden, haben eine signifikant höhere Menge an enteraler Nahrung erhalten. Der pH-Wert und das Auftreten von Krampfanfällen hatten jedoch keinen Einfluss.

Ein weiterer Faktor, der für die Variabilität im Ernährungsregime verantwortlich sein kann, ist die Zufuhr von Morphin oder anderen Sedativa. Unter TH wird Morphin zur Sedierung und Analgesie verabreicht. Die Auswirkungen und Anwendung von Morphin unter TH auf das Kind sind umstritten. Eine experimentelle Studie berichtet, dass die Hypothermiebehandlung ohne Sedierung nicht neuroprotektiv ist [34]. Konträr dazu wird berichtet, dass die Administration von Morphin während der TH den Krankenhausaufenthalt verlängert, ohne einen neuroprotektiven Effekt zu erzielen [35] und die neuronale Entwicklung nach 18-24 Monaten nicht signifikant beeinträchtigt wird [36].

Vergleicht man in unserer Kohorte die beiden Neonatologien mit dem größten Unterschied, fällt auf, dass die Kinder in der Neonatologie 2 eine deutlich geringere Menge an Morphindosis, dafür aber deutlich mehr gesamt, enterale und parenterale Nahrung erhalten haben. Nach Beendigung der TH wurde in beiden Zentren die Morphindosis deutlich reduziert und daraufhin die enterale Nahrung deutlich gesteigert. Diese Beobachtung lässt uns vermuten, dass eine hohe Menge an Morphindosen mit einem eher restriktiven Ernährungsregime assoziiert ist.

Unsere Studie wird durch verschiedene Faktoren limitiert. Eine Hauptlimitation ist das retrospektive Design. Eine zweite Limitation ist das Fehlen von standardisierten Ernährungsprotokollen. Daher war es uns nicht möglich, individuelle Entscheidungen der Kliniker nachzuvollziehen. Die enterale und parenterale Ernährung wurde wahrscheinlich nicht aufgrund von internen Leitlinien, sondern eher von individuellen Faktoren wie Medikamenten und dem Allgemeinzustand des Kindes getroffen. Eine dritte Limitation ist, dass wir die Zusammensetzung der parenteralen Nahrung nicht bestimmen konnten. Die parenterale Nahrung besteht größten Teils aus Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren. Wir konnten daher nur eine Aussage über die Menge der parenteralen Nahrung treffen, nicht aber über die genaue Kalorienzufuhr, die die Kinder unter TH bekommen haben. Dafür ist es wichtig, weitere prospektive Studien durchzuführen.

Eine vierte Limitation stellt das Fehlen einer standardisierten neurologischen Langzeituntersuchung dar, wie zum Beispiel dem Bayley Scales of Infant Development (BSID). Diese Untersuchungsergebnisse waren in den Kliniken für die meisten Kinder nicht zugänglich. Eine Langzeituntersuchung wäre wichtig gewesen, um zu sehen, ob die Nahrungszufuhr auch einen Einfluss auf die spätere Entwicklung des Kindes hatte.

Limitierend war zudem, dass auch andere Faktoren, die wir nicht untersucht haben, wie zum Beispiel die Leberfunktion, einen signifikanten Einfluss auf die Menge der Nahrungszufuhr gehabt haben können.

Eine letzte Limitation ist, dass auch Kinder mit milder Enzephalopathie eine therapeutische Hypothermiebehandlung bekommen haben und somit in unserer Studie berücksichtigt worden sind. Laut der Leitlinie erhalten Kinder nach perinataler Asphyxie eine therapeutische Hypothermie, wenn diese eine mittelgradige oder schwere Enzephalopathie (Schweregrad Sarnat 2 oder 3) entwickelt haben. Der Grund dafür, dass auch Kinder mit einer milden Enzephalopathie (Sarnat Score 1) gekühlt wurden, liegt wahrscheinlich an individuellen Entscheidungen der Kliniker.

Trotz der angeführten Limitationen war dies die erste retrospektive Multizenterstudie aus Deutschland, die das Verhalten des Ernährungsregime bei asphyktischen Kindern mit therapeutischer Hypothermie untersucht hat und Aussagen zu Gemeinsamkeiten und Unterschieden in Bezug auf enterale und parenterale Ernährung gibt.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass nach Beobachtung des Ernährungsregime in vier Neonatologien in Deutschland, sich eine eindeutige Variabilität in Bezug auf das Ernährungsregime bei Kindern mit therapeutischer Hypothermie zeigt. Unsere Studie hat jedoch gezeigt, dass die Gesamtzufuhr und vor allem auch enterale Zufuhr in allen Zentren, bei allen Neugeborenen unter Hypothermiebehandlung begonnen wurde und diese nicht zu einer Erhöhung der Komplikationsrate geführt hat.

Auch wir können keine Aussage zu der optimalen Menge der enteralen und parenteralen Nahrungszufuhr bei asphyktischen gekühlten Neugeborenen geben, jedoch war die enterale, sowie parenterale Nahrungszufuhr in unserer Kohorte möglich und sicher.

Da es heutzutage immer noch keine klaren Empfehlungen und Leitlinien in Deutschland gibt und die optimale Menge der Gesamtzufuhr noch unklar ist, empfehlen wir standardisierte Ernährungsprotokolle für die einzelnen Kliniken zu entwickeln.

Außerdem ist es wichtig, prospektive Studien in Bezug auf die optimale Menge der enteralen und parenteralen Nahrung durchzuführen und Auswirkungen der Hypothermiebehandlung in Zusammenhang mit der Nahrung auf das Mikrobiom des Gastrointestinaltraktes zu untersuchen.

4. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lai, M.C. and S.N. Yang, *Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. J Biomed Biotechnol, 2011. **2011**: p. 609813.
2. Knuf, M. *Neuroprotektive Strategien*. Kinderärztliche Praxis, Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin 2019
24.01.2019.
3. Azzopardi, D.V., et al., *Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy*. N Engl J Med, 2009. **361**(14): p. 1349-58.
4. Eicher, D.J., et al., *Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes*. Pediatr Neurol, 2005. **32**(1): p. 11-7.
5. Jacobs, S.E., et al., *Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(1): p. Cd003311.
6. Jacobs, S.E., et al., *Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2011. **165**(8): p. 692-700.
7. Simbruner, G., et al., *Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. e771-8.
8. Zhou, W.H., et al., *Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China*. J Pediatr, 2010. **157**(3): p. 367-72, 372.e1-3.
9. Hägerdal, M., et al., *The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain*. J Neurochem, 1975. **24**(2): p. 311-6.
10. Thoresen, M., et al., *Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet*. Pediatr Res, 1995. **37**(5): p. 667-70.
11. A.W. Flemmer, R.F.M., H. Hummler. *Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie*. [Guideline] 2013 06/2013.
12. Hazeldine, B., et al., *Survey of nutritional practices during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy*. BMJ Paediatr Open, 2017. **1**(1): p. e000022.
13. Giannakis, S., et al., *Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany*. Acta Paediatr, 2020. **109**(1): p. 200-201.
14. Zanelli, S., M. Buck, and K. Fairchild, *Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates*. J Perinatol, 2011. **31**(6): p. 377-86.
15. Salhab, W.A., et al., *Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia*. Pediatrics, 2004. **114**(2): p. 361-6.
16. Neu, J. and W.A. Walker, *Necrotizing enterocolitis*. N Engl J Med, 2011. **364**(3): p. 255-64.
17. Quigley, M. and W. McGuire, *Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. Cd002971.

18. Akinbi, H., et al., *Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia*. J Pediatr, 1994. **125**(4): p. 625-7.
19. Rich, B.S. and S.E. Dolgin, *Necrotizing Enterocolitis*. Pediatr Rev, 2017. **38**(12): p. 552-559.
20. Gale, C., et al., *Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study*. Lancet Child Adolesc Health, 2021. **5**(6): p. 408-416.
21. Chang, L.L., et al., *Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*. Neonatology, 2018. **113**(4): p. 347-352.
22. Thornton, K.M., et al., *Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy*. Int J Pediatr, 2014. **2014**: p. 643689.
23. Thyagarajan, B., et al., *Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible*. Acta Paediatr, 2015. **104**(2): p. 146-51.
24. Schott, D.m.C., *Endspurt, Klinik Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag. 2015, Germany: Georg Thieme Verlag. 31,32.
25. Ruediger, M. *Perinatale Asphyxie und hypoxisch-ischämische Enzephalopathie*. Springer Medizin, e.Medpedia 2021 01.10.2021; Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/perinatale-asphyxie-und-hypoxisch-ischaemische-enzephalopathie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_55.
26. Lyons, K.E., et al., *Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health*. Nutrients, 2020. **12**(4).
27. Xu, L., et al., *Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **46**(9): p. 780-789.
28. Dogaru, C.M., et al., *Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis*. Am J Epidemiol, 2014. **179**(10): p. 1153-67.
29. Wang, L., et al., *Breastfeeding Reduces Childhood Obesity Risks*. Child Obes, 2017. **13**(3): p. 197-204.
30. Amboss. *Nekrotisierende Enterokolitis*. Amboss 2021; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/o4004T?q=nekrotisierende%20enterokolitis#Z136142251c99a404ae5cf9fd9a63477c>.
31. Andrews, D.A., et al., *Necrotizing enterocolitis in term neonates*. Am J Surg, 1990. **159**(5): p. 507-9.
32. Morgan, J., L. Young, and W. McGuire, *Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(12): p. Cd001970.
33. Flidel-Rimon, O., D. Branski, and E.S. Shinwell, *The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infants--an opinion*. Acta Paediatr, 2006. **95**(11): p. 1341-4.
34. Thoresen, M., et al., *Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective*. Pediatr Res, 2001. **50**(3): p. 405-11.

35. Liow, N., et al., *Preemptive Morphine During Therapeutic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: A Secondary Analysis*. Ther Hypothermia Temp Manag, 2020. **10**(1): p. 45-52.
36. Gundersen, J.K., et al., *Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment*. EClinicalMedicine, 2021. **36**: p. 100892.