

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Helmut D. Hummler

Anwendbarkeit und prädiktiver Wert des Thompson Scores
bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Rahmen der
Hypothermietherapie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Ines Mender
aus Görlitz
Ulm 2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut D. Hummler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Paul Plener
Tag der Promotion: 14.06.2018

Widmung wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	VI
1	Einleitung	1
1.1	Perinatale Asphyxie	1
1.2	Hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE).....	3
1.3	Behandlung von Neugeborenen mit HIE nach perinataler Asphyxie in Anlehnung an die AWMF- Leitlinien 024-002.....	7
1.4	Thompson Score.....	11
1.5	Andere Prädiktive Faktoren	16
1.6	Entwicklungsverlauf und Outcome bei Kindern nach Asphyxie	17
1.7	Psychomotorische Entwicklung und diagnostische Mittel	20
1.8	Fragestellung	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Untersuchungsgruppen und Einschlusskriterien	23
2.2	Datenerhebung und Untersuchung	27
2.3	Klassifizierung.....	37
2.4	Testbewertung und fehlende Daten	38
2.5	Statistische Auswertung.....	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Deskription der Gruppen.....	41
3.2	Kognitives Outcome	48
3.3	Neurologisches Outcome.....	61
3.4	Zusammenhang Mortalität und Thompson Score	81
4	Diskussion	84
4.1	Stärken der Studie	84
4.2	Thompson Score.....	85
4.3	Outcome – Vergleich mit anderen Nachuntersuchungen von Hypothermiestudien	86
4.4	Kognitives und neurologisches Outcome in Abhängigkeit vom Thompson Score.....	87

4.5	Vergleich der Mittelwerte und Median des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf als Kurve.....	89
4.6	Spearman Rank Korrelation.....	90
4.7	Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität.....	91
4.8	Logistischer Regression.....	93
4.9	Limitationen der Studie	94
4.10	Fazit	95
5	Zusammenfassung	96
6	Literaturverzeichnis	98

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung
aEEG/ EEG	Amplitudenintegriertes Elektro Enzephalogramm
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ASR	Achillessehnenreflex
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Base	Baseline
BE	Blutentnahme
BSR	Bizepssehnenreflex
CBCL	Child Behavior Checklist
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
d	Tag
DYSIPS	Diagnostik-System für psychische Störungen
EEG	Elektroenzephalographie
E- Rollstuhl	Elektrorollstuhl
FSK	Fragebogen Soziale Kommunikation
g	Gramm
Ges	gesamt
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HAWIK- IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV
HAWIVA- III	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter
HIE	hypoxisch ischämischen Enzephalopathie

ICD- 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICF	International Classification of Functioning
ICP	Intrakranieller Druck, Hirndruck
NO	Stickstoffmonoxid
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LOC	level of consciousness, Ebene des Bewusstseins
m	männlich
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
n.e.	nicht berechenbar
N	Fallzahl
NapH	Nabelschnurarterien- pH
NICHD	The National Institute of Child Health and Human Development

NNT	Number needed to treat
NPV	negativer prädiktiver Wert
NS	Nabelschnur
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
pH	Wasserstoffionenexponenten
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSR	Patellarsehnenreflex
r	roh, Spearman Rank Korrelationskoeffizient
RSR	Radiussehnenreflex
SD	Standardabweichung
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSV	Störung des Sozialverhaltens
SSW	Schwangerschaftswoche
TS	Thompson Score
vs.	Versus
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPPSI- III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Test

1 Einleitung

Die Asphyxie des Neugeborenen ist nach wie vor ein Ereignis, das mit einem hohen Risiko für den Tod oder einer bleibenden Behinderung der Kinder einhergeht. Dank umfangreicher Forschung gibt es standardisierte Behandlungen bei Neugeborenen mit perinataler Asphyxie. Kommt es zu einer solchen hypoxisch ischämischen Minderversorgung des Gehirns, stellt sich die Frage nach der Prognose unter der eingeleiteten Therapie bzgl. wie das neurologische und intellektuelle Outcome des Neugeborenen sein wird. Darüber hinaus muss abgeschätzt werden, welche neuroprotektiven Behandlungen kurz nach der Geburt und welche weiterführenden Therapien angezeigt sind. Um Ressourcen zu sparen sollten auch diejenigen Neugeborenen erkannt werden, die keine Folgeschäden ausbilden, welche die psycho-motorische und intellektuelle Entwicklung beeinflussen (Rüdiger, 2009; Volpe & Ebrary, 2008).

1.1 Perinatale Asphyxie

1.1.1 Definitionen

Asphyxie (griechisch ασφυξία) bedeutet Pulslosigkeit oder Erstickung.

Kommt es also unter der Geburt zu einem gestörten Gasaustausch des kindlichen Organismus assoziiert mit einer schweren Azidose, spricht man von einer perinatalen Asphyxie. Dabei kommt es zur Störung des plazentaren/ pulmonalen Gasaustausches und damit zur Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff und vorübergehender oder bleibender Schädigung. Unter anderem kann die Asphyxie zu einer Schädigung des Gehirns führen.

In der ICD-10 wird die schwere Asphyxie unter der Geburt (P21.0) mit einer Pulsfrequenz weniger als 100 Schläge pro Minute und fehlendem Muskeltonus beschrieben. Im Jahr 2003 wurde von der American Academy of Pediatrics und dem American College of Obstetricians and Gynecologists die Asphyxie als unmittelbares perinatales Ereignis mit nachgewiesener Azidose ($\text{pH} \leq 7,00$ und Basendefizit $\geq 12\text{mmol/l}$ aus Nabelschnur oder Blutprobe) und nachgewiesenen Organfunktionsstörungen wie zum Beispiel neurologischen Symptomen (z.B. Krampfanfälle, Koma, Hypotonie) definiert.

Um eine Asphyxie diagnostizieren zu können müssen neben der nachgewiesenen Azidose zusätzlich eine nachweisbare Beeinträchtigung von Organfunktionen bestehen. Aktuell wird die Asphyxie in der deutschen Neonatalerhebung als Anzeichen von „fetalem Stress“ plus mindestens einem weiteren Parameter definiert:

- pH- Wert < 7,0
- Basendefizit > 16mmol/l
- 5- Minuten- Apgar- Score < 6 Punkte

(American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2004; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2014; Flemmer et al., 2013; Hankins, 2003)

1.1.2 Pathophysiologie

Ursächlich für eine Unterbrechung des mütterlich-fetalen Kreislaufes oder der Plazentaperfusion können zum Beispiel Nabelschnurkomplikationen, Plazentaablösung, Plazentainsuffizienz, Hypo- und Hypertension, abnorme Uteruskontraktionen, kardiopulmonale Erkrankungen oder Anämie der Mutter sein. Auch Probleme bei der Lungenentfaltung oder der Umstellung von der fetalen auf die neonatale kardiopulmonale Zirkulation können zur Asphyxie führen. Die Beeinträchtigung des plazentaren oder neonatal pulmonalen Gasaustausches führt zu einer Hypoxie, Hyperkapnie mit schwerer Azidose und /oder zur Minderversorgung lebenswichtiger Organe und infolgedessen zur Asphyxie.

Vor allem sind die Ischämie und deren Folgen der entscheidende Faktor für die Schädigung des Gewebes. Durch die verringerte Gewebepерfusion entsteht ein primärer Energiemangel, dieser führt über anaerobe Glykolyse mit Laktatbildung zu einer Gewebeazidose und zudem zur osmotischen Dysregulation mit zellulärem Ödem. Dieser Mechanismus kann die Funktion aller Organe beeinträchtigen und kann zur Störung der Atem-, Nieren-, Leberfunktion und über Störungen der metabolischen Funktion bis zu Hypoglykämien, Hypokalziämien, Beeinträchtigung der Gerinnung und Thrombopenien führen. Auch wurden in den Studien zur Hypothermie bei den Neonaten Störungen der Kreislaufregulation mit arterieller Hypotension und mit persistierender pulmonaler Hypertension beschrieben. Weiterhin kann ein zusätzlicher Substratmangel im Gehirn zum raschen Zelltod führen.

Nach zerebraler Reperfusion können die Folgen ganz unterschiedlich von vollständiger Erholung des Gewebes ohne bleibende Schäden, über temporäre Erholung des Gewebes bis hin zur irreversiblen Zellnekrose in Abhängigkeit der Dauer und der Ausprägung der Perfusionsstörung sein. In mehreren Phasen kommt es als erstes zum primären Energiemangel. Therapeutisch beeinflussbar sind im Gegensatz zum primären die Folgen des sekundären Energiemangels. Dieser führt über die Reduktion der Phosphokreatin- und ATP-Konzentration zur Ausschüttung von Neurotransmittern, zur Entstehung von oxidativem Stress und damit zum inflammatorischen und apoptotischen Zelluntergang im Gehirn. Dies kann zu dem klinischen Bild einer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie (HIE) führen (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2004; Amiel-Tison, 1969; Azzopardi et al., 2009; Flemmer et al., 2013; Gluckman et al., 2005; MacLennan, 1999).

1.2 Hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE)

Die HIE ist ursprünglich 1969 von Amiel Tison beschrieben worden. Kommt es im Rahmen einer Asphyxie zu einer Minderversorgung mit Schädigung des Nervengewebes im Gehirn kann dies zu einer HIE führen, die anhand von Anamnese, klinischen Befunden sowie dem klinischen Verlauf diagnostiziert werden kann. Folgende Parameter werden als diagnostische Hilfe zur Einteilung des Schweregrades einer HIE an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm verwendet (Tabelle 1). Es handelt sich dabei um einen Score nach Sarnat & Sarnat, der von vielen Neonatologen weltweit eingesetzt wird.

Tabelle 1: Klassifikation und Einteilung der HIE bei Neonaten nach perinataler Asphyxie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm modifiziert nach Sarnat & Sarnat und Shankaran (Sarnat & Sarnat, 1976; Shankaran et al., 2005). **Legende: HIE = Hypoxisch ischämische Enzephalopathie, aEEG = amplitudenintegriertes Elektro Enzephalogramm**

Variable	Stadium 1 leicht	Stadium 2 moderat	Stadium 3 schwer
1 Bewusstsein	wach	lethargisch	komatös
2 Aktivität	normal	vermindert	keine
3 Muskeltonus	normal oder hyperten	hypoton	schlaff
4 Sehnen Reflexe	verstärkt	verstärkt	reduziert/fehlend
Myoklonus	ja	ja	fehlend
5 Komplexe Reflexe:			
Saugen	aktiv	schwach	fehlend
Moro	verstärkt	inkomplett	fehlend
Greifreflex	normal/verstärkt	verstärkt	fehlend
Puppenaugenphänomen	normal	überschießend	reduziert/fehlend
6 Autonome Funktionen			
Pupillen	dilatiert, reagierend	eng, reagierend	variabel oder nicht reagierend
Atmung	regelmäßig	unregelmäßig, periodisch	ataktisch, apnoisch
Krampfanfälle	nein	häufig	häufig
Herzfrequenz	normal oder tachykard	bradykard	bradykard
EEG	normal	Amplitudendepression, periodisch oder paroxysmal	periodisch oder isoelektrisch
aEEG	normal	moderat abnorm	schwer abnorm
	Obergrenze > 10µV	Obergrenze > 10 µV	Obergrenze < 10 µV
	Untergrenze > 5µV	Untergrenze < 5 µV	Untergrenze < 5 µV ± Burst-Suppression

In Anlehnung an die Empfehlungen der Internationalen Zerebralparese-Task-Force (1999) und des American College of Obstetrics and Gynology (2003) werden folgende vier Kriterien für eine Diagnosestellung einer perinatal erworbenen HIE definiert.

- Schwere metabolische Azidose im Nabelschnurblut (pH < 7,0) unmittelbar nach der Geburt.
- Frühe klinische Zeichen einer schweren oder moderaten Enzephalopathie (unmittelbar nach Geburt):
 - kortikale Funktionsstörungen wie Lethargie, Stupor, Koma mit oder ohne Krampfanfälle
 - Hirnstammfunktionsstörungen wie Hirnnervenfunktionsstörung
 - Störungen im Muskeleigenreflex/ Haltung (verstärkt, distale Flexion, komplette Extension, reduziert, fehlend, schlaff) (Tabelle 1)
 - Störung im Muskeltonus (hypoton, schlaff) (Tabelle 1)

- Zeichen einer globalen Hirnschädigung im Sinne einer Zerebralparese vom tetraplegischen oder dyskinetischen Typ im weiteren Verlauf der frühkindlichen und kindlichen Entwicklung.
- Ausschluss anderer Ursachen einer lokalen oder globalen Hirnschädigung.

Für die Diagnose einer perinatal erworbenen HIE müssen alle vier Kriterien erfüllt sein (Amiel-Tison, 1969; Flemmer et al., 2013; Hankins, 2003; MacLennan, 1999; Sarnat & Sarnat, 1976).

1.2.1 Inzidenz

Die perinatale Asphyxie ist weltweit die dritthäufigste Ursache für einen neonatalen Tod (23%) nach Frühgeburt (28%) und Infektionen (26%) (Lawn et al., 2005; Lawn et al., 2010). Dabei stellt die HIE die häufigste und wichtigste Komplikation der perinatalen Asphyxie dar und ist ursächlich für 15 - 28% aller zerebralen Lähmungen (Hagberg et al., 2001; Wachtel & Hendricks-Munoz, 2011). Die Inzidenzen der perinatalen Asphyxie und der HIE sind weltweit sehr unterschiedlich. Tatsächlich wird die Inzidenz für die HIE aufgrund perinataler Asphyxie in den Industrieländern zwischen 1 - 6 pro 1000 Lebendgeburten geschätzt (Kumar & Paterson-Brown, 2010; Wyatt et al., 2007). In Schweden werden perinatale Asphyxien mit einer Inzidenz von 5,4 pro 1000 Lebendgeburten und eine HIE von 1,8 pro 1000 Lebendgeburten berichtet (Thornberg et al. 1995). In Spanien liegen die Inzidenzen für eine Asphyxie zwar mit einem Wert von 46,6 pro 1000 Lebendgeburten höher, die der HIE ist mit 1,19 pro 1000 Lebendgeburten ähnlich wie in Schweden (Gonzalez de Dios & Moya, 1996). In einer Multizenterstudie in Belgien werden Inzidenzen für eine Asphyxie von 15 pro 1000 Lebendgeburten beschrieben. Die Inzidenz für HIE betrug 5,9 pro 1000 Lebendgeburten (Wayenberg et al., 1998). In Entwicklungsländern werden zwar rückläufige Inzidenzen berichtet, sind aber um ein vielfaches höher als in Industrieländern. So sind die Inzidenzen für eine HIE im Osten und Süden Afrikas 1996, von 229 pro 1000 Lebendgeburten auf 67-132 pro 1000 Lebendgeburten gesunken. Die Inzidenz insgesamt für die Asphyxie des Neugeborenen betrug 22,9% und für Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht sogar 29,3%, verglichen mit 21,5% bei Vorliegen eines normalen Geburtsgewichts (Kinoti, 1993).

1.2.2 Diagnostische Indikatoren auf eine HIE

Anamnese und Risikofaktoren

Pränatale Komplikationen (Uterus-, Nabelschnurruptur, Plazentaablösung, massive feto-maternale Transfusion etc.), fetale Bradykardie (Verminderung der fetalen Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge pro Minute für mehr als 2 Minuten), pathologische fetale Mikrolutuntersuchung mit einem Laktat $> 4,7$ mmol/l, anhaltende Reanimation (Beatmung und/ oder Herzdruckmassage) über mindestens die ersten 10 Lebensminuten können hinweisende Kriterien auf eine pränatale Hirnschädigung des Neugeborenen sein. Ein Apgar-Wert nach der 10. Lebensminute von 3 bzw. 5 oder weniger Punkten ist assoziiert mit einer Rate an Tod oder Behinderung von 62% bzw. 40% (East et al., 2015; Flemmer et al., 2013; Laptook et al., 2009; Perlman & Shah, 2011; Robinson & Nelson, 2008; Wiberg et al., 2008).

Klinische Chemie

Eine fetale/ perinatale Azidose im Sinne einer schweren Azidose mit einem $\text{NapH} \leq 7,00$ und/ oder einem Basendefizit von ≥ 12 mmol/l sind als Hinweise für eine erhöhte Häufigkeit von bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen oder dem Versterben von Neugeborenen identifiziert worden (Flemmer et al., 2013; Graham et al., 2008; Hankins, 2003; Mittendorf et al., 2008).

Klinik

Werden zusätzlich zu den anamnestischen Hinweisen und den laborchemischen Veränderungen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt, gilt eine mittelschwere bis schwere HIE als wahrscheinlich:

- Drei von sechs klinische Zeichen einer mittelschweren oder schweren HIE sind pos. (pathologisch) (Tabelle1).
- aEEG/ EEG Veränderungen (moderat oder schwer abnorm, Burst-Suppression Muster) (Tabelle1).
- Zerebrale Krampfanfälle.

(Flemmer et al., 2013; Sarnat & Sarnat, 1976; Shankaran et al., 2005).

1.3 Behandlung von Neugeborenen mit HIE nach perinataler Asphyxie in Anlehnung an die AWMF- Leitlinien 024-002

Für alle Neugeborenen mit einem Nabelschnur- pH von $< 7,0$ besteht eine absolute Verlegungsindikation in ein Perinatalzentrum entsprechend den aktuellen AWMF- Leitlinien für die Behandlung der neonatalen Asphyxie.

1.3.1 Allgemeine Behandlungsempfehlungen

Versorgung im Kreissaal

Bei der initialen Versorgung von beeinträchtigten reifen Neugeborenen im Kreissaal wird bis die Kriterien einer HIE erfüllt sind und eine Kühltherapie indiziert ist, eine Normothermie und die Verwendung von Raumluft zur respiratorischen Unterstützung empfohlen. In randomisierten Studien nahmen Neugeborene die mit Raumluft reanimiert wurden, die Spontanatmung schneller wieder auf und hatten zudem eine geringere Mortalität als die mit einer Reanimation unter 100% Sauerstoffgabe. Zusätzlich zur Reanimation mit Raumluft kann ebenfalls eine mit (prduktal angelegtem) Pulsoximeter gesteuerte Dosierung von Sauerstoff durchgeführt werden (Davis et al., 2004; Flemmer et al., 2013; Perlman et al., 2010; Rabi et al., 2007; Saugstad, 1998; Saugstad et al., 1998; Vento et al., 2001).

Assoziierte Komplikationen und Intensivmedizinische Behandlung

Eine Erhöhung des Hirndruckes (ICP) stellt eine mögliche Komplikation dar, welche durch Lagerung beeinflusst werden kann. So führt eine Lagerung in achsengerechter Körperhaltung zur Förderung des venösen Rückstromes und zur Minderung des intrakraniellen Druckes. Zudem sollte zusätzlich eine Hochlagerung des Oberkörpers um $20 - 30^\circ$ in den ersten 72 Stunden angestrebt werden. (Emery & Peabody, 1983; Lipe & Mitchell, 1980; Philip et al., 1981)

In Zusammenhang mit einer perinatalen Asphyxie tritt häufig eine Störung der Atemfunktion auf. Darüber hinaus können auch das kardiale Lungenödem, das Mekoniumaspirationssyndrom, die persistierende pulmonale Hypertension und das selten auftretende ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) eine asphyktische Komplikation darstellen. Die Behandlung erfolgt supportiv (ggf. mit Sauerstoff, CPAP, Beatmung, Surfactant, iNO) um eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe zu gewährleisten. (Faix et al., 1989; Pfenninger et al., 1991; Thibeault et al., 1984)

Kreislaufinsuffizienz manifestiert sich klinisch mit Tachypnoe, Tachykardie, Hepatomegalie, reduzierte Kapillarfüllzeit und arterieller Hypotension und ist eine häufige Komplikation. Durch entsprechende echokardiographische Kontrollen können Funktionsstörungen des Herzens und eine pulmonale Hypertension diagnostiziert werden (Kluckow, 2011; Martin-Ancel et al., 1995; Perlman et al., 1989).

Des Weiteren können Nierenfunktionsstörungen mit Beeinträchtigung der glomerulären und tubulären Filtration auftreten die zum Nierenversagen führen (Karlołowicz & Adelman, 1995).

Weiterhin können gastrointestinale Probleme (Schleimhautschädigungen, hepatische Dysfunktion, Ernährungsprobleme, Störung der mesenterialen Perfusion, nekrotisierende Enterokolitis), Hypoglykämie, Hypokalziämie und Elektrolytverschiebungen auftreten (Akinbi et al., 1994; Andrews et al., 1990; Berseth & McCoy, 1992; Collins & Leonard, 1984; Flemmer et al., 2013; Karlsson et al., 2006; Salhab et al., 2004; van Rooij et al., 2010).

Aber auch hämatologische Probleme wie Gerinnungsstörungen können auftreten. Diese sind verursacht zum einen durch eine Störung der hepatischen Gerinnungsfaktoren, zum anderen durch eine Thrombozytopenie im Rahmen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung oder einer gestörten Thrombozytenfunktion. Dadurch kann das Risiko für Blutungen oder Thrombosen erhöht sein. In den aktuellen AWMF- Leitlinien wird daher trotz fehlender Daten über Grenzwerte für Interventionen empfohlen, bei klinischer Blutungsneigung eine Gerinnungsstörung mit Frischplasma und eine Thrombozytopenie mit Thrombozytenkonzentraten zu behandeln (Bauman et al., 2011; Flemmer et al., 2013)

1.3.2 Hypothermiebehandlung

Bereits 2002 beschreibt Shankaran in seiner Studie an Miniaturschweinen und Neugeborenen die Ganzkörperkühlung von 34,5°C für 72 Stunden als neuroprotektive Therapie bei Neugeborenen mit geburtsbedingter Enzephalopathie und kommt zu dem Schluss, dass die Risikoabwägung zu Gunsten des Nutzens für Neugeborene zu bewerten ist (Shankaran et al., 2002).

In den Folgejahren wurden weitere randomisierte, kontrollierte Multizenterstudien zur Hypothermiebehandlung bei Neugeborenen mit Asphyxie veröffentlicht.

Auch hier zeigt sich der neuroprotektive Effekt durch Ganzkörperkühlung auf 34 - 35°C bzw. bei selektiver Kopfkühlung auf rektal 34 - 35°C für 48 - 72 Stunden (Azzopardi et al., 2009; Davis et al., 2004; Edwards et al., 2010; Eicher et al., 2005a; Eicher et al., 2005b; Jacobs et al., 2011; Jacobs et al., 2013; Shah, 2010; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010; Wyatt et al., 2007; Zhou et al., 2010). Der neuroprotektive Effekt setzt zeitnah mit der Hypothermiebehandlung ein. Ziel ist es vor Einsetzen des sekundären Energiemangels zu beginnen (Volpe & Ebrary, 2008). Shankaran et al. beschreiben in ihrer Studie von 2005, dass in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Todesfälle oder mittelschwere bis schwere Behinderungen (44% vs. 62%) auftreten. Todesfälle (24% vs. 37%) und Zerebralpareesen (19% vs. 30%) sind in der Behandlungsgruppe seltener (Shankaran et al., 2005). Ganzkörperhypothermie reduziert daher das Risiko von Tod oder Behinderung mit einer NNT = 7 und erhöht die Überlebensrate ohne neurologische Folgeschäden bei Säuglingen mit mäßiger oder schwerer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie (Jacobs et al., 2013; Shah, 2010).

Einschlusskriterien zur Hypothermiebehandlung

Je nach Studie werden verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben (Azzopardi et al., 2009; Eicher et al., 2005a; Eicher et al., 2005b; Gluckman et al., 2005; Lin et al., 2006; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010). In Anlehnung an die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen und US-amerikanischen Experten unter Berücksichtigung der Kriterien aus den großen veröffentlichten Studien sind die Einschlusskriterien in den AWMF- Leitlinien für die Indikation asphyktischer Neugeborenen zur Hypothermiebehandlung (Flemmer et al., 2013; Higgins et al., 2011):

- Schwere Azidose, einem Nabelschnur- pH oder einer Blutprobe $\text{pH} \leq 7,00$ oder einem Basendefizit ≥ 16 mmol/l innerhalb der ersten Lebensstunde
- perinatale Komplikationen und Reanimation
- Klinische Zeichen einer mittelschweren oder schweren Enzephalopathie (Schweregrad 2 oder 3 nach Sarnat & Sarnat)
- postnatales Alter ≤ 6 Stunden
- Gestationsalter ≥ 36 SSW

Zusätzliche Kriterien sind gefordert, wenn während der ersten Lebensstunde der pH- Wert zwischen 7,01 und 7,15 liegt oder ein Basendefizit zwischen 10 und 15,9 mmol pro Liter auftritt, oder eine Blutgasanalyse nicht verfügbar ist. Dann werden zusätzliche Kriterien erforderlich. Dazu gehören:

- ein akutes perinatales Ereignis mit anamnestischen Hinweisen auf eine geburtsnahe kindliche Hypoxie (späte oder variable Dezelerationen, Nabelschnurvorprolaps, - abriss, Uterusruptur, mütterliches Trauma, - Blutung, - Kreislaufstillstand)

Und

- Apgar- Score der 10. Lebensminute ≤ 5 Punkte

Oder

- Beatmung/ Reanimation nach der Geburt für mind. 10 Minuten

Falls diese Kriterien nicht sicher bewertet werden können, kann mit Hilfe eines EEG/ aEEG die Indikation zur Hypothermiebehandlung verifiziert werden (Azzopardi et al., 2009; Gluckman et al., 2005; Simbruner et al., 2010).

Ausschlusskriterien

Eine Hypothermiebehandlung sollte nicht durchgeführt werden, wenn eine schwere Fehlbildung oder eine schwere intrakranielle Blutung vorliegen, oder das Neugeborene sich in einem morbidem/moribunden Zustand befindet (Flemmer et al., 2013).

Durchführung

Sind die Einschlusskriterien für eine Hypothermiebehandlung erfüllt, sollten zum Beginn eine Laboruntersuchung und ein kranialer Ultraschall durchgeführt werden. Die Laborchemie ermöglicht vor allem Gerinnungsstörungen, aber auch andere Abweichungen von der Norm wie zum Beispiel Elektrolytverschiebungen oder des Blutzuckers usw. feststellen und behandeln zu können. Um eine intrakranielle Blutung ausschließen zu können, sollte initial eine sonographische Untersuchung des Kopfes durchgeführt und im Verlauf der Behandlung wiederholt werden.

Die Zieltemperatur der therapeutischen Hypothermie liegt bei $33,5 \pm 0,5$ °C und sollte innerhalb einer Stunde erreicht und für 72 Stunden aufrechterhalten werden. Aktuell werden zwei Möglichkeiten der Kühlung praktiziert. Sowohl die Ganzkörperkühlung mittels Kühlmatte als auch die selektive Kopfkühlung mittels Kühlkappe stehen zur Verfügung.

Entscheidet man sich für die selektive Kopfkühlung wird eine rektale Zieltemperatur von $34,5 \pm 0,5$ °C angestrebt (Flemmer et al., 2013).

Um eine konstante Temperaturmessung zu gewährleisten ist eine zentrale Messmethode wie zum Beispiel die rektale Messung zu bevorzugen und eine axillare Messung zu vermeiden (Landry et al., 2013). Eine Analgosedierung wird mit Opioiden empfohlen (Roka et al., 2008). Eine zusätzliche Atemunterstützung kann bei Apnoen oder anderen respiratorischen Störungen einer erneuten zerebralen Hypoxie vorbeugen. Dabei ist auf eine Anpassung des Atemgases an die kindliche Temperatur zu achten um zum einen eine optimale Kühlung zu gewährleisten zum anderen eine Kondensation von freiem Wasser in der kindlichen Lunge bei einer Beatmung mit 37°C/ 100% relativer Feuchte zu vermeiden. Die routinemäßige Überwachung der Körpertemperatur, der kardiorespiratorischen Funktionen und regelmäßige Laborkontrollen von Blutbild und Gerinnung sind während der gesamten Kühlung erforderlich. Ebenso sollte echokardiographisch das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie überprüft und ggf. mit NO- Inhalation zeitnah behandelt werden (Flemmer et al., 2013; Lapointe & Barrington, 2011).

Zur Vermeidung eines erhöhten Risikos für Tod und Behinderung sollte die Wiedererwärmung unter Vermeidung einer iatrogenen Hyperthermie $> 37,5$ °C und langsam um $0,5$ °C pro Stunde erfolgen (Horn et al., 2009; Laptook et al., 2008; Shah et al., 2010).

1.4 Thompson Score

Das am weitesten verbreitetste Klassifikationsschema zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Prädiktion der Folgen einer HIE stellt die Klassifikation nach Sarnat & Sarnat dar. Diese teilt die betroffenen Säuglinge in drei Stadien ein: Stadium 1 milde, Stadium 2 mittelschwere und Stadium 3 schwere Enzephalopathie. Vor allem ob es sich um eine mittelschwere oder schwere HIE handelt ist nicht immer einfach zu unterscheiden. Dieses Beurteilungssystem ist zudem aufwendig und erfordert einige pädiatrische Expertise.

Thompson et al führte 1997 ein numerisches Bewertungssystem neurologischer Auffälligkeiten im Verlauf der ersten 10 Lebenstag zur Einschätzung der Prognose von Neugeborenen mit einer HIE ein. Dafür wurden 45 reife Neugeborene mit HIE prospektiv in die Studie zur Evaluation des Bewertungssystems eingeschlossen.

Davon sind 35 Kinder im Alter von 12 Monaten mit einer komplett neurologischen Untersuchung und dem Griffiths Scales of Mental Development nachuntersucht worden (5 Kinder wurden vor dem 12. Lebensmonat nachuntersucht, 4 Kinder starben vor dem 6. Lebensmonat und 1 Kind war zum Zeitpunkt der 12-Monats-Beurteilung im Krankenhaus). 23 (58%) der Kinder waren altersgerecht entwickelt, 17 (42%) zeigten Auffälligkeiten in der Entwicklung. Davon hatten 16 (40%) eine Zerebralparese mit unterschiedlichem Grad der Entwicklungsverzögerung (Hypotone und motorische Verzögerung, aber mit normaler Funktion in den anderen Bereichen). Vier der 16 Kinder mit Zerebralparese starben vor dem 6. Lebensmonat. Dieses numerische Bewertungssystem fand im weiteren Verlauf als Thompson Score Einzug in den klinischen Alltag und wird vielerorts routinemäßig angewendet (Thompson et al., 1997).

Nicht in jeder Neugeboreneneneinheit und besonders nicht in Entwicklungsländern stehen neuere Technologien zur Feststellung zerebraler Schäden zur Verfügung. Diese Technologien umfassen Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Überwachung der Hirnfunktion, kranialer Ultraschall/ Sonographie und Doppler- Ultraschall der zerebralen Arterien.

Gerade in Entwicklungsländern hat ein klinischer Score zur Prognoseabschätzung eine wichtige Bedeutung. In einer Untersuchung im Kongo wurde eine gute Korrelation zwischen hohen Score-Werten und Sterblichkeit gefunden ($r= 0.42$; $p= 0.0024$; 95%) (Biselele et al., 2013).

Der Thompson Score setzt sich aus neun klinischen Kriterien zusammen. Der Thompson Score wird täglich erhoben; für 10 Tage oder bis der Wert 0 ist. Die Items „Tonus“, „Bewusstsein“, „Haltung“, „Atmungsmuster“ können jeweils mit einem Punktwert von 0 bis 3, die Items „Krampfanfälle“, „Moro- Reflex“, „Greifreflex“, „Saugreflex“ und „Fontanelle“ können mit 0 bis 2 bewertet und addiert werden. Dabei ist eine Summe von 0 klinisch unauffällig und ein Maximalwert von 22 hochpathologisch.

Tonus: Der Tonus entwickelt sich von normal über einen leicht erhöhten peripheren Tonus bei leicht betroffenen Säuglingen bis hin zu schwer betroffenen Säuglingen, bei denen der Tonus in der Regel hypoton oder komplett schlaff ist.

Bewusstsein: Die Beurteilung des Bewusstseins ist ursprünglich von Sernat & Sernat beschrieben worden.

Der leicht betroffene Säugling hat ein normales LOC (level of consciousness = Ebene des Bewusstseins) oder ist berührungsempfindlich und zeigt einen starren Blick mit normalen oder erniedrigten spontanen Bewegungen und überschießenden Bewegungen auf minimale Reize. Der stark betroffene Säugling zeigt eine fortschreitende Lethargie bis zur kompletten Teilnahmslosigkeit („stuporös“ durch Sarnat beschrieben).

Krampfanfälle (klinisch manifeste Anfälle): Die Punktezahl steigt mit zunehmender Häufigkeit der Anfälle.

Haltung: Die Beurteilung der Haltung ist ebenfalls durch Sarnat & Sarnat beschrieben worden. Aber im Thompson Score erhält ein Säugling einen Wert von 1 der intermittierende Radfahrbewegungen der Gliedmaßen zusammen mit Fäusteln zeigt.

Moro-, Greif- und Saugreflex (primitive Reflexe): Diese Reflexe sind beim leicht betroffenen Säugling normal, schlecht oder nur teilweise vorhanden bei moderater HIE und abwesend bei schwerer HIE.

Atmungsmuster: Bei milder ausgeprägter HIE atmet der Säugling normal oder hyperventiliert. Stärker betroffene Säuglinge zeigen Apnoen und können Atemunterstützung benötigen.

Fontanelle: Beim stärker betroffenen Säugling kann eine vollständig gespannte Fontanelle tastbar sein.

Tabelle 2: Thompson Score. Übersicht über die Beurteilungskriterien für den Thompson Score, einem numerischen Bewertungssystem neurologischer Auffälligkeiten im Verlauf der ersten 10 Lebenstag zur Einschätzung der Prognose von Neugeborenen mit einer HIE (Thompson et al. 1997).

Score	0	1	2	3
Tonus	normal	hyperton	hypoton	schlaff
Bewusstsein	normal	berührungsempfindlich, starrende Augen	lethargisch	komatös
Krampfanfälle	normal	< 3	≥ 3	
Haltung	normal	Fäusteln (Daumen gebeugt, adduziert und über die Handfläche opponiert), „Fahrradfahren“	starke distale Flexion der Finger, Handgelenke, Zehen	Episoden mit Ophistotonus, extendierten Ellenbogen oder Pronation der Hände
Moro-Reflex	normal	inkomplett	fehlt	
Greifreflex	normal	reduziert	fehlt	
Saugreflex	normal	wenig, evtl. Beißen	fehlt	
Atmungsmuster	normal	Hyperventilation	kurze Apnoen	Apnoe (Beatmung)
Fontanelle	normal	voll, nicht gespannt	gespannt	

Der Thompson Score ist auch an beatmeten Säuglingen anwendbar, er kann jedoch nicht an einem paralysierten Säugling bewertet werden. Zur Beurteilung werden jeweils die am höchsten gemessenen Werte herangezogen. Für die Auswertung ergeben sich mehrere Möglichkeiten. Ein maximaler Thompson Score > 10 hat eine Vorhersage für ein abnormes neurologisches Outcome mit einem positiven prädiktiven Wert von 65% bei einem negativen prädiktiven Wert von 100%. Die Sensitivität liegt bei 100%, die Spezifität dagegen nur bei 61%. Die beste Korrelation zeigen Spitzenwerte von 15 Punkten und mehr. Diese haben einen positiven prädiktiven Wert von 92% und einen negativen prädiktiven Wert von 82% für abnorme Ereignisse, mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 96%. Als dritte Möglichkeit kann anhand der Mittelwerte einschließlich der 95% - Konfidenzintervalle für die einzelnen Tage überprüft werden, ob ein Kind mindestens an einem Tag mit einem Thompson Score bewertet wurde, der an einem bestimmten Lebenstag in der Originalpublikation zu einem abnormen Outcome geführt hat (Abbildung 1). Paart man die Auswertungen eines abnormalen Scores an Tag 7 und nimmt zusätzlich einen maximalen Thompson Score > 15 so hat dies einen positiven prädiktiven Wert von 92%, einen negativen prädiktiven Wert von 100%, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93%. In Anlehnung an Sarnat können Kinder mit einem maximalen Thomson Score von 0 - 10 im Bereich einer milden, zwischen 11 - 14 einer moderaten und zwischen 15 - 22 einer schweren HIE klassifiziert werden (Thompson et al., 1997).

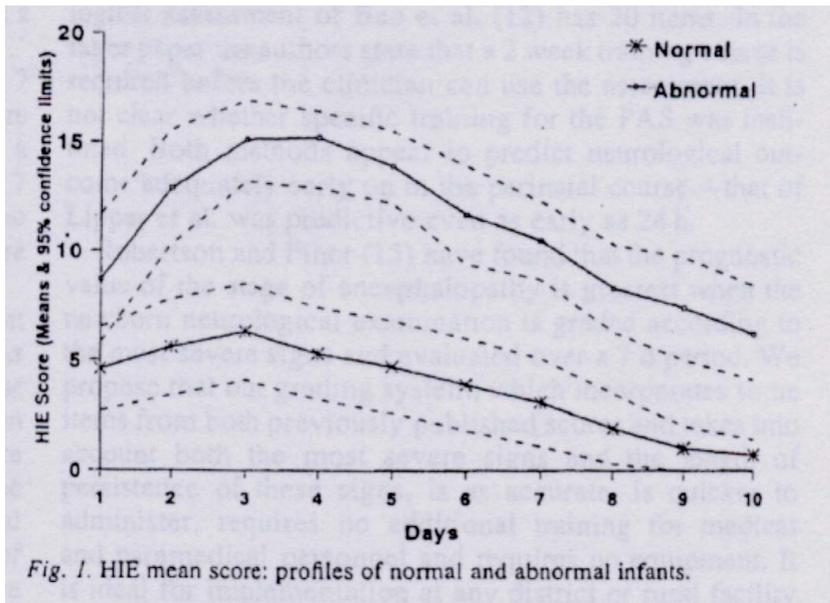


Abbildung 1: Bewertungsgrundlage für abnormen oder normalen Thompson Score (Thompson et al., 1997).

Die Grafik zeigt die Mittelwerte und die 95%- Konfidenzintervalle des Thompson Scores der einzelnen Tage von Kindern mit normalem neurologischem Outcome (unterer Bereich) und Kindern mit abnormem neurologischem Outcome (oberer Bereich). **Legende: HIE = hypoxisch ischämische Enzephalopathie, HIE Score = Thompson Score**

Bislang ist der Thompson Score nur an nichtgekühlten Kindern evaluiert worden. Ein Score von 7 oder mehr dient als Einstiegskriterium für neuroprotektive Interventionen wie die Kühltherapie in verschiedenen Industrieländern schon seit Jahren (Groenendaal et al., 2013).

Allerdings ist zu beachten, dass der Thompson Score sich während der ersten 6 Stunden nach der Geburt verändert. Dieser Effekt wurde an 39 nicht gekühlten Neugeborenen (20 mit der Diagnose perinatale Asphyxie und 19 mit HIE) im Krankenhaus Kinshasa (Kongo) von Juni 2012 bis Juni 2013 beobachtet. Davon waren 65% männlich. Dabei wurde der Score stündlich in den ersten 6 Lebensstunden erhoben und jede 6. Stunde bis zur 24. Lebensstunde. Der Score sank in den ersten 24 Stunden. 70 % der Neugeborenen hatten einen Score ≥ 7 nach der ersten Stunde der Geburt. Wurde ein Score ≥ 7 gemessen, stieg er nach drei Stunden an bei 9 (64,3%) von 14 Kindern und nach 5 Stunden bei 5 (25,6%) Neugeborenen. Wenn man einen Score ≥ 5 betrachtet, war bei 15 von 19 Neugeborenen im Zeitraum 3 und 6 Stunden nach Geburt ebenfalls ein Score ≥ 5 beobachtet worden. Ein Kind mit einem Score < 5 hatte keine Veränderung in den ersten 6 Stunden gezeigt.

Diese Veränderungen des Thompson Scores sollten in Betracht gezogen werden, wenn er als Einstiegs-kriterium für die Kühltherapie verwendet wird (Biselele et al., 2014).

1.5 Andere Prädiktive Faktoren

Elektroenzephalographie (EEG): Die Aufzeichnung eines amplitudenintegrierten EEG´s (aEEG) ist unter anderem geeignet zur Erkennung und Einschätzung der Behandlung zerebraler Krampfanfälle. Darüber hinaus kann ein EEG zur Unterscheidung einer moderaten oder schweren HIE herangezogen werden. Der EEG-Verlauf in den ersten Lebenstagen wird zur prognostischen Einschätzung herangezogen. So weist ein Rückgang schwerer EEG-Auffälligkeiten innerhalb der ersten 24 Stunden auf eine eher günstige Prognose hin. Ein Rückgang schwerer aEEG-Auffälligkeiten bis spätestens zur 36. Lebensstunde unter Kühltherapie hat dabei einen hohen prädiktiven Wert für ein Überleben ohne wesentliche neurologische Auffälligkeiten im ersten Lebensjahr. Als ebenso prognostisch günstig zeigen sich das Wiedereinsetzen von Nacht- Wach- Zyklen, sowie die Normalisierung der EEG-Aktivitäten innerhalb der ersten 24 Stunden (Gluckman et al., 2005; Hallberg et al., 2010; Pressler et al., 2001; Thoresen et al., 2010).

Schädelsonographie: Die sonographische Untersuchung des Schädels inklusive Doppleruntersuchung nach Asphyxie ist ein sinnvolles Instrument zur Erhebung eines Ausgangsbefundes in den ersten Lebensstunden als Basis der Verlaufsuntersuchungen. Sie dient vor allem zur Beurteilung erhöhter Echogenität, zur Einschätzung der Blutflussgeschwindigkeit (vermehrt oder reduziert) und um ein Hirnödem diagnostizieren zu können. Dennoch spielt die Schädelsonographie zur Einschätzung der Prognose und für die Therapieempfehlungen keine relevante Rolle, und ist durch ihre technische Limitation subkortikaler Läsionen einer MRT-Untersuchung unterlegen (Elstad et al., 2011; Martin et al., 1983; Shankaran et al., 1993; Siegel et al., 1984). *MRT:* Die Einführung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Beurteilung der Hirnschädigung bei Neugeborenen-Enzephalopathie und der daraus resultierenden perinatalen Komplikationen, führte zum deutlichen Anstieg des Wissens über Lokalisation und Schweregrad der Hirnschädigung nach diesen Ereignissen bei den überlebenden Neugeborenen.

Die MRT kann relativ zuverlässig die neurologische Entwicklung dieser Säuglinge vorhersagen und fungiert als ein früher Biomarker. Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen den MRT-Mustern von Hirnveränderungen und der neurologischen Entwicklung untersucht. Aus den MRT-Daten der NICHD Studie wurde eine Klassifikation von MRT-Befunden zur Prognoseabschätzung nach HIE definiert. Jüngste Ergebnisse zeigen, dass bei Neugeborenen mit Enzephalopathie jede Zunahme der Schwere der Hirnschädigung im MRT mit einer höheren Rate für Tod einhergeht. (Miller et al., 2005; Okerefor et al., 2008; Shankaran & Barnes et al., 2012).

1.6 Entwicklungsverlauf und Outcome bei Kindern nach Asphyxie

Vor Einführung der neuroprotektiven Therapie mit Hypothermie, waren die Ergebnisse vieler Kohortenstudien von reifgeborenen Kindern mit Geburtsdepression oder Enzephalopathie ähnlich. Kinder mit Asphyxie bedingter moderater Enzephalopathie waren in 6% - 21% und in 42% - 100% bei schwerer Enzephalopathie schwerbehindert (de Vries & Jongmans, 2010; Gonzalez & Miller, 2006; Marlow et al., 2005; Shankaran et al., 1991; Shankaran, 2014a; Shankaran, 2014b). Epilepsie ist die häufigste zusätzliche Beeinträchtigung (abgesehen von Lernschwierigkeiten) und führt nach HIE bei bis zu 50% der Kinder zu einer spastischen tetraplegischen Zerebralparese (Badawi et al., 2005; Rennie et al., 2007). Unter den nichtbehinderten Kindern, die in der Lage waren sich psychometrischen Tests zu unterziehen, waren die exekutiven Funktionen niedrig, es zeigte sich eine Verzögerung der schulischen Fertigkeiten (Lesen, Rechnen, Rechtschreibung), sowie niedrige Ergebnisse in Sprache, Gedächtnis und in der sensomotorischen Wahrnehmung (Marlow et al., 2005; Odd et al., 2011; Shankaran et al., 1991; Shankaran, 2014b). Die Wahrscheinlichkeit der Zunahme der Symptome war assoziiert mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, einschließlich Angst, Depression, Gedächtnisstörungen, Zeitwahrnehmungs- und Denkproblemen sowie eines erhöhten Risikos für Autismus bei Kindern mit Enzephalopathie oder Geburtsdepression (Badawi et al., 2006; Lindstrom et al., 2006; Odd et al., 2011; Shankaran, 2014b; van Handel et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch heute in aktuellen Studien aus Entwicklungsländern wie zum Beispiel dem Kongo in dem noch immer keine Hypothermietherapie wie sie in Industrieländern schon Standard ist, zur Verfügung steht.

Die Kinder mit perinataler Asphyxie haben in 88% hohe Inzidenzen für eine HIE und eine Mortalität von 28% (Biselele et al., 2013). Bei der Mehrzahl der Neonaten mit einer milden Enzephalopathie nach Sarnat verläuft die weitere Entwicklung jedoch unauffällig und die Entwicklungsschritte werden zeitgerecht durchlaufen (Robertson & Finer, 1985; Robertson et al., 1989; Sarnat & Sarnat, 1976; Thornberg et al., 1995). Bleibende Spätfolgen zeigen sich bei ca. 20 - 35% der Kinder mit moderater Enzephalopathie nach Sarnat (Robertson et al., 1989). Die Mortalität bei Kindern mit einer schweren Enzephalopathie steigt bis auf 75% und die überlebenden Kinder zeigen fast immer eine ausgeprägte Morbidität (Robertson & Finer, 1985; Robertson et al., 1989; Shankaran et al., 1991).

Shankaran et al. beschreiben in ihrer Studie von 2005 zur Evaluation der Hypothermietherapie, dass in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Todesfälle oder mittelschwere bis schwere Behinderungen (44% vs. 62%) auftreten. Der Effekt betrifft sowohl neonatale Todesfälle (24% vs. 37%) als auch Zerebralpareesen (19% vs. 30%) (Shankaran et al., 2005).

In der 2009 publizierte Studie der TOBY Study Group wurden Kinder im Alter von 18 Monaten die zum Geburtszeitpunkt für eine intensivmedizinische Behandlung mit und ohne Hypothermietherapie im TOBY-Trial randomisiert wurden, nachuntersucht. Von 325 Säuglingen, wurden 163 mit Kühlung und 162 ohne Kühlung behandelt. In der gekühlten Gruppe starben 42 Säuglinge und 32 überlebten mit schweren neurologischen Behinderung, während in der Gruppe ohne Kühlung 44 Kinder starben und 42 eine schwere Behinderung hatten (relatives Risiko für beide Ergebnis 0.86, 95% KI, 0.68 bis 1.07, $p = 0.17$). Kinder in der gekühlten Gruppe hatte eine erhöhte Überlebensrate ohne neurologische Auffälligkeit (relatives Risiko 1.57, 95% KI, 1.16 - 2.12, $p = 0.003$). Unter den Überlebenden, führte die Kühlung zu einem reduziertem Risiko für eine Zerebralparese (relatives Risiko 0.67, 95% KI, 0.47 - 0.96, $p = 0.03$) und verbesserte Ergebnissen im Mental Developmental-Index (MDI) und dem Psychomotorische Entwicklungs-Index (PDI) der Bayley Scales of Infant Entwicklung II ($P = 0.03$ für beide) und des Gross Motor Function Classification System ($P = 0.01$). Die Induktion von moderater Hypothermie für 72 Stunden bei Neugeborenen mit perinataler Asphyxie hat die kombinierte Rate von Tod oder schwerer Behinderung nicht wesentlich verringert.

Allerdings zeigt sich bei der Nachuntersuchung von 18 Monate alten Kleinkindern ein verbessertes neurologisches Outcome bei den Überlebenden (Azzopardi et al., 2009).

In der aktuellen, 2014 publizierten Nachuntersuchung der TOBY-Patienten wurden Kinder im Alter von 6-7 Jahren nachuntersucht. 145 Kinder mit Hypothermiebehandlung und 132 Kinder ohne Hypothermiebehandlung (Kontrollgruppe) wurden systematisch nachuntersucht und verglichen. Dabei überlebten mit einem IQ- Wert von 85 oder mehr (relatives Risiko 1.31, $p = 0.04$) 75 Kinder (52%) aus der Hypothermiegruppe und 52 (39%) aus der Kontrollgruppe. Der Anteil der verstorbenen Kinder betrug 29% in der Hypothermie- Gruppe bzw. 30% der Kontrollgruppe. In der Hypothermiegruppe gab es deutlich mehr Kinder mit neurologisch unauffälligem Befund 45% vs. 28%, (relatives Risiko 1.60; 95% Konfidenzintervall 1.15 bis 2.22). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos einer Zerebralparese (21% vs. 36%, $P = 0.03$) unter den überlebenden Kindern der Hypothermie- Gruppe verglichen mit denen der Kontrollgruppe und eine signifikante Reduktion des Risikos für die Gefahr von mittelschwerer (IQ 55-69; minimale grobmotorische Fähigkeiten oder benötigt Unterstützung beim Gehen, dies entspricht dem Level 2 oder 3 der Gross Motor Function Classification Scale; moderate Visusminderung); oder schwerer (IQ < 55, benötigt Unterstützung beim Sitzen oder ist in der Mobilität schwer eingeschränkt, dies entspricht dem Level 4 oder 5 der Gross Motor Function Classification Scale; kein brauchbares Sehvermögen) Behinderung (22% vs. 37%, $p = 0.03$). Zudem hatten diese Kinder auch deutlich bessere Ergebnisse in der Gross Motor Function Classification Scale und der Manual Ability Classification System Scale.

In 10 von 11 psychometrischen Tests gab es unauffällige Ergebnisse im Gruppenvergleich. Allerdings führten etwa 30% der Kinder diese Tests nicht bis zum Ende durch. Unter den Kindern, die die psychometrischen Tests abschlossen, gab es in 10 Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In den Ergebnissen der Intelligenzdiagnostik und deren Untertests gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch in der „Testbatterie für Arbeitsgedächtnis für Kinder“ (Score on Working Memory Test Battery for Children) und deren Untertests zeigten sich keine Unterschiede.

Lediglich die Skala „Aufmerksamkeit und Exekutive Funktionen“ aus dem „Bewertungssystem zur Entwicklungsneuropsychologischen Entwicklung“ (Score on Developmental Neuropsychological Assessment) unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0.03$) zugunsten der Hypothermiegruppe. So zeigten die Kinder der Hypothermiegruppe eine bessere Aufmerksamkeit.

Ebenso keine Unterschiede gab es im Auftreten von visuellen Auffälligkeiten und Hörproblemen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab es in den Einschätzungen durch die Eltern des „Gesundheitszustandes“ der Kinder, „Stärken und Schwächen“ und ADHS- Fragebögen. Der Anteil von Kindern, die spezielle Fördermaßnahmen benötigten war in der Hypothermie- Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (8.2% gegen 26.9%, das relative Risiko 0.30; 95% KI, 0.12 - 0.79; $p = 0.01$). Fazit: Die moderate Hypothermie nach perinataler Asphyxie führte zu verbesserten neurokognitiven Ergebnissen im Kleinkind- bis Schulalter (Azzopardi et al., 2014). Shankaran et al. 2012 publiziert ähnliche Ergebnisse, setzte aber die Grenze des kognitiven Outcomes an der Grenze zur Intelligenzminderung bei $IQ \geq 70$ und < 70 (Shankaran et al., 2012b).

Die Daten von Nachuntersuchungen zeigen, dass der Nutzen der Hypothermietherapie, der im Alter von 18 Monaten untersuchten Kinder festgestellt wurde, sich auch in der Nachuntersuchung von 6 - 7 jährigen Kindern ohne eine Erhöhung der Anzahl an Behinderung unter den Überlebenden widerspiegelte. Auch in weiteren Untersuchungen zum Outcome von 18 Monate und 6 - 7 Jahre alten Kindern, unter anderem von Shankaran et al. unter Berücksichtigung der **NICHD**-Daten (The National Institute of Child Health and Human Development) korrelierten die Ergebnisse im Alter von 18 Monaten gut mit denen im Alter von 6 - 7 Jahren, die mit einer Hypothermietherapie behandelt wurden (Azzopardi et al., 2014; Edwards et al., 2010; Shankaran et al., 2005; Shankaran et al., 2008; Shankaran et al., 2012b; Shankaran, 2014a; Shankaran, 2014b).

1.7 Psychomotorische Entwicklung und diagnostische Mittel

Als Entwicklung werden die Veränderungen bezeichnet die innerhalb eines Zeitraumes zu struktureller und funktioneller Differenzierung führen. Dabei sind die morphologischen, neurobiologischen und neurologischen Strukturen weitgehend genetisch determiniert. Die kindliche Entwicklung unterliegt den Anforderungen der Umwelt sowie dem Umgebungsfeld des heranwachsenden Kindes. Im adaptiv-

systemischen Entwicklungsmodell ist die Variabilität essentiell für Entwicklungsverläufe, wohingegen Invariabilität der Entwicklung als Ausdruck einer pathologischen Entwicklung gilt (Gortner et al., 2012; Michaelis & a Niemann, 1995; Michaelis & a Niemann, 2010; Sitzmann & Bartmann, 2007). Die pädiatrische Einschätzung der Entwicklungsverläufe orientiert sich an der motorischen, der kognitiven und der Sprachentwicklung. Dabei versteht man unter Motorik die Fähigkeit den gesamten Körper gemäß seinen Bedürfnissen koordiniert bewegen zu können. Der motorische Entwicklungsstand eines Kindes kann zum Beispiel mit dem Gross Motor Funktion Classification System (GMFCS) beurteilt werden (Krageloh-Mann et al., 1995; Mall et al., 2000; Palisano et al., 1997; Russell, 2006). Entwicklungstests wie zum Beispiel die Bayley Scales helfen bei der strukturierten Einschätzung, ob ein Kleinkind grundlegende Fertigkeiten in definierten Zeitfenstern hat (z. B. zunächst visuelles, dann orales, dann taktiles Erkunden der Umwelt). Solche Entwicklungstests zeigen, ob ein Kind die Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung zeitgerecht erreicht. Die Entwicklungstests beinhalten Aufgaben die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen zu bestimmten Alterszeitpunkten Fertigkeiten und Fähigkeiten des Kindes zu beobachten sein sollten (Bayley & Reuner, 2008; Esser & Petermann, 2010). In den ersten Lebensmonaten sind die größten Veränderungen zu verzeichnen. So dominieren bei dreimonatigen Kindern z.B. sensomotorische Fähigkeiten (Untersuchung mit Bayley- II oder III). Ab einem Alter von ca. 12 Monaten setzt sich das Kind verstärkt mit kausalen Bezügen und Imitation von Gesehenem und Gehörtem auseinander. Die Erweiterung des Wortschatzes steht bei Kindern ab dem 24. Lebensmonat im Vordergrund (Esser & Petermann, 2010; Sirch, 1994). Allgemeine und spezielle intellektuelle Fähigkeiten können bei Kindern über dem 3. Lebensjahr mit Intelligenztests wie zum Beispiel dem Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Test (WPPSI III) speziell für das Vorschulalter erfasst werden. Auch hier können verschiedene Fertigkeiten wie z.B. Verarbeitungsgeschwindigkeit, sprachliche Fertigkeiten und kognitive Fähigkeiten erfasst und unterschieden werden (Emmert, 2008; Wechsler & Ricken, 2007). Zusätzlich können Entwicklungs-, und neurologische Untersuchungen helfen unter anderem die Fein- und Grobmotorischen Fähigkeiten, Körperkoordination altersentsprechend einzuschätzen (Esser & Petermann, 2010; Sirch, 1994).

1.8 Fragestellung

1. Das Ziel unserer Studie war es, den Vorhersagewert des Thompson Scores bei Kindern mit Asphyxie und Kühltherapie bei moderater bis schwerer HIE zu überprüfen.
2. Speziell wurde untersucht, ob der Thompson-Score mit dem neurologischen und intellektuellen Outcome in der Population der gekühlten Kinder korreliert.
3. Die Originalpopulation bei der Bewertung des Thompson-Scores umfasste 35 nachuntersuchte Kinder. Daher wollten wir mit unserer Untersuchung generell den Vorhersagewert des Thompson-Scores bei Patienten mit perinataler Azidose oder Asphyxie an einer größeren Population überprüfen.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsgruppen und Einschlusskriterien

2.1.1 Patienten mit Hypothermiebehandlung

In die Untersuchung aufgenommen wurden Kinder im Alter von 3;0 - 7;2 Jahre, die zwischen dem 01.04.2007 und dem 31.07.2011 mit einem Gestationsalter $\geq 35 + 0$ SSW geboren waren und die in der Perinatalperiode in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm mit einer Kühltherapie behandelt worden sind und eines oder mehrere der folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnosen:
 - perinatale Asphyxie
 - hypoxisch ischämische Enzephalopathie

oder

- Nabelschnur- pH oder einer Blutprobe $\text{pH} \leq 7,00$ oder einem Basendefizit ≥ 16 mmol/l innerhalb der ersten Lebensstunde
- $\text{pH} 7,01 - 7,15$ oder BE -10 bis -15,9 plus zus. Kriterien:
 1. akutes perinatales Ereignis (z.B.: variable Dezelerationen, NS- Prolaps, NS Ruptur, Uterusruptur...), und
 2. ein 10 Minuten APGAR ≤ 5 oder assistierte Beatmung für >10 Minuten

und

- Thompson Score zu mindestens einem Zeitpunkt nach Geburt
- Hypothermiebehandlung

Ausgeschlossen wurden Kinder mit:

- Syndromalen Erkrankungen (z.B. Trisomie 21)

Alle teilnehmenden Familien wurden vor dem Studienbeginn vollständig über die Untersuchung aufgeklärt sowie auch über die Möglichkeit, die Untersuchung jederzeit abbrechen zu können. Des Weiteren wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten eingeholt. Als Aufwandsentschädigung erhielten die teilnehmenden Familien eine Vergütung von 20 Euro in Form eines Gutscheines und sie hatten die Möglichkeit, die anfallenden Fahrtkosten zurückerstattet zu bekommen. Die Kosten wurden vom Förderkreis

für intensivpflichtige Kinder Ulm e. V. übernommen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und genehmigt (Antrag Nr.300/13).

2.1.2 Nicht gekühlte Gruppe („Azidosegruppe“)

Um die Daten vergleichen zu können, wurden für eine geeignete Kontrollgruppe Kinder ebenfalls im Alter von 3;0 – 7;2 Jahre die im selben Zeitraum geboren waren mit den Diagnosen „perinatale Azidose“ oder „Asphyxie“ ohne eine durchgeführte Hypothermiebehandlung eingeschlossen. Voraussetzung war ebenfalls der Thompson Score zu mindestens einem Zeitpunkt nach Geburt.

2.1.3 Patientenkollektiv

Nach Abschluss des Screenings der zwischen dem 01.04.2007 und dem 31.07.2011 geborenen Kindern (453) kamen 77 Kinder für die Studie infrage (Abbildung 2). 70 Familien der überlebenden Kinder wurden angeschrieben und zeitnah angerufen. 36 Kinder wurden einer Hypothermietherapie zugeführt (23 Jungen, 13 Mädchen), davon waren 7 Kinder im Alter zwischen 4 und 14 Tagen (4 Jungen, 3 Mädchen) verstorben. 41 Kinder mit Azidose wurden keiner Hypothermietherapie zugeführt (28 Jungs, 13 Mädchen). In der letzten Gruppe waren keine Kinder verstorben. Für unsere Untersuchung konnten damit insgesamt von 64 (83,1%) Kindern (Gekühlte 33, nichtgekühlt 31) untersucht bzw. erfasst (einschließlich verstorbene Kinder) werden. Die Gruppen sind nahezu gleich (nicht gekühlt 48,4% zu gekühlt 51,6%) verteilt. Innerhalb der Gruppen zeigte sich eine Geschlechterverteilung zugunsten der Jungen. In der gekühlten Gruppe wurden 20 Jungen und 13 Mädchen für die Auswertung erfasst und in der Gruppe der nicht gekühlten Kinder wurden 21 Jungen und 10 Mädchen untersucht. So dass auch innerhalb der beiden Gruppen eine Verteilung im Verhältnis von ungefähr 2:1 bestand. Es zeigte sich ein erfreulich hoher Rücklauf von insgesamt 81,4% (Rücklauf innerhalb der Gruppe der gekühlten Kinder 89,7%, sowie 75,6% bei den nichtgekühlten Kindern). In der Gruppe der gekühlten Kinder konnten 3 Kinder (8,3%) (Drop out) nicht nachuntersucht werden, davon waren 2 ins Ausland verzogen und auch die Adressen über das Einwohnermeldeamt nicht verfügbar. 10 Kinder (24,4%) aus der Gruppe der nichtgekühlten könnten wir nicht untersuchen, da sie entweder nicht zu erreichen waren, bzw. die Eltern die Teilnahme ablehnten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Darstellung über die Zusammensetzung der Stichprobe bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: Ges = gesamt, m = männlich, w = weiblich, Rücklauf in %: untersucht*100/ angeschriebenen, Untersucht in %: untersucht*100/ eingeschlossenen, Erfasst in %: erfasst*100/ eingeschlossenen, Drop out in %: Drop out*100/ eingeschlossenen**

Gruppen	Alle Kinder			Gekühlt			nichtgekühlt		
	Ges	m	w	Ges	m	w	Ges	m	w
Eingeschlossen [n]	77	51	26	36	23	13	41	28	13
Verstorben [n]	7	4	3	7	4	3	0	0	0
Angeschrieben [n]	70	47	23	29	19	10	41	28	13
Rücklauf [%]	81,4			89,7			75,6		
Untersucht [n]	57	37	20	26	16	10	31	21	10
Untersucht [%]	74,0			72,2			75,6		
Erfasst [n]	64	41	23	33	20	13	31	21	10
Erfasst [%]	83,1			91,7			75,6		
Drop out [n]	13	10	3	3	3	0	10	7	3
Drop out in [%]	16,9			8,3			24,4		
Verteilung [%]	100	64,0	36,0	51,6			48,4		

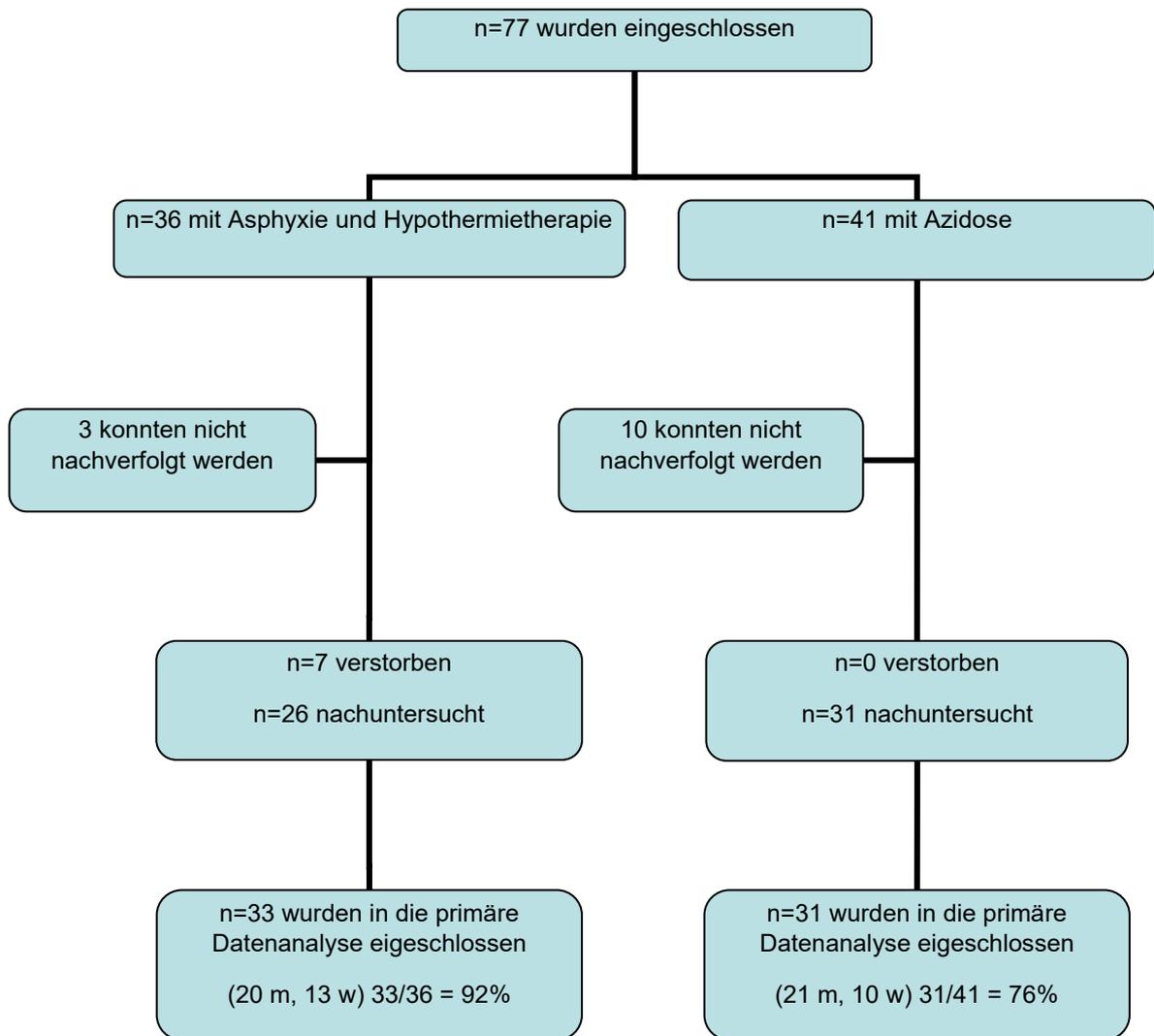


Abbildung 2: Darstellung des Patientenkollektives bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Die Kinder wurden ab dem 3. Geburtstag bis einschließlich 7 Jahre und 2 Monate nachuntersucht. Bei den Nachuntersuchungen wurden eine entwicklungsneurologische Untersuchung, die Gross Motor Function Classification System (GMFCS) sowie ein Intelligenztest durchgeführt.

Als Intelligenztest wurde der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Test (WPPSI III) angewandt.

2.2 Datenerhebung und Untersuchung

2.2.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden von zwei approbierten Ärzten der pädiatrischen und kinder- und jugendpsychiatrischen Klinik gemeinsam durchgeführt. Die klinischen Daten wie Geburtsanamnese, Daten der Mutter und Geburt, Erstversorgung im Kreißsaal, Versorgung und Behandlung auf Station wurden aus den Patientenakten entnommen.

Zur Erfassung der allgemeinen Anamnese, der Entwicklungsanamnese, Förderungen, Entwicklungsverlauf, Impfungen und demographischen Daten (siehe Anfang) wurden die Eltern ausführlich befragt. Um Daten bezüglich Längenwachstum, Gewicht und Kopfumfang beurteilen zu können, wurden die Einträge aus dem Untersuchungsheft in Perzentilentabellen übernommen. Zudem wurden Angaben der Eltern wie Bildungsstand, Beruf, Geburtsjahr, usw. erfasst. Von besonderem Interesse war, ob das Kind bei Entlassung über eine Magensonde oder ein Gastrostoma ernährt wurde und über welchen Zeitraum, um evtl. Hinweise auf Schluckstörungen zu erhalten.

Die Untersuchung der schwerbehinderten Kinder erfolgte bei 3 von 5 Kindern im häuslichen Umfeld; ein Kind kam zu unserer Untersuchung ins Krankenhaus. Ein Kind war nach Norddeutschland verzogen und wurde im SPZ vor Ort untersucht.

Bei den Schwerbehinderten Kindern wurde eine ausführliche neurologische Untersuchung durchgeführt. Der IQ konnte bei diesen Kindern nicht mit einem standardisierten Test gemessen werden und wurde daher zusammen mit der Krankenakte und dem behandelnden Arzt des betreuenden Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) anhand der Kriterien der ICD 10 eingeschätzt. Ebenso wurde die GMFCS gemeinsam mit den Eltern und dem behandelnden Arzt erhoben.

2.2.2 Psychometrische Beurteilung

Der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Test (WPPSI III) ist ein Intelligenztest für Kinder im Vorschulalter und wurde 2009 in Deutschland an 710 Kindern normiert. Die Ergebnisse aus diesem Test liefern ein allgemeines Maß der Intelligenz (primäres Zielkriterium) und werden als altersstandardisierte Punktezahlen mit einem Mittelwert der Normstichprobe von 100 und einer Standardabweichung von 15 ausgedrückt (Petermann et al., 2011). Er dient zur Erfassung allgemeiner und spezifischer intellektueller Fähigkeiten von Kindern

zwischen 3;0 und 7;2 Jahren. Damit wurde die Altersspanne gegenüber der bisherigen Version (HAWIVA III) nach oben erweitert. Die Intelligenzdiagnostik bildet den Schwerpunkt einer psychologischen Leistungsdiagnostik. Sie ermöglicht die Darstellung über ein normbasiertes und ressourcenorientiertes Leistungsprofil die Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Kindes. Mit der WPPSI III kann ein Gesamt- IQ ermittelt werden. Dieser dient als Maß für den kognitiven Entwicklungsstand eines Kindes im Vorschulalter. Zusätzlich können vier weitere übergeordnete Skalen erhoben werden:

- Verbal- und Handlungsteil
- Verarbeitungsgeschwindigkeit
- Allgemeine Sprachskala

Die Testbatterie in der Altersgruppe 4;0 - 7;2 Jahre besteht aus 14 Untertests, die sich in drei Gruppen aufteilen lassen: Kerntests (Mosaik- Test, Allgemeines Wissen, Matrizen- Test, Wortschatz- Test, Bildkonzepte, Symbol- Suche, Begriffe Erkennen, Symbole kodieren), optionale (Allgemeines Verständnis, Bilder ergänzen, Gemeinsamkeiten finden, Figuren legen) und zusätzliche Untertests (Passiver Wortschatz, Aktiver Wortschatz).

Die Testbatterie in der Altersgruppe 3;0 - 3;11 besteht aus vier Kerntests (Passiver Wortschatz, Mosaik- Test, Allgemeines Wissen, Figuren legen) und einem optionalen Untertest (Aktiver Wortschatz). In dieser Altersgruppe können drei übergeordnete Skalen erhoben werden:

- Verbal- und Handlungsteil
- Allgemeine Sprachskala

Der Verbalteil besteht aus Untertests, die das sprachliche Schlussfolgern und Verständnis, die sprachliche Begriffsbildung, das erworbene Wissen sowie die Fähigkeit zur Lenkung der Aufmerksamkeit auf verbale Stimuli erfassen.

Die Untertests des Handlungsteils erfassen das fluide Denken, die räumliche Verarbeitung, die Aufmerksamkeit auf Details und die visuell- motorische Integration. Die Geschwindigkeit der mentalen und graphomotorischen Verarbeitung wird auf der Basis der Untertests der Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen. Die Ergebnisse der Allgemeinen Sprachskala dienen als Indikator für den Sprachentwicklungsstand eines Kindes im Bereich der expressiven und rezeptiven Sprachkompetenz.

Die Reliabilität der Untertests variiert zwischen $r = 0.77$ und $r = 0.88$ und auf Indexebene zwischen $r = 0.87$ und $r = 0.92$. Für den Gesamttest ist ein Werte von $r = 0.95$ erhoben worden. Zum Nachweis der Validität liegen Interkorrelationsstudien, faktorenanalytische Studien, Korrelationsstudien mit anderen Messinstrumenten wie dem HAWIK IV sowie klinische Validierungsstudien vor (Emmert, 2008; Hornke et al., 2011; Petermann et al., 2011; Wechsler & Ricken, 2007).

2.2.3 Die neurologische Untersuchung

Um das Wachstum der Kinder einschätzen zu können, wurden Untersuchungsalter, Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang, sowie zusätzlich der Blutdruck erhoben.

Es erfolgten standardisierte neurologische Untersuchungen, um eine Zerebralparese oder andere (geringe) neurologische Funktionsstörungen zu erkennen. Unter anderem wurden die neuromotorischen Funktionen auch unter Verwendung des Gross Motor Function Classification Systems bewertet. Bewertungen mit einem höheren Wert auf der Scala von 1 bis 5 signalisierten eine größere Beeinträchtigung. Weiterhin wurde die Funktion der Gehinnerven geprüft:

- N. Opticus (II) Beurteilung des Visus mit standardisierten Sehprobentafeln, Fingerperimetrische Gesichtsfeldbestimmung, Farben benennen, Beurteilung der Pupille (Anisokorie, Miosis, Mydriasis), Pupillenreaktion bei Lichteinfall
- N. Oculomotorius (III), N. Trochlearis (IV), N. Abducens (VI) Blickfolgebewegung, Augenachse (Strabismus, Prüfung auf Nystagmus, sakkarierende Blickfolge, Augenmuskelparesen), Beurteilung der Lidspalte (Ptosis, Graefe Zeichen)
- N. Trigemini (V) Kieferschluss und Sensibilität im Seitenvergleich,
- N. Facialis (VII) Mund spitzen, Zähne zeigen, Backen aufblasen, Augen zukneifen, Stirn runzeln
- N. Vestibulocochlearis (VIII) Fingerreiben, Flüstern
- N. Glossopharyngeus (IX) Würgereflex
- N. Vagus (X) Beurteilung des Gaumensegels
- N. Accessorius (XI) Drehen des Kopfes, Heben der Schultern gegen Widerstand
- N. Hypoglossus (XII) Zunge herausstrecken

Ebenfalls standardisiert erfolgte die Beurteilung der Reflexe der oberen und unteren Extremität (BSR, RSR, PSR, ASR), Pyramidenbahnzeichen (Babinski, unerschöpfliche Klonie, Spastiken...), Extrapyramidale Symptome (Rigor, Choreatische Bewegungen, Tics...), Paresen, Spastiken, Einschätzung der Kraft und Tonus, Diadochokinese, Assistierende Reaktionen. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung der Feinmotorik unter anderem der Finger- Nase-, Finger- Finger-, Finger- Oppositions-, Knie- Hacken- Versuch durchgeführt. Tests wie Einbeinstand, Mono- und bipedales Hüpfen, Hampelmann, Hacken-, Zehen- und Seiltänzerengang, Gangbild, Blindgang, Ball fangen und Malen halfen bei der Beurteilung der altersentsprechenden Grobmotorik und Körperkoordination. Zudem fanden der Rombergtest in Kombination mit Armvorhalteversuch zur Untersuchung des Gleichgewichtssinnes und der Unterberger- Tretversuch zur Überprüfung der vestibulospinalen Reflexbahn Anwendung. Darüber hinaus wurden die Sprache, die Sprechkoordination und das Sprachverhalten zur Erfassung von Auffälligkeiten z.B. Dyslalien, Lispeln eingeschätzt.

2.2.4 Gross Motor Function Classification System (GMFCS)

Das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ist ein standardisiertes, gut validiertes und reliables System zur Klassifizierung der motorischen Beeinträchtigung von Patienten mit Zerebralparese. Es berücksichtigt vor allem selbstinitiierende Bewegungen unter besonderer Beachtung der Sitzfähigkeit, des Transfers und der Mobilität. Es basiert auf einer 5- Punkte Ordinalskala. Dabei ist vor allem darauf geachtet worden, dass die Unterschiede zwischen den definierten Stufen für das tägliche Leben bedeutsam sind. Die Unterschiede berücksichtigen die funktionellen Einschränkungen, den Gebrauch von Gehhilfen (wie z.B. Rollator, Unterarmgehstützen oder Gehstöcken) oder den Gebrauch von mobilen Hilfsmitteln (Rollstuhl). Die Qualität der funktionellen Fähigkeiten wird dabei nur bedingt berücksichtigt.

Es ist die überarbeitete Version des Gross Motor Function Measure (GMFM) und berücksichtigt zusätzlich die motorischen Meilensteine der kindlichen Entwicklung. Ostensjo schreibt diesem System in seiner Studie einen hohen prognostischen Wert bei der motorischen Entwicklung zu, welcher Auswirkungen auf die Therapieentscheidungen und das Outcome der Patienten hat.

Die erweiterte Version der GMFCS von 2007 berücksichtigt zusätzlich Jugendliche von 12 bis 18 Jahren und basiert auf dem Konzept der Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Functioning, Disability and Health / ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die GMFCS ist altersabhängig wie folgt definiert.

Vor dem 2. Geburtstag

Level I: Die Kinder bewegen sich in und aus dem Sitz auf dem Boden. Sie sitzen frei ohne Abstützen auf dem Boden, beide Hände sind dabei frei zum Spielen. Die Kinder krabbeln, ziehen sich zum Stand hoch und laufen einige Schritte mit Festhalten an Möbeln entlang. Die Kinder laufen verspätet zwischen dem 18. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr frei ohne eine zusätzliche Gehhilfe.

Level II: Die Kinder sitzen frei auf dem Boden. Um das Gleichgewicht zu halten ist evtl. ein Abstützen mit den eigenen Händen notwendig. Die Kinder robben oder krabbeln. Die Kinder können sich in den Stand ziehen und einige Schritte mit Festhalten an Möbeln entlanglaufen.

Level III: Die Kinder benötigen beim Sitzen auf dem Boden eine Unterstützung der Lendenwirbelsäule. Die Kinder rollen oder robben vorwärts.

Level IV: Die Kinder haben Kopfkontrolle, aber beim Sitzen auf dem Boden ist Unterstützung am Rumpf erforderlich. Die Kinder können sich von Bauchlage auf den Rücken drehen, gelegentlich auch umgekehrt von Rückenlage in die Bauchlage.

Level V: Die willkürliche Kontrolle von Bewegungen ist stark eingeschränkt. Weder im Sitzen noch in der Bauchlage können Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrecht gehalten werden. Die Kinder benötigen zum Drehen oder Rollen Hilfestellung.

Zwischen dem 2. und 4. Geburtstag:

Level I: Die Kinder sitzen frei auf dem Boden, beide Hände können zum Hantieren mit Gegenständen benutzt werden. Bewegungsübergänge in und aus dem Sitz vom Boden zum Stand sind ohne fremde Hilfe möglich. Die bevorzugte Fortbewegung ist das freie Gehen ohne Gehhilfen.

Level II: Die Kinder sitzen frei auf dem Boden, evtl. bestehen Gleichgewichtsprobleme, wenn beide Hände benutzt werden, um mit Gegenständen zu hantieren.

Bewegungsübergänge in und aus dem Sitz sind ohne Hilfe eines Erwachsenen möglich. Die Kinder gelangen von stabiler Unterlage in den Stand. Reziprokes Krabbeln auf Händen und Knien ist möglich. Die bevorzugte Fortbewegung ist das Entlanggehen an Möbeln oder das Gehen mit Hilfsmitteln.

Level III: Die Kinder sitzen auf dem Boden häufig nur im „W-Sitz“ frei (Sitz zwischen flektierten und nach innen rotierten Hüften und Knien). Die Sitzposition kann eventuell nur mit Hilfestellung eines Erwachsenen eingenommen werden. Die bevorzugte Fortbewegung ist das Robben oder Krabbeln (oftmals nicht reziprok). Die Kinder können sich möglicherweise aus stabiler Unterlage zum Stand hochziehen und seitlich eine kurze Strecke gehen. Die Kinder können mit einer Gehhilfe (Rollator) im Haus gehen und benötigen Hilfestellung beim Drehen und Richtungswechsel.

Level IV: Die Kinder sitzen auf dem Boden, wenn sie in die Sitzposition gebracht werden, hierbei werden beide Hände zum Abstützen benötigt, um Gleichgewicht und Aufrichtung zu halten. Häufig werden speziell angepasste Hilfsmittel zum Sitzen und Stehen benötigt. Eine selbständige Fortbewegung über kurze Strecken (innerhalb eines Raumes) wird durch Rollen, Robben oder nicht reziprokes Krabbeln erreicht.

Level V: Die körperliche Behinderung begrenzt die willkürliche Kontrolle von Bewegungen und die Fähigkeit, Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrecht zu halten. Jegliche motorische Funktion ist beeinträchtigt. Funktionelle Einschränkungen im Sitzen und im Stehen, die auch mit angepassten Hilfsmitteln und unterstützender Technik nicht vollständig kompensiert werden können. Kinder in dem Level V können sich nicht selbständig fortbewegen und werden transportiert. In Einzelfällen wird Eigenmobilität mit einem speziell angepasstem E-Rollstuhl erreicht.

Zwischen dem 4. und 6. Geburtstag:

Level I: Die Kinder können sich auf einen Stuhl selbständig hinsetzen, sitzen bleiben und wieder aufstehen ohne Zuhilfenahme der Hände. Sie können selbständig vom Boden und aus einem Stuhl aufstehen ohne Zuhilfenahme von Gegenständen zur Unterstützung. Die Kinder können innerhalb / außerhalb der Wohnung frei gehen und frei Treppensteigen. Beginnende Fähigkeit zu rennen und zu hüpfen.

Level II: Die Kinder können auf einem Stuhl sitzen, die Hände sind dabei frei, um mit Gegenständen zu hantieren. Die Kinder können vom Boden oder aus einem Stuhl selbständig aufstehen, benötigen hierfür aber oft eine stabile Unterlage zum Ziehen und Drücken mit den Armen. Die Kinder können frei gehen (ohne Gehhilfe) innerhalb der Wohnung und für kurze Strecken auf ebenen Grund außerhalb der Wohnung. Treppensteigen ist mit Festhalten am Geländer möglich, Rennen und Springen sind nicht möglich.

Level III: Die Kinder sitzen auf einem normalen Stuhl, eventuell ist Unterstützung im Becken- oder Rumpfbereich notwendig zur Optimierung der Handfunktion. Zum Aufstehen / Hinsetzen von einem Stuhl wird oft eine stabile Oberfläche benötigt, um sich mit den Armen zu ziehen oder zu drücken. Die Kinder können mit einer Gehhilfe auf ebenen Untergrund selbständig gehen, Treppensteigen mit Unterstützung eines Erwachsenen. Über längere Entfernungen oder auf unebenem Untergrund werden die Kinder transportiert.

Level IV: Die Kinder sitzen auf einem Stuhl, benötigen aber eine angepasste Sitzvorrichtung zur Stabilisierung des Rumpfes und zur Optimierung der Handfunktion. Aufstehen und Hinsetzen von einem Stuhl ist mit Hilfe eines Erwachsenen oder einer stabilen Unterlage, um sich mit dem Armen zu drücken oder zu ziehen, möglich. Die Kinder gehen allenfalls kurze Strecken am Rollator unter Aufsicht, haben Schwierigkeiten beim Richtungswechsel oder beim Halten des Gleichgewichts auf unebenen Untergrund. Außerhalb des Hauses werden die Kinder transportiert, eventuell selbständige Fortbewegung durch E- Rollstuhl.

Level V: Die körperliche Behinderung begrenzt die willkürliche Kontrolle von Bewegungen und die Fähigkeit Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrecht zu halten. Jegliche motorische Funktion ist beeinträchtigt. Funktionelle Einschränkungen im Sitzen und im Stehen, die auch mit angepassten Hilfsmitteln und unterstützender Technik nicht vollständig kompensiert werden können. Kinder, in der Stufe V, haben keine selbständige Fortbewegung und werden transportiert. In Einzelfällen wird Eigenmobilität mit einem speziell angepassten E-Rollstuhl erreicht.

Zwischen dem 6. und 12. Geburtstag:

Level I: Die Kinder können zu Hause, in der Schule, außerhalb und in der Umgebung frei gehen.

Die Kinder können ohne zusätzliche körperliche Hilfe Bordsteine herauf- und hinabsteigen, sowie Treppensteigen ohne Festhalten am Geländer. Rennen und Hüpfen sind möglich, aber Geschwindigkeit, Gleichgewicht und Koordination sind eingeschränkt. Die Kinder können an körperlichen Aktivitäten und am Sport teilnehmen.

Level II: Die Kinder gehen frei in den meisten Situationen, haben aber Schwierigkeiten bei langen Distanzen und auf unebenem Untergrund, bei Gefälle, bei Menschenmengen, beengten Wegen oder wenn sie einen Gegenstand tragen. Die Kinder können Treppen mit Festhalten am Geländer herauf und hinabsteigen oder mit körperlicher Hilfe, wenn kein Geländer vorhanden ist. Außerhalb und in der Umgebung können sie mit körperlicher Unterstützung oder mit einer Gehhilfe gehen oder sie benutzen für längere Wege einen Rollstuhl. Rennen und Hüpfen sind bestenfalls eingeschränkt möglich. Die Einschränkungen in der Durchführung von körpermotorischen Aufgaben können Adaptionen nötig machen, die es ermöglichen an körperlichen Aktivitäten und am Sport teilzunehmen.

Level III: Die Kinder können drinnen meistens mit einer Gehhilfe gehen. Wenn die Kinder hingesezt werden, benötigen sie einen Sitzgurt für Beckenaufrichtung und Balance. Bei Übergängen vom Sitzen zum Stand und vom Boden zum Stand wird körperliche Hilfe von einer Person oder eine unterstützende Oberfläche benötigt. Bei längeren Entfernungen benutzen die Kinder eine Form der rollenden Mobilität. Kinder können möglicherweise Treppen mit Festhalten am Geländer unter Aufsicht oder mit körperlicher Unterstützung hinauf- und hinabgehen. Die Einschränkungen des Gehens können Adaptionen notwendig werden lassen, die es erst ermöglichen an körperlichen Aktivitäten und Sport teilzunehmen, einschließlich eines Aktiv- Rollstuhls oder eines E-Rollstuhls.

Level IV: Die Kinder benutzen Fortbewegungsmethoden, die in den meisten Fällen körperliche Unterstützung oder elektrische Mobilität beinhalten. Die Kinder benötigen angepasste Sitzvorrichtungen für Rumpf- und Beckenkontrolle. Für die meisten Transfers wird körperliche Unterstützung benötigt. Zuhause bewegen sich die Kinder am Boden fort (rollen, kriechen oder krabbeln), gehen kurze Strecken mit körperlicher Unterstützung oder benutzen elektrische Mobilität. Wenn die Kinder in den Stand gebracht werden, können sie zu Hause oder in der Schule einen Rollator benutzen. In der Schule, draußen und in der Umgebung werden die Kinder in einem Aktiv- Rollstuhl geschoben oder sie benutzen einen E- Rollstuhl.

Durch Einschränkungen in der Fortbewegung werden Anpassungen benötigt, die es erst ermöglichen an körperlichen Aktivitäten oder am Sport teilzunehmen, einschließlich körperlicher Unterstützung und / oder elektrischer Mobilität.

Level V: Die Kinder werden in allen Situationen in einem Rollstuhl transportiert. Die Kinder sind in ihrer Möglichkeit Kopf und Rumpf entgegen der Schwerkraft aufrecht zu halten, sowie bei Arm- und Beinbewegungen eingeschränkt. Unterstützende Technologien werden benutzt, um Kopfaufrichtung, Sitz, Stand und / oder Mobilität zu verbessern, aber die bestehenden Einschränkungen können nicht durch die zusätzlich angewendeten Hilfsmittel kompensiert werden. Transfers benötigen die körperliche Unterstützung eines Erwachsenen. Zu Hause können die Kinder kurze Entfernungen auf dem Boden zurücklegen oder werden von einem Erwachsenen getragen. Die Kinder können sich u.U. selbständig mit einem E- Rollstuhl mit umfangreicher Adaptation der Sitzposition und der Steuerung fortbewegen. Die Einschränkungen in der Mobilität machen Anpassungen nötig, um an körperlichen Aktivitäten und am Sport teilzunehmen, einschließlich körperlicher Unterstützung und das Benutzen elektrischer Mobilität.

Zwischen dem 12. und 18. Geburtstag:

Level I: Die Jugendlichen gehen zu Hause, in der Schule, draußen und in der Umgebung frei. Die Jugendlichen sind in der Lage, Bordsteine ohne körperliche Hilfe hinauf und hinunter zu steigen, sowie Treppen ohne Benutzung des Geländers zu bewältigen. Rennen und Hüpfen sind möglich, aber Schnelligkeit, Gleichgewicht und Koordination sind eingeschränkt. Die Jugendlichen können an körperlichen Aktivitäten und am Sport teilnehmen, abhängig von Umweltbedingungen und Möglichkeiten.

Level II: Die Jugendlichen gehen in den meisten Situationen frei. Umgebungsfaktoren (wie unebenes Gelände, Gefälle, lange Wegstrecken, Zeitdruck, Wetter, Akzeptanz von Gleichaltrigen) und persönliche Vorlieben beeinflussen die Entscheidung, welche Art von Mobilität gewählt wird. In der Schule oder bei der Arbeit können die Jugendlichen zur Sicherheit an einer Gehhilfe gehen. Draußen und in der Umgebung können die Jugendlichen für lange Strecken den Rollstuhl benutzen. Die Jugendlichen können Treppen hoch- und herunter gehen mit Festhalten am Geländer oder mit körperlicher Unterstützung, wenn kein Geländer vorhanden ist.

Die Einschränkungen in der Durchführung körpermotorischer Aufgaben können Anpassungen nötig machen, die es ermöglichen, an körperlichen Aktivitäten oder Sport teilzunehmen.

Level III: Die Jugendlichen können mit einer Gehhilfe laufen. Verglichen mit Jugendlichen anderer Level zeigen Jugendliche der Level III mehr Variabilität in den verwendeten Fortbewegungsmethoden, abhängig von den körperlichen Möglichkeiten, den Umgebungs- und den persönlichen Faktoren. Wenn sie hingesetzt werden, benötigen die Jugendlichen unter Umständen einen Sitzgurt für Beckenaufrichtung und Gleichgewicht. Beim Transfer vom Sitz zum Stand und vom Boden zum Stand wird körperliche Hilfe einer Person oder einer unterstützenden Oberfläche benötigt. In der Schule benutzen die Jugendlichen einen Aktiv-Rollstuhl oder einen E-Rollstuhl. Draußen und in der Umgebung werden die Jugendlichen in einem Rollstuhl geschoben oder sie benutzen einen E-Rollstuhl. Die Jugendlichen können eine Treppe mit Festhalten am Geländer unter Aufsicht oder mit körperlicher Unterstützung hinauf und heruntergehen. Einschränkungen des Gehens können Anpassungen notwendig machen, die eine Teilnahme an körperlichen Aktivität oder am Sport ermöglichen, einschließlich eigenständiger Benutzung eines Aktiv-Rollstuhls oder eines E-Rollstuhls.

Level IV: Die Jugendlichen benutzen in den meisten Situationen einen Aktiv-Rollstuhl. Sie benötigen Sitzadaptionen für Becken und Rumpfkontrolle. Körperliche Unterstützung von einer oder 2 Personen wird für Transfers benötigt. Die Jugendlichen können Gewicht übernehmen, um bei Transfers zum Stand mitzuhelfen. Innerhalb des Hauses können die Jugendlichen unter Umständen mit körperlicher Hilfe eine kurze Strecke laufen, einen Rollstuhl benutzen oder eine Gehhilfe, die den Rumpf mit unterstützt, wenn sie in den Stand gebracht werden. Jugendliche können selbständig einen E-Rollstuhl benutzen. Wenn ein E-Rollstuhl nicht sinnvoll oder vorhanden ist, werden die Jugendlichen in einem Aktiv-Rollstuhl transportiert. Die Einschränkungen in der Mobilität machen Anpassungen nötig, um an körperlichen Aktivitäten oder Sport teilzunehmen, einschließlich körperlicher Unterstützung und / oder elektrischer Mobilität.

Level V: Jugendliche werden in einem Rollstuhl in allen Situationen transportiert. Die Jugendlichen sind in ihren Fähigkeiten, Kopf- und Rumpfkontrolle entgegen der Schwerkraft aufrecht zu halten, sowie Arm- und Beinbewegungen zu kontrollieren, eingeschränkt.

Hilfsmittel werden benutzt, um Kopf- und Rumpfkontrolle, das Sitzen, Stehen und die Mobilität zu verbessern, aber die Einschränkungen werden nicht vollständig durch das Verwenden von Hilfsmitteln kompensiert. Körperliche Unterstützung von einer oder zwei Personen oder ein mechanischer Lift wird bei Transfers benötigt. Die Jugendlichen können unter Umständen selbständige Mobilität durch einen E-Rollstuhl mit umfangreichen Adaptationen von Sitz und Steuerung erlangen. Einschränkungen in der Mobilität machen Anpassungen nötig, um an körperlichen Aktivitäten und Sport teilzunehmen, einschließlich körperlicher Unterstützung und elektrischer Mobilität

(Russell, 2006; Mall et al., 2000; Ostensjo et al., 2003; Palisano et al., 1997; Palisano et al., 2000; Palisano et al., 2008).

2.3 Klassifizierung

Hauptzielkriterien waren der Anteil der Überlebenden mit einem IQ- Wert von 85 oder höher (1 Standardabweichung unterhalb des standardisierten Mittelwertes des IQ- Scores für die Normstichprobe) und die Anzahl der Überlebenden ohne neurologische Auffälligkeiten.

Die kognitive Beurteilung (IQ) erfolgte unabhängig von der neurologischen Beurteilung. Folgende Grenzen für auffälliges/unauffälliges Outcome wurden jeweils definiert:

- Ein unauffälliges kognitives Outcome war definiert (alle Kriterien erfüllt)
 - Gesamt- IQ \geq 85
- Ein unauffälliges neurologisches Outcome war definiert (alle Kriterien erfüllt)
 - Altersgerechte neurologische Untersuchung
 - Keine Zerebralparese
 - Unauffälliges Hören
 - Unauffälliges Sehen
 - GMFCS keine Level
- Ein Outcome mit einer milden kognitiven Einschränkung/ Behinderung war definiert (mind. 1 Kriterium erfüllt):
 - Gesamt- IQ 70 – 84
- Ein Outcome mit einer milden neurologischen Einschränkung/ Behinderung war definiert (mind. 1 Kriterium erfüllt):

- GMFCS Level 1 (ist in der Lage allein zu Laufen, kann aber Gangstörungen haben)
- Einschränkungen an einem oder beiden Augen mit normalem oder fast normalem Visus
- Fein- und/ oder Grobmotorikstörung
- Sprache: Dyslalie, Dysgrammatismus, eingeschränkter Wortschatz
- Ein Outcome mit einer mittleren kognitiven Einschränkung/ Behinderung war definiert (mindestens 1 Kriterium erfüllt):
 - Gesamt- IQ 55 – 69
- Ein Outcome mit einer mittleren neurologischen Einschränkung/ Behinderung war definiert (mindestens 1 Kriterium erfüllt):
 - GMFCS Level 2 oder 3 (minimale Behinderung in der Grobmotorik oder benötigen Hilfe beim Gehen)
 - Deutlich reduziertes Sehvermögen
- Ein Outcome mit einer schweren kognitiven Einschränkung/ Behinderung war definiert (mindestens 1 Kriterium erfüllt):
 - Gesamt- IQ < 55
- Ein Outcome mit einer schweren neurologischen Einschränkung/ Behinderung war definiert (mindestens 1 Kriterium erfüllt):
 - GMFCS Level 4 oder 5 (benötigt Unterstützung beim Sitzen oder ist stark in der Mobilität eingeschränkt)
 - Kein nützliches Sehen bzw. Blindheit
 - Sprache: einzelne Laute

2.4 Testbewertung und fehlende Daten

Die Kinder zwischen 3;0 - 3;11 Jahren wurden ebenfalls mit dem WPPSI III untersucht. In dieser Altersgruppe beschränkte sich die Einschätzung des IQs auf drei Skalen (Verbal-, Handlungsteil und Allgemeine Sprachskala). Aus diesem Grund wurde bei diesen Kindern die Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht erhoben. Bei allen Kindern dieser Altersgruppe die an den Tests teilnahmen, konnten alle Kerntests und der optionale Untertest durchgeführt werden.

Bei den Kindern in der Altersgruppe 4;0 - 7;2 Jahre wurde eine komplette Testdurchführung mit allen Untertests, den optionalen sowie den zusätzlichen Untertests angestrebt.

Bei einem Kind aus der Gruppe der Gekühlten Kinder konnten die optionalen und zusätzlichen Untertests nicht vollständig durchgeführt werden. Die Kerntests befanden sich im Bereich der Normalen Intelligenz. Da die zusätzlichen Untertests nicht durchgeführt werden konnten, fehlt die Bewertung der Allgemeinen Sprachskala, die sich aus diesem Test zusammensetzt.

Bei einem Kind aus der Gruppe der nicht gekühlten Kinder wurden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und des IQ- Tests (der gleiche Test, den wir verwendeten) im Alter von 5;10 Jahren aus den SPZ- Unterlagen übernommen. Bei diesem Kind konnten lediglich die Kerntests des Verbal- und Handlungsteils durchgeführt werden. Diese Ergebnisse befanden sich im unterdurchschnittlichen Bereich. Ebenso war von diesem Kind ein sprachfreier IQ- Test verfügbar, dessen Gesamt- IQ ebenfalls im Mittelfeld einer unterdurchschnittlichen Intelligenz (4) lag. So wurde der Gesamt- IQ nach ICD- 10 im Bereich einer unterdurchschnittlichen Intelligenz (4) festgelegt. Ein Zahlenwert für den Gesamt- IQ wurde für die statistische Auswertung im Mittelfeld festgelegt.

Fünf Kinder konnten aufgrund körperlicher und kognitiver Einschränkungen (4 gekühlte, 1 nichtgekühltes) zur Messung der Intelligenz keinem standardisierten Test durchführen. Für diese Kinder wurde zusammen mit der Krankenakte und dem behandelnden Arzt des betreuenden Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) anhand den Kriterien der ICD 10, Multiaxiale Klassifikation, Achse drei (1 x leichte Intelligenzminderung, 3 x schwere Intelligenzminderung, 1 x im Grenzbereich zwischen schwerer und schwerster Intelligenzminderung) das Intelligenzniveau eingeschätzt und ein Zahlenwert für den Gesamt- IQ im Mittelfeld des jeweiligen Intelligenzniveaus festgelegt. Für das Kind mit einer Intelligenz im Grenzbereich zwischen schwerer und schwerster Intelligenzminderung wurde ein Gesamt- IQ von 19 festgelegt. Dabei entspricht die Intelligenz im Bereich einer leichten Intelligenzminderung einem IQ von 50 – 69, einer schweren Intelligenzminderung einem IQ von 20 – 34 und einer schwersten Intelligenzminderung einem IQ < 20.

2.5 Statistische Auswertung

Unsere Daten wurden mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.3. ausgewertet. Die Ergebnisse der neurologischen und kognitiven Nachuntersuchung wurden mit dem Thompson Score verglichen, der während des initialen Behandlungsaufenthaltes erhoben wurde. Der Thompson Score wurde für drei Zeitpunkte (Baseline, Maximum, Letzter erhobener Wert) festgelegt.

Der Thompson Score zum Messzeitpunkt Baseline ist der erste erhobene Wert und der Thompson Score Maximum ist der höchste erhobene Wert innerhalb der ersten 10 Tage. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse betreffend der Kinder durchgeführt, die einer Hypothermiebehandlung zugeführt wurden und der Kinder, die in der perinatalen Periode verstorben waren.

Wir berechneten den Median, die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Daten um den Geburtszeitpunkt sowie des Gesamt- IQs mit seinen Untertests.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription der Gruppen

Allgemeine Daten

Studiendaten standen für 64 Kinder (57 Überlebende und 7 Verstorbene) zur Verfügung. Alle Kinder waren in Deutschland geboren, aufgewachsen und gingen zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein halbes Jahr in den Kindergarten. Elterliches Bildungsniveau und sozioökonomischer Status waren in beiden Studiengruppen ähnlich. Klinische Merkmale wie Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Fördermaßnahmen (Ergo-, Physiotherapie oder Logopädie) waren ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich. Im Vergleich mit der Azidosegruppe wiesen die Kinder der Hypothermiegruppe, wie zu erwarten eine geringere Aufnahmetemperatur, einen geringeren Nabelschnur- bzw. Blutproben-pH, sowie ein höheres Basendefizit auf. Zudem gab es in dieser Gruppe mehr Kinder mit Apgar-Werten ≤ 5 in der 10. Lebensminute. Todesfälle kamen ausschließlich in der Hypothermiegruppe vor. Das Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war etwas geringer und die Kinder kamen häufiger in auswärtigen Geburtskliniken zur Welt. Die Teilnehmer der Azidosegruppe hatten keine oder eine milde HIE, mit Ausnahme eines Kindes (schwere HIE) (Tabellen 4 und 5). Bei diesem Kind mit der schweren HIE wurde aufgrund des postnatalen Alters von > 6 Stunden keine Kühltherapie eingeleitet.

Tabelle 4: Klinische Daten des Patientenkollektives bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Legende: N = Fallzahl, g = Gramm, NapH = Nabelschnur-pH, Max = Maximum, Min = Minimum, HIE = Hypoxisch Ischämische Enzephalopathie, SD = Standardabweichung

Charakteristika	Outcome 3 - 7 Jahre verfügbar			Outcome 3 - 7 Jahre nicht verfügbar
	Hypothermiegruppe (N = 33)	Azidosegruppe (N = 31)	Alle Kinder (N = 64)	Alle Kinder (N = 13)
Geschlecht Männlich - N (%)	20 (61)	21 (68)	41 (64)	10 (77)
Gestationsalter				
Mittelwert \pm SD - Wochen + Tage	39 + 3 \pm 1 + 5	39 + 1 \pm 1 + 5	39 + 0 \pm 1 + 5	38 + 6 \pm 1 + 3
Missing data - N	0	0	0	0
Geburtsgewicht				
Mittelwert \pm SD	3112 \pm 536	3340 \pm 585	3230 \pm 573	3468 \pm 510
Missing data - N	0	0	0	0
Apgar Score \leq 5 at 10 min - N / total N (%)	18/ 30 (60)	2/ 29 (7)	20/ 59 (34)	1/ 13 (8)
Aufnahmetemperatur				
Mittelwert \pm SD - °C	35,0 \pm 1,8	36,4 \pm 0,8	35,7 \pm 1,5	36,1 \pm 1,2
Missing data - N	0	0	0	0
NapH oder pH- Blutprobe in Stunde 1				
Mittelwert \pm SD	6,89 \pm 0,2	6,98 \pm 0,1	6,93 \pm 0,2	6,67 \pm 2,1
Missing data - N	0	1	1	0
Basenüberschuss in Stunde 1				
Mittelwert \pm SD	-20,5 \pm 4,2	-11,9 \pm 3,7	-15,8 \pm 5,8	-14,6 \pm 5,0
Missing data - N	13	7	20	4
Thompson Score				
Tag 1				
Max	16	12	16	12
Min	1	0	0	0
Missing data - N	2	2	4	0
Letzte erhobene Tag (1 - 10)				
Max	21	14	21	14
Min	0	0	0	0
Inborn - N / total N (%)	10/ 33 (30)	21/ 31 (68)	31/ 64 (48)	7/ 13 (54)
Sarnat- Score/ HIE - N / total N (%)				
Keine	0	12/ 31 (39)	12/ 64 (19)	1/ 13 (8)
Mild	0	18/ 31 (58)	18/ 64 (28)	9/ 13 (69)
Moderat	18/ 33 (55)	0/ 31 (0)	18/ 64 (28)	1/ 13 (8)
Schwer	15/ 33 (45)	1/ 31 (3)	16/ 64 (25)	2/ 13 (15)

Tabelle 5: Demografische Daten der Kinder mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011)..

Legende: N = Fallzahl, Max = Maximum, Min = Minimum

Charakteristika	Outcome 3 - 7 Jahre verfügbar		
	Hypothermiegruppe (N = 33)	Azidosegruppe (N = 31)	Alle Kinder (N = 64)
Untersuchungsalter Monate Mittelwert \pm SD	52,9 \pm 12,1	63,3 \pm 14,4	58,5 \pm 14,3
Jahre; Monate Mittelwert \pm SD	4;4 \pm 1;0	5;3 \pm 1;2	4;10 \pm 1;2
Bildungsniveau Mutter N (%)			
Kein Abschluss	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hauptschule	6 (18)	7 (23)	13 (20)
Realschule	12 (36)	12 (39)	24 (37)
Fach-/ Abitur	7 (21)	10 (32)	17 (27)
Keine Angaben	8 (24)	2 (6)	10 (16)
Bildungsniveau Vater N (%)			
Kein Abschluss	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hauptschule	10 (30)	14 (45)	24 (38)
Realschule	6 (18)	3 (10)	9 (14)
Fach-/ Abitur	9 (27)	11 (35)	20 (31)
Keine Angaben	8 (24)	3 (10)	11 (17)
Sozioökonomische Status Mutter N (%)			
Keine Ausbildung	1 (3)	4 (13)	5 (8)
Ausbildung	20 (61)	16 (52)	36 (56)
Studium	4 (12)	9 (29)	13 (20)
Keine Angaben	8 (24)	2 (6)	10 (16)
Sozioökonomische Status Vater N (%)			
Keine Ausbildung	1 (3)	2 (6)	3 (5)
Ausbildung	16 (48)	14 (45)	30 (47)
Studium	8 (24)	12 (39)	20 (31)
Keine Angaben	8 (24)	3 (10)	11 (17)
Fördermaßnahmen* - N / total N (%)	13/ 26 (50)	15/ 31 (48)	28/ 57 (49)
Fördermaßnahmen* \geq 2 - N /total N (%)	7/ 26 (27)	5/ 31 (16)	12/ 57 (21)

*Fördermaßnahmen (Ergo-, Physiotherapie oder Logopädie)

Kognitives Outcome

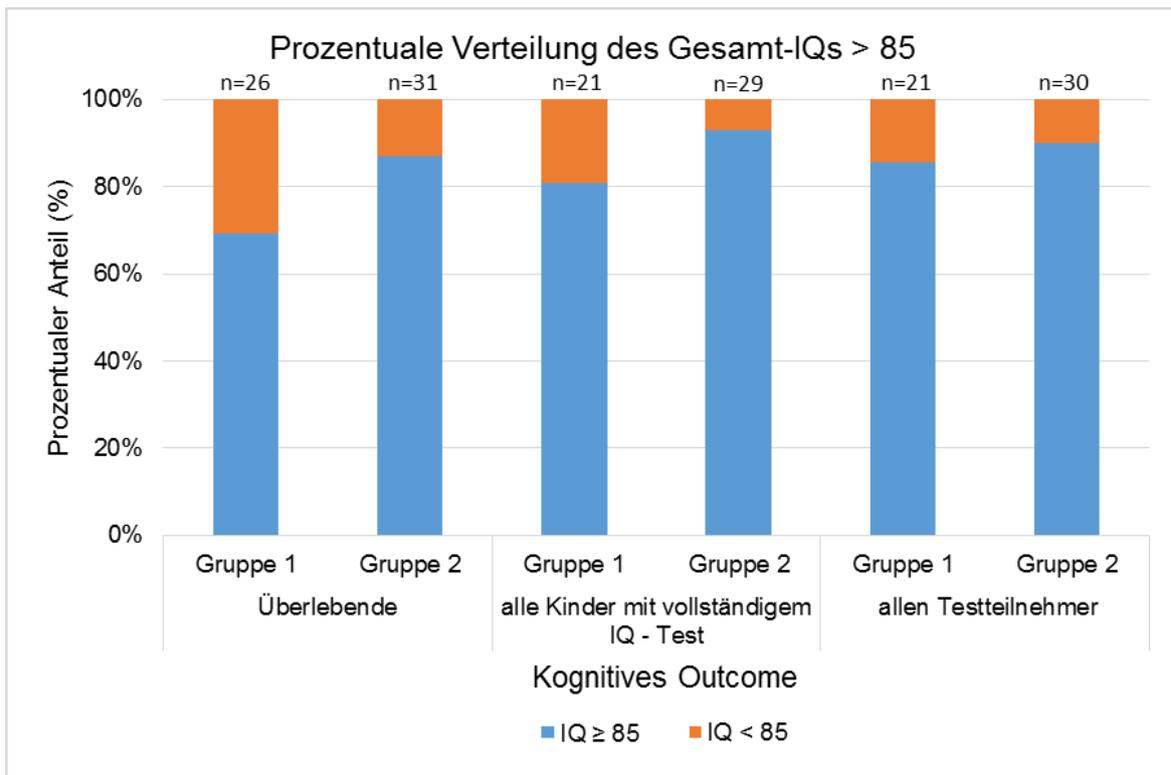


Abbildung 3: Darstellung des Gesamt- IQs in den Gruppen.

Prozentualer Anteil bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 bzw. < 85 in den Gruppen 1 und 2 unter Berücksichtigung verschiedener Betrachtungsweisen (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, IQ = Intelligenzquotient**

Unter den Überlebenden war der Anteil der Kinder mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 (69% vs. 87%) in der Gruppe der gekühlten Kinder niedriger als in der Azidosegruppe. Vergleicht man jedoch nur unter allen Kindern die in der Lage waren am IQ- Test teilzunehmen, so ist der prozentuale Anteil der Kinder mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 in der Hypothermiegruppe mit vollständigem Test (81% vs. 93%) etwas höher. Der prozentuale Anteil gleicht sich fast an (86% vs. 90%), wenn man nur unter allen Testteilnehmern vergleicht, ohne Berücksichtigung eines vollständigen oder unvollständigen IQ- Tests (Abbildung 3).

Von den 57 Überlebenden konnte bei 52 Kindern im Alter von 3-7 Jahren der WPPSI III Test durchgeführt werden. Bei 2 Kindern (1 Kind Hypothermiegruppe, 1 Kind Azidosegruppe) konnte der IQ- Test nicht komplett durchgeführt werden. Für das Kind aus der Hypothermiegruppe konnte der Gesamt- IQ ≥ 85 und für das

Kind aus der Azidosegruppe ein IQ < 85 klassifiziert werden. Für weitere 5 Kinder (4 Hypothermie-, 1 Azidosegruppe) die aufgrund schwerer körperlicher und kognitiver Behinderung nicht in der Lage waren, einen standardisierten Test durchzuführen, konnte das IQ- Level (≥ 85 oder < 85) anhand der Kriterien der ICD 10 eingeschätzt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anteil bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 bzw. < 85 unter Berücksichtigung Zielkriterium Gesamt- IQ mit verschiedenen Betrachtungsweisen (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).und Einzelheiten der Kinder im Alter von 3 - 7 Jahren: **Legende: IQ = Intelligenzquotient, N = Fallzahl**

	Hypothermie- gruppe N=33	Azidose- gruppe N=31
Überlebende N / total N (%)	26/ 33 (78)	31/ 31 (100)
Gestorben - N / total N (%)	7/ 33 (21)	0/ 30 (0)
Bezogen auf alle Kinder (Gestorbene und Überlebende) N / total N (%)		
Überlebende, getestet mit IQ- Test und Hilfstest mit Gesamt- IQ ≥ 85	18/ 33 (55)	27/ 31 (87)
Überlebende, getestet mit IQ- Test ohne Hilfstest mit Gesamt- IQ ≥ 85	18/ 33 (55)	27/ 31 (87)
Kind verstorben oder IQ < 70	12/ 33 (36)	1/ 31 (3)
Bezogen auf überlebende Kinder (nur Überlebende) N / total N (%)		
Überlebende, getestet mit einschließlich Hilfstest	26/ 26 (100)	31/ 31 (100)
Überlebende, getestet mit IQ- Test	21/ 26 (81)	30/ 31 (97)
Anteil Überlebende, mit IQ ≥ 85 getestet mit einschließlich Hilfstest	18/ 26 (69)	27/ 31 (87)
Anteil Überlebende, mit IQ < 70 getestet mit einschließlich Hilfstest	5/ 26 (19)	1/ 31 (3)
Anteil Überlebende, mit IQ ≥ 85 getestet mit IQ- Test	18/ 21 (86)	27/ 30 (90)
Kind hatte nicht kooperiert - Test unvollständig (IQ ≥ 85)	1	0
Kind hatte nicht kooperiert - Test unvollständig (IQ < 85)	0	1
Kind war physiologisch nicht in der Lage - IQ geschätzt ohne Test (IQ < 85)	4	1
Kind verstorben oder IQ < 70	12/ 33 (36)	1/ 31 (3)

Letztendlich konnten Daten für die primäre Analyse bei 64 von 77 Kindern (83,1%) erhoben werden. Die Häufigkeit der Rate der Überlebenden mit einem IQ- Wert von 85 oder höher bezogen auf die Grundgesamtheit aller überlebenden Kinder betrug 69% (18 von 26 Kindern) in der Hypothermiegruppe im Vergleich zu 87% (27 von 31 Kindern) in der Azidosegruppe. Die Rate an Überlebenden mit einem IQ- Wert von 85 oder höher bezogen auf die Grundgesamtheit aller Kinder betrug 55% (18 von 33 Kindern) in der Hypothermiegruppe im Vergleich zu 87% (27 von 31 Kindern) in der Azidosegruppe (Tabelle 6).

Unter denjenigen Kindern, die in der Lage waren an einem standardisierten Test teilzunehmen betrug die Häufigkeit der Rate mit einem IQ- Wert ≥ 85 86% (18 von 21 Kindern) in der Hypothermiegruppe im Vergleich zu 90% (27 von 30 Kindern) in der Azidosegruppe.

Tabelle 7: Ergebnisse der Psychometrischen Tests (WPSSI III) der überlebenden Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: IQ = Intelligenzquotient, VT = Verbalteil, HT = Handlungsteil, VG = Verarbeitungsgeschwindigkeit, AS = Allgemeine Sprachscala, N = Fallzahl, Min = Minimum, Max = Maximum**

	Hypothermiegruppe N = 26	Azidosegruppe N = 31
Intelligenz		
Gesamt- IQ		
Mittelwert \pm SD	98,0 \pm 13,2	102,0 \pm 13,4
Missing data	4	2
VT- IQ- Index		
Mittelwert \pm SD	95,7 \pm 15,1	101,6 \pm 14,3
Missing data	4	0
HT- IQ- Index		
Mittelwert \pm SD	101,5 \pm 12,2	101,0 \pm 12,8
Missing data	4	0
VG- IQ- Index		
Mittelwert \pm SD	98,0 \pm 15,4	94,0 \pm 14,8
Missing data	11	6
AS- IQ- Index		
Mittelwert \pm SD	94,4 \pm 16,3	103,7 \pm 11,1
Missing data	5	2

Der Mittelwert des Gesamt- IQ unter den überlebenden Kindern der Hypothermiegruppe die am IQ- Test teilnahmen ist nur 4 IQ- Punkte (98,0 vs. 102,0) niedriger als in der Azidosegruppe (Tabelle 7). Betrachtet man den Mittelwert des Gesamt- IQ's einschließlich der Kinder, dessen IQ ohne einen Test ermittelt wurde, unterschieden sich beide Gruppen um mehr als 10 IQ Punkte (88,0 vs. 98,7 (Tabelle 8).

Sowohl Mittelwert als auch Median waren in den Untertests des WPPSI III für die Skalen „Verbalteil“ und „Allgemeine Sprachskala“ bei den Kindern in der Hypothermiegruppe niedriger als in der Azidosegruppe. Für die Skala „Handlungsteil“ lagen Mittelwert (101,5 vs. 101,0) und Median (102,5 vs. 100) marginal höher als in der Azidosegruppe. Die Skala „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ zeigte einen höheren Mittelwert (98,0 vs. 94,0) und einen niedrigeren Median (94 vs. 97) in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Azidosegruppe (Tabelle 7).

Tabelle 8: Gesamt- IQ aller überlebenden Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren einschließlich der Kinder, dessen Intelligenzniveau ohne WPPSI III ermittelt wurde (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Legende: IQ = Intelligenzquotient, N = Fallzahl, p = Signifikanzniveau, min = Minimum, max = Maximum

	Hypothermiegruppe N = 26	Azidosegruppe N = 31	P
Intelligenz			
Gesamt- IQ			
Mittelwert \pm SD	88,0 \pm 27,1	98,7 \pm 18,9	0,22
Missing data	0	0	0

Neurologisches Outcome

Deutlich mehr Kinder aus der Azidosegruppe (24/ 31 [77%] vs. 15/ 26 [58%]) überlebten ohne neurologische Auffälligkeiten (Tabelle 9). Unter den überlebenden Kindern in der Hypothermiegruppe hatten mehr Kinder eine Zerebralparese (4/ 26 [15%] vs. 1/ 31 [3%]), Epilepsie (3/ 26 [12%] vs. 2/ 31[6%]), mittelschwerer oder schwerer Behinderung (6/ 26 [23%] vs. 1/ 31 [3%]) und hatten deutlich häufiger Störungen der Fein- und Grobmotorik (10/ 26 [38%] vs. 3/ 31 [10%]) sowie Sprachstörungen (11/ 26 [42%] vs. 9/ 31 [29%]), insbesondere imponierten unter den Sprachstörungen multiple Dyslalien (8/ 26 [31%] vs. 7/ 31 [23%]). Auch hatten sie häufiger Level 3; 4 oder 5 im GMFCS (4/ 26 [15%] vs. 1/ 31 [3%]). Die Raten von visuellen- und Hörstörungen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der Pädiatrische Untersuchung: **Legende: N = Fallzahl**

Variable	Hypothermiegruppe	Azidosegruppe
	N / total N (%)	
Grad der Behinderung		
Keine Einschränkungen/ Behinderung*	15/ 26 (58)	24/ 31 (77)
Leichte Einschränkungen/ Behinderung*	5/ 26 (19)	6/ 31 (19)
Mittlere Einschränkungen/ Behinderung*	2/ 26 (8)	0/ 31 (0)
Schwere Einschränkungen/ Behinderung*	4/ 26 (15)	1/ 31 (3)
Zerebralparese	4/ 26 (15)	1/ 31 (3)
Plexusparese	1/ 26 (4)	0/ 31 (0)
Epilepsie	3/ 26 (12)	2/ 31 (6)
Fein- und Grobmotorikstörungen	10/ 26 (38)	3/ 31 (10)
Sprachstörung alle	11/ 26 (42)	9/ 31 (29)
Sprachstörungen Dyslalie	8/ 26 (31)	7/ 31 (23)
Gross Motor Function Classification Score		
Keine Einschränkungen	19/26 (73)	30/31 (97)
Level 1 - 2	0/26 (0)	0/31 (0)
Level 3 - 5	4/26 (15)	1/31 (3)
Blindheit	0/26 (0)	0/31 (0)
Hörgerät	0/26 (0)	0/31 (0)

* Definition siehe Abschnitt 2.4. Klassifikation

3.2 Kognitives Outcome

3.2.1 Kognitives Outcome in Abhängigkeit vom Thompson Score

Nimmt man den maximalen Thompson Score und seine verschiedenen Evaluationsmöglichkeiten zur Hilfe um von der Höhe des Scores auf das kognitive Outcome eines Kindes mit perinataler Azidose/Asphyxie mit oder ohne Hypothermiebehandlung zu schließen, so wird in der Darstellung in Abbildung 4 deutlich, dass je mehr Beurteilungskriterien zutreffen (d.h. je höher der Score), desto mehr nimmt der Anteil der Kindern mit einem $IQ \geq 85$ ab. Dabei wurde zur Beurteilung des „abnormen“ Thompson Scores auf die Definition von Thompson 1997 zurückgegriffen (siehe Abschnitt 1.4. und Abbildung 1). Als abnormer Thompson Score wird für diese Beurteilung der „maximale“ Thompson Score herangezogen, der mindestens dem minimalen Wert des Konfidenzintervall am jeweiligen Tag aus der Originalpublikation entspricht. Bis auf ein Kind haben alle gekühlten Kinder mit einem maximalen Thompson Score ≤ 10 ein normales kognitives Outcome ($IQ \geq 85$) (Abbildung 4), in der Gruppe der ungekühlten Kinder hatten 3 Kinder einen IQ im Bereich einer Lernbehinderung ($IQ 84 - 70$).

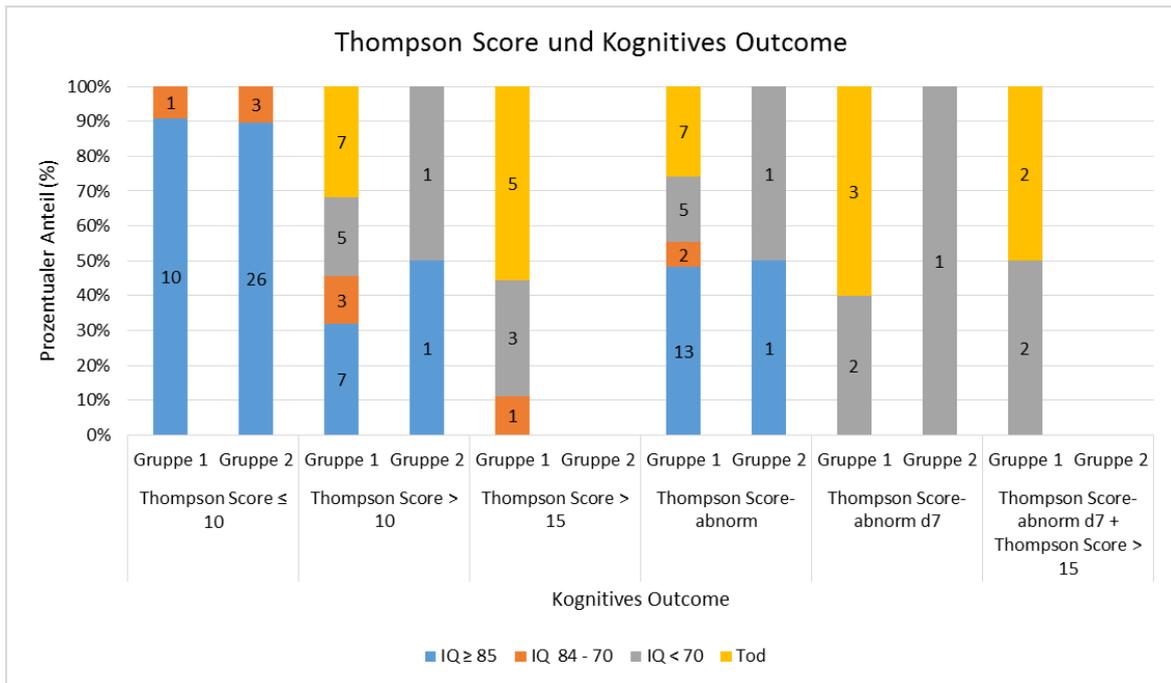


Abbildung 4: Der Thompson Score in Bezug auf das kognitive Outcome

Zusammenhang bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren für das kognitive Outcome in den Gruppen 1 und 2 und den verschiedenen Thompson Score Evaluationen (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Legende: Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, d = Tag

3.2.2 Spearman Rank Korrelation

Anhand der Spearman Rank Korrelation wird der Zusammenhang zwischen dem Thompson Score und dem Gesamt- IQ (als stetige Größe) geprüft. Dabei wurde der Thompson Score am Tag 1 (Baseline Tag 1), der maximale Wert ab Tag 1 (Maximum ab Tag 1) und der letzte erhobene Wert (Last) überprüft. Insgesamt zeigen sich keine Korrelationen zwischen dem Gesamt- IQ der Gruppen und dem Thompson Score an Tag 1. Lediglich der Gesamt- IQ zeigt mit dem Thompson Score Maximum im Gesamtkollektiv eine leichte Tendenz ($r = -0.31$, $p = 0.0163$), welche sich im Subgruppenkollektiv der Hypothermiegruppe noch etwas verstärkt ($r = -0.47$, $p = 0.0144$). Beide Zusammenhänge sind signifikant.

Führt man eine Spearman Rank Korrelation unter Ausschluss der ersten 3 bzw. 4 Tage durch, so zeigen sich durchaus Zusammenhänge zwischen Thompson Score und Gesamt- IQ.

Der Gesamt- IQ korreliert negativ mit dem Thompson Score an Tag 4 (Baseline an Tag 4) ($r = -0.32$, $p = 0.0249$). Im Subgruppenkollektiv der Hypothermiegruppe ist dieser Zusammenhang noch deutlicher ($r = -0.58$, $p = 0.0081$).

Der Gesamt- IQ korreliert mit dem Thompson Score Maximum ab Tag 4 im Gesamtkollektiv ebenfalls tendenziell negativ ($r = -0.32$, $p = 0.0589$), welche in der Hypothermiegruppe ($r = -0.51$, $p=0.0110$) signifikant ist. Der Gesamt- IQ zeigt mit dem Thompson Score Baseline Tag 5 im Gesamtkollektiv wieder nur eine leichte Tendenz ($r = -0.36$, $p = 0.0612$), welche in der Hypothermiegruppe signifikant ist ($r = -0.44$, $p = 0.0436$). Der Gesamt- IQ zeigt mit dem Thompson Score Maximum ab Tag 5 im Gesamtkollektiv ebenfalls eine negative Korrelation ($r = -0.40$, $p = 0.0249$), welche sich in den Subgruppenkollektiven der Hypothermiegruppe ($r = -0.43$, $p = 0.0382$) und Azidosegruppe ($r = -0.49$, $p = 0.2166$) ebenfalls signifikant zeigt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Spearman- Korrelation des Gesamt- IQs mit dem Thompson Score bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: Max = Maximal erhobene Thompson Score, Last= letzter erhobener Wert, p = Signifikanzniveau, N = Fallzahl, r = Spearman Rank Korrelationskoeffizient**

Gruppe		Thompson Score						
		Baseline an Tag			Max ab Tag			Last
		1	4	5	1	4	5	
Alle Kinder	r	-0.27	-0.32	-0.36	-0.31	-0.32	-0.40	-0.25
	p	0.0469	0.0249	0.0612	0.0163	0.0589	0.0249	0.0531
	N	53	29	27	57	34	31	57
Hypothermiegruppe	r	-0,19	-0,58	-0,44	-0,47	-0,51	-0,43	-0,23
	p	0.3616	0.0081	0.0436	0.0144	0.0110	0.0382	0.2428
	N	24	21	21	26	23	23	26
Azidosegruppe	r	-0,16	-0,04	-0,30	-0,10	-0,07	-0,49	-0,13
	p	0.4021	0.8377	0.5518	0.5704	0.8377	0.2166	0.4818
	N	29	11	6	31	11	8	31

3.2.3 Thompson Score Evaluation

Die nachstehende Tabelle 11 erfasst diejenigen Kinder die mindestens einmalig mit einem auffälligen Thompson Score > 10 bzw. > 15 bewertet worden sind, der lt. Originalpublikation (Abbildung 1) ein abnormes Outcome zur Folge hat. 7 Kinder mit einem Score > 10 sind als Folge der Asphyxie verstorben. Davon hatten 5 Kinder einen Score > 15 . Von weiteren 8 Kindern (7 Kinder aus der Hypothermiegruppe, 1 Kind aus der Gruppe der nicht Gekühlten) mit einem Score >10 hatten einen Gesamt- IQ ≥ 85 . 6 Kinder) mit einem Score > 10 hatten einen Gesamt- IQ < 70 . Von diesen Kindern hatten 3 Kinder (alle Hypothermiegruppe)

einen Score > 15 . Dem gegenüber stehen 8 Kinder (7 Kinder aus der Hypothermiegruppe, 1 Kind aus der Gruppe der nicht Gekühlten) mit einem Score >10 , die ein kognitives Leistungsvermögen im Normbereich (Gesamt- IQ ≥ 85) erreicht haben. Von diesen Kindern hat kein einziges Kind einen Thompson Score > 15 (Tabelle 11).

Verwendet man die Kategorisierung in normalem/abnormalem Thompson Score (Abbildung 1), fällt auf, dass alle Kinder (Hypothermie- und Azidosegruppe), die infolge der Asphyxie verstorben oder intelligenzgemindert oder lernbehindert sind, mindestens einmalig mit einem Thompson Score bewertet wurden, der lt. Originalpublikation ein abnormes Outcome zur Folge hat. Dem entgegen stehen 10 Kinder, die ein kognitives Outcome im Normbereich haben. Alle Kinder die am Tag 7 einen abnormen Thompson Score haben, sind verstorben oder schwer behindert. Allerdings waren schon 2 Kinder vor Tag 7 verstorben und bei 2 Kindern, die vorher durchgehend abnorme Thompson Score aufwiesen, fehlt an diesem Tag die Erhebung des Scores. Diese Kinder sind im Verlauf infolge der Asphyxie verstorben. Es gibt keine Kinder mit einem abnormen Thompson Score an Tag 7 die ein unauffälliges kognitives Outcome mit einem IQ ≥ 85 (Outcomegruppe 1) oder ein Outcome im Bereich einer Lernbehinderung mit einem IQ 84-71 (Outcomegruppe 2) haben. Die Kombination zwischen abnormen Thompson Score an Tag 7 und zusätzlichen Maximalen Thompson Score > 15 zeigt ebenfalls, dass alle Kinder die mit dieser Kombination bewertet wurden, verstorben oder schwerbehindert sind. Es gibt ebenfalls keine Kinder die bei dieser Kombination ein unauffälliges kognitives Outcome (Gesamt- IQ ≥ 85) haben. In der Gruppe der Kinder deren Thompson Score maximal mit 10 bewertet wurde, haben 4 Kinder (1 Hypothermie-, 3 Azidosegruppe) einen Gesamt- IQ < 85 und alle anderen einen IQ ≥ 85 . Diese 4 Kinder haben eine kognitive Begabung lediglich im knapp unterdurchschnittlichen Bereich (mittlerer Gesamt- IQ 81,8). In dieser Gruppe hat kein Kind eine geistige Behinderung (Gesamt- IQ < 70) oder ist verstorben (Tabelle 11).

Tabelle 11: Kognitives Outcome bei Kindern mit Thompson Score > 10 und > 15 und abnormen Thompson Score bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, IQ = Intelligenzquotient, N = Fallzahl**

Thompson Score		Outcomegruppe				Ins- gesamt	N	Ver- storben vor Tag 7	Verstorben nach Tag 7 aber keine Daten- aufzeichnung an Tag 7
		1 IQ≥85	2 IQ 84-71	3 IQ<70	4 Tod				
TS- Max ≤ 10	Gruppe 1	11	1			12	33		
	Gruppe 2	26	3			29	31		
TS- Max > 10	Gruppe 1	7	2	5	7	21	33		
	Gruppe 2	1		1		2	31		
TS- Max > 15	Gruppe 1		1	3	5	9	33		
	Gruppe 2					0	31		
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag	Gruppe 1	13	2	5	7	27	33		
	Gruppe 2	1		1		2	31		
TS- abnorm Tag 7	Gruppe 1			2	3		17	2	2
	Gruppe 2			1		1	5		
TS- abnorm Tag 7 + TS- Max > 15	Gruppe 1			2	2		17	2	2
	Gruppe 2					0	5		

3.2.4 Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität

Die Analyse des Thompson Scores auf negativen-, positiven prädiktiven Wert, Sensitivität und Spezifität im Zusammenhang für das kognitive Outcome zeigt einige interessante Informationen, die für die Einschätzung des kognitiven Outcomes im individuellen Fall von gewissem Nutzen sein könnten, insbesondere wenn es darum geht, die „späteren gesunden Kinder“ zu erkennen. Für die Berechnung werden die Kinder der Outcomegruppe 2 und 3 (siehe Tabelle 11 und 12) mit einem unterdurchschnittlichen IQ (IQ < 85) in einer Gruppe zusammengefasst (pathologisches Outcome). Aufzeichnungen des Thompson Scores an Tag 7 sind unter den Überlebenden bei 5 von 31 Kindern aus der Gruppe der nicht gekühlten (Azidosegruppe) und bei 17 von 33 Kindern aus der Hypothermiegruppe vorhanden.

Bei der Berechnung der prädiktiven Werte, Spezifität und Sensitivität für den abnormen Thompson Score an Tag 7 sind 2 Kinder bereits verstorben. Diese Kinder sind nicht in der Berechnung berücksichtigt. Bei zwei Kindern fehlt der Thompson Score an diesem Tag obwohl diese Kinder die Tage zuvor und danach fast durchgängig abnorme Werte im Thompson Score haben und während der ersten 2 Wochen infolge der Asphyxie verstorben sind. In den Klammern ist die Berechnung mit einem angenommenen abnormen Thompson Score an Tag 7 für diese beiden Kinder korrigiert (Tabelle 12 und 13).

65% (PPV) der Kinder mit einem Spitzenwert > 10 und 100% der Kinder mit einem Spitzenwert > 15 haben eine unterdurchschnittliche kognitive Begabung oder sind verstorben (Tabelle 12). Mit einem abnormen Thompson Score am Tag 7 und in Kombination mit einem maximalen Thompson Score > 15 sind ebenfalls 100% der Kinder unterdurchschnittlich kognitiv begabt oder sind verstorben. Betrachtet man den abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag allein, so sind nur 52% kognitiv auffällig (PPV). 90% (NPV) der Kinder die keinen Spitzenwert > 10 haben und 83% der Kinder ohne einen Spitzenwert > 15 , sind kognitiv normal. Auch die Betrachtung des NPV des abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag, an Tag 7 und in Kombination zeigen einen ähnlichen Vorhersagewert. Die beste Sensitivität (79%) zeigt ein maximaler Thompson Score > 10 , mit einer Spezifität von 82%. Die geringste Sensitivität (53%) zeigt sich bei der Beurteilung des Thompson Scores > 15 , allerdings mit einer sehr hohen Spezifität von 100%. Auch unter Berücksichtigung des abnormen Thompson Scores an Tag 7 und in Kombination mit dem Thompson Score Maximum > 15 sind alle Kinder kognitiv gesund, die diese Kombination nicht aufwiesen. Der Anteil der Kinder der richtig erkannten Kranken ist unter Berücksichtigung des abnormen Thompson Scores an Tag 7 und in Kombination mit dem Thompson Score Maximum > 15 mit 40% und 27% im Gesamtkollektiv am geringsten. Selbst durch die Korrektur der zwei fehlenden Daten wird die Sensitivität nur unwesentlich höher (Tabelle 12).

Tabelle 12: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores auf das kognitive Outcome im Gesamtkollektiv der gekühlten und nicht gekühlten Kinder (Gesamtkollektiv) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, Max = Maximum, N= Anzahl, mind.= mindestens**

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10, N= 23	65	90	79	82
TS- Max > 10 Tag 3, N= 17	71	79	71	79
TS- Max > 10 Tag 4, N= 12	92	75	65	95
TS- Max > 15, N= 10	100	83	53	100
TS- Max > 15 Tag 3, N= 4	100	65	24	100
TS- Max > 15 Tag 4, N= 5	100	61	29	100
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 29	52	89	79	69
TS- abnorm Tag 7, N= 6	100	83	40 (47)	100
TS- abnorm Tag 7+ TS- Max > 15, N= 4	100	80	27 (35)	100

Werden die prädiktiven Werte, Sensitivität und Spezifität ausschließlich innerhalb der Hypothermiegruppe betrachtet, zeigen sich kaum relevante Unterschiede zum Gesamtkollektiv um die richtig gesunden Kinder zu erkennen (Spezifität). Allerdings steigt die Sensitivität und damit die Wahrscheinlichkeit die kranken Kinder zu erkennen. So können unter den Kindern bei denen eine Hypothermiebehandlung indiziert ist, durch einen maximalen Thompson Score > 10 93% der kognitiv unterdurchschnittlichen Kinder, 67% bei einem maximalen Thompson Score > 15 identifiziert werden und 93% der Kinder mit einem abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag. Ein abnormer Thompson Score an Tag 7 und in Kombination mit einem maximalen Thompson Score >15 hilft nur bei weniger als der Hälfte der Kinder beim Erkennen der kranken Kinder (Sensitivität 45% bzw. 64%, 36% bzw. 54%). Allerdings sind 100% der Kinder gesund, die keinen Thompson Score > 15, keinen abnormen Thompson Score an Tag 7 und keine Kombination aus beiden aufweisen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores auf das kognitive Outcome innerhalb der Hypothermiegruppe bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, Max = Maximum N= Anzahl, mind. = mindestens**

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10, N= 21	67	92	93	61
TS- Max > 10 Tag 3, N= 16	69	70	79	58
TS- Max > 10 Tag 4, N= 16	92	71	73	91
TS- Max > 15, N= 10	100	78	67	100
TS- Max > 15 Tag 3, N= 4	100	55	29	100
TS- Max > 15 Tag 4, N= 5	100	52	33	100
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 27	52	83	93	28
TS- abnorm Tag 7, N= 5	100	77 (93)	45 (64)	100
TS-abnorm Tag 7+ TS- Max > 15, N= 4	100	74 (80)	36 (54)	100

3.2.5 Logistische Regression

Mittels logistischer Regression wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die untersuchten Einflussgrößen (Thompson Score Baseline, Maximum, letzte erhobener Score) einen Effekt auf das Outcome $IQ \geq 85$ haben. Für diese Berechnung wurde der Gesamt- IQ binär ($\geq 85 / < 85$) betrachtet. Die Interpretation der logistischen Regression läuft über das Odds Ratio (OR).

Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores für Baseline Tag 1, Maximum ab Tag 1 und zuletzt erhobene Wert des Thompson Scores (Last) zeigen sich jeweils signifikante Effekte in ähnlicher Höhe. Für Thompson Score Baseline Tag 1 wird ein OR von 0.815 (0.701 - 0.948 KI 95%; $p = 0.008$) berechnet. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am ersten Tag sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.23 ($1 / 0.815$). Das OR für den Thompson Score Maximum ab Tag 1 ist 0.842 (0.742 - 0.955 KI 95%; $p = 0.007$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.19 ($1 / 0.842$). Das OR für den Thompson Score Last ist etwas niedriger 0.731 (0.584 - 0.915 KI 95%; $p = 0.006$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.34 ($1 / 0.731$).

Das OR im Gruppenvergleich Hypothermie- vs. Azidosegruppe ist deutlich niedriger 0.333 (0.087 - 1.273 KI 95%; $p = 0.108$). Bei den Kindern, bei denen eine Hypothermiebehandlung durchgeführt wurde, sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 3.00 ($1/ 0.333$). Dieser Effekt ist allerdings nicht signifikant. Das OR für den Vergleich unter den Geschlechtern lässt sich statistisch nicht berechnen, da mindestens eine Variable 0 ist (Tabelle 14).

Unter Berücksichtigung einer Sedierung der Kinder innerhalb der ersten 72 Stunden in der Hypothermiegruppe besteht die Möglichkeit falsch erhöhter Thompson Score Werte in dieser Gruppe. Führt man eine logistische Regression unter Ausschluss der ersten 3 bzw. 4 Tage durch, so zeigen sich stärkere Korrelationen zwischen Thompson Score und Gesamt- IQ. Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores für Baseline Tag 5 und Maximum ab Tag 5 zeigen sich jeweils signifikante Effekte ebenfalls in ähnlicher Höhe. Für den Thompson Score Baseline Tag 5 wird ein OR von 0.702 (0.522 - 0.943 KI 95%; $p = 0.019$) berechnet. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am fünften Tag sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.42 ($1/ 0.702$). Das OR für den Thompson Score Maximum ab Tag 5 ist 0.626 (0.443 - 0.884 KI 95%; $p = 0.008$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.60 ($1/ 0.626$) und zeigt damit den größten Einfluss in der Gruppe des Gesamtkollektives (Tabelle 14).

Betrachtet man mehrere Einflussgrößen im multiplen Modell, indem der Thompson Score durch den Gruppenstatus adjustiert wird, so steigt der Faktor bei der Betrachtung des Thompson Score Baseline Tag 1 (OR = 0.789; 0.634 - 0.983 KI 95%; $p = 0.035$) und dem zusätzlichen Gruppenvergleich (1 vs. 2) (OR = 1.606; 0.161 - 15.996 KI 95%; $p = 0.686$) auf 2.87 ($1/ 0.789 + 1.606$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am ersten Tag unter den gekühlten Kindern sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen fast um das 3- fache. Bei der Betrachtung des Thompson Score Maximum (OR = 0.806; 0.673 - 0.966 KI 95%; $p = 0.020$) und dem zusätzlichen Gruppenvergleich (1 vs. 2) (OR = 2.016; 0.254 - 15.965 KI 95%; $p = 0.507$) auf 3.26 ($1/ 0.806 + 2.016$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf unter den gekühlten

Kindern sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen ebenfalls fast um mehr als das 3- fache (Tabelle 14). Diese Effekte sind allerdings bezüglich des Gruppenvergleichs nicht signifikant.

Tabelle 14: Logistische Regression mit Outcome „IQ ≥ 85 ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für einen IQ ≥ 85 (Gesamtkollektiv) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, TS =Thompson Score, Base = Baseline, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, Geschlecht: 0 =weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline			
Tag 1	0.815	0.701-0.948	0.008
Tag 4	0.759	0.608-0.949	0.015
Tag 5	0.702	0.522-0.943	0.019
Thompson Score Max ab			
Tag 1	0.842	0.742-0.955	0.007
Tag 4	0.709	0.551-0.911	0.007
Tag 5	0.626	0.443-0.884	0.008
Thompson Score Last	0.731	0.584-0.915	0.006
Gruppe (1 vs. 2)	0.333	0.087-1.273	0.108
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.
Multiple Modelle			
TS- Base + Gruppe			
TS- Base	0.789	0.634-0.983	0.035
Gruppe (1 vs. 2)	1.606	0.161-15.996	0.686
TS- Max + Gruppe			
TS- Max	0.806	0.673-0.966	0.020
Gruppe (1 vs. 2)	2.016	0.254-15.965	0.507
TS- Last + Gruppe			
TS- Last	0.715	0.533-0.959	0.025
Gruppe (1 vs. 2)	1.250	0.197-7.938	0.813

Betrachtet man ausschließlich die Daten der Hypothermiegruppe mit dem univariaten Modell für Thompson Scores Baseline Tag 1, Maximum ab Tag 1 und zuletzt erhobene Wert (Thompson Score last), so zeigen sich Effekte in ähnlicher Höhe wie bei der univariaten Betrachtung beider Gruppen, wenn gleich nicht alle Effekte signifikant sind. Das OR für den Thompson Score Maximum ab Tag 1 ist 0.757 (0.577 - 0.955 KI 95%; p = 0.046).

Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.32 (1/ 0.757). Das OR für den Thompson Score Last ist am niedrigsten mit 0.713 (0.524 - 0.971 KI 95%; $p = 0.032$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.40 (1/ 0.713).

Das OR für den Vergleich unter den Geschlechtern lässt sich nicht berechnen, da mindestens eine Variable 0 ist (Tabelle 15).

Durch die oftmals eingesetzte Sedierung der Kinder innerhalb der ersten 72 Stunden in der Hypothermiegruppe besteht die Möglichkeit falsch erhöhter Thompson Score in dieser Gruppe. Führt man eine logistische Regression unter Ausschluss der ersten 3 bzw. 4 Tage durch so zeigen sich stärkere Korrelationen zwischen Thompson Score und Gesamt- IQ. Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores für Baseline Tag 5 und Maximum ab Tag 5 zeigen sich jeweils signifikante Effekte in ähnlicher Höhe. Für Thompson Score Baseline Tag 5 wurde ein OR von 0.684 (0.476 - 0.982 KI 95%; $p = 0.040$) berechnet. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am ersten Tag sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.46 (1/ 0.684). Das OR für den Thompson Score Maximum ab Tag 5 ist 0.558 (0.340 - 0.917 KI 95%; $p = 0.021$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ ≥ 85 zu erlangen um den Faktor 1.79 (1/ 0.558) und zeigt damit den höchsten Faktor (Tabelle 15).

Tabelle 15: Logistische Regression mit Outcome „IQ \geq 85 ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für einen IQ \geq 85 für die Hypothermiegruppendaten bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline			
Tag 1	0.825	0.641-1.063	0.052
Tag 4	0.758	0.575-0.999	0.049
Tag 5	0.684	0.476-0.982	0.040
Thompson Score Max ab			
Tag 1	0.757	0.577-0.955	0.046
Tag 4	0.675	0.482-0.944	0.022
Tag 5	0.558	0.340-0.917	0.021
Thompson Score Last	0.713	0.524-0.971	0.032
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.

Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores \leq 10 für Baseline Tag 1, Maximum ab Tag 1 und zuletzt erhobene Wert des Thompson Scores (Last) zeigen sich jeweils Effekte nahe 1. Das OR für den Thompson Score Last ist mit 0.992 (0.469 - 2.099 KI 95%; p = 0.984) etwas niedriger als für Thompson Score Baseline und für Thompson Score Maximum. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Gesamt- IQ \geq 85 zu erlangen um den Faktor 1.01 (1/ 0.992). Das OR für den Vergleich unter den Geschlechtern lässt sich nicht berechnen, da mindestens eine Variable 0 ist (Tabelle 16). Die gefundenen Zusammenhänge scheinen sich also in der Subgruppe derer, die initial gesünder waren (Thomson Score \leq 10), gar nicht zu bestätigen.

Tabelle 16: Logistische Regression mit Outcome „IQ \geq 85 ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für einen IQ \geq 85 (Thompson Score zu Baseline $<$ 10 im Gesamtkollektiv) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).. **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline	1.089	0.616-1.927	0.769
Thompson Score Max	1.332	0.761-2.334	0.316
Thompson Score Last	0.992	0.469-2.099	0.984
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.

3.2.6 Vergleich der Mittelwerte des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf

Betrachtet man die Mittelwerte des Thompson Scores im Gesamtkollektiv, in der Hypothermiegruppe und der Originalpublikation von Thompson et al. so ist der Kurvenverlauf für ein normales bzw. normales kognitives Outcome ab Tag 4 ähnlich. In den ersten 3 Tagen sind die Mittelwerte des Thompson Scores 3 - 3,5 Einheiten höher. In dieser Gruppe zeigt sich wahrscheinlich der Einfluss durch die Sedierung im Rahmen der Kühltherapie deutlicher, als im Vergleich zum Gesamtkollektiv, in dem ca. die Hälfte der Kinder keine Kühltherapie benötigt hat. Der Kurvenverlauf von Thompson et al. zeigt ebenfalls ein nicht gekühltes Kollektiv, wenngleich die Verteilung der HIE (10 mild, 14 moderat, 16 schwer) eher dem Gesamtkollektiv (gekühlte und nicht gekühlte Kinder) entspricht.

Betrachtet man die 3 Kurven des abnormalen bzw. abnormalen kognitiven Outcomes so ist der Mittelwert des Thompson Scores der Hypothermiegruppe zwar am ersten Tag um 4 Einheiten höher, sinkt dann aber ab dem 2. Tag unter die Mittelwerte des Thompson Scores von Thompson et al. und bleibt im Verlauf bis Tag 6 bis maximal 0,5 Einheiten unterhalb der Thompson Kurve. Die Kurve der Mittelwerte des Gesamtkollektives scheint zur Kurve der Mittelwerte der Hypothermiegruppe um 0,5 – 1,9 Einheit nach unten verschoben und zeigt fast den gleichen Kurvenverlauf über den gesamten Verlauf. Der Verlauf der Kurven der Mittelwerte des Thompson Scores von Thompson et al. und der Hypothermiegruppe für ein abnormes Outcome scheinen zwischen dem 2 und 6 Tag ähnlich zu sein. Dazu um 0,5 - 1,9 Einheiten nach unten versetzt ist die Kurve der Mittelwerte für das Gesamtkollektiv zwischen dem 2 und 6 Tag.

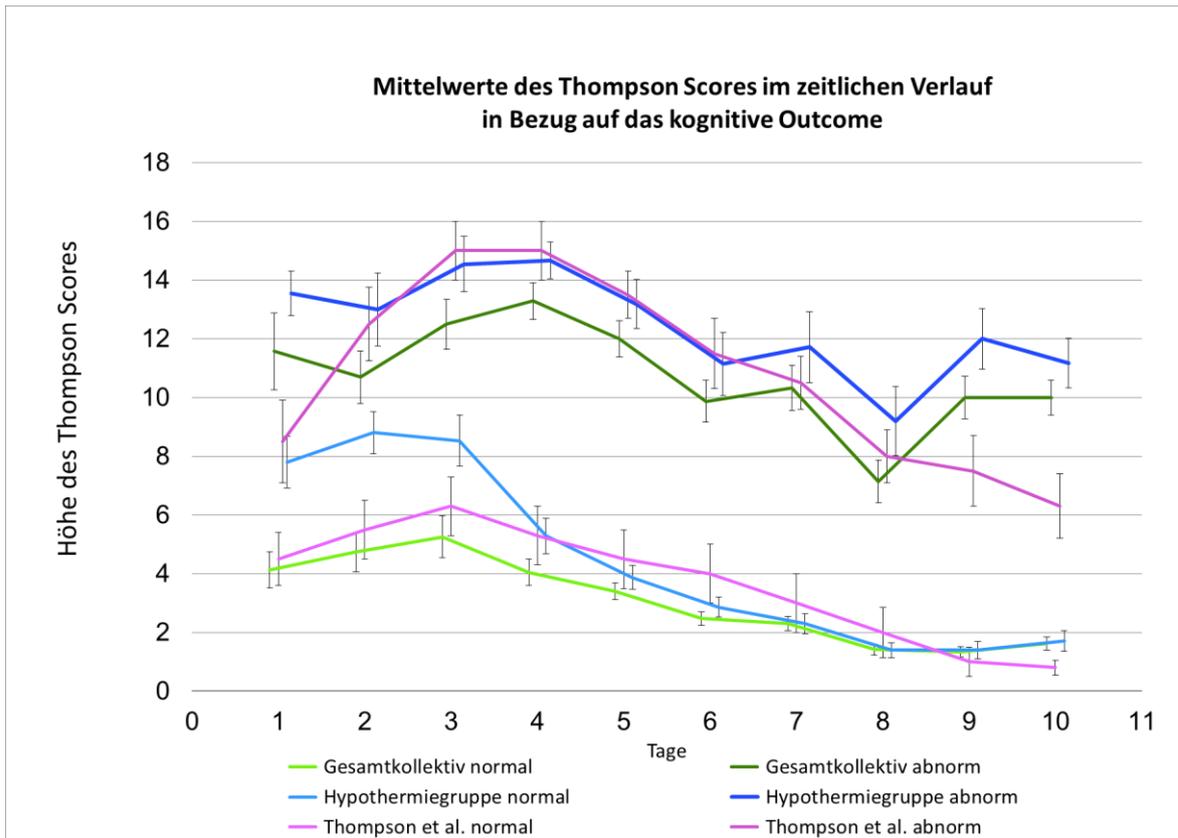


Abbildung 5: Mittelwerte des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf in Bezug auf das kognitive Outcome

Die Grafik zeigt die Höhe und den zeitlichen Verlauf der Mittelwerte mit SEM des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt des Gesamtkollektives (Kinder mit perinataler Azidose und perinataler Asphyxie) und der Hypothermiegruppe (Kinder mit perinataler Asphyxie) für ein normales und abnormales kognitives Outcome (Follow-up) im Vergleich zum Kurvenverlauf der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall aus der Originalpublikation Thompson et al.. **Legende: SEM = standard error of the mean (Standardfehler)**

3.3 Neurologisches Outcome

3.3.1 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit vom Thompson Score

Nimmt man den maximalen Thompson Score und seine verschiedenen Evaluationsmöglichkeiten zur Hilfe um von der Höhe des Scores auf das neurologische Outcome eines Kindes mit perinataler Azidose/ Asphyxie mit oder ohne Hypothermiebehandlung zu schließen, so wird in Abbildung 6 deutlich, dass je mehr Beurteilungskriterien zutreffen und je höher der Score ermittelt wird, desto deutlicher nimmt der Anteil an den gesunden Kindern ab.

Dabei bezieht sich die Beurteilung des abnormen Thompson Scores auf die Definition von Thompson 1997 (siehe Abschnitt 1.4. und Abbildung 1). Als abnormer Thompson Score wird für diese Beurteilung ein maximaler Thompson Score herangezogen, der mindestens dem minimalen Wert des Konfidenzintervalls am jeweiligen Tag oder höher entspricht.

Bei der Betrachtung des Thompson Scores ≤ 10 zeigen sich ausschließlich neurologisch unauffällige Kinder bzw. Kinder mit leichten neurologischen Auffälligkeiten in beiden Gruppen.

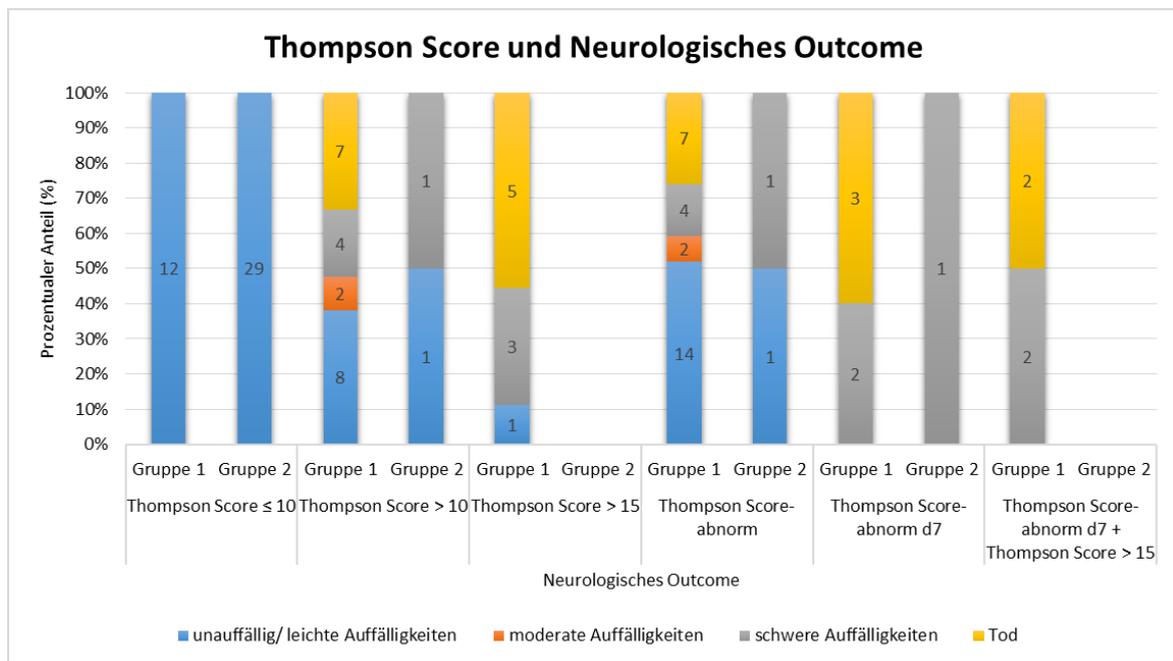


Abbildung 6: Der Thompson Score in Bezug auf das neurologische Outcome

Zusammenhang bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren für das neurologische Outcome in den Gruppen 1 und 2 und den verschiedenen Thompson Score Evaluationen (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Legende: Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, d = Tag

3.3.2 Thompson Score Evaluationen

Betrachtet man das neurologische Outcome im Zusammenhang mit den Spitzenwerten des Thompson Scores > 10 und > 15 der Kinder, die zu mindestens einem Zeitpunkt bewertet worden sind, der lt. Originalpublikation (Abbildung 1) ein abnormes Outcome zur Folge hat, sind 7 Kinder mit einem Score > 10 als Folge der Asphyxie verstorben. Davon haben 5 Kinder einen Score > 15 (Siehe auch Tabelle 17).

Weitere 5 Kinder (4 Kinder aus der Hypothermiegruppe, 1 Kind aus der Gruppe der nicht Gekühlten) sind der Outcomegruppe 3 zugeteilt worden. Von diesen Kindern haben 3 Kinder (alle Hypothermiegruppe) einen Score > 15 . 2 Kinder mit einem Score > 10 erreichen einen neurologischen Status der Outcomegruppe 2. Dem gegenüber stehen 9 Kinder (8 Kinder aus der Hypothermiegruppe, 1 Kind aus der Gruppe der nicht Gekühlten) die in die Outcomegruppe 1 fallen. Von diesen Kindern hat ein Kind sogar einen Thompson Score > 15 . Verwendet man die Kategorisierung in normalen und abnormalen Thompson Score (Abbildung 1), fällt auf, dass alle Kinder (Hypothermie- und Azidosegruppe) die als Folge der Asphyxie verstorben oder schwerbehindert sind, mindestens einmalig mit einem Thompson Score bewertet worden sind, der lt. Originalpublikation ein abnormes Outcome zur Folge hat. Dem entgegen stehen 11 Kinder, die ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten und 1 Kind mit moderaten neurologischen Auffälligkeiten haben. Alle Kinder die am Tag 7 einen abnormen Thompson Score haben, sind verstorben oder schwer behindert. Allerdings sind schon 2 Kinder vor Tag 7 verstorben und bei 2 Kindern, die vorher durchgehend abnorme Thompson Score haben, fehlen an diesem Tag die Datenerhebungen. Diese Kinder sind im Verlauf infolge der Asphyxie verstorben. Es gibt keine Kinder mit einem abnormen Thompson Score an Tag 7 die ein unauffälliges oder normales neurologisches Outcome (Outcomegruppe 1 oder 2) haben. Die Kombination zwischen abnormem Thompson Score an Tag 7 und zusätzlichem Maximalen Thompson Score > 15 zeigt ebenfalls, dass alle Kinder die mit dieser Kombination bewertet worden sind, verstorben oder schwerbehindert sind. Es gibt ebenfalls keine Kinder die bei dieser Kombination ein unauffälliges neurologisches Outcome haben. In der Gruppe der Kinder deren Thompson Score maximal mit 10 bewertet worden ist, sind alle Kinder neurologisch unauffällig bzw. haben leichte neurologische Auffälligkeiten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Neurologisches Outcome bei Kindern mit Thompson Score > 10 und > 15 und abnormen Thompson Score bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).

Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe

Thompson Score		Outcomegruppe				Ins-ge-samt	N	Ver-stor-ben vor Tag 7	Verstorben nach Tag 7 aber keine Datenaufzeichnung an Tag 7
		1 unauffällig/leicht	2 moderat	3 schwer	4 Tod				
TS- Max ≤ 10	Gruppe 1	12				12	33		
	Gruppe 2	29				29	31		
TS- Max > 10	Gruppe 1	8	2	4	7	21	33		
	Gruppe 2	1		1		2	31		
TS- Max > 15	Gruppe 1	1		3	5	9	33		
	Gruppe 2					0	31		
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag	Gruppe 1	11	1	4	7	23	33		
	Gruppe 2			1		1	31		
TS- abnorm Tag 7	Gruppe 1			2	3	5	17	2	2
	Gruppe 2			1		1	5		
TS- abnorm Tag 7 + TS- Max > 15	Gruppe 1			2	2	4	17	2	2
	Gruppe 2					0	5		

□ leere Zeile entspricht keinem Fall

3.3.3 Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität

Die Analyse des Thompson Scores auf negativen-, positiven prädiktiven Wert, Sensitivität und Spezifität im Zusammenhang für das neurologische Outcome zeigt einige Trends die für die Einschätzung des neurologischen Outcomes von Nutzen sein könnten, insbesondere wenn man die „später gesunden Kinder“ erkennen möchte. Für die Berechnung werden die Kinder der Outcomegruppe 2, 3 und 4 (siehe Tabelle 17) in einer Gruppe zusammengefasst (pathologisches Outcome). Für die Berechnung der prädiktiven Werte, Spezifität und Sensitivität für den abnormen Thompson Score an Tag 7 sind die Aussagen vor allem für das Gesamtkollektiv nur bedingt aussagekräftig, da ein Großteil der nicht gekühlten Kinder bereits entlassen worden ist, aber auch für die Hypothermiegruppe sind bei der Interpretation die fehlenden Werte zu berücksichtigen.

Aufzeichnungen des Thompson Scores an Tag 7 sind unter den Überlebenden bei 5 von 31 Kindern aus der Gruppe der nicht gekühlten (Azidosegruppe) und bei 17 von 33 Kindern aus der Hypothermiegruppe vorhanden. Bei der Berechnung der prädiktiven Werte, der Spezifität und der Sensitivität für den abnormen Thompson Score an Tag 7 sind 2 Kinder bereits verstorben. Diese Kinder werden nicht in der Berechnung berücksichtigt. Bei zwei Kindern fehlt der Thompson Score an diesem Tag. Diese Kinder haben die Tage zuvor und danach fast durchgängig abnorme Werte im Thompson Score und sind während der ersten 2 Wochen infolge der Asphyxie verstorben. In den Klammern wird die Berechnungen mit einem angenommenen abnormen Thompson Score an Tag 7 für diese beiden Kinder korrigiert (Tabelle 18 und 19).

61% (PPV) der Kinder, die einem Spitzenwert > 10 und 90% der Kinder mit einem Spitzenwert > 15 aufweisen, haben ein neurologisches Outcome mit moderaten, schweren Behinderungen oder sind verstorben. Ebenfalls ein unerwünschtes neurologisches Outcome haben 100% der Kinder mit einem abnormen Thompson Score am Tag 7 und in Kombination mit einem maximalen Thompson Score > 15 . Betrachtet man den abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag, so sind nur knapp die Hälfte (PPV 48%) im neurologischen Outcome auffällig oder verstorben. 100% (NPV) der Kinder, die keinen Spitzenwert > 10 und 91% der Kinder mit einem Spitzenwert > 15 haben, sind neurologisch unauffällig. Auch bei der Betrachtung des NPV des abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag, an Tag 7 und in Kombination zeigt sich eine ähnlich hohe Vorhersagekraft. Die beste Sensitivität (100%) zeigt ein maximaler Thompson Score > 10 , mit einer Spezifität von 82%. Eine geringe Sensitivität (64%) zeigt sich bei der Beurteilung des Thompson Scores > 15 , allerdings mit einer sehr hohen Spezifität von 98%. Unter Berücksichtigung des abnormen Thompson Scores an Tag 7 und in Kombination mit dem Thompson Score Maximum > 15 werden alle (Spezifität) neurologisch unauffälligen Kinder erkannt, die diese Kombination nicht aufweisen. Allerdings ist die Sensitivität und damit die Wahrscheinlichkeit die kranken Kinder richtig zu erkennen mit 60% und 40% eher gering. Selbst durch die Korrektur der zwei fehlenden Daten wird die Sensitivität nur unwesentlich höher (Tabelle 18).

Tabelle 18: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores im Gesamtkollektiv auf das neurologische Outcome bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011).
Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, N= Anzahl, mind. = mindestens

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10, N= 23	61	100	100	82
TS- Max > 10 Tag 3, N= 16	69	92	85	82
TS- Max > 10 Tag 4, N= 16	92	88	79	95
TS- Max > 15, N= 10	90	91	64	98
TS- Max > 15 Tag 3, N= 4	100	76	31	100
TS- Max > 15 Tag 4, N= 5	100	71	36	100
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 29	48	100	100	70
TS- abnorm Tag 7, N= 6	100	93	60 (67)	100
TS- abnorm Tag 7+ TS- Max > 15, N= 4	100	89	40 (50)	100

Werden die prädiktiven Werte, Sensitivität und Spezifität ausschließlich innerhalb der Hypothermiegruppe betrachtet, zeigen sich kaum relevante Unterschiede zum Gesamtkollektiv um die richtig gesunden Kinder (Spezifität) zu erkennen. Die Sensitivität und damit die Wahrscheinlichkeit die kranken Kinder zu erkennen bleibt im Vergleich zum Gesamtkollektiv bei Berücksichtigung des abnormen Thompson Scores an einem beliebigen Tag gleich, jedoch sinkt die Spezifität von 70% im Gesamtkollektiv auf 30% in der Hypothermiegruppe. Einen geringfügigen Anstieg der Sensitivität zeigt sich bei Berücksichtigung des maximalen Thompson Scores > 15. So könnten unter den Kindern bei denen eine Hypothermiebehandlung indiziert ist, durch einen maximalen Thompson Score > 10 100% der Kinder mit einem abnormen neurologischen Outcome, 69% bei einen maximalen Thompson Score > 15 identifiziert werden und 100% der Kinder mit einen abnormen Thompson Score an einem beliebigen Tag. Ein abnormer Thompson Score an Tag 7 und in Kombination mit einem maximalen Thompson Score > 15 hilft nur in knapp der Hälfte beim Erkennen der kranken Kinder (Sensitivität 55% (64%), 44% (54)). Allerdings sind 83% (NPV) der Kinder gesund, die keinen Thompson Score > 15, und 83 % die keinen abnormen Thompson Score an Tag 7 und 80% die keine Kombination aus beiden aufweisen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores auf das neurologische Outcome innerhalb der Hypothermiegruppe bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, N= Anzahl, mind. = mindestens**

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10, N= 21	62	100	100	60
TS- Max > 10 Tag 3, N= 15	67	82	83	64
TS- Max > 10 Tag 4, N= 16	92	86	85	92
TS- Max > 15, N= 10	90	83	69	95
TS- Max > 15 Tag 3, N= 4	100	64	33	100
TS- Max > 15 Tag 4, N= 5	100	62	38	100
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 27	48	100	100	30
TS- abnorm Tag 7, N= 5	100	83	55 (64)	100
TS- abnorm Tag 7+ TS- Max > 15, N= 4	100	80	44 (54)	100

3.3.4 Zerebralparese

Die Analyse des Thompson Scores auf negativen-, positiven prädiktiven Wert, Sensitivität und Spezifität im Zusammenhang für eine Zerebralparese unter den Überlebenden zeigt einige Trends die für die prognostische Einschätzung von Nutzen sein könnten. Insbesondere wenn man die gesunden Kinder erkennen möchte. Für die Berechnung wurden die überlebenden Kinder berücksichtigt. Aufzeichnungen des Thompson Scores an Tag 7 sind unter den Überlebenden bei 5 von 31 Kindern aus der Gruppe der nicht gekühlten und bei 14 von 27 Kindern aus der Hypothermiegruppe vorhanden.

Die besten prädiktiven Werte bezüglich des Thompson Scores scheinen der abnorme Thompson Score an Tag 7 und die Kombination mit dem maximalen Thompson Score > 15 (Gesamtkollektiv PPV 87%, NPV 100%, Hypothermiegruppe PPV 83%, NPV 100%) zu sein. Aber wie oben erwähnt, ist die Datenaufzeichnung an diesem Tag nur bei 10 % im Gesamtkollektiv und 41% in der Hypothermiegruppe vorhanden.

Betrachtet man den maximalen Thompson Score haben 31% (PPV) im Gesamtkollektiv und 29% (PPV) in der Hypothermiegruppe unter allen Kindern mit einem maximalen Thompson Score > 10 eine Zerebralparese bei einer Sensitivität von 100% in beiden Gruppen.

Hingegen haben 75% (PPV) im Gesamtkollektiv und in der Hypothermiegruppe unter allen Kindern mit einem maximalen Thompson Score > 15 eine Zerebralparese bei einer Sensitivität von 60% im Gesamtkollektiv und 95% in der Hypothermiegruppe. Zudem hilft die Betrachtung auch beim Erkennen der gesunden Kinder. 96% der Kinder im Gesamtkollektiv und 95% der Kinder in der Hypothermiegruppe haben keine Zerebralparese mit einem maximalen Thompson Score < 15 bei einer insgesamt hohen Spezifität (98% im Gesamtkollektiv, 95% in der Hypothermiegruppe).

Die Kinder die mit einem abnormen Thompson Score bewertet worden sind, der lt. Originalpublikation ein abnormes Outcome zur Folge hat, haben 29% im Gesamtkollektiv und 25% in der Hypothermiegruppe eine Zerebralparese, bei einer Sensitivität von 100% in beiden Gruppen. Alle Kinder die nicht mit einem abnormen Thompson Score bewertet sind, haben in beiden Gruppen (NPV 100%) keine Zerebralparese. Betrachtet man die Spezifität des abnormen Thompson Scores so haben 67% (Gesamtkollektiv) der Kinder ohne Zerebralparese keinen abnormen Thompson Score, allerdings deutlich weniger als die Hälfte (Spezifität 27%) in der Hypothermiegruppe (Tabellen 20 und 21) bei einer insgesamt sehr hohen Sensitivität (100%).

Tabelle 20: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores für Zerebralparese im Gesamtkollektiv bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, Max = Maximum, N= Anzahl, mind. = mindestens**

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10 , N= 16	31	100	100	79
TS- Max > 15 , N= 4	75	96	60	98
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 22	23	100	100	67
abnormer TS Tag 7, N= 3	100	87	60	100
abnormer TS Tag 7+ TS- Max >15 , N= 3	100	87	60	100

Bei der Betrachtung der prädiktiven Werte, Sensitivität und Spezifität für eine Zerebralparese zeigen sich in der Hypothermiegruppe keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Der Anteil der Kinder mit Zerebralparese an allen positiven Befunden ist unter Berücksichtigung des maximalen Thompson Scores > 15 (PPV 75%) deutlich höher als durch die Berücksichtigung des maximalen Thompson Scores > 10 (PPV 29%) oder eines abnormen Thompson Scores an einem beliebigen Tag (PPV 23%). Der Anteil scheint unter Berücksichtigung des abnormen Thompson Scores an Tag 7 und in Kombination mit einem maximalen Thompson Score > 15 zwar alle Kinder zu erfassen, jedoch sollte bei der Interpretation die geringen Datenmenge an Tag 7 berücksichtigt werden. Die beste Kombination zeigt daher die Verwendung des maximalen Thompson Scores > 15 mit einem NPV 95% und einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 95% (Tabelle 21).

Tabelle 21: Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität des Thompson Scores für Zerebralparese in der Hypothermiegruppe bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, PPV = positive prädiktive Wert, NPV = negative prädiktive Wert, N= Anzahl, mind. = mindestens**

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
TS- Max > 10 , N= 14	29	100	100	55
TS- Max > 15 , N= 4	75	95	75	95
TS- abnorm an mind. einem beliebigen Tag, N= 20	20	100	100	27
1 abnormer TS Tag 7, N= 2	100	83	50	100
1 abnormer TS Tag 7 + TS- Max > 15 , N= 2	100	83	50	100

3.3.5 Logistische Regression

Mittels logistischer Regression wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die untersuchten Einflussgrößen (Thompson Score Baseline, Maximum, Letzter erhobener Score) einen Effekt auf das neurologische Outcome haben. Für diese Berechnung werden das neurologische Outcome der einzelnen Gruppen (keine, leichte, moderate, schwere Auffälligkeiten) binär (Gruppe 1 keine und leichte Auffälligkeiten, Gruppe 2 moderate und schwere Auffälligkeiten) betrachtet. Die Interpretation der logistischen Regression erfolgt über das Odds Ratio (OR).

Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores für Baseline, Maximum und zuletzt erhobene Wert (Thompson Score last) zeigen sich jeweils signifikante Effekte in ähnlicher Höhe.

Für Thompson Score Baseline Tag 1 wird ein OR von 0.724 (0.571 - 0.919 KI 95%; $p = 0.008$) berechnet. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am ersten Tag sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.38 ($1/0.724$). Das OR für den Thompson Score Maximum ab dem ersten Tag ist etwas niedriger 0.655 (0.485 - 0.884 KI 95%; $p = 0.006$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.53 ($1/0.655$). Das OR für den Thompson Score Last ist 0.754 (0.613 - 0.928 KI 95%; $p = 0.008$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.34 ($1/0.754$).

Das OR im Gruppenvergleich Hypothermie- vs. Azidosegruppe ist mit 0.117 (0.013 - 1.042 KI 95%; $p = 0.054$) deutlich niedriger. Bei den Kindern, bei denen eine Hypothermiebehandlung nötig ist, sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 8,55 ($1/0.117$). Dieser Effekt ist allerdings nicht signifikant. Das OR (OR = 3.562; 0.398 - 31.889 KI 95%; $p = 0.256$) für den Vergleich unter den Geschlechtern ist ebenfalls nicht signifikant und zeigt zudem ein sehr großes Konfidenzintervall, sodass diesbezüglich keine Interpretationen möglich sind (Tabelle 22).

Betrachtet man mehrere Einflussgrößen im multiplen Modell so steigt der Faktor bei der Betrachtung des Thompson Score Maximum (OR = 0.633; 0.462 - 0.866 KI 95%; $p = 0.004$) und dem zusätzlichen Gruppenvergleich (1 vs. 2) (OR = 2.716; 0.132 - 55.743 KI 95%; $p = 0.517$) auf 4.3 ($1/0.633 + 2.716$). Bei der Betrachtung des Thompson Score Last (OR = 0.799; 0.635 - 1.005 KI 95%; $p = 0.055$) und dem zusätzlichen Gruppenvergleich (1 vs. 2) (OR = 0.349; 0.028 - 4.393 KI 95%; $p = 0.415$) auf 4.12 ($1/0.799 + 1/0.349$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf unter den gekühlten Kindern sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um mehr als das 4- fache (Tabelle 22). Diese Effekte sind ebenfalls bezüglich des Gruppenvergleichs nicht signifikant.

Tabelle 22: Logistische Regression mit Outcome „Besseres neurologisches Outcome ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für besseres Outcome (für alle Daten) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren in den Gruppen 1 und 2 (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, TS = Thompson Score, OR = Odds Ration, p = Signifikanzniveau, Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, vs. = versus, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline			
Tag 1	0.724	0.571-0.919	0.008
Tag 4	1.337	1.069-1.671	0.011
Tag 5	1.329	1.042-1.696	0.022
Thompson Score Max ab			
Tag 1	0.655	0.485-0.884	0.006
Tag 4	1.394	1.099-1.768	0.006
Tag 5	1.373	1.067-1.765	0.014
Thompson Score Last	0.754	0.613-0.928	0.008
Gruppe (1 vs. 2)	0.117	0.013-1.042	0.054
Geschlecht (0 vs. 1)	3.562	0.398-31.889	0.256
Multiple Modelle			
TS- Base + Gruppe			
TS- Base	0.697	0.521-0.932	0.015
Gruppe (1 vs. 2)	2.093	0.089-48.994	0.646
TS- Max + Gruppe			
TS- Max	0.633	0.462-0.866	0.004
Gruppe (1 vs. 2)	2.716	0.132-55.743	0.517
TS- Last + Gruppe			
TS- Last	0.799	0.635-1.005	0.055
Gruppe (1 vs. 2)	0.349	0.028-4.393	0.415

Betrachtet man ausschließlich die Daten der Hypothermiegruppe mit dem univariaten Modell für Thompson Scores Baseline, Maximum und zuletzt erhobene Wert (Last), so zeigen sich Effekte in ähnlicher Höhe wie bei der univariaten Betrachtung beider Gruppen, wenn gleich nicht alle Effekte signifikant sind. Für Thompson Score Baseline ab dem ersten Tag wird ein OR von 0.811 (0.608 - 1.083 KI 95%; p = 0.156) berechnet. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala am ersten Tag innerhalb der Hypothermiegruppe sinkt die Wahrscheinlichkeit ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.23 (1/ 0.811).

Das OR für den Thompson Score Maximum ist am niedrigsten mit 0.692 (0.498 - 0.962 KI 95%; $p = 0.028$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.45 ($1/0.692$). Das OR für den Thompson Score Maximum ab dem 4. Tag ist 1.319 (1.032 - 1.686 KI 95%; $p = 0.027$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.319. Das OR für den Thompson Score Maximum ab dem 5. Tag ist 1.278 (0.994 - 1.642 KI 95%; $p = 0.055$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.278. Das OR für den Thompson Score Last ist 0.823 (0.662 - 1.024 KI 95%; $p = 0.080$). Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala sinkt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der Hypothermiegruppe ein neurologisches Outcome ohne bzw. mit leichten Auffälligkeiten zu erlangen um den Faktor 1.22 ($1/0.823$).

Das OR für den Vergleich unter den Geschlechtern ist (OR = 3.749; 0.371 - 37.937 KI 95%; $p = 0.263$) nicht signifikant (Tabelle 23).

Tabelle 23: Logistische Regression mit Outcome „Besseres neurologisches Outcome ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für besseres Outcome (für die Hypothermiegruppendaten) bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ration, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, vs.= versus, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline			
Tag 1	0.811	0.608-1.083	0.156
Tag 4	1.274	1.004-1.616	0.046
Tag 5	1.250	0.982-1.591	0.070
Thompson Score Max ab			
Tag 1	0.692	0.498-0.962	0.028
Tag 4	1.319	1.032-1.686	0.027
Tag 5	1.278	0.994-1.642	0.055
Thompson Score Last	0.823	0.662-1.024	0.080
Geschlecht (0 vs. 1)	3.749	0.371-37.937	0.263

In der Subgruppe Thompson Score ≤ 10 haben alle Kinder ein gutes neurologisches Outcome, daher kann hier keine Statistik berechnet werden (Tabelle 24).

Tabelle 24: Logistische Regression mit Outcome „Besseres neurologisches Outcome ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für besseres Outcome (für die Patienten mit Thompson-Score ≤ 10) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	P
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline	n.e.	n.e.	n.e.
Thompson Score Max	n.e.	n.e.	n.e.
Thompson Score Last	n.e.	n.e.	n.e.
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.

3.3.6 Vergleich der Mittelwerte des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf

Der Verlauf der Kurve der Mittelwerte des Gesamtkollektives und der Kurve von Thompson et al. Kurvenverlauf für ein normales neurologisches Outcome haben von Tag 1 – 8 einen ähnlichen Verlauf, wenngleich die Kurve von Thompson et al. um 0,5 – 1,4 Einheiten höher zur Kurve des Gesamtkollektives liegt. Betrachtet man den Verlauf der Mittelwerte des Thompson Scores als Kurve für das Gesamtkollektiv, die Hypothermiegruppe und die Originalpublikation von Thompson et al. so ist der Kurvenverlauf für ein normales neurologisches Outcome ab Tag 4 ähnlich. In den ersten 3 Tagen sind die Mittelwerte des Thompson Scores der Hypothermiegruppe zur Kurve der Originalpublikation von Thompson et al. um 2,3 - 3,4 Einheiten höher. In dieser Gruppe zeigt sich wahrscheinlich der Einfluss durch die Sedierung im Rahmen der Kühltherapie deutlicher, als im Vergleich zum Gesamtkollektiv, in dem ca. die Hälfte der Kinder der Normothermiegruppe keine Sedierung hatten. Der Kurvenverlauf von Thompson et al. zeigt ebenfalls ein nicht gekühltes Kollektiv, wenngleich die Verteilung der HIE (10 mild, 14 moderat, 16 schwer) eher dem Gesamtkollektiv (gekühlte und nicht gekühlte Kinder) entspricht.

Vergleicht man die 3 Kurven des abnormalen neurologischen Outcomes so sind die Mittelwerte des Thompson Scores des Gesamtkollektives und der Hypothermiegruppe im Vergleich der Kurve von Thompson et al. am ersten Tag um mehr als 4 Einheiten höher. Die Kurven des Gesamtkollektives und der Hypothermiegruppe für ein abnormes Outcome haben zwischen dem 1. und 10 Tag einen ähnlichen Kurvenverlauf. Die Kurven des Gesamtkollektives und der Hypothermiegruppe bleiben dann aber ab dem 3. Tag bis zum 6. Tag um 1,1 - 1,5 Einheiten unterhalb der Kurve von Thompson et al., schneiden sie an Tag 7 und befindet sich die letzten zwei Tage um 1,0 - 2,0 Einheiten höher im Vergleich zu den Mittelwerten der Kurve von Thompson et al. (Abbildung 7).

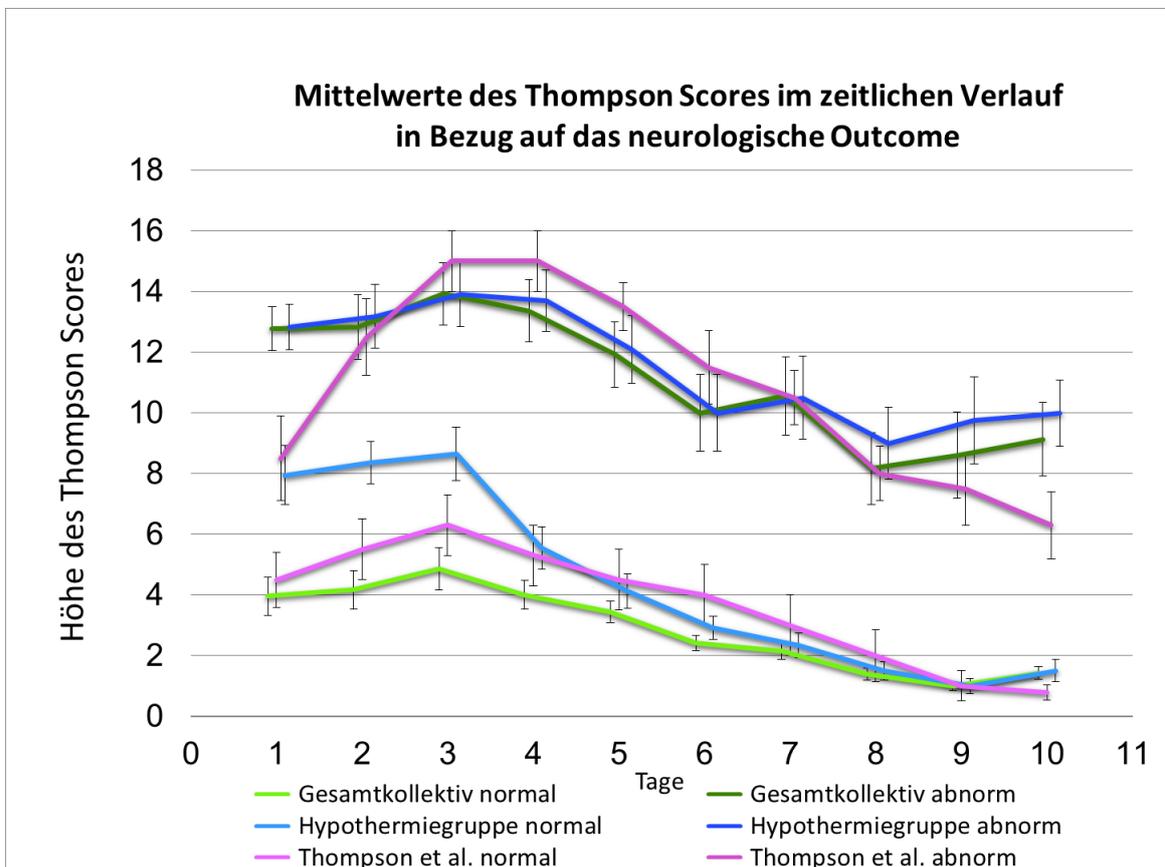


Abbildung 7: Mittelwerte des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf in Bezug auf das neurologische Outcome

Die Grafik zeigt die Höhe und den zeitlichen Verlauf der Mittelwerte mit SEM des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt des Gesamtkollektives (Kinder mit perinataler Azidose und perinataler Asphyxie) und der Hypothermiegruppe (Kinder mit perinataler Asphyxie) für ein normales und abnormales neurologisches Outcome (Follow-up) im Vergleich zum Kurvenverlauf der Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall aus der Originalpublikation Thompson et al.. **Legende: SEM = standard error of the mean (Standardfehler)**

3.3.7 Differenzierte Betrachtung der Mediane des Thompson Scores

Bei der Betrachtung der Mediane des Thompson Scores für das Gesamtkollektiv befinden sich die Mediane an den Evaluationszeitpunkten „Baseline“, „Maximum“ und „Last“ für die Outcomegruppe „keine Auffälligkeiten“ und „leichte Auffälligkeiten“ im Bereich der unteren 4 Einheiten. Die höchsten Mediane der Evaluationszeitpunkte „Baseline“, „Maximum“ und „Last“ zeigen sich für die Outcomegruppen „schwere Auffälligkeiten“ und „verstorben“. Die Mediane der Outcomegruppe „moderate Auffälligkeiten“ liegen für die Evaluationszeitpunkte „Baseline“ und „Maximum“ im oberen und für „Last“ im unteren Bereich (Abbildung 8, Tabelle 25).

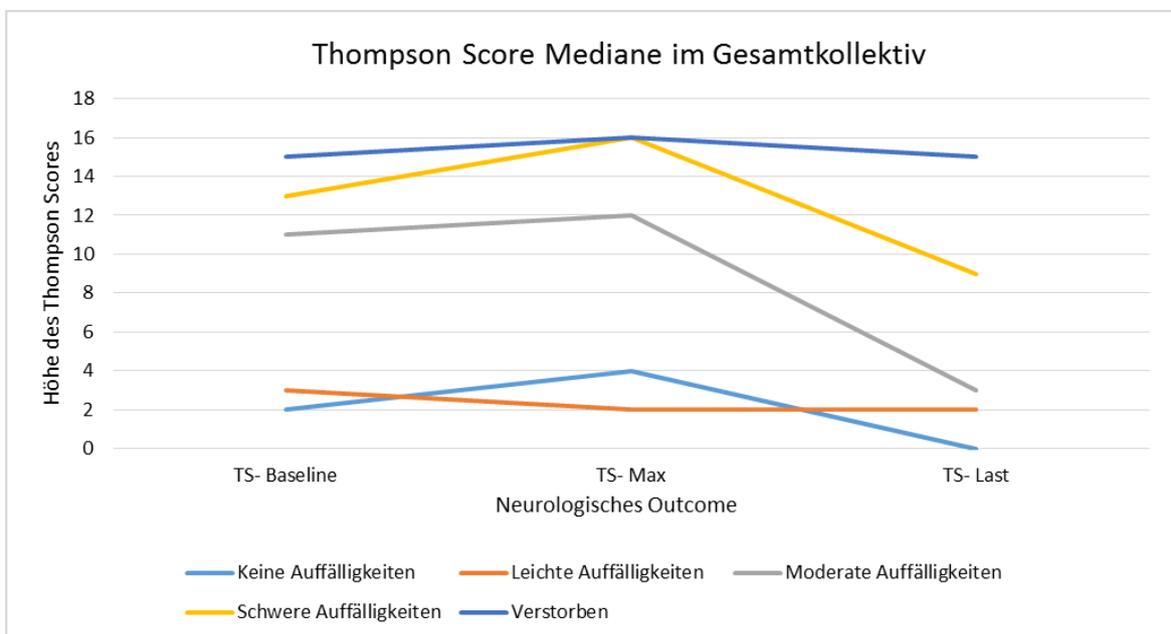


Abbildung 8: Thompson Score Mediane im Gesamtkollektiv.

Die Grafik zeigt die Mediane des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt des Gesamtkollektives (Kinder mit perinataler Azidose und perinataler Asphyxie) zu den verschiedenen Mess- und Evaluationszeitpunkten nach der Geburt in Bezug auf das neurologische Outcome (Follow-up). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum**

Tabelle 25: Vergleich der Mediane des Thompson Scores des Gesamtkollektives im Verlauf in Bezug auf das neurologische Outcome bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, Last = letzte, Perz. = Perzentile, n. b. = nicht berechenbar da n = 2**

Outcomegruppe		Median	25% - Perz.	75% - Perz.
Keine Auffälligkeiten	TS- Baseline	2	0,75	6,5
	TS- Max	4	1	9
	TS- Last	0	0	2
Leichte Auffälligkeiten	TS- Baseline	3	0,75	10,75
	TS- Max	2	1,12	
	TS- Last	2	0	3
Moderate Auffälligkeiten	TS- Baseline	11	n. b.	n. b.
	TS- Max	12	n. b.	n. b.
	TS- Last	3	n. b.	n. b.
Schwere Auffälligkeiten	TS- Baseline	13	9	15,25
	TS- Max	16	13,5	19
	TS- Last	9	5,5	11,5
Verstorben	TS- Baseline	15	11	15
	TS- Max	16	15	17
	TS- Last	15	12	16

Betrachtet man die Mediane des Thompson Scores und deren 25% und 75% Perzentilen, so liegt insgesamt eine große Variabilität vor. Eine statistische Analyse scheint daher nicht sinnvoll zu sein (Tabelle 26). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 9, 10 und 11) ausschließlich die Mediane visualisiert.

Im Vergleich der Mediane des Thompson Scores für die Hypothermiegruppe befinden sich die Mediane an den Evaluationszeitpunkten „Baseline“, „Maximum“ für die Outcomegruppe „keine Auffälligkeiten“, „leichte Auffälligkeiten“ und „moderate Auffälligkeiten“ ab Tag 1 im mittleren bzw. an der Grenze zum oberen Bereich. Beurteilt man die Mediane des Thompson Scores für die Evaluationszeitpunkte „Baseline“, „Maximum“ ab Tag 4 und/ oder ab Tag 5 liegen diese für die drei Outcomegruppen im unteren Bereich und damit niedriger als bei der Beurteilung zum Tag 1. Der Evaluationszeitpunkt „Last“ liegt für alle drei Gruppen an allen drei Messtagen im unteren Bereich.

Die Höhe der Mediane an den Evaluationszeitpunkten „Baseline“, „Maximum“ für die Outcomegruppe „schwere Auffälligkeiten“ liegen für die Tage 1 (Thompson Score Maximum 16,5) und 4 (Thompson Score Maximum 14,5) im oberen und für Tag 5 (Thompson Score Maximum 11,5) im mittleren Bereich an der Grenze zum oberen Bereich. Für alle drei Messtage liegt der Evaluationszeitpunkt „Last“ im mittleren Bereich (Thompson Score Last 9) und zeigt keinen Unterschied. In dieser Outcomegruppe „schwere Auffälligkeiten“ scheint der größte Unterschied zwischen den erhobenen Medianen des Thompson Scores Maximum an den Tagen 1 und 5 zu liegen. So variiert der Thompson Score Maximum um 4 Einheiten. Vergleicht man den Thompson Score Baseline der Outcomegruppe „schwere Auffälligkeiten“ variiert dieser zwischen dem Tag 1 und dem Tag 4 sowie zwischen dem Tag 1 und dem Tag 5 um $\pm 1,5$ Einheiten.

Die Mediane an den Evaluationszeitpunkten „Baseline“, „Maximum“ und „Last“ für die Outcomegruppe „Verstorben“ befinden sich für alle drei Messtage durchweg im oberen Bereich und zeigen nur geringfügige Unterschiede an den Tagen.

So variiert der Median des Thompson Scores Baseline zwischen den Tagen um 1,5 Einheiten, der maximale Thompson Score 1 Einheit und der Thompson Score Last um nur 0,5 Einheiten. Hier scheint sich kaum ein Unterschied zur Höhe der Mediane an den einzelnen Tagen zu zeigen (Abbildungen 9, 10, 11, Tabelle 26).

Tendenziell bilden sich ab Tag 4 zwei Bereiche heraus. Die Mediane des Thompson Scores für die Outcomegruppen „keine Auffälligkeiten“, „leichte Auffälligkeiten“ und „moderate Auffälligkeiten“ befinden sich im unteren Bereich und für die Outcomegruppen „schwere Auffälligkeiten“ und „Verstorben“ liegen im oberen bzw. im mittleren Bereich an der Grenze zum oberen Bereich.

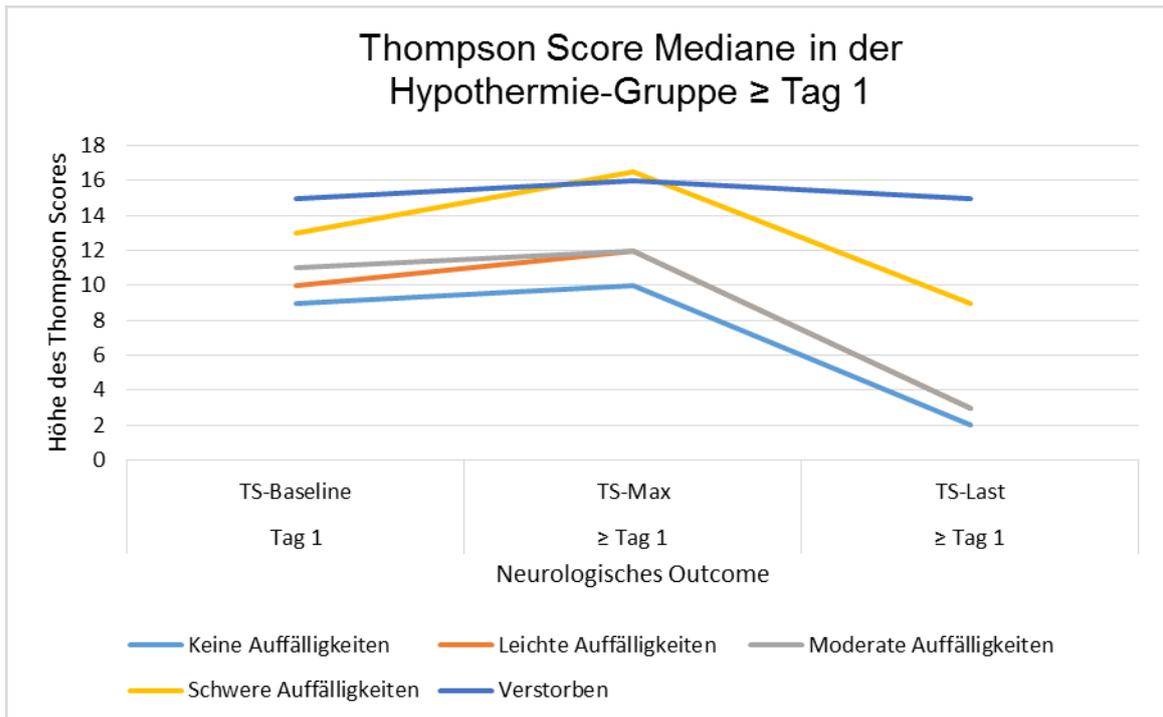


Abbildung 9: Thompson Score Mediane ab Tag 1 in der Hypothermiegruppe.

Die Grafik zeigt die Mediane des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt bei Kinder mit perinataler Asphyxie in der Hypothermiegruppe zu den verschiedenen Evaluationszeitpunkten ab Tag 1 in Bezug auf das neurologische Outcome (Follow-up). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum**

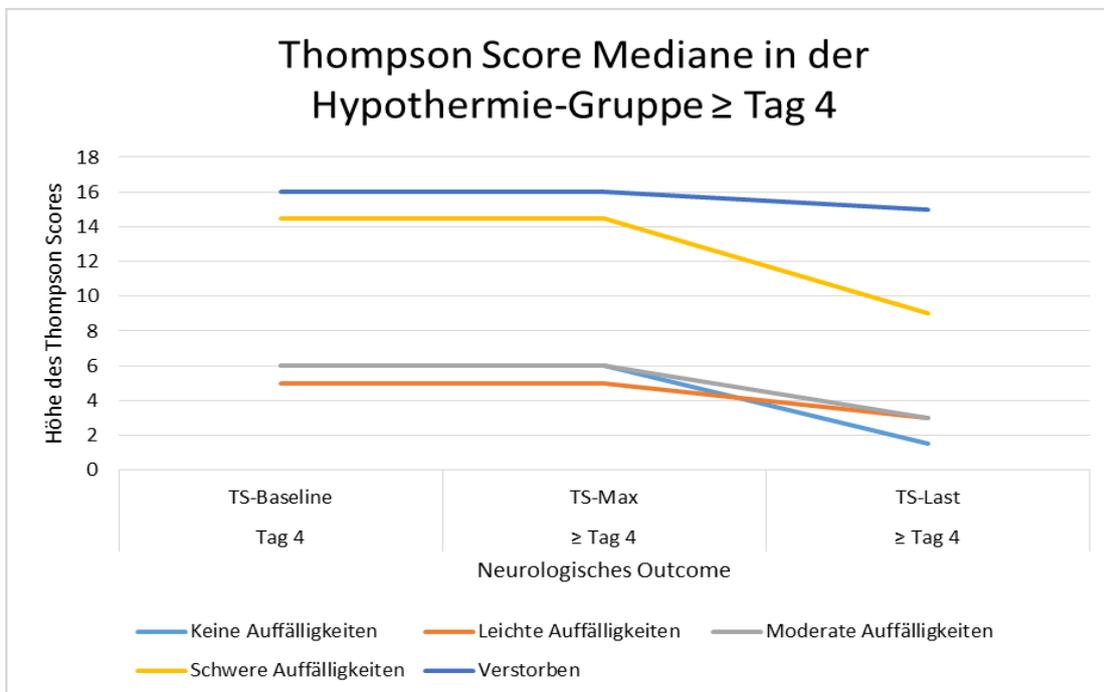


Abbildung 10 : Thompson Score Mediane ab Tag 1 in der Hypothermiegruppe.

Die Grafik zeigt die Mediane des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt bei Kinder mit perinataler Asphyxie in der Hypothermiegruppe zu den verschiedenen Evaluationszeitpunkten ab Tag 4 in Bezug auf das neurologische Outcome (Follow-up). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum**

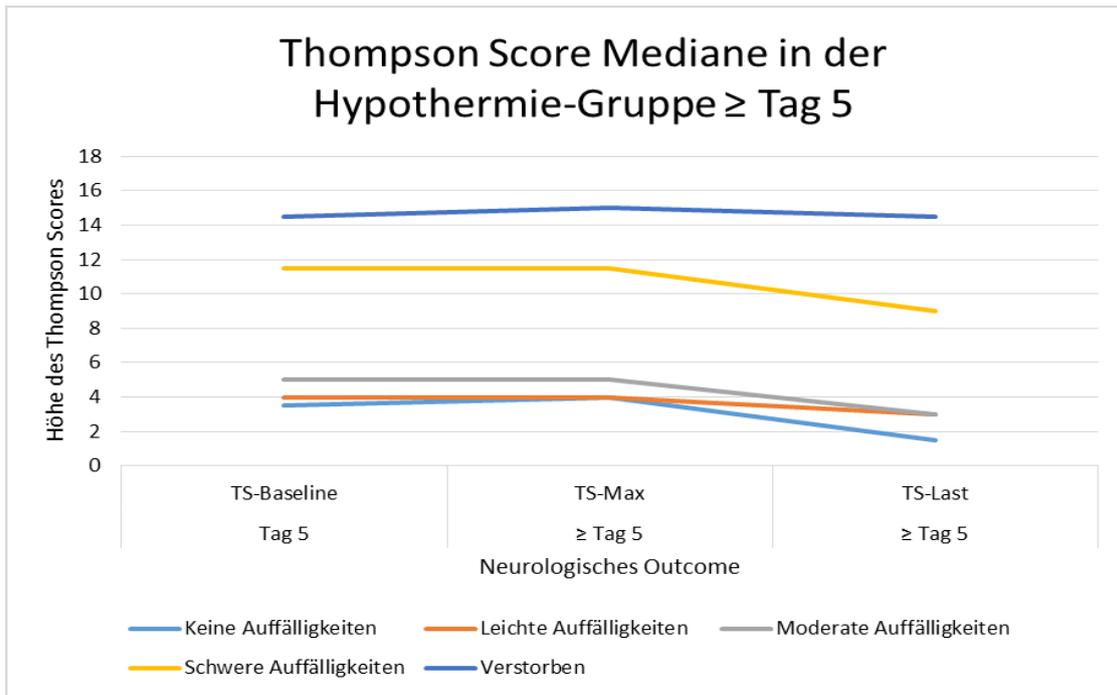


Abbildung 11 : Thompson Score Mediane ab Tag 1 in der Hypothermiegruppe.

Die Grafik zeigt die Mediane des Thompson Scores (Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011) nach der Geburt bei Kinder mit perinataler Asphyxie in der Hypothermiegruppe zu den verschiedenen Evaluationszeitpunkten ab Tag 5 in Bezug auf das neurologische Outcome (Follow-up). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum**

Tabelle 26: Vergleich der Mediane des Thompson Scores der Hypothermiegruppe im Verlauf in Bezug auf das neurologische Outcome bei Kindern mit perinataler Asphyxie im Alter von 3-7 Jahren (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: TS = Thompson Score, Max = Maximum, Last = letzte, Perz. = Perzentile, n. b. = nicht berechenbar da n = 2**

Outcomegruppe			Mediane	25% - Perz.	75% - Perz.
Keine Auffälligkeiten	TS- Baseline	Tag 1	9	3,5	10,25
		Tag 4	6	3	7,25
		Tag 5	3,5	2,75	6
	TS- Max	≥ Tag 1	10	7	11
		≥ Tag 4	6	4	7
		≥ Tag 5	4	3	6
	TS- Last	≥ Tag 1	2	1	4
		≥ Tag 4	1,5	0,25	3,75
		≥ Tag 5	1,5	0,25	3,75
Leichte Auffälligkeiten	TS- Baseline	Tag 1	10	4,5	14
		Tag 4	5	1	10
		Tag 5	4	1	8
	TS- Max	≥ Tag 1	12	5	15
		≥ Tag 4	5	4	5
		≥ Tag 5	4	3	8
	TS- Last	≥ Tag 1	3	1,5	5
		≥ Tag 4	3	1,5	5
		≥ Tag 5	3	1,5	5
Moderate Auffälligkeiten	TS- Baseline	Tag 1	11	n. b.	n. b.
		Tag 4	6	n. b.	n. b.
		Tag 5	5	n. b.	n. b.
	TS- Max	≥ Tag 1	12	n. b.	n. b.
		≥ Tag 4	6	n. b.	n. b.
		≥ Tag 5	5	n. b.	n. b.
	TS- Last	≥ Tag 1	3	n. b.	n. b.
		≥ Tag 4	3	n. b.	n. b.
		≥ Tag 5	3	n. b.	n. b.
Schwere Auffälligkeiten	TS- Baseline	Tag 1	13	8	16
		Tag 4	14,5	13,25	16,25
		Tag 5	11,5	8,75	14,25
	TS- Max	≥ Tag 1	16,5	13,75	20
		≥ Tag 4	14,5	13,25	16,5
		≥ Tag 5	11,5	9,5	14,25
	TS- Last	≥ Tag 1	9	8,25	12,75
		≥ Tag 4	9	8,25	12,75
		≥ Tag 5	9	8,25	12,75
Verstorben	TS- Baseline	Tag 1	15	11	15
		Tag 4	16	13	16
		Tag 5	14,5	13,5	16,5
	TS- Max	≥ Tag 1	16	15	17
		≥ Tag 4	16	15	16
		≥ Tag 5	15	13,5	16,5

	TS- Last	≥ Tag 1	15	12	16
		≥ Tag 4	15	12	16
		≥ Tag 5	14,5	11,5	15,75

3.4 Zusammenhang Mortalität und Thompson Score

3.4.1 Logistische Regression

Mittels logistischer Regression wurde die Assoziation zwischen den untersuchten Einflussgrößen (Thompson Score Baseline, Maximum, Letzter erhobener Score) und dem Outcome „Tod“ berechnet. Die Interpretation der logistischen Regression erfolgte über das Odds Ratio (OR).

Bei der univariaten Betrachtung des Thompson Scores für Baseline, Maximum und zuletzt erhobene Wert (Thompson Score Last) im Gesamtkollektiv zeigen sich jeweils signifikante Effekte. Das OR für den Thompson Score Maximum ab dem ersten Tag ist mit 1.675 (1.112 - 2.522 KI 95%; $p = 0.014$) etwas höher als für Thompson Score Baseline. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala im Verlauf steigt die Wahrscheinlichkeit für ein tödliches Outcome um den Faktor 1.652. Das OR für den Thompson Score Last ist mit 2.071 (1.183 - 3.625 KI 95%; $p = 0.011$) am höchsten. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala steigt die Wahrscheinlichkeit für ein tödliches Outcome um mehr als das 2- fache und zeigt damit den größten signifikanten Einfluss auf ein tödliches Outcome.

Für das OR im Gruppenvergleich Hypothermie- vs. Azidosegruppe kann keine statistische Berechnung durchgeführt werden. Das OR (OR = 1.388; 0.282 - 6.823 KI 95%; $p = 0.687$) für den Vergleich unter den Geschlechtern ist nicht signifikant (Tabelle 27).

Betrachtet man mehrere Einflussgrößen im multiplen Modell so steigt der Faktor bei der Betrachtung des Thompson Score Maximum (OR = 1.855; 1.158 - 2.971 KI 95%; $p = 0.010$) und dem zusätzlichen Geschlechtsvergleich (0 vs. 1) (OR = 6.702; 0.555 - 80.883 KI 95%; $p = 0.134$) auch auf über das 8- fache (1.855 + 6.702). Diese Effekte sind allerdings bezüglich des Geschlechtsvergleichs nicht signifikant und zudem ist das Konfidenzintervall sehr groß, sodass ebenfalls keine zuverlässige Interpretation möglich ist. Bei der Betrachtung des Thompson Score Last und dem zusätzlichen Geschlechtsvergleich (0 vs. 1) ist keine statistische Berechnung möglich (Tabelle 27).

Tabelle 27: Logistische Regression mit Outcome „Verstorben ja/ nein“: Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für Tod (für alle Daten) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, TS =Thompson Score, OR = Odds Ration, p = Signifikanzniveau, Gruppe 1 = Hypothermiegruppe, Gruppe 2 = Azidosegruppe, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Baseline	1.652	1.131-2.413	0.009
Thompson Max	1.675	1.112-2.522	0.014
Thompson Last	2.071	1.183-3.625	0.011
Gruppe (1 vs. 2)	n.e.	n.e.	n.e.
Geschlecht (0 vs. 1)	1.388	0.282-6.823	0.687
Multiple Modelle			
TS- Base + Gruppe			
TS- Base	1.905	1.141-3.181	0.014
Geschlecht (0 vs. 1)	5.977	0.456-78.384	0.173
TS- Max + Gruppe			
TS- Max	1.855	1.158-2.971	0.010
Geschlecht (0 vs. 1)	6.702	0.555-80.883	0.134
TS- Last + Gruppe			
TS- Last	n.e.	n.e.	n.e.
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.

Betrachtet man ausschließlich die Daten der Hypothermiegruppe mit dem univariaten Modell für Thompson Scores Baseline, Maximum und zuletzt erhabener Wert (Thompson Score Last), so zeigen sich signifikante Effekte in ähnlicher Höhe wie bei der univariaten Betrachtung des Gesamtkollektives. Das OR für den Thompson Score Last ist mit 2.047 (1.148 - 3.649 KI 95%; p = 0.015) am höchsten. Pro steigender Einheit auf der Thompson Score Skala steigt die Wahrscheinlichkeit für ein tödliches Outcome innerhalb der Hypothermiegruppe um mehr als das 2- fache. Das OR für den Vergleich unter den Geschlechtern ist (OR = 1.200; 0.221 - 6.521 KI 95%; p = 0.833) nicht signifikant (Tabelle 28).

Tabelle 28: Logistische Regression mit Outcome „Verstorben ja/ nein“): Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für Tod (für die Hypothermiegruppendaten) bei Kindern mit perinataler Asphyxie in der Hypothermiegruppe (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, vs. = versus**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	p
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline	1.600	1.070-2.391	0.022
Thompson Score Max	1.623	1.072-2.458	0.022
Thompson Score Last	2.047	1.148-3.649	0.015
Geschlecht (0 vs. 1)	1.200	0.221-6.521	0.833

In der Subgruppe Thompson Score ≤ 10 haben alle Kinder ein gutes neurologisches Outcome, daher kann hier keine Statistik berechnet werden (Tabelle 29).

Tabelle 29: Logistische Regression mit Outcome „Verstorben ja/ nein“): Modelliert ist die Wahrscheinlichkeit für Tod (für die Patienten mit Thompson Score ≤ 10) bei Kindern mit perinataler Asphyxie oder perinataler Azidose im Alter von 3-7 Jahren im Gesamtkollektiv (Follow-up, Universitätsklinikum Ulm, Zeitraum 01.04.2007 – 31.07.2011). **Legende: KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, vs. = versus, OR = Odds Ratio, p = Signifikanzniveau, Geschlecht: 0 = weiblich, 1 = männlich, n.e. = nicht berechenbar**

Modell	Odds Ratio (OR)	95% KI für OR	P
Univariate Modelle			
Thompson Score Baseline	n.e.	n.e.	n.e.
Thompson Score Max	n.e.	n.e.	n.e.
Thompson Score Last	n.e.	n.e.	n.e.
Geschlecht (0 vs. 1)	n.e.	n.e.	n.e.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Bedeutung des Thompson Scores für das kognitive und neurologische Outcome bei asphyktischen Kindern mit Hypothermietherapie untersucht.

4.1 Stärken der Studie

Wir konnten ein größeres Kollektiv als in der Originalpublikation von Thompson et al. (Thompson et al., 1997) (45 Kinder) untersuchen. Von insgesamt 64 Kindern konnten wir Daten erheben und auswerten. Diese relativ große Anzahl an Kindern mit Asphyxie/HIE kommt dadurch zustande, dass das Universitätsklinikum als regionales Referenzzentrum von umliegenden Kliniken Neugeborene mit Asphyxie zur Behandlung übernimmt. Weiterhin konnten wir 33 Kinder mit Hypothermietherapie und 31 Kinder ohne Hypothermietherapie untersuchen, sodass wir diese beiden Gruppen vergleichen und aus beiden Gruppen Daten über die kognitive und neurologische Entwicklung gewinnen konnten. Diese Daten sind für die Beratung von Eltern, deren Kind mit einer Asphyxie geboren wurde von extrem großer Bedeutung. Die Gruppen waren in allen Merkmalen nahezu gleich verteilt, vor allem in Bezug auf die Fallzahl und Geschlechterverteilung. Die Schwere der HIE und die daraus folgende Therapie mit und ohne Kühlung waren jedoch erwartungsgemäß unterschiedlich. Da normalerweise die Indikation für eine Hypothermiebehandlung bei Neugeborenen mit moderater und schwerer Enzephalopathie nach Beurteilung des Sarnatscores (Sarnat & Sarnat, 1976; Shankaran et al., 2005) und oder mittels EEG-Kriterien gestellt wird, handelt es sich bei der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Azidosegruppe um ein Kollektiv, das von der HIE stärker beeinträchtigt ist. Wir hatten einen sehr hohen Rücklauf von insgesamt 81% bzw. 90% in der Hypothermiegruppe, also den Kindern die initial schwerer vom Sauerstoffmangel betroffen waren. Ein hoher Rücklauf dient als Qualitätsmerkmal für die Auswertbarkeit der erhobenen Daten. So haben wir gute Voraussetzungen für die Interpretation der Ergebnisse um Rückschlüsse auf die Entwicklung der Kinder ziehen zu können. Zudem benutzten wir ausschließlich einen IQ- Test um die kognitive Leistungsfähigkeit einschätzen zu können. Dies dient der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

4.2 Thompson Score

Entwickelt wurde der Thompson Score oder Hypoxic ischaemic encephalopathy score um in der Neugeborenenversorgung in Ländern mit fehlendem technischen Equipment, Know-how und Ressourcen ein klinisches Verfahren zu etablieren, welches das Outcome der Kinder mit einer HIE nach einem Jahr vorhersagt (Thompson et al., 1997). Da der Thompson Score sehr leicht anwendbar ist und sich zur Verlaufsbeobachtung in den ersten 10 Tage eignet, wird er auch in vielen Industrieländern und unter anderem an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm standardmäßig eingesetzt. Allerdings wurde der Thompson Score bislang nur an Kindern ohne eine Hypothermietherapie evaluiert. Das muss bei der Interpretation der von Thompson et al. angegebenen Grenzwerte von > 10 und > 15 , sowie bei den Thompson Score Mittelwerten für abnormes und normales Outcome (Abbildung 1) berücksichtigt werden.

Zudem waren die Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Studie von Thompson et al., 1997) zwischen 6 und 12 Monate alt. Die Nachuntersuchung erfolgte zwar anhand der Griffiths Scales, diese erlauben allerdings nur einen Rückschluss auf den Entwicklungsstand eines Kindes bis einem Jahr. Zusätzlich erfolgte eine neurologische Untersuchung, die Aussagen über das neurologische Outcome insbesondere über Entwicklungsverzögerungen, schwere neurologische Defizite, Zerebralparese usw. zuließen. Thompson nahm keine Differenzierung zwischen kognitivem und neurologischem Outcome vor. Er unterschied lediglich in abnormes und normales Outcome. Die Kinder in unserer Studie waren 3 – 7 Jahre (37 – 84 Monate) alt; d.h. in einem Alter, in dem der Grad einer etwaigen Beeinträchtigung relativ gut zu erkennen ist. Weiterhin untersuchten wir kognitives und neurologisches Outcome, was sicher ein Vorteil dieser Studie ist.

Andererseits gibt es ebenfalls Hinweise dafür, dass Nachuntersuchungen im Alter von 18 Monaten, Rückschlüsse auf die Entwicklung der Kinder erlauben. Bei Nachuntersuchungen von überlebenden Kindern nach einer Hypothermiebehandlung im Alter von 18 Monaten wurde im Vergleich zu Untersuchungen derselben Kinder nach 6 - 7 Jahren keine relevante Änderung der Anzahl an Kindern mit Behinderungen gefunden (Azzopardi et al., 2014; Edwards et al., 2010; Shankaran et al., 2005; Shankaran et al., 2008; Shankaran et al., 2012; Shankaran, 2014a; Shankaran, 2014b).

4.3 Outcome – Vergleich mit anderen Nachuntersuchungen von Hypothermiestudien

Die Ergebnisse des allgemeinen Outcomes unserer Studie lassen sich mit drei großen Studien zur Nachuntersuchung nach Hypothermietherapie gut vergleichen. Die relativ aktuelle Nachuntersuchung der Patienten der TOBY- Studie von 2014 (Azzopardi et al., 2014) und Shankaran von 2012 (Shankaran et al., 2012) liefern Daten im Alter von 6 - 7 Jahre alten Kindern, allerdings mit etwas unterschiedlichen Kriterien bezüglich der Outcomeparameter. Die Studie von Shankaran 2005 (Shankaran et al., 2005) kann ebenfalls bezüglich schweren Behinderungen und Tod Vergleichsdaten liefern.

Die Kinder unserer Hypothermiegruppe zeigen ein ähnliches kognitives Outcome, wie es in der aktuellen TOBY- Studie von 2014 publiziert wurde (Azzopardi et al., 2014). In dieser erreichten 52% der Überlebenden einen Gesamt- IQ ≥ 85 . In unserer Studie waren es 55% (18 von 33). Vergleicht man die prozentualen Anteile der Kinder mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 ausschließlich unter den Überlebenden so sind die Ergebnisse der TOBY- Studie mit 77% etwas höher als in unserer Studie (69%).

Shankaran 2012 hingegen unterscheidet in der Hypothermiegruppe lediglich ein kognitives Outcome < 70 27% (19 von 70) unter den Überlebenden und ein Outcome „Tod oder IQ < 70 “ 47% (27 von 97). In unserer Studie hatten 19% (5 von 26) einen IQ < 70 unter den Überlebenden und 36% (12 von 33) ein Outcome „Tod oder IQ < 70 “. Auch hier zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

Es wird in der Literatur immer darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse von Nachuntersuchungen bei Kindern mit einer Hypothermiebehandlung im Alter von 18 Monaten und von 6 - 7 Jahren bisher keine erhöhte Rate an Überlebenden mit Behinderungen zeigen (Azzopardi et al., 2014; Edwards et al., 2010; Shankaran et al., 2005; Shankaran et al., 2008; Shankaran et al., 2012; Shankaran, 2014a; Shankaran, 2014b). Unter diesem Aspekt liegt zum Beispiel der prozentuale Anteil der Kinder mit einem Gesamt- IQ ≥ 85 die nach Einschätzung einer Nachuntersuchung im Alter von 18 Monaten später voraussichtlich in der Lage sein werden, einen IQ-Test durchzuführen mit hoher Wahrscheinlichkeit bei 86%. Dieser Anteil unterscheidet sich nur wenig von unseren Kindern aus der Azidosegruppe (90%), welche ein weniger beeinträchtigtes Vergleichskollektiv darstellen.

Unsere Ergebnisse des neurologischen Outcomes mit der verwendeten Einteilung in „keine, leichte, moderate und schwere Auffälligkeiten“ sind ebenfalls den Ergebnissen der aktuellen TOBY- Studie ähnlich (Azzopardi et al., 2014). Wenngleich in unserer Studie im Vergleich zur TOBY- Studie nur 52% vs. 68% der Kinder in der Hypothermiegruppe keine Auffälligkeiten aufweisen, stellten wir in 22% vs. 10% „leichte Auffälligkeiten“ (unser Kollektiv vs. TOBY- Studie) fest. Zählt man beide Gruppen zusammen (keine und leichte Auffälligkeiten), so sind die Ergebnisse sehr ähnlich (unsere Studie 74% vs. TOBY- Studie 78%). Da wir zusätzlich noch mögliche Sprachstörungen wie z.B. eine Dyslalie als Kriterium eines neurologisch auffälligen Outcomes aufnahmen, könnte dies eine mögliche Erklärung für den Unterschied in beiden Studien sein. Shankaran et al. 2012 fanden in der Nachuntersuchung im Alter von 6 – 7 Jahren in 41% der Fälle keine Auffälligkeiten. Betrachtet man aber auch hier beider Outcomegruppen „Keine und Leichte Auffälligkeiten“ so zeigt sich ein ähnliches Ergebnis mit 65%. In unserer Studie hatten 26%, Shankaran 2012 53%, Shankaran – Studie (2005) 44% und Toby- Studie 22% eine „moderate oder schwere Behinderungen“. Eine Zerebralparese zeigte sich in unserer Studie in 17%, Shankaran 2012 17%, Shankaran 2005 19% und 21% in der TOBY- Studie. Die Mortalität lag in unserer Studie unter den Kindern der Hypothermiegruppe bei 19% (7 von 36), in der TOBY- Studie bei 29% (47 von 163), in der Shankaran-Studie 2012 bei 28% (27 von 97) und war damit niedriger. In den Daten der Studie von Shankaran 2005 war die Mortalität ähnlich (24%).

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die Ergebnisse der Nachuntersuchung unseres Kollektivs im Vergleich zu den Hypothermiestudien der internationalen Literatur ähnlich sind.

4.4 Kognitives und neurologisches Outcome in Abhängigkeit vom Thompson Score

Thompson et al. analysierte das Outcome in Abhängigkeit vom Thompson Score mit verschiedenen Grenzwerten von > 10 und > 15 an verschiedenen Tagen. Im Alter von einem Jahr waren alle Kinder unauffällig, die keinen Thompson Score > 10 aufwiesen. Allerdings unterscheidet Thompson nicht zwischen kognitivem und neurologischem Outcome. In unserer Studie waren innerhalb der Hypothermiegruppe bis auf ein Kind (Gesamt – IQ = 81) alle Kinder mit einem Thompson Score ≤ 10 kognitiv unauffällig (IQ ≥ 85).

Allerdings fanden wir in der Azidosegruppe drei Kinder mit einem unterdurchschnittlichen Gesamt- IQ (IQ < 85).

Große Studien wie TOBY 2014 (Azzopardi et al., 2014) machen eine Unterscheidung zwischen IQ \geq 85 und IQ < 85. Shankaran hingegen unterscheidet in seiner Studie 2012 zur Nachuntersuchung des kindlichen Outcomes nach Kühltherapie IQ < 70 (Shankaran et al., 2012) .

Betrachtet man ausschließlich das neurologische Outcome, so sind in unserer Studie alle 64 Kinder mit einem Thompson Score \leq 10 neurologisch unauffällig oder haben leichte Auffälligkeiten (Outcomegruppe 1).

65% der Kinder mit einem maximalen Thompson Score > 10 und 92% > 15 hatten laut Thompson ein auffälliges kognitives Outcome.

In unserer Studie hatten 21 Kinder in der Hypothermiegruppe einen maximalen Thompson Score > 10. Von diesen hatten 67% ein abnormes kognitives und 62% ein abnormes neurologisches Outcome. In der Azidosegruppe gab es 2 Kinder mit einem maximalen Thompson Score > 10. Ein Kind hatte ein durchschnittliches und ein Kind ein unterdurchschnittliches kognitives Ergebnis. Ein Kind war neurologisch der Outcomegruppe 1 und ein Kind der Outcomegruppe 3 zugeteilt worden. Lediglich 9 Kinder in der Hypothermiegruppe und kein Kind in der Azidosegruppe hatten einen maximalen Thompson Score > 15. 100% dieser Kinder hatten ein kognitiv und 89% (8 von 9) ein neurologisch abnormes Outcome. Damit scheinen die Grenzwerte < 10 und > 15 für den Thompson Score für die Prognoseabschätzung der Kinder mit einer Hypothermietherapie übertragbar zu sein. Allerdings zeigt sich hier in der Regel ein besseres neurologisches Outcome im Vergleich zum kognitiven Outcome.

Betrachtet man die Evaluation mit einem abnormen Wert im Thompson Score der laut Originalpublikation ein abnormes Outcome zur Folge hat, so hatten in der Hypothermiegruppe 23 Kinder, und in der Azidosegruppe nur ein Kind irgendwann im Verlauf einen abnormen Thompson Score. Davon hatten in der Hypothermiegruppe 43% ein kognitiv normales und 48% ein neurologisch normales Outcome. Also war nahezu die Hälfte der Kinder neurologisch und kognitiv unauffällig. Dieser Grenzwert differenziert also nur moderat zwischen sich später normal/abnormal entwickelnden Kindern. Nimmt man den abnormen Thompson Score an Tag 7 (> 10) so wiesen lediglich 5 Kinder in der Hypothermiegruppe und 1 Kind in der Azidosegruppe einen solchen Wert auf.

Alle Kinder in beiden Gruppen hatten entweder schwere Auffälligkeiten (kognitiv und neurologisch) oder waren im Verlauf verstorben. Auch die Kombination zwischen abnormen Thompson Score an Tag 7 und Thompson Score < 15 ist ein gutes prognostisches Mittel um ein Outcome mit schweren Auffälligkeiten (kognitiv und neurologisch) oder Tod vorherzusagen. Die Kinder die diese Kombination aufwiesen, waren alle schwerbehindert oder verstarben im Verlauf.

4.5 Vergleich der Mittelwerte und Median des Thompson Scores im zeitlichen Verlauf als Kurve

Kurvenverlauf Thompson et al. abnormes und normales Outcome

Der Kurvenverlauf für ein normales bzw. abnormales Outcome aus der Originalpublikation von Thompson et al. ist vor allem unter Berücksichtigung der ersten 3 - 4 Tage in der Gruppe der gekühlten Kinder aber auch im Gesamtkollektiv wenig hilfreich. Hier fanden wir unerwartet hohe Mittelwerte in den ersten 3 - 4 Tagen in unserer Studie bei den Kindern mit abnormen aber auch bei den Kindern mit einem normalen kognitiven und neurologischen Outcome. Wahrscheinlich führt die Sedierung/Analgesierung im Rahmen der Hypothermietherapie, zu erhöhten hohen Werten im Thompson Score. Dieser Effekt zeigt sich am deutlichsten innerhalb der Hypothermiegruppe, hat aber auch Auswirkungen bei der Betrachtung des Gesamtkollektives. Diese Beobachtung hat aufgrund der großen Verbreitung der Hypothermiebehandlung und der häufigen Nutzung des Thompsonscores eine sehr große Bedeutung. Zum Zeitpunkt der Evaluation des Thompson Scores aus der Originalpublikation war eine Hypothermiebehandlung noch nicht etabliert. Daher musste die Kurve (bzw. die Mittelwerte) für ein abnormes und normales Outcome insbesondere unter einer Hypothermietherapie neu definiert werden.

Thompson Score Mediane Baseline, - Maximum, - Last an Tag 1, Tag 4 und Tag 5

Bei dieser Betrachtungsweise untersuchten wir das neurologische Outcome innerhalb der Hypothermiegruppe, um insbesondere den Einfluss der Sedierung im Rahmen der Hypothermietherapie, der zu falsch hohen Werten im Thompson Score führt, zu berücksichtigen.

Die Kinder mit schweren neurologischen Auffälligkeiten wiesen gleichzeitig einen deutlich unterdurchschnittlichen Gesamt- IQ (IQ < 70) auf.

Vor allem bei der Erhebung des TS- Baseline Wertes an Tag 1 scheinen sich die Mediane des Thompson Scores innerhalb der Outcomegruppen nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. Bei der Beurteilung des maximalen Thompson Scores ab Tag 1 scheint eine Einteilung in „keine, leichte und moderate“ Auffälligkeiten mit Medianen ≤ 12 und „schwere Auffälligkeiten bzw. Tod“ mit Medianen ≥ 16 plausibel.

Vor allem ab Tag 4 scheint sich der Effekt die Outcomegruppen deutlich zu unterscheiden zu verstärken. Auch wird er ab Tag 4 nicht nur für TS- Max sondern auch für den TS- Baseline an Tag 4 deutlich. Hier sind Mediane $\geq 11,5$ charakteristisch für schwere Auffälligkeiten oder Tod. Sowie Mediane ≤ 6 eher auf keine, leichte oder moderate Auffälligkeiten hinzuweisen. Ab Tag 5 zeigt sich eine zusätzliche Differenzierung zwischen Outcomegruppe Tod und schweren Auffälligkeiten. Hier sinken die Mediane unter 14 für die Kinder welche mit schweren Auffälligkeiten überleben, die Mediane des Thompson Scores der Kinder die aufgrund der Asphyxie sterben bleiben $\geq 14,5$.

Bei der Betrachtung des zuletzt erhobenen Thompson Scores (TS- Last) fanden wir eine Abgrenzung von „schweren Auffälligkeiten oder Tod“ mit Medianen ≥ 9 und „moderate, leichte oder keine Auffälligkeiten“ mit deutlich niedrigeren Medianen ≤ 3 .

An hilfreichsten scheint die Beurteilung an Tag 4 zu sein. Hier scheinen sich die schwerstkranken Kinder, die im Verlauf sterben bzw. schwerbehindert werden, doch von den weniger kranken Kindern bereits beim TS- Baseline zu unterscheiden. Zur Abschätzung der Prognose kann man zusätzlich die Evaluationen des Thompson Scores (Base, Max, Last) ab Tag 5 in die Beurteilung mit einbeziehen.

4.6 Spearman Rank Korrelation

Bei dieser Betrachtung haben wir uns auf das kognitive Outcome mit dem IQ als stetige Größe beschränken müssen, da die beiden anderen Zielgrößen Neurologische Untersuchung und die Outcomegruppe Tod kategoriale Größen sind und nur 4 bzw. 2 Ausprägungen aufweisen. Daher lassen sich für diese Zielgrößen keine Korrelationskoeffizienten berechnen.

Wie beim Mittelwertvergleich unter Berücksichtigung der Tage 1, 4 und 5 haben wir den möglichen Einfluss der Sedierung im Rahmen der Hypothermietherapie berücksichtigt.

Vor allem ab Tag 1 scheint sich nur Trends bei der Betrachtung des Gesamtkollektives abzuzeichnen. Ein geringer Zusammenhang zeigt sich ab dem 1. Tag lediglich zwischen IQ und Thompsons Score Maximum ($r = -0.47$).

Den größten signifikanten Zusammenhang zeigen TS- Baseline ($r = -0.58$) und TS- Maximum ($r = -0.51$) ab Tag 4 im Subgruppenkollektiv der Hypothermiegruppe. Hier scheint die Zuhilfenahme des Thompson Scores eine mögliche Prognose zu zulassen. Je höher der Thompson Score ist, desto niedriger ist der Gesamt- IQ bei allen Kinder und den Kindern der Hypothermiegruppe. Bei der Azidosegruppe ist aber keine signifikante Beziehung zu beobachten. Bereits Thompson et al. berücksichtigte in der Originalpublikation Tag 4 und beschrieb Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte für $TS > 10$ und $TS > 15$. Man muss bedenken, dass das Kollektiv von Thompson et al. (Thompson et al., 1997) keine Hypothermiebehandlung hatte. Allerdings dauert eine Hypothermietherapie 72 Stunden und ist bei den meisten Kindern an Tag 4 wahrscheinlich abgeschlossen.

Letztendlich bleibt doch die Frage offen, ob eine lineare Beziehung zu erwarten ist oder es sich eher um ein Schwellenpotential handelt.

4.7 Prädiktive Werte, Sensitivität, Spezifität

Wir verwendeten die prädiktiven Werte zum einen um sie mit der Originalstudie von Thompson et al. (Thompson et al., 1997) vergleichen zu können und zum anderen um Daten für die Beratung der Eltern zur Verfügung zu haben.

Vorhersagewerte über die Wahrscheinlichkeit einer Behinderung sind klinisch relevanter als Sensitivität und Spezifität. Wie auch in der Originalpublikation von Thompson et al. (Thompson et al., 1997) gab es in unserer Studie einen Höhepunkt der Mittelwerte des Thompson Scores an Tag 3 und 4. Die Evaluation eines Neugeborenen an Tag 7 ist ein nützlicher Zeitpunkt im Hinblick auf eine Prognose. So beschreibt neben Thompson auch Sarnat und Sarnat (Sarnat & Sarnat, 1976), dass ein unauffälliges Neugeborenes nach dem 6. Tag einen prognostisch günstigen Verlauf hat und ordnet dieses einer Niedrigrisikogruppe zu. Die Vorhersagewerte wurden daher in Anlehnung an die Thompson Studie ebenfalls für den $TS- Max > 10$, > 15 und zusätzlich an Tag 3 und Tag 4, sowie für die $TS- abnorm$, und zusätzlich an Tag 7 sowie die Kombination zwischen $TS- abnorm$ Tag 7 und $TS- Max > 15$ berechnet.

Im Gegensatz zu Thompson differenzierten wir zwischen kognitivem und neurologischem Outcome, sowie zwischen Gesamtkollektiv und Hypothermiegruppe.

Insgesamt fanden wir im Vergleich zu Thompson et al. (Thompson et al., 1997) ähnliche Daten für die prädiktiven Werte, die Sensitivität und die Spezifität für das Gesamtkollektiv und die Hypothermiegruppe. Im Vergleich zwischen kognitiven und neurologischen Outcome zeigen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede. Der PPV (Anteil der Kranken an pathologischen Befunden) ist für das kognitive Outcome meist geringfügig höher und dafür sind die NPV (Anteil der Gesunden bei unauffälligen Befunden) und die Sensitivität (Anteil der richtig erkannten Kranken) für das neurologische Outcome etwas höher.

Vergleicht man unsere Daten mit der Thompson Studie (Thompson et al., 1997) gibt es einige Gemeinsamkeiten. Auch in unserer Studie fanden wir eine sehr schlechte Sensitivität für TS- Max > 15 an Tag 3 (24 – 33%) und Tag 4 (29 – 38%) in beiden Gruppen und Untergruppen, wenngleich unsere noch niedriger waren als in der Originalpublikation (Sensitivität Tag 3: 47%/ Tag 4: 53%). Allerdings ist bei der Interpretation unserer Daten zu beachten, dass ab Tag 3 in der Gruppe der nicht gekühlten Kinder nur noch $\frac{1}{4}$ der Daten aufgezeichnet wurden. Meist waren die Kinder bereits aufgrund des komplikationslosen Verlaufes entlassen. Daher sind die errechneten Daten der prädiktiven Werte, Spezifität und Sensitivität für Tag 3 und 4 im Gesamtkollektiv ebenfalls nur bedingt aussagekräftig. Andererseits kann man davon ausgehen, dass die Kinder die bereits entlassen waren, mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit keine TS- Max >10 oder >15 oder einen TS abnorm aufgewiesen hätten. Diese Daten existieren leider aber nicht. Ebenfalls fanden wir ähnlich hohe prädiktive Werte für TS- Max > 15 an einem beliebigen Tag (PPV 90 – 100%; NPV 75 – 91%) und > 10 (PPV 61 – 67%; NPV 90 – 100%) sowie für TS- Max > 10 (PPV 65%; NPV 100%) und TS- Max > 15 (PPV 92%; NPV 82%).

Relevante Unterschiede liegen aber vor, wenn man den TS- abnorm an Tag 7 sowie in Kombination mit TS- Max > 15 betrachtet. In der Originalstudie von Thompson et al. waren die höchsten Sensitivitäten 100% und ein NPV von ebenfalls 100%.

In unserer Untersuchung waren die Sensitivitäten 27 – 60% und NPV- Werte 74 – 93% deutlich niedriger und hatten eine breitere Streuung. Wahrscheinlich spielt hier die retrospektive Datenerhebung mit relevanten Datenlücken bei den gesünderen Kindern eine relevante Rolle. Nach unserer Erkenntnis ist der abnorme TS an Tag 7 nur wenig aussagekräftig und wenig praktikabel. Für die Berechnung der prädiktiven Werte, Spezifität und Sensitivität für den abnormen Thompson Score an Tag 7 sind die Aussagen vor allem für das Gesamtkollektiv nur bedingt aussagekräftig, da ein Großteil der nicht gekühlten Kinder bereits entlassen war, aber auch für die Hypothermiegruppe sind bei der Interpretation die fehlenden Werte zu berücksichtigen. Hier waren ab Tag 7 bereits 2 Kinder verstorben. 2 Kinder hatten durchgehend einen abnormen Thomson Score, allerdings fehlten die Datenerhebungen an Tag 7. Zusätzlich bestimmten wir jedoch den TS- abnorm an einem beliebigen Tag. Hier zeigen sich gute Sensitivitäten (92 - 93%) und NPV (90 – 98%) für das neurologische Outcome und gute Sensitivitäten (74 - 87%) und NPV (80 – 88%) für das kognitive Outcome. Allerdings nur sehr geringe PPV 52 – 58% und Spezifität 44 – 78%. Auch dieser Wert scheint wenig verwendbar im Alltag zu sein, möchte man eine Prognose abgeben, da viele Neugeborene einen abnormen TS im Verlauf auch ohne Krankheitswert aufwiesen.

Thompson beschrieb die beste Korrelation mit dem Outcome wenn ein TS- Max > 15 war. Auch in unserer Studie zeigt er sich als gutes prognostisches Mittel. Vor allem innerhalb der Hypothermiegruppe (Sensitivität 76 – 96%; Spezifität 100%; PPV 100%; NPV 78 – 83%) um die gesunden Kinder und die zu recht pathologischen Befunde zu erkennen.

4.8 Logistischer Regression

Unter Verwendung der Logistischen Regression fanden wir relevante Unterschiede bei der Betrachtung des Thompson Scores und dem kognitivem, neurologischem Outcome und der Mortalität. Der beste Zusammenhang für ein kognitives Outcome zeigt sich unter Betrachtung des TS- Max Tag 5 im Gesamtkollektiv mit dem Faktor 1.6 und innerhalb der Hypothermiegruppe sogar mit dem Faktor 1.8. Bzgl. dem neurologischen Outcome hatte der TS- Max an Tag 1 nur eine relativ geringe Aussagenkraft (Faktor 1.5 im Gesamtkollektiv bzw. Faktor 1.4 innerhalb der Hypothermiegruppe).

Für ein tödliches Outcome ist für den TS- Base und TS- Max eine Faktor von 1.7 und für den TS- Last sogar der höchste Faktor von 2.1 berechnet worden.

Die hohen Faktoren und damit der große Zusammenhang zwischen steigendem Thompson Score und dem Risiko für Tod scheint aufgrund der insgesamt hohen Werte bei den Kindern die gestorben waren, zu bestehen.

Es gab durchaus Kinder die neurologisch unauffällig waren aber einen unterdurchschnittlichen Gesamt- IQ aufwiesen. Aus diesem Grund scheint sich hier eine stärkere Assoziation zwischen einem höheren Thompson Score und einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für ein durchschnittliches kognitives Outcome innerhalb der Hypothermiegruppe vorzuliegen (Faktor 1.8). Der Einfluss des TS der ersten 4 Tage scheint etwas geringer zu sein. Vermutlich spielt auch hier die Sedierung/Analgesie im Rahmen der Hypothermiebehandlung eine Rolle. Der Unterschied zwischen Hypothermiegruppe und Gesamtkollektiv könnte an der ab Tag 3 stark abnehmenden Datenmenge innerhalb der Gruppe der nicht gekühlten Kinder liegen.

4.9 Limitationen der Studie

Biselele postuliert 2014, dass sich der Thompson Score innerhalb der ersten 6 Stunden verändert (Biselele et al., 2014). Die Evaluation des Neugeborenen und damit die Aufzeichnung des Thompson- Scores erfolgte in unserer Studie nicht immer zu den exakt gleichen postnatalen Zeitpunkten. Daher könnte bei gleich kranken Kindern der Thompson Score unterschiedlich hoch ausgefallen sein. Zudem wurde der Thompson Score von verschiedenen Ärzten mit unterschiedlicher Erfahrung erhoben, was zu einer gewissen Variabilität führen kann. Die Untersuchung von Biselele erfolgte wie auch die Evaluation des Thompson Scores von Thompson 1997 an nicht gekühlten Kindern. Die Hälfte unseres Kollektivs war jedoch gekühlt. Daher könnte auch aufgrund der Sedierung im Rahmen der Hypothermietherapie erhöhte Thompson Score erhoben worden sein.

Wir untersuchten eine große Altersspanne von 3 - 7;2 Jahre. Um den Unterschieden in der kognitiven Entwicklung von Kindern im Vorschulalter gerecht zu werden, wurden für die Altersbereiche 3;0 - 3;11 und 4;0 - 7;2 unterschiedliche Test-Versionen entwickelt, standardisiert und normiert. Diese unterscheiden sich in Anzahl und Reihenfolge der Untertests sowie in der Art der Durchführung und der Bewertung.

Vor allem bei der kognitiven Einschätzung der 3;0 - 3;11-jährigen konnte daher keine Verarbeitungsgeschwindigkeit getestet werden. Der IQ- Test WPPSI III versucht durch die unterschiedlichen Normierungen der Altersspanne dies zu relativieren.

4.10 Fazit

1. Der Thompson Score lässt sich gut in der Verlaufskontrolle bei Kindern mit einer Hypothermiebehandlung einsetzen. 2. Will man den Thompson Score als prognostischen Score verwenden, ist zu bedenken, dass die Hypothermietherapie in den ersten Lebenstagen zu falsch hohen Scores bei gesund überlebenden Kindern führen kann, und damit die Differenzierung zwischen günstigem und ungünstigem Outcome beeinträchtigt sein könnte. 3. Spearman Rank Korrelation und Odds Ratio zeigen ab Tag 4 signifikante Zusammenhänge, sodass der Thompson Score auch als numerisches Bewertungssystem zur prognostischen Einschätzung des kognitiven und neurologischen Outcomes von Neugeborenen mit einer HIE vor allem mit Hypothermietherapie gut geeignet zu sein scheint, allerdings erst nach Abschluss der Sedierung.

5 Zusammenfassung

Nach wie vor ist die perinatale Asphyxie des Neugeborenen eine Komplikation, die mit einem hohen Risiko für den Tod oder einer bleibenden Behinderung der Kinder einhergeht. Führt die Asphyxie zu einer Hypoxisch ischämische Enzephalopathie, bedarf es neben intensivmedizinischer Behandlung ggf. einer Kühltherapie. Im Rahmen einer hypoxisch ischämischen Minderversorgung des Gehirns, stellt sich die Frage nach der Prognose unter der eingeleiteten Therapie (neurologisches und kognitives Outcome). Darüber hinaus muss rasch entschieden werden, ob neuroprotektive Behandlungen kurz nach der Geburt und weiterführenden Therapien sinnvoll/notwendig sind. Weiterhin sind prognostisch valide Parameter für die Beratung der Eltern extrem wichtig. Thompson et al. führte 1997 ein numerisches Bewertungssystem zur prognostischen Einschätzung von Neugeborenen mit einer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie ein. Dieses wurde zwar ursprünglich für den Einsatz in Entwicklungsländern entwickelt, in denen Technologien zur Feststellung zerebraler Schäden nicht zur Verfügung stehen. Aufgrund der guten Handhabbarkeit findet der Thompson Score - obwohl er ausschließlich an nicht gekühlten Kindern evaluiert wurde - aber auch in Industrieländern im Rahmen einer Kühltherapie standardisierten Einsatz.

Da es bislang keine Untersuchung zum Einsatz des Thompson Scores unter Hypothermietherapie gab, haben wir den Thompson Score als prognostisches Mittel unter Hypothermietherapie unter folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Untersuchung zum Vorhersagewert des Thompson Scores bei Kindern mit Asphyxie und Kühltherapie bei moderater bis schwerer HIE. Korrelation zwischen Thompson Score und neurologischem und kognitivem Outcome in der Population der gekühlten Kinder.
2. Vorhersagewert des Thompson Scores bei Patienten mit perinataler Azidose oder Asphyxie generell. Der Vorteil unserer Untersuchung lag vor allem in der im Vergleich zur Originalpublikation größeren Population n = 64.

Wir screenen Kinder, geboren zwischen dem 01.04.2007 und dem 31.07.2011 mit den Diagnosen perinatale Asphyxie und Azidose mit und ohne Kühltherapie. Für unsere Untersuchung konnten insgesamt 64 (83,1%) Kinder (Gekühlte 33, nicht Gekühlte 31) untersucht bzw. erfasst (einschließlich verstorbener Kinder) werden.

Es zeigte sich ein erfreulich hoher Rücklauf von insgesamt 81,4% (Rücklauf innerhalb der Gruppe der gekühlten Kinder 89,7% und 75,6% der nicht gekühlten Kinder).

Dabei konnten wir zeigen, dass maximale Werte des Thompson Scores ≤ 10 , > 10 und > 15 mit guten prädiktiven Werten, einer ausreichenden Sensitivität und sehr guten Spezifität im Rahmen des klinischen Alltag anzuwenden sind. Ferner zeigt sich hierbei der Einfluss der Sedierung in den ersten 2 - 3 Tagen und muss bei der Abschätzung berücksichtigt werden. Vor allem die differenziertere Betrachtung der Mittelwerte des Thompson Scores (- Base, - Max und - Last) zeigen ab Tag 4 das Werte > 14 (bzw. > 10 für Last) mit einem schlechten Outcome (Tod, schwere Behinderung) und Werte ≤ 6 mit gutem bis sehr gutem Outcome (moderate, leichte oder keine Behinderung) einhergehen. Auch in der Spearman Rank Korrelation findet sich dieser Zusammenhang ab Tag 4. Zudem zeigt sich in der Logistischen Regression je höher der Thompson Score, desto höher die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome. Vor allem zeigt sich ein sehr starker Zusammenhang für die Beurteilung des kognitiven Outcomes innerhalb der Hypothermiegruppe und am stärksten bezüglich Tod.

Zusammenfassend bietet der Thompson Score verschiedene Möglichkeiten der Interpretation und lässt sich gut bei Kindern mit einer Hypothermiebehandlung in der Verlaufskontrolle einsetzen. Auch als numerisches Bewertungssystem zur prognostischen Einschätzung des kognitiven und neurologischen Outcomes von Neugeborenen mit einer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie auch unter Hypothermietherapie scheint er gut geeignet zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Akinbi, H., Abbasi, S., Hilpert, P. L., Bhutani, V. K. (1994). Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia. *The Journal of Pediatrics*, 125, 625-627.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2004). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: Executive summary. *Obstetrics and Gynecology*, 103, 780-781
3. Amiel-Tison, C. (1969). Cerebral damage in full-term new-born. Aetiological factors, neonatal status and long-term follow-up. *Biologia Neonatorum. Neonatal Studies*, 14, 234-250.
4. Andrews, D. A., Sawin, R. S., Ledbetter, D. J., Schaller, R. T., Hatch, E. I. (1990). Necrotizing enterocolitis in term neonates. *American Journal of Surgery*, 159, 507-509.
5. Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., Halliday, H.L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Linsell, L., Omar, O., Thoresen, M., Tusor, N., Whitelaw, A., Edwards, A.D.. TOBY Study Group. (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 371, 140-149.
6. Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kappellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., Brocklehurst, P.. TOBY Study Group. (2009). Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1349-1358.
7. Badawi, N., Dixon, G., Felix, J. F., Keogh, J. M., Petterson, B., Stanley, F. J., Kurinczuk, J. J. (2006). Autism following a history of newborn encephalopathy: More than a coincidence? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 85-89.

8. Badawi, N., Felix, J. F., Kurinczuk, J. J., Dixon, G., Watson, L., Keogh, J. M., Valentine, J., Stanley, F. J. (2005). Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: A population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 293-298.
9. Bauman, M. E., Cheung, P. Y., Massicotte, M. P. (2011). Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *The Journal of Pediatrics*, 158, e35-39.
10. Bayley, N., Reuner, G. (2008). Bayley scales of infant development - second edition, Bayley II, deutsche Bearbeitung, Manual, 2. Auflage, Pearson Assessment & Information, Frankfurt/M, 15-59.
11. Berseth, C. L., McCoy, H. H. (1992). Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics*, 90, 669-673.
12. Biselele, T., Naulaers, G., Bunga Muntu, P., Nkidiaka, E., Kapepela, M., Mavinga, L., Tady, B. (2013). A descriptive study of perinatal asphyxia at the university hospital of kinshasa (democratic republic of congo). *Journal of Tropical Pediatrics*, 59, 274-279.
13. Biselele, T., Naulaers, G., Tady, B. (2014). Evolution of the thompson score during the first 6 h in infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)*, 103, 145-148.
14. Collins, J. E., Leonard, J. V. (1984). Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet*, 2, 311-313.
15. 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, 1329-1333.
16. de Vries, L. S., Jongmans, M. J. (2010). Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 95, F220-224.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2014). Icd-10-Gm. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

18. East, C. E., Leader, L. R., Sheehan, P., Henshall, N. E., Colditz, P. B. (2015). Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online): <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006174.pub3/full> (02.01.2016).
19. Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A., Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *British Medical Journal*, 340, c363.
20. Eicher, D. J., Wagner, C. L., Katikaneni, L. P., Hulsey, T. C., Bass, W. T., Kaufman, D. A., Horgan, M. J., Languani, S., Bhatia, J. J., Givelichian, L. M., Shankaran, K., Yager, J. Y. (2005a). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatric Neurology*, 32, 11-17.
21. Eicher, D. J., Wagner, C. L., Katikaneni, L. P., Hulsey, T. C., Bass, W. T., Kaufman, D. A., Horgan, M. J., Languani, S., Bhatia, J. J., Givelichian, L. M., Shankaran, K., Yager, J. Y. (2005b). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatric Neurology*, 32, 18-24.
22. Elstad, M., Whitelaw, A., Thoresen, M. (2011). Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway), 100, 1344-1349.
23. Emery, J. R., Peabody, J. L. (1983). Head position affects intracranial pressure in newborn infants. *The Journal of Pediatrics*, 103, 950-953.
24. Emmert, M. (2008). Vergleich der Intelligenztestleistungen von Vorschulkindern in der Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) sowie im Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter (HAWIVA III), 9-64
25. Esser, G., Petermann, F. (2010). *Entwicklungsdiagnostik*, 1. Auflage, Göttingen, Hogrefe, 34-41.

26. Faix, R. G., Viscardi, R. M., DiPietro, M. A., Nicks, J. J. (1989). Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics*, 83, 971-976.
27. Flemmer, A., Maier, R., Hummler, H. (2013) Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. AWMF online: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023l_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06.pdf (02.01.2016).
28. 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, 663-670.
29. Gonzalez de Dios, J., Moya, M. (1996). Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns: An epidemiological study. *Revista De Neurologia*, 24, 812-819.
30. Gonzalez, F. F., Miller, S. P. (2006). Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 91, F454-459.
31. Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F. C. (2012). Wachstum und Entwicklung. in: *Pädiatrie*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 29-41.
32. Graham, E. M., Ruis, K. A., Hartman, A. L., Northington, F. J., Fox, H. E. (2008). A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 587-595.
33. Groenendaal, F., Casaer, A., Dijkman, K. P., Gavilanes, A. W., de Haan, T. R., Horst, H. J., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., van Straaten, H. L., Steiner, K., Swarte, R. M., Zecic, A., Zonnenberg, I. A. (2013). Introduction of hypothermia for neonates with perinatal asphyxia in the netherlands and flanders. *Neonatology*, 104, 15-21.

34. Hagberg, B., Hagberg, G., Beckung, E., Uvebrant, P. (2001). Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-1994. *Acta Paediatrica*, 90, 271-277.
35. Hallberg, B., Grossmann, K., Bartocci, M., Blennow, M. (2010). The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatrica*, 99, 531-536.
36. Hankins, G. D. (2003). The long journey: Defining the true pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 58, 435-437.
37. Higgins, R. D., Raju, T., Edwards, A. D., Azzopardi, D. V., Bose, C. L., Clark, R. H., Ferriero, D. M., Guillet, R., Gunn, A. J., Hagberg, H., Hirtz, D., Inder, T. E., Jacobs, S. E., Jenkins, D., Juul, S., Laptook, A. R., Lucey, J. F., Maze, M., Palmer, C., Papile, L., Pfister, R. H., Robertson, N. J., Rutherford, M., Shankaran, S., Silverstein, F. S., Soll, R. F., Thoresen, M., Walsh, W.F., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Hypothermia Workshop Speakers and Moderators. (2011). Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: An executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *The Journal of Pediatrics*, 159, 851-858.
38. Horn, A., Thompson, C., Woods, D., Nel, A., Bekker, A., Rhoda, N., Pieper, C. (2009). Induced hypothermia for infants with hypoxic- ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: An exploratory pilot study. *Pediatrics*, 123, e1090-1098.
39. Hornke, L. F., Amelang, M., Kersting, M. (2011). *Leistungs-, Intelligenz- und Verhaltensdiagnostik*, 1. Auflage, Hogrefe, 11-36.
40. 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. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full> (02.01.2016).

41. 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 Collaboration. (2011). Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 165, 692-700.
42. Karlowicz, M. G., Adelman, R. D. (1995). Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatric Nephrology*, 9, 718-722.
43. Karlsson, M., Blennow, M., Nemeth, A., Winbladh, B. (2006). Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatrica*, 95, 1405-1411.
44. Kinoti, S. N. (1993). Asphyxia of the newborn in east, central and southern africa. *East African Medical Journal*, 70, 422-433.
45. Kluckow, M. (2011). Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *The Journal of Pediatrics*, 158, e13-18.
46. Krageloh-Mann, I., Hagberg, G., Hagberg, B., Michaelis, R. (1995). Origin of brain abnormalities in bilateral spastic cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 1031-1032.
47. Kumar, S., Paterson-Brown, S. (2010). Obstetric aspects of hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86, 339-344.
48. Landry, M. A., Doyle, L. W., Lee, K., Jacobs, S. E. (2013). Axillary temperature measurement during hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood.Fetal and Neonatal Edition*, 98, F54-58.
49. Lapointe, A., Barrington, K. J. (2011). Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *The Journal of Pediatrics*, 158, e19-24.

50. Laptook, A., Tyson, J., Shankaran, S., McDonald, S., Ehrenkranz, R., Fanaroff, A., Donovan, E., Goldberg, R., O'Shea, T. M., Higgins, R. D., Poole, W. K., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2008). Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: Risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*, 122, 491-499.
51. Laptook, A. R., Shankaran, S., Ambalavanan, N., Carlo, W. A., McDonald, S. A., Higgins, R. D., Das, A., Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. (2009). Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 124, 1619-1626.
52. Lawn, J. E., Cousens, S., Zupan, J., Lancet Neonatal Survival Steering Team. (2005). 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*, 365, 891-900.
53. Lawn, J. E., Kerber, K., Enweronu-Laryea, C., Cousens, S. (2010). 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Seminars in Perinatology*, 34, 371-386.
54. Lin, Z. L., Yu, H. M., Lin, J., Chen, S. Q., Liang, Z. Q., Zhang, Z. Y. (2006). Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: An experience from a single neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 26, 180-184.
55. Lindstrom, K., Lagerroos, P., Gillberg, C., Fernell, E. (2006). Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatric Neurology*, 35, 268-274.
56. Lipe, H. P., Mitchell, P. H. (1980). Positioning the patient with intracranial hypertension: How turning and head rotation affect the internal jugular vein. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 9, 1031-1037.
57. MacLennan, A. (1999). A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: International consensus statement. *British Medical Journal*, 319, 1054-1059.

58. Mall, V., Heinen, F., Kirschner, J., Linder, M., Stein, S., Michaelis, U., Bernius, P., Lane, M., Korinthenberg, R. (2000). Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *Journal of Child Neurology*, 15, 214-217.
59. Marlow, N., Rose, A. S., Rands, C. E., Draper, E. S. (2005). Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 90, F380-7.
60. Martin, D. J., Hill, A., Fitz, C. R., Daneman, A., Havill, D. A., Becker, L. E. (1983). Hypoxic/ischaemic cerebral injury in the neonatal brain. A report of sonographic features with computed tomographic correlation. *Pediatric Radiology*, 13, 307-312.
61. Martin-Ancel, A., Garcia-Alix, A., Gaya, F., Cabanas, F., Burgueros, M., Quero, J. (1995). Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The Journal of Pediatrics*, 127, 786-793.
62. Michaelis, R., a Niemann, G. (1995). Entwicklung und Entwicklungsbeurteilung. In: *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie, Grundlagen und diagnostische Strategien*. Hippokrates, Stuttgart, 45-70.
63. Michaelis, R., a Niemann, G. (2010). Entwicklung und Entwicklungsbeurteilung. In: *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie, Grundlagen und diagnostische Strategien*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 98-147.
64. Miller, S. P., Ramaswamy, V., Michelson, D., Barkovich, A. J., Holshouser, B., Wycliffe, N., Glidden, D. V., Deming, D., Partridge, J. C., Wu, Y. W., Ashwal, S., Ferriero, D. M. (2005). Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 146, 453-460.
65. Mittendorf, R., Won, S. Y., Gianopoulos, J. G., Pryde, P. G., Roizen, N. (2008). Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. *Journal of Perinatal Medicine*, 36, 335-340.

66. Odd, D. E., Whitelaw, A., Gunnell, D., Lewis, G. (2011). The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: A cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 96, 30-37.
67. Okerefor, A., Allsop, J., Counsell, S. J., Fitzpatrick, J., Azzopardi, D., Rutherford, M. A., Cowan, F. M. (2008). Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*, 121, 906-914.
68. Ostensjo, S., Carlberg, E. B., Vollestad, N. K. (2003). Everyday functioning in young children with cerebral palsy: Functional skills, caregiver assistance, and modifications of the environment. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45, 603-612.
69. Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., Galuppi, B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 214-223.
70. Palisano, R. J., Hanna, S. E., Rosenbaum, P. L., Russell, D. J., Walter, S. D., Wood, E. P., Raina, P. S., Galuppi, B. E. (2000). Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Physical Therapy*, 80, 974-985.
71. Palisano, R. J., Rosenbaum, P., Bartlett, D., Livingston, M. H. (2008). Content validity of the expanded and revised gross motor function classification system. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50, 744-750.
72. Perlman, J. M., Tack, E. D., Martin, T., Shackelford, G., Amon, E. (1989). Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *American Journal of Diseases of Children*, 143, 617-620.

73. Perlman, J. M., Wyllie, J., Kattwinkel, J., Atkins, D. L., Chameides, L., Goldsmith, J. P., Guinsburg, R., Hazinski, M. F., Morley, C., Richmond, S., Simon, W. M., Singhal, N., Szyld, E., Tamura, M., Velaphi, S., Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. (2010). Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*, 126, e1319-1344.
74. Perlman, M., Shah, P. S. (2011). Hypoxic-ischemic encephalopathy: Challenges in outcome and prediction. *The Journal of Pediatrics*, 158, e51-54.
75. Petermann, F., Lipsius, M., Wechsler, D. (2011). Wechsler preschool and primary scale of intelligence-III (WPPSI-III), Testdurchführung und Auswertung, 3. Auflage, Pearson, Frankfurt am Main, 09-34.
76. Pfenninger, J., Tschaeppler, H., Wagner, B. P., Weber, J., Zimmerman, A. (1991). The paradox of adult respiratory distress syndrome in neonates. *Pediatric Pulmonology*, 10, 18-24.
77. Philip, A. G., Long, J. G., Donn, S. M. (1981). Intracranial pressure. sequential measurements in full-term and preterm infants. *American Journal of Diseases of Children*, 135, 521-524.
78. Pressler, R. M., Boylan, G. B., Morton, M., Binnie, C. D., & Rennie, J. M. (2001). Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112, 31-37.
79. Rabi, Y., Rabi, D., Yee, W. (2007). Room air resuscitation of the depressed newborn: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 72, 353-363.
80. Rennie, J. M., Hagmann, C. F., Robertson, N. J. (2007). Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12, 398-407.

81. Robertson, C., Finer, N. (1985). Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Outcome at 3.5 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27, 473-484.
82. Robertson, C. M., Finer, N. N., Grace, M. G. (1989). School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *The Journal of Pediatrics*, 114, 753-760.
83. Robinson, B., Nelson, L. (2008). A review of the Proceedings from the 2008 NICHD Workshop on standardized nomenclature for cardiotocography: Update on definitions, interpretative systems with management strategies, and research priorities in relation to intrapartum electronic fetal monitoring. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 1, 186-192.
84. Roka, A., Melinda, K. T., Vasarhelyi, B., Machay, T., Azzopardi, D., Szabo, M. (2008). Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 121, e844-849.
85. Rüdiger, M. (2009). *Perinatale Asphyxie und Hypothermiebehandlung*. Ligatur, Stuttgart, 11-52:
86. Russell, D. J. (2006). GMFM und GMFCS - Messung und Klassifikation motorischer Funktionen Medienkombination Übersicht, Gross Motor Function Measure, Gross Motor Function Classification System. Huber, Bern, 3-25.
87. Salhab, W. A., Wyckoff, M. H., Lupton, A. R., Perlman, J. M. (2004). Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*, 114, 361-366.
88. Sarnat, H. B., Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 33, 696-705.
89. Saugstad, O. D. (1998). Resuscitation with room-air or oxygen supplementation. *Clinics in Perinatology*, 25, 741-56.

90. 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, e1-18.
91. Shah, P. S. (2010). Hypothermia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15, 238-246.
92. Shah, S. K., Khan, A. M., Cox, C. S. (2010). Pulmonary hypertensive crisis requiring ECMO associated with re-warming from whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: Clinical observations from a case series. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery*, 20, 205-206.
93. Shankaran, S. (2014a). Current status of hypothermia for hypoxemic ischemia of the newborn. *Indian Journal of Pediatrics*, 81, 578-584.
94. Shankaran, S. (2014b). Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clinics in Perinatology*, 41, 149-159.
95. 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 Health and Human Development Neonatal Research Network. (2012a). Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 97, F398-404.
96. Shankaran, S., Pappas, A., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Yolton, K., Gustafson, K. E., Leach, T. M., Green, C., Bara, R., Petrie Huitema, C. M., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Das, A., Hammond, J., Peralta-Carcelen, M., Evans, P. W., Heyne, R. J., Wilson-Costello, D. E., Vaucher, Y. E., Bauer, C. R., Dusick, A. M., Adams-Chapman, I., Goldstein, R. F., Guillet, R., Papile, L. A., Higgins, R. D., Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. (2012b). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 366, 2085-2092.

97. Shankaran, S., Pappas, A., Laptook, A. R., McDonald, S. A., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Walsh, M., Goldberg, R. N., Higgins, R. D., Das, A., NICHD Neonatal Research Network. (2008). Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 122, e791-798.
98. 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 Health and Human Development Neonatal Research Network. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1574-1584.
99. Shankaran, S., Laptook, A., Wright, L. L., Ehrenkranz, R. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Stark, A. R., Tyson, J. E., Poole, K., Carlo, W. A., Lemons, J. A., Oh, W., Stoll, B. J., Papile, L. A., Bauer, C. R., Stevenson, D. K., Korones, S. B., McDonald, S. (2002). Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*, 110, 377-385.
100. Shankaran, S., Kottamasu, S. R., Kuhns, L. (1993). Brain sonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography in term neonates with perinatal asphyxia. *Clinics in Perinatology*, 20, 379-394.
101. Shankaran, S., Woldt, E., Koepke, T., Bedard, M. P., Nandyal, R. (1991). Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Human Development*, 25, 135-148.
102. Siegel, M. J., Shackelford, G. D., Perlman, J. M., Fulling, K. H. (1984). Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: Diagnosis and prognosis evaluated by ultrasound. *Radiology*, 152, 395-399.

103. Simbruner, G., Mittal, R. A., Rohlmann, F., Muche, R., neo.nEURO.network Trial Participants. (2010). Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126, e771-778.
104. Sitzmann, F. C., Bartmann, P. (2007). *Entwicklung und Wachstum. Pädiatrie*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart, 1-14:
105. Thibeault, D. W., Hall, F. K., Sheehan, M. B., Hall, R. T. (1984). Postasphyxial lung disease in newborn infants with severe perinatal acidosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 150, 393-399.
106. Thompson, C. M., Puterman, A. S., Linley, L. L., Hann, F. M., van der Elst, C. W., Molteno, C. D., Malan, A. F. (1997). The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatrica*, 86, 757-761.
107. Thoresen, M., Hellstrom-Westas, L., Liu, X., de Vries, L. S. (2010). Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, 126, e131-139.
108. Thornberg, E., Thiringer, K., Odeback, A., Milsom, I. (1995). Birth asphyxia: Incidence, clinical course and outcome in a swedish population. *Acta Paediatrica*, 84, 927-932.
109. van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L. S., Jongmans, M. J. (2010). Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Journal of Pediatric Psychology*, 35, 286-295.
110. van Rooij, L. G., Toet, M. C., van Huffelen, A. C., Groenendaal, F., Laan, W., Zecic, A., de Haan, T., van Straaten, I. L., Vrancken, S., van Wezel, G., van der Sluijs, J., Ter Horst, H., Gavilanes, D., Laroche, S., Naulaers, G., de Vries, L. S. (2010). Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: Randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 125, e358-366.

111. 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, 642-647.
112. Volpe, J. J., Ebrary, I. (2008). *Neurology of the newborn*, 5. Auflage, Elsevier, Philadelphia, 400-480.
113. Wachtel, E. V., Hendricks-Munoz, K. D. (2011). Current management of the infant who presents with neonatal encephalopathy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 41, 132-153.
114. Wayenberg, J. L., Vermeylen, D., Damis, E. (1998). Definition of asphyxia neonatorum and incidence of neurologic and systemic complications in the full-term newborn. Definition de l'asphyxie a la naissance et incidence des complications neurologiques et systemiques chez le nouveau-ne a terme *Archives De Pediatrie, Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*, 5, 1065-1071.
115. Wechsler, D., Ricken, G. (2007). Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter-III HAWIVA-III, Übersetzung und Adaption der WPPSI-III. Huber Harcourt Assessment, Bern, 9-26.
116. Wiberg, N., Kallen, K., Herbst, A., Aberg, A., Olofsson, P. (2008). Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age-dependent: A population-based study of 17 867 newborns. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115, 704-709.
117. Wyatt, J. S., Gluckman, P. D., Liu, P. Y., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A. D., Ferriero, D. M., Polin, R. A., Robertson, C. M., Thoresen, M., Whitelaw, A., Gunn, A. J., Cool Cap Study Group. (2007). Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 119, 912-921.
118. 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 Group. (2010). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A multicenter randomized controlled trial in china. *The Journal of Pediatrics*, 157, 367-372.

Danksagung und **Lebenslauf** wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.