

Wenn Kälte zur Rettung wird

Die therapeutische Hypothermie als medizinischer Fortschritt
ohne Nebenwirkungen?

Alicja Michaela Neubert
S13547146

Departement: Gesundheit
Institut für Hebammen

Studienjahr: 2013
Eingereicht am: 22. April 2016
Begleitende Lehrperson: Andrea Stiefel

**Bachelorarbeit
Hebamme**

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	3
1 Einleitung	4
1.1 Problemstellung	4
1.2 Praxisrelevanz.....	5
1.3 Fragestellung	5
1.4 Zielsetzung.....	5
1.5 Abgrenzung.....	6
2 Methode	7
2.1 Literaturrecherche	7
2.2 Beurteilungsinstrument	10
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3 Theoretischer Hintergrund.....	11
3.1 Asphyxie	11
3.2 Enzephalopathie	12
3.3 Therapeutische Hypothermie	14
3.4 Subkutane Fettnekrose	17
3.5 Echokardiographie	18
4 Resultate	20
4.1 Studie von Grass et al. (2015).....	20
4.2 Studie von Filippi et al. (2012).....	22
4.3 Studie von Nestaas et al. (2014)	25
4.4 Studie von Sehgal et al. (2012)	28
4.5 Bewertung der Güte und Beurteilung der Evidenzlage	30
5 Diskussion	32
5.1 Beantwortung der Fragestellung	32
5.2 Gegenüberstellung weiterer themenrelevanter Ergebnisse	33
5.3 Theorie-Praxis-Transfer	34
5.4 Stärken und Limitationen	36
6 Schlussfolgerung.....	37
6.1 Ausblick.....	37
Literaturverzeichnis.....	39
Abbildungsverzeichnis	44

Tabellenverzeichnis	44
Abkürzungsverzeichnis	45
Wortzahl.....	46
Danksagung.....	47
Eigenständigkeitserklärung.....	47
Anhang	48
Anhang A: Glossar	48
Anhang B: Studienbeurteilungen.....	50

Abstract

Darstellung des Themas

Die therapeutische Hypothermie stellt zurzeit die einzig effektive Therapie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie dar. Sie verringert signifikant die Morbidität und Mortalität der therapierten Kinder, hat aber auch Nebenwirkungen. Diese möglichen Nebenwirkungen werden in der Fachliteratur nicht einheitlich dargestellt und die Aufzählungen sind gemäss Fallberichten nicht abschliessend.

Ziel

Das Ziel dieser Bachelorarbeit ist es, mit Hilfe evidenzbasierter Literatur mögliche Nebenwirkungen der therapeutischen Hypothermie bei Neugeborenen mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, herauszuarbeiten. Daraus sollen Erkenntnisse aufgezeigt und für Hebammen als Information zur Verfügung gestellt werden.

Methode

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde mit festgelegten Keywords in 4 Datenbanken nach themenrelevanter Fachliteratur gesucht. Unter Berücksichtigung definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden je 2 Studien zu 2 unterschiedlichen Nebenwirkungen ausgewählt, beurteilt und analysiert.

Ergebnisse

Das Auftreten einer subkutanen Fettnekrose ist im Zusammenhang mit einer therapeutischen Hypothermie erwiesen; sie ist jedoch selbstlimitierend und schwere Komplikationen treten nur selten auf. Des Weiteren besteht während der therapeutischen Hypothermie eine Beeinträchtigung der kardialen Funktion. Allerdings verbessert sich diese nach der Therapie umgehend.

Schlussfolgerung

Der Nutzen einer therapeutischen Hypothermie überwiegt die bis anhin erforschten Nebenwirkungen dieser Behandlung. Zudem kann der subkutanen Fettnekrose mit Hilfe der evidenzbasierten Erkenntnisse entgegengewirkt und Komplikationen frühzeitig erfasst werden. Hierzu besteht jedoch noch Forschungsbedarf.

Keywords

Asphyxie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, therapeutische Hypothermie, subkutane Fettnekrose, kardiale Funktion.

1 Einleitung

Die folgenden bewegenden Worte haben die Eltern von Elias in seinem Namen verfasst und beschreiben seinen schweren Start ins Leben. Zudem zeigen sie auf, dass viele medizinische Interventionen notwendig waren, um sein Überleben zu sichern.

Die Geburt war dann eine ganz schlimme Sache für mich. Mama hatte ganz, ganz viele heftige Wehen. Viel mehr als ich vertragen konnte. [...] Mama hatte keine Wehenpausen mehr, deshalb konnte kein Sauerstoff zu mir über die Nabelschnur kommen. [...] Dadurch ist mein Gehirn ziemlich kaputt gegangen. [...] Direkt nach meiner Geburt war nicht mal klar, ob ich überhaupt überleben kann. Meine Diagnose lautet: hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und Apallisches Syndrom. [...] Ich habe bis zu 10 Infusionen bekommen und war 12 Tage intubiert, 3 Tage in Narkose und runtergekühlt auf 33,5°C (Familie Borsbach, 2008).

Aufgrund einer akuten oder chronischen Sauerstoffzufuhrstörung während oder unmittelbar nach der Geburt, kann es zu einer Minderversorgung lebenswichtiger Organe kommen. Dieser Sauerstoffmangel wird als Asphyxie bezeichnet und kann im Gehirn zu einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) führen. Eine HIE geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Mortalität oder Langzeitschäden, wie mentale Retardierung, Anfallsleiden oder Zerebralparese, einher (Schneider und Gnirs, 2014). Gemäss Rüdiger (2010) sind ca. 1 von 1000 Neugeborenen von einer HIE betroffen. Um die Langzeitfolgen dieser Schädigung zu mindern, erhält das Neugeborene eine therapeutische Hypothermie (TH). Hierbei wird der Körper des Kindes für 72 Stunden auf 33-34°C heruntergekühlt. Diese Therapie zählt weltweit noch nicht zur Standardbehandlung, dennoch konnte ihr Nutzen in den letzten Jahren mittels Studien belegt werden (Zimmermann, 2014). Nichtsdestotrotz handelt es sich bei der HIE-Behandlung mittels TH um ein neuartiges Verfahren, dessen Erforschung der Nebenwirkungen sich zurzeit in einem frühen Stadium befindet.

1.1 Problemstellung

Betreffend der Nebenwirkungen der TH finden sich in der neonatologischen Literatur differierende Angaben. Bekannte Nebenwirkungen sind zwar in der Fachliteratur, wie bei Rüdiger (2010), aufgeführt, allerdings konnten sie in klinischen Studien noch nicht bestätigt werden. Zudem sind etliche Fallberichte über weitere Nebenwirkungen publiziert, wel-

che bis anhin nicht ausführlich untersucht wurden. Gesamthaft ist die Thematik der TH in der Hebammenliteratur noch wenig beschrieben.

Die Autorin wurde während eines Praktikums auf der Neonatologie selbst Zeugin einer Erstversorgung bei einem Neugeborenen, welches einen Sauerstoffmangel erlitt. Sie erlebte die ersten 4 Lebensstunden des Kindes, in denen eine Asphyxie festgestellt und die notwendigen Abklärungen und Untersuchungen für die Indikationsstellung einer TH durchgeführt wurden. Das Neugeborene hatte Glück und erlitt keine HIE, wodurch keine TH von Nöten war. Die Sorge der Eltern in diesen Stunden war sehr gross. Dieses Ereignis hat die Autorin tief berührt und ihr Interesse, mehr über diese Therapie zu erfahren, geweckt.

1.2 Praxisrelevanz

Die TH bei HIE findet vermehrt Einzug in die medizinische Tätigkeit, wodurch diese Behandlung zunehmend mehr an Wichtigkeit erlangt. Obwohl die Indikation und Durchführung einer TH durch einen Neonatologen oder eine Neonatologin gestellt wird, ist die TH auch ein relevantes Thema für die Hebammenprofession. Zum einen erleichtert die Kenntnis über fachübergreifende Themen die interprofessionelle Zusammenarbeit, zum anderen ist die Hebamme in der Wochenbettbetreuung meist die erste Ansprechperson der Frau bzw. der betroffenen Eltern. Hierfür wäre es wünschenswert, wenn sie über ein fundiertes Wissen über die TH mit möglichen Nebenwirkungen verfügt. Nur so kann sie die Eltern kompetent informieren und allfällige Fragen beantworten. Ferner besteht die Möglichkeit, dass nach der Spitalentlassung eines therapierten Kindes, die Hebamme in Zusammenarbeit mit einem Pädiater die weitere Betreuung übernimmt. Da auch Fallberichte über Nebenwirkungen beschrieben sind, welche noch Wochen nach dem Spitalaustritt auftreten können, ist für eine adäquate Betreuung des Kindes die Kenntnis über potentiell auftretende Nebenwirkungen wichtig.

1.3 Fragestellung

Welche Nebenwirkungen der therapeutischen Hypothermie bei Neugeborenen werden in der evidenzbasierten Literatur beschrieben?

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Bachelorarbeit ist es, mit Hilfe evidenzbasierter Literatur mögliche Nebenwirkungen der therapeutischen Hypothermie bei Neugeborenen mit einer hypoxisch-

ischämischen Enzephalopathie herauszuarbeiten. Diese Literaturübersicht soll evidenzbasierte Erkenntnisse aufzeigen und für Hebammen als Information zur Verfügung gestellt werden, damit betroffene Eltern kompetent informiert werden können. Darüber hinaus soll sie für die Thematik der TH und deren Nebenwirkungen sensibilisieren.

1.5 Abgrenzung

Die Gesamtheit der Nebenwirkungen der TH weist eine hohe Komplexität auf und kann im Rahmen einer Bachelorarbeit nicht vollständig behandelt werden. Aus diesem Grund werden von der Autorin nur 2 unterschiedliche Nebenwirkungen bearbeitet. Der Auftretungszeitpunkt der jeweiligen Nebenwirkung wird nicht eingegrenzt.

2 Methode

Bei dieser Bachelorarbeit handelt es sich um eine Literaturübersicht. Zu Beginn sollte sich die Arbeit mit den Effekten der TH beschäftigen. Nach der ersten Literaturrecherche zeigte sich, dass der Effekt der TH mit aktuellen Reviews bereits bestätigt wurde und danach keine weiteren Studien publiziert wurden. Allerdings fanden sich einige Studien und Fallberichte, welche sich mit möglichen Nebenwirkungen der TH befassen. Aufgrund dessen machte die Autorin eine vertiefte Literatursuche zu möglichen Nebenwirkungen der TH und formulierte anschliessend die Fragestellung und die Zielsetzung der Bachelorarbeit. Bei der Studienrecherche wurde auf die thematische Relevanz, die Erfüllung der Einschlusskriterien und eine oberflächliche Einschätzung der Qualität (Umfang, Autoren, Tabellen, Erscheinungsort, Übersicht) geachtet. Die detaillierte Beurteilung der Studien fand mit Hilfe des „AICA: Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal eines Forschungsartikels“ (Ris und Preusse-Bleuler, 2015) statt. Im Anschluss wurden die gewonnenen Erkenntnisse der Fachliteratur und der Publikationen in der Diskussion analysiert und miteinander verglichen.

2.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden die Datenbanken CINAHL Complete, Cochrane Library, MEDLINE und MiDirs Maternity and Infant Care im Zeitraum von September bis Oktober 2015 genutzt. Bei den erwähnten Datenbanken handelt es sich um jene aus dem Fachbereich Gesundheit. Um eine Übersicht über alle Veröffentlichungen zu erhalten, wurde mit den in der Tabelle 1 aufgeführten themenbezogenen Keywords über Multi-Field Search nach relevanten Studien gesucht. Die Suchbegriffe wurden mit den Boole'schen Operatoren „AND“ und „OR“ verbunden.

Tabelle 1: Keywords zur Literaturrecherche, Darstellung der Autorin

Deutsche Suchbegriffe	Englische Suchbegriffe
Asphyxie	asphyxia
Enzephalopathie	encephalopathy
Nebenwirkungen	side effects, adverse effects
Therapeutische Hypothermie	therapeutic hypothermia, cooling

Da die Termini „therapeutic hypothermia“ und „cooling“ in den Publikationen überwiegend als Synonyme verwendet werden, wurden beide Begriffe als Schlagwörter verwendet. Andere Suchwortkombinationen brachten entweder dieselben oder nicht zufriedenstellende

Ergebnisse und werden darum im Suchprotokoll nicht erwähnt. Da auch eine dritte Suche, bei der die Begriffe für Nebenwirkungen mit in die Suchanfrage aufgenommen wurden, keine weiteren informativen Studien lieferte, findet diese keinen Eingang in diese Arbeit. Um die Suche einzugrenzen, wurde nur nach Publikationen der Jahre 2005 bis 2015 gesucht. Zur Selektierung wurden die potenziell relevanten Studien oberflächlich beurteilt. In der Folge wurden lediglich die Abstracts, allenfalls noch die Diskussion der favorisierten Studien kritisch gelesen. Zudem wurden die Referenzangaben eruiert Studien (in der Tabelle 2 kursiv hinterlegt) für eine weitere Literatursuche verwendet. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche, Darstellung der Autorin

Datum	Datenbank	Keywords und Boole'sche Operatoren	Treffer	Potenziell relevant	Davon eingeschlossene Studien
19.09.2015	Midirs	„therapeutic hypothermia“ OR „cooling“ AND „asphyxia“ AND „encephalopathy“	40	18 <i>zusätzlich:</i> 1	2 Grass et al. (2015) Filippi et al. (2012)
19.09.2015	Medline via OVID	„therapeutic hypothermia“ OR „cooling“ AND „asphyxia“ AND „encephalopathy“	166	36	0
23.10.2015	CINAHL Complete	„therapeutic hypothermia“ OR „cooling“ AND „asphyxia“ AND „encephalopathy“	1123	26 <i>zusätzlich:</i> 1	2 Nestaas et al. (2014) Sehgal et al. (2012)
23.10.2015	Cochrane Library	„therapeutic hypothermia“ OR „cooling“ AND „asphyxia“ AND „encephalopathy“	33	14	0

Obwohl viele medizinische Fallberichte über diverse Nebenwirkungen der TH vorliegen, gibt es zu den Nebenwirkungen erst wenige Forschungsergebnisse. Aus diesem Grund entschied die Autorin 2 der bis anhin am eingehendsten erforschten Nebenwirkungen, anhand von je 2 vergleichbaren Studien, zu beurteilen. Die Studien „Heart rate variability in encephalopathic newborn during and after therapeutic hypothermia“ von Massaro et al. (2014) und „Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia“ von Liu, Chakkarapani, Stone und Thoresen (2013)

wurden nach genauer Durchsicht von der Beurteilung ausgeschlossen. Der Grund hierfür war, dass Massaro et al. (2014) den Schwerpunkt auf das neurologische Outcome legten und Liu et al. (2013) nur die Veränderungen des Laborparameters Troponin untersuchten. Folgende 4 Studien wurden ausgewählt, da sie für die Fragestellung und Zielsetzung relevant sind und die von der Autorin definierten Einschlusskriterien erfüllen:

Tabelle 3: Selektierte Studien, Darstellung der Autorin

Selektierte Studien

Grass, B., Weibel, L., Hagmann, C., Brotschi, B., & on behalf of the National Asphyxia and Cooling Register Group (2015). Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatrics*.

Filippi, L., Catarzi, S., Padrini, L., Fiorini, P., La Marca, G., Guerrini, R. & Donzelli, G. P. (2012). Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2115-2121.

Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvans, L. & Fugelseth, D. (2014). The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Human Development*, 90, 247-252.

Sehgal, A., Wong, F. & Mehta, S. (2012). Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *European Journal of Pediatrics*, 171, 1511-1517.

Grass et al. (2015) bestimmen Risikofaktoren und untersuchen, inwiefern das Kühlungsverfahren der TH einen Einfluss auf die Entstehung einer subkutanen Fettnekrose (SCFN) hat. Diese Studie wurde ausgewählt, da die verwendete Kühlmethode eventuell das Auftreten dieser möglichen Nebenwirkung minimieren oder sogar verhindern kann. Zur Gegenüberstellung wurde Filippi et al. (2012) ausgesucht, da diese Studie den Grund für die Entstehung einer SCFN in der Anwendung des Kühlungsverfahrens und der zu geringen Mobilisation des Neugeborenen sieht.

Nestaas et al. (2014) wurde für diese Arbeit erwählt, da sie prüfen, ob und in welchem Ausmass die TH einen Einfluss auf die Myokardfunktion ausübt und somit eine Nebenwirkung der TH darstellen würde. Sehgal et al. (2012) beschäftigen sich mit dem Effekt der perinatalen Asphyxie und der TH auf die kardiale Funktion und Perfusion. Die Autorin hat sich für diese beiden Studien entschieden, da sich beide mit der Auswirkung der TH auf das Herz befassen und sich zum Vergleich eignen, auch wenn sie nicht dieselben Parameter untersuchen.

Für Hintergrundinformationen und Begriffsdefinitionen wurde im NEBIS-Katalog der Hochschulbibliothek Winterthur nach geeigneter Fachliteratur gesucht. Zudem wurden auch

Studien, welche sich nicht für die Bearbeitung der Fragestellung eignen, und in den Studien zitierte Literatur, verwendet.

2.2 Beurteilungsinstrument

Die Zusammenfassung und systematische Würdigung der ausgewählten Studien erfolgte mit Hilfe des „AICA: Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal eines Forschungsartikels“ von Ris und Preusse-Bleuler (2015). Diese Systematik eignet sich für primär datenbasierte Forschungsartikel von quantitativen oder qualitativen Designs. Die Qualität der Studien wurde mit den Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität nach Barotholomeyczik, Linhart, Meyer und Meyer (2008) beurteilt. Zur Einschätzung der Evidenzlage verwendete die Autorin die 6 S Pyramide nach DiCenso, Bayley und Haynes (2009). Die ausführliche Beurteilung der Studien befindet sich im Anhang B.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Durch diese Bachelorarbeit sollen aktuelle, evidenzbasierte Informationen zusammengetragen werden. Deshalb wurden nur Studien verwendet, welche in den Jahren 2010 bis 2015 publiziert wurden. Obschon die ursprüngliche Studienrecherche, um einen gesamtartigen Eindruck erhalten zu können, die Jahre 2005 bis 2015 umfasste. Diese Studien mussten mögliche Nebenwirkungen der TH an Kindern untersuchen. Zudem sollten die Neugeborenen ein Gestationsalter von ≥ 35 SSW aufweisen, da dies in der deutschsprachigen Literatur als Voraussetzung für eine TH gilt. Die Neugeborenen mussten aufgrund einer perinatalen Asphyxie, mit Verdacht auf eine Enzephalopathie, innert der ersten 6 Lebensstunden eine TH für 72 Stunden erhalten haben. Die unterschiedlichen Kühlungsverfahren der TH wurden bei der Auswahl der Studien nicht berücksichtigt. Ebenso stellten die Kriterien für die Diagnosestellung einer Asphyxie oder Enzephalopathie kein Selektionskriterium dar. Um die Ergebnisse auf die Neugeborenen in der Schweiz übertragen zu können, mussten die Studien im europäischen oder nord-amerikanischen Raum durchgeführt worden sein. Aufgrund der Sprachkenntnisse der Autorin wurden nur Publikationen in deutscher oder englischer Sprache beachtet. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen zwar eine TH durchgeführt wurde, der Fokus aber auf den Nebenwirkungen der Asphyxie lag.

3 Theoretischer Hintergrund

Der theoretische Hintergrund stellt eine detaillierte Auseinandersetzung mit der Thematik dar. Mit Hilfe von wissenschaftlich basierter Fachliteratur werden Begriffserklärungen wiedergegeben. Dies soll die Interpretation der Studienergebnisse erleichtern.

3.1 Asphyxie

Eine Geburtsasphyxie entsteht durch einen schweren Sauerstoffmangel des Feten während der Eröffnungs- oder Austreibungsperiode (Schneider und Gnirs, 2014). Gemäss Rüdiger (2010) erleiden ca. 3-9 von 1000 Termingeborenen eine Asphyxie. Die Sauerstoffversorgungsstörung kann sich chronisch während der Geburt durch eine Störung der utero- oder fetoplazentaren Zirkulation entwickeln. Dies tritt im Zusammenhang mit einer pathologischen Wehentätigkeit oder bei protrahierten Geburtsverläufen auf. Ein akuter Sauerstoffmangel kann aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung, einer Uterusruptur oder einer Nabelschnurkomplikation (Nabelschnurknoten, -umschlingung, -vorfall, -kompression) auftreten (Schneider und Gnirs, 2014, zit. nach Nielsen et al., 2008). Bei einem kurzen Unterbruch der Sauerstoffversorgung intrauterin reagiert der Fetus mit einer primären Apnoe. Dieser ca. einminütige Atemstillstand zeigt sich in abfallender Herzfrequenz und sinkendem Muskeltonus. Erhält der Fetus zu diesem Zeitpunkt keine symptomatische Unterstützung und der Sauerstoffmangel hält weiter an, geht der Fetus von einer primären in eine sekundäre Apnoe über. Hierbei fallen die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und der Muskeltonus weiter ab. Das Ausmass des Sauerstoffmangels lässt sich aus einer Blutgasanalyse des Nabelschnurblutes und einer Beurteilung der Adaptation des Neugeborenen ableiten (Zimmermann, 2014). Laut Schneider und Gnirs (2014, S. 774) darf die Diagnose einer Geburtsasphyxie „erst bei einer Verknüpfung eines niedrigen Apgar-Wertes mit einer Nabelschnurarterienazidämie und einer starken metabolischen Komponente“, gestellt werden. Das bedeutet einen pH-Wert der Nabelschnurarterie ≤ 7.00 , ein Basendefizit ≥ 12 mmol/l, einen Apgar-Wert von 0 bis 3 während ≥ 5 Minuten, neurologische Auffälligkeiten (Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit, Muskelhypotonie) bzw. Störungen anderer Organsysteme. Dementsprechend steigt das Risiko von Störungen des Zellstoffwechsels und von Gewebeerstörung aufgrund des fetalen Sauerstoffmangels. Von postasphyktischen Organschäden können die Lunge, das ZNS, das kardiovaskuläre System, die Nieren, der Gastrointestinaltrakt, der Stoffwechsel und das Gerinnungssystem betroffen sein. Besonders gefürchtet sind Gewebsschädigungen im Gehirn. Eine Enzephalopa-

thie hegt ein deutlich erhöhtes Risiko für Langzeitschäden wie mentale Retardierung, Anfallsleiden oder Zerebralparese (Schneider und Gnirs, 2014). Die Asphyxie stellt die häufigste Ursache einer zerebralen Schädigung bei Neugeborenen dar (Rüdiger, 2010).

3.2 Enzephalopathie

Rüdiger (2010) zufolge liegt die Häufigkeit einer Enzephalopathie mit asphyktischer Genese, einer HIE, bei ca. 1 von 1000 Neugeborenen, davon versterben etwa 12 % und etwa 15 % der Neugeborenen entwickeln neurologische Defizite.

Die Hirnstruktur hat einen hohen Sauerstoffbedarf. Hingegen hat sie keine O₂-Speicherkapazität, wodurch es bei fehlendem Sauerstoff bereits nach weniger als 2 Minuten zur neuralen Dysfunktion mit Zelluntergang und irreversiblen Schäden kommt (Schneider und Gnirs, 2014). Mögliche hirnorganische Veränderungen entwickeln sich innerhalb von 1-3 Wochen nach dem Ereignis und lassen sich in parasagittale Hirnschädigung, periventrikuläre Leukomalazie, Status Marmoratus und selektive neuronale Nekrose unterscheiden. Um der Hirnschädigung mit gezieltem Einsatz therapeutischer Interventionen entgegenzuwirken, ist bei Neugeborenen mit Anzeichen einer Asphyxie rasches Handeln unabdingbar (Rüdiger, 2010). In der Erstversorgung soll zur Minimierung der primären Schädigung ein normaler Gasaustausch, mit Sicherung der Atmung, etabliert werden. Eine Hyperventilation mit pCO₂ soll unbedingt vermieden werden, da ansonsten die Gefahr einer Hypokapnie mit zerebraler Minderperfusion besteht. Anschliessend gilt es die Organperfusion, mit Sicherung des Kreislaufes, wiederherzustellen. „Ein medikamentöser Ausgleich der metabolischen Azidose wird nicht mehr empfohlen, da dies eine intrazelluläre Azidose verstärken kann“ (Thilmany und Flemmer, 2015, S. 153). Im Gebärsaal soll auf eine Normothermie des Neugeborenen geachtet werden, da eine Überwärmung die neurologische Entwicklung verschlechtert (Thilmany und Flemmer, 2015). Als Zeichen einer HIE können Krampfanfälle auftreten, welche den Glukoseverbrauch zusätzlich steigern. Da Hypoglykämien das neurologische Outcome verschlechtern, sind normale Glukosespiegel anzustreben und sämtliche Krämpfe mit Phenobarbital zu behandeln (Rüdiger, 2010). Des Weiteren sind Leber-, Nierenwerte und die Gerinnung laborchemisch zur Diagnostik einer HIE zu bestimmen. Zudem soll ein EEG/aEEG, ein zerebraler Ultraschall und ein MRI durchgeführt werden. Klinisch lässt sich der Schweregrad und die Prognose der HIE mit Hilfe des Klassifikationssystems von Sarnat und Sarnat (1976) oder von Thompson et al. (1997) beurteilen. Das Sarnat staging ist in der Tabelle 4 und der Thompson-Score in der

Tabelle 5 dargestellt. Die zurzeit einzig effektive Therapie der HIE ist eine therapeutische Hypothermie (Rüdiger, 2010).

Tabelle 4: Sarnat staging, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Lee et al. (2013, S. 55), Rüdiger (2010, S. 50), Thilmany und Flemmer (2015, S. 155)

		Stadium 1 (leicht)	Stadium 2 (mittel- schwer)	Stadium 3 (schwer)
Bewusstseins- zustand		Übererregbar- keit	Lethargie	Stupor
Neurovaskuläre Kontrolle	Muskeltonus	normal	leichte Hypo- tonie	schlaff
	Körperhaltung	leichte distale Flexion	starke distale Flexion	intermittieren- de Dezerebra- tion
	Streckreflexe	überaktiv	überaktiv	reduziert/ fehlend
	segmentaler Myoklonus	vorhanden	vorhanden	fehlend
Komplexe Reflexe	Saugreflex	schwach	schwach/ fehlend	fehlend
	Mororeflex	stark	schwach	fehlend
	vestibulookularer Reflex	normal	überaktiv	schwach/ fehlend
	tonischer Nacken- stellreflex	gering	stark	fehlend
Autonome Funktionen	Pupillen	Mydriasis	Miosis	variabel
	Herzfrequenz	Tachykardie	Bradykardie	variabel
	Sekretproduktion	spärlich	reichlich	variabel
	gastrointestinale Motilität	normal/ reduziert	erhöht/ Diarrhö	variabel
Krämpfe		keine	häufig/fokal oder kom- plexfokal	selten
EEG		normal/ reduziert	Niedervolta- ge, periodisch oder paro- xysmal	periodisch oder iso- elektrisch
Zeitdauer		< 24h Stunden	2-14 Tage	Stunden- Wochen
Prognose		vollständige Ausheilung	uneinheitliche Prognose, Spätschäden sind wahr- scheinlich	Letalität 80%, Spätschäden

Tabelle 5: Thompson-Score, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Thompson et al. (1997), Thilmany und Flemmer (2015, S. 156)

Punkte	0	1	2	3
Muskeltonus	normal	hyperton	hypoton	schlaff
Vigilanz	normal	gesteigert	lethargisch	komatös
Krämpfe	keine	unregelmässig, < 3/Tag	regelmässig, > 3/Tag	
Haltung	normal	„Fäusteln“	distale Flexion	Dezerebration
Moro-Reflex	normal	partiell auslösbar	nicht auslösbar	
Greifreflex	normal	schwach	nicht auslösbar	
Saugreflex	normal	schwach	nicht auslösbar	
Atmung	normal	Hyperventilation	Apnoen	Beatmung
Fontanelle	normal	leicht gespannt	stark gespannt	
Prognose	Bei > 9 Punkten ist bei einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 96 % mit Spätschäden zu rechnen.			

3.3 Therapeutische Hypothermie

Die TH stellt weltweit noch keine Standardbehandlung der HIE dar, obwohl ihr Nutzen durch 8 randomisierte Multicenterstudien abgesichert ist (Zimmermann, 2014). Durch ein frühzeitiges Kühlen des Gehirns wird der Energieverbrauch, durch Herabsetzen des Hirnmetabolismus um 5-7 % bei 1° Hypothermie, und dadurch die Folgen eines sekundären Energiemangels mit apoptotischen und inflammatorischen Vorgängen reduziert (Rüdiger, 2010). Edwards et al. (2010) berichten in ihrer Metaanalyse bei Kindern im Alter von 18 Monaten von signifikant reduzierter Kombination von Todesfällen und schwerer Behinderung nach einer TH und ein besseres Überleben mit normaler neurologischer Funktion. Zudem konnte bei den Überlebenden eine geringere Rate von schwerer Behinderung und Zerebralparese nachgewiesen werden. Azzopardi et al. (2014) konnten bei Kindern, welche eine TH erhalten hatten, im Alter von 6 bis 7 Jahren mehr Überlebende ohne neurologische Auffälligkeiten ausfindig machen. Ebenfalls hatten die therapierten Kinder ein signifikant geringeres Risiko von schwerer Behinderung, Zerebralparese und sie wiesen bessere motorische Funktionen auf.

In der Schweiz erfasst das Swiss Neonatal Network alle Neugeborenen mit einer Asphyxie in einem nationalen Register. Das „National Asphyxie And Cooling Register“ dient dazu, die Ursachen, die Behandlung, die Nebenwirkungen sowie die Langzeitfolgen der Asphyxie und der TH erfassen zu können (Hagmann et al., 2011). In den Jahren 2011 bis 2014 wurden in der Schweiz 257 Neugeborene registriert, von denen 193 eine TH erhielten. Die Therapie wird in der Schweiz in folgenden 11 Neonatologiezentren mit dem Ni-

veau III durchgeführt: Aarau, Basel, Bern, Chur, Genf, Lausanne, Luzern, St. Gallen, Winterthur und zweimal in Zürich (Brotschi, Latal, Rathke und Hagmann, 2014). Kontraindikationen einer TH sind schwere angeborene Fehlbildungen, ein Zustand der eine sofortige oder bevorstehende Operation benötigt, eine nicht therapieansprechende pulmonal arterielle Hypertension, einen nicht therapieansprechenden hämorrhagischen oder septischen Schock (da die Hypothermie die Produktion und Wirkung von Gerinnungsfaktoren beeinträchtigen kann) und eine schwere Wachstumsrestriktion (Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie, 2015). Eine schematische Darstellung zur Indikationsprüfung einer TH ist in der Abbildung 1 ersichtlich.

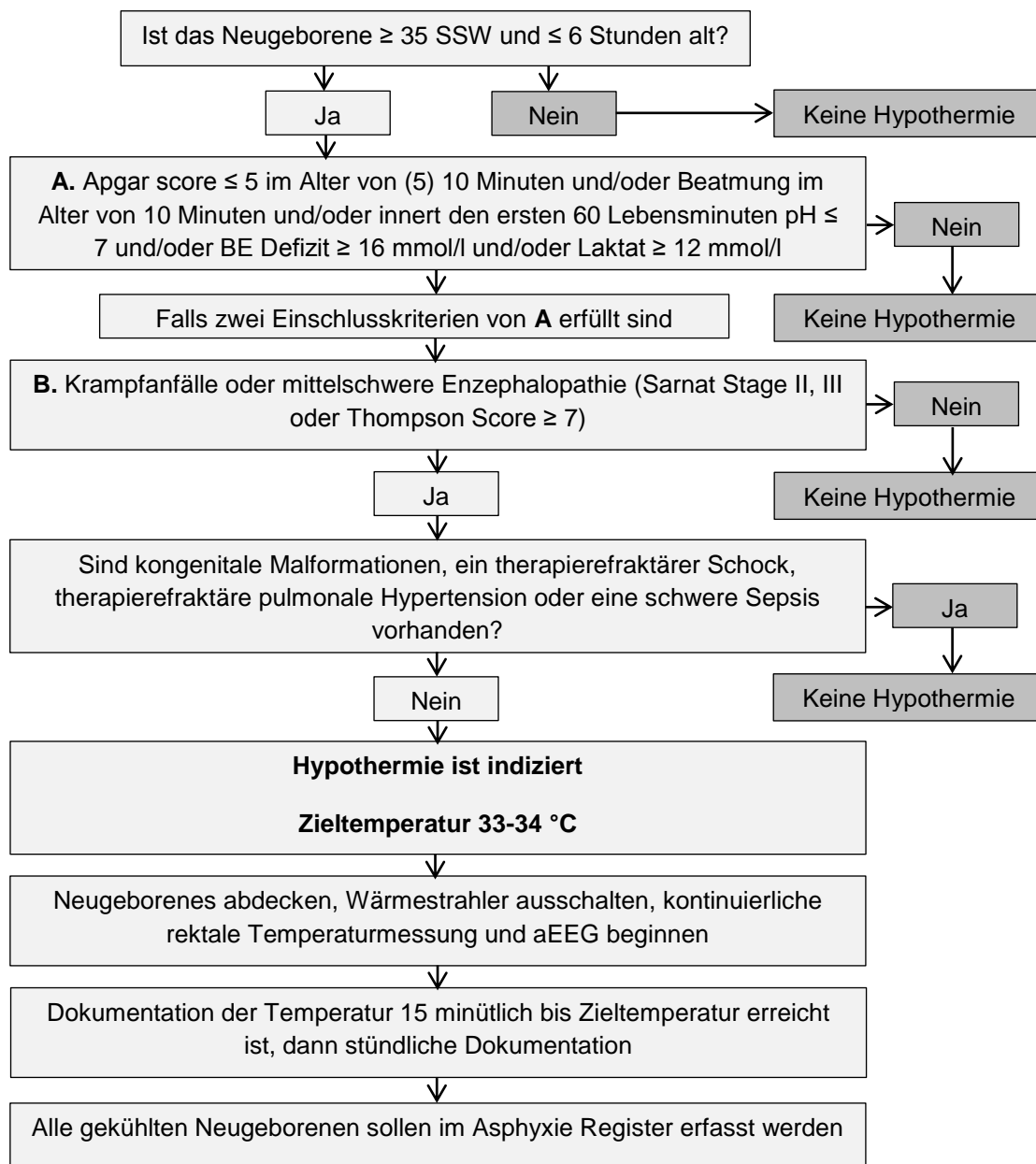


Abbildung 1: Einschlusskriterien für eine therapeutische Hypothermie, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (2015)

Falls diese Voraussetzungen gegeben sind und sich das Neugeborene nicht in einem neonatologischen Zentrum befindet, muss es für die Therapie schnellstmöglich verlegt werden. Der Behandlungsbeginn muss ≤ 6 Lebensstunden sein, da es nach dieser Zeit zu einem sekundären Energiedefizit des Hirns kommt (Truttmann und Hagmann, 2012). Es gibt 2 Verfahren der Kühlung: die selektive Kopfkühlung mit einer „cooling cap“ und die Ganzkörperkühlung. Da die Kopfkühlung sehr aufwendig ist, wird gehäuft eine aktive oder passive Ganzkörperkühlung durchgeführt. Bei der passiven Kühlung wird das Kind ausgezogen und sämtliche Wärmequellen werden ausgeschaltet. Zusätzlich können Gel- oder Eis-Packs verwendet werden. Die aktive Kühlung findet mit Hilfe einer manuell steuerbaren, semi-automatischen oder servo-kontrollierten Kühlungsmethode statt. Diese besteht aus einer Matratze oder einer Decke, welche mit zirkulierendem Wasser gekühlt oder erwärmt werden kann (Truttmann und Hagmann, 2012). Die gebräuchlichsten Systeme hierfür sind Blanketrol III, CritiCool und Tecotherm, welche in den Abbildungen 2 bis 4 dargestellt sind.



Abbildung 2: Blanketrol III System, nach Press Room & News (2010)



Abbildung 3: CritiCool System, nach Charter Kontron (n. d.)



Abbildung 4: Tecotherm System, nach Inspiration Healthcare (n. d.)

Das meist verbreitete Kühlungsverfahren in Europa ist die aktive Kühlung, wohingegen in der Schweiz überwiegend eine passive Kühlung mit Gel-Packs durchgeführt wird. Ein Vergleich der 3 Kühlungsmethoden ergab, dass alle zur Erreichung der Zieltemperatur dienen, die passive Kühlung jedoch zu signifikant grösseren Temperaturschwankungen führt (Ramos et al., 2013). Die rektale Zieltemperatur von 33-34°C sollte möglichst innert einer

halben Stunde erreicht sein. Anschliessend sollte diese Temperatur ohne grosse Schwankungen während 72 Stunden beibehalten werden (Truttmann und Hagmann, 2012). In dieser Zeit erhält das Kind Morphin zur Analgesie und Antibiotika bei klinischen Zeichen einer Infektion. Die Hirnfunktion wird kontinuierlich mittels aEEG und die Kerntemperatur mittels rektaler Sonde überwacht, ebenso Puls, Blutdruck und Atmung. Hinzukommend finden regelmässige Laborwertkontrollen und tägliche Schädel-Sonographien statt. Zudem wird zweimal täglich der neurologische Status mittels Thompson-Score erfasst (Thilmany und Flemmer, 2015). Nach Ablauf der 72 Stunden findet eine langsame Erwärmung von 0.2-0.5°C in der Stunde statt. Die TH soll nur bei schwerster pulmonaler Hypertension, schwerer intrakranieller Blutung, einer Sepsis oder Zeichen einer schweren, irreversiblen Hirnschädigung vorzeitig beendet werden (Münch und Rüdiger, 2015, Wiebe, 2014). In der Fachliteratur sind bis anhin folgende potenzielle Nebenwirkungen aufgeführt, welche jedoch nur selten in klinischen Studien bestätigt wurden: niedrige Herzfrequenz, Blutdruckschwankungen, Verstärkung einer vorbestehenden pulmonalen Hypertension, niedrigere Thrombozytenzahl, Veränderung der Blutgase, nekrotisierende Enterokolitis (Rüdiger, 2010).

3.4 Subkutane Fettnekrose

Die SCFN ist eine seltene Entzündung und Nekrose des Fettgewebes von Neugeborenen, die sich als Pannikulitis mit schmerzhaften, harten und rötlich-lividen Knötchen äussert (Rubin, Spagnut, Morandi, Valerio und Cutrone, 2015). Sie treten meist am Stamm, Gesäss, Armen, Oberschenkeln, Wangen und Rücken auf. Ein entsprechendes Beispiel ist in der Abbildung 5 zu sehen. Eine Stanzbiopsie gilt als diagnostische Standardmethode zur Bestätigung der Diagnose einer SCFN (Woods und Cederholm, 2012). Die Knötchen können über viele Monate persistieren, heilen dann aber von alleine ab (Bührer, 2010).



Abbildung 5: Neugeborenes Mädchen am 5. Lebenstag mit subkutaner Fettnekrose, nach Alías Hernández, Fernández Martínez, Amo Rodríguez und Campos Aguilera (2012)

Zwar ist die Pathophysiologie der SCFN noch unklar, aber gemäss Fallberichten zeigten sich neben möglichen neonatalen und maternalen Risikofaktoren, welche in der Tabelle 6

aufgeführt sind, Kälte und eine mangelnde Gewebsdurchblutung als häufige Kriterien (Strohm et al., 2011).

Tabelle 6: Mögliche neonatale und maternale Risikofaktoren einer SCFN, Darstellung der Autorin, nach Rubin et al. (2015)

Neonatale Risikofaktoren	Maternale Risikofaktoren
Nabelschnurvorfall	Präeklampsie
Mekoniumaspiration	Diabetes mellitus
Perinatale Asphyxie	Medikamente und Drogen (Kalziumblocker, Kokain)
Therapeutische Hypothermie	(passiv) Rauchen in der Schwangerschaft
Sepsis	Rhesusinkompatibilität

Da die SCFN bei Kindern mit therapierter Asphyxie Tage bis Wochen nach der Geburt, also auch noch nach dem Spitalaustritt, auftreten kann, empfehlen Strohm, Hobson, Brocklehurst, Edwards und Azzopardi (2011) in ihrer Fallbeschreibung, dass die Mediziner über die SCFN mehr Kenntnis haben müssten, um eine Erkrankung zu erkennen. Denn obwohl die SCFN selbstlimitierend ist, können auch Komplikationen wie Hypoglykämie, Thrombozytopenie, Hypertriglyceridämie und Hyperkalzämie auftreten. Dabei handelt es sich bei der Hyperkalzämie um die Schwerwiegendste. Sie tritt in 25% der Fälle auf und wird mit einer signifikanten Mortalität und Morbidität assoziiert (Rubin et al., 2015). Diese Komplikation tritt meist in den ersten 6 Lebenswochen auf und äussert sich mit den Symptomen Erbrechen, Fieber und Gewichtsverlust. Unbehandelt kann eine Hyperkalzämie zu Nephrolithiasis, Nephrokalzinose oder Niereninsuffizienz führen. Aus diesem Grund sollte bei allen Kindern mit einer SCFN in den ersten 6 Lebensmonaten periodisch eine Kalziumbestimmung im Serum durchgeführt werden (Ehlen, 2014).

3.5 Echokardiographie

Bei der Echokardiographie handelt es sich um eine Ultraschalluntersuchung des Herzens, zu deren Zweck ein Schallkopf auf den Brustkorb aufgesetzt wird. Diese Untersuchung dient der Beurteilung der Herzgrösse, der Strukturen und der Wandstärken der Kammern und Vorhöfe sowie der Klappen, einschliesslich ihrer Bewegungsabläufe (Huch und Jürgens, 2011). Somit stellt die Echokardiographie die wichtigste nicht invasive Methode zur raschen und sicheren Diagnosestellung von Herzerkrankungen dar (Lissauer und Fanaroff, 2013).

Durch Kombination der Echokardiographie mit einem Doppler-Ultraschall kann die Strömungsrichtung, -geschwindigkeit, das Strömungsvolumen im Herzen und in den abgehen-

den Gefäßen, sowie die Widerstände in den Gefäßen dargestellt werden. Die Strömungsrichtung des Blutes wird mittels einer Farbkodierung erkannt und die Farbtintensität informiert über die Flussgeschwindigkeit (Huch und Jürgens, 2011). Dementsprechend kann die kardiale Leistung des Neugeborenen funktionell mit Hilfe der Dopplertechnik beurteilt werden, indem die rechts- und linksventrikulären Funktionen und die Hämodynamik gemessen wird (Robel-Tillig, 2009). Gleicheweise können die Herzzeitvolumina (HZV) gemessen werden. Zu diesem Zweck wird der Fluss als Produkt aus Gefäß-/ Kammerquerschnittsfläche und die mittels Doppler abgeschätzte Blutflussgeschwindigkeit berechnet.

Die Gewebe-Doppler-Echokardiographie (Tissue Doppler Imaging) ist eine Form der Doppler-Echokardiographie, bei der mit Einsatz eines Filters hohe Amplituden und niedrige Geschwindigkeiten erfasst werden können. Infolgedessen auch die Bewegungsgeschwindigkeit des Myokardgewebes zur Messung der Myokardfunktion. Myokardgeschwindigkeiten können zur Bestimmung der myokardialen Strain Rate verwendet werden, die ein quantitatives Mass der regionalen Myokardkontraktion und -relaxation darstellt (Schulz-Menger, Knobelsdorff-Brenkenhoff und Möckel, 2012).

4 Resultate

In diesem Abschnitt werden die selektierten Studien zusammengefasst und beurteilt. Alle 4 Studien beantworten die Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Die Tabellen zu Beginn der Zusammenfassungen geben einen Überblick der Studien und bilden eine Ergänzung zum Text. Die Würdigung wird anhand der Gütekriterien Validität, Objektivität und Reliabilität von Barotholomeyczik, Linhart, Meyer und Meyer (2008) vorgenommen. Anschliessend erfolgt eine gesamte Bewertung der Güte und die Beurteilung der Evidenzlage nach DiCenso et al. (2009).

Die detaillierten Studienanalysen mittels des AICA Beurteilungsinstruments von Ris und Preusse-Bleuler (2015) sind im Anhang B aufgeführt.

4.1 Studie von Grass et al. (2015)

Zusammenfassung

Tabelle 7: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Grass et al. (2015)

Titel	Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register
Autoren, Land	Grass, B., Weibel, L., Hagmann, C. & Brotschi, B. (2015), Schweiz
Studiendesign	Fall-Kontroll-Design
Stichprobe	Non-probability sampling: 127 Neugeborene des nationalen Asphyxie- und Kühlungs-Verzeichnisses von 2011-2013.
Ein-, Ausschlusskriterien	Neugeborene mit HIE und TH mit Ganzkörperkühlung für 72 Stunden (Zieltemperatur 33.0-34.0°C) und Aufwärmung (0.2-0.5°C in der Stunde).
Datenerhebung	Retrospektiver Fragebogen an alle Zentren für jedes Neugeborene mit registrierter SCFN.
Datenanalyse	Mann Whitney U-Test und Pearson Chi-Quadrat für die Unterschiede der perinatal/neonatalen Eigenschaften und Kühlungsdaten zwischen den Gruppen mit und ohne SCFN. SPSS-Software für statistische Analysen.
Resultate	<ul style="list-style-type: none">- 3.2 % (4/127) mit einer TH für 72 Stunden erkrankten an einer SCFN.- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne SCFN in Bezug auf die perinatalen und neonatalen Eigenschaften.- Keine Risikofaktoren der Mütter und der 4 betroffenen Neugeborenen und keine Veränderung der Blutwerte (Thrombozyten (Tc), Glukose (Gluc), Kalzium (Ca)) im Verlauf.- Keinen signifikanten Einfluss der Kühlungsmethode auf die Prozentzahl der Temperaturmessungen im Zielbereich: passive Kühlung 73.3 %, passive Kühlung mit Gel- oder Eis-Packs 79.5 %, aktive Kühlung 78.9 %, $p= 0.35$.- Einfluss von Kühlung auf SCFN: passiv mit Gel- oder Eis-Packs 4.5 %

(2/44), aktiv (CritiCool) 4 % (2/50), passiv 0 % (0/33). Das Kühlungsverfahren ist kein Risikofaktor für SCFN, $p=0.223$.
 - Neugeborene mit SCFN: 83.3 % im Zieltemperaturbereich, 13 % $> 34^{\circ}\text{C}$, 3.6% $< 33^{\circ}\text{C}$. Neugeborene ohne SCFN: 77.5 % im Zielbereich, 9.7 % $> 34^{\circ}\text{C}$, 12.7 % $< 33^{\circ}\text{C}$. SCFN tritt unabhängig von der Prozentzahl der gemessenen Temperatur im Zielbereich auf ($p=0.199$).

Von den Autoren angegebene Limitationen

- Die Untersuchungen der Neugeborenen erfolgten nicht immer durch dieselbe Instanz.
- Die Anzahl der Neugeborenen mit einer SCFN war klein und somit ist es schwierig, Schlussfolgerungen zu ziehen.
- Die SCFN wurde retrospektiv mittels eines Fragebogens evaluiert.

Da nicht bekannt ist, ob der Auslöser der SCFN die TH oder die HIE ist, haben Grass et al. (2015) folgende Ziele für ihre Studie festgelegt: 1. Der Vergleich von perinatalen und neonatalen Eigenschaften von Neugeborenen mit und ohne SCFN. 2. Die Bestimmung von Risikofaktoren für eine SCFN. 3. Die Beurteilung verschiedener Kühlmethoden und deren Durchführung in Bezug auf die Entstehung einer SCFN. Die Neugeborenen mit einer TH wurden in 3 Gruppen unterteilt: aktiv, passiv und passiv mit Gel- oder Eis-Packs. Für die Diagnose einer SCFN waren Blutproben (Tc, GLUC, Ca), neurologische Überwachungen, tägliche, klinische Untersuchungen und Untersuchungen eines Kinderarztes von Bedeutung. Diese wurden eine Woche nach Entlassung des Neugeborenen durchgeführt und nach einem Monat, sowie nach 2 und 4 Monaten wiederholt. Die Resultate der Studien zeigen, dass die SCFN eine Nebenwirkung der TH ist, welche unabhängig vom Schweregrad der HIE und des angewendeten Kühlungsverfahrens auftritt, da je 2 Neugeborene bei passiver Kühlung mit Gel- oder Eis-Packs und aktiver Kühlung (CritiCool) erkrankten. Auch ist das Auftreten der SCFN signifikant unabhängig von der erreichten Zieltemperatur.

Würdigung

Die Stichprobenziehung ist angebracht und wird genau beschrieben. Auch Drop-outs werden angegeben und begründet. Obwohl die Stichprobengrösse nicht berechnet wurde, handelt es sich verhältnismässig um eine grosse Anzahl an aus der ganzen Schweiz stammenden Probanden. Dadurch sind viele Merkmale der Population vertreten, was eine Verallgemeinerbarkeit begünstigt und für eine hohe Repräsentativität spricht. Dennoch ist der Unterschied der Stichprobengrösse der Fallgruppe zu der Kontrollgruppe gross. Das Studiendesign wurde passend gewählt und es sind keine Bias ersichtlich. Dies führt gesamthaft zu einer mittleren **externen Validität**.

Für die Erhebung retrospektiver Daten eignet sich ein Fragebogen gut. Obwohl das verwendete Messinstrument nicht standardisiert ist, lassen sich die Variablen aufeinander zurückführen, was die **interne Validität** erhöht.

Aus folgenden Gründen ist die **Objektivität** dieser Studie als mittel einzustufen: Die Datenerhebung wird zwar detailliert beschrieben, es ist aber nicht ersichtlich, wer die Fragebögen ausgefüllt hat (am Fall Beteiligte oder Nicht-Beteiligte, Profession). Zudem handelt es sich um einen nicht standardisierten Fragebogen und die SCFN wurde nicht mittels standardisierter Diagnosestellung gesichert. Das Forschungsteam hatte dagegen keinen Einfluss auf die Ergebnisse, was sich positiv auf die Objektivität auswirkt. Für die Datenanalyse wurden standardisierte Auswertungsverfahren verwendet, hingegen ist das Vorgehen nur grob beschrieben. Sie wurden, ausgenommen bei der Berechnung des Einflusses der gemessenen Temperatur auf den Zielbereich, den Datenniveaus entsprechend und sinnvoll angewendet.

Die Studie lässt sich anhand der Publikation wiederholen, da der Schweregrad einer HIE mittels standardisierter Scores gestellt wurde und die Kriterien der TH angegeben sowie die Variablen beschrieben wurden. Zudem haben die Autoren den verwendeten Fragebogen publiziert. Die Angabe, ob die Diagnose der SCFN von einer weiteren Fachperson überprüft wurde, fehlt allerdings. Obwohl die Reliabilität der Messinstrumente nicht erfasst wurde, ist gesamthaft von einer mittleren **Reliabilität** auszugehen.

4.2 Studie von Filippi et al. (2012)

Zusammenfassung

Tabelle 8: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Filippi et al. (2012)

Titel	Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia.
Autoren, Land	Filippi, L., Catarzi, S., Padrini, L., Fiorini, P., La Marca, G., Guerrini, R. & Donzelli, G. P. (2012), Italien.
Studiendesign	Fall-Kontroll-Design
Stichprobe	Non-probability sampling: 36 Neugeborene mit einer TH von Januar 2008 - Dezember 2011, welche in 2 Gruppen unterteilt wurden.
Ein-, Ausschlusskriterien	Gestationsalter ≥ 36 SSW, Geburtsgewicht ≥ 1800 g, metabolische und neurologische Kriterien einer Asphyxie, moderate Ganzkörperhypothermie mit Blanketrol III (33.5°C für 72 Stunden) mit anschließender Aufwärmung (0.5°C in der Stunde).
Datenerhebung	Retrospektiver Vergleich der biochemischen Parameter (Blutgase, LAKT, GLUC, Elektrolyte inkl. Ca, Leber-/Nierenfunktion, Harnwerte,

	<p>Blutbild inkl. Tc und CRP) bei T₀ (Start TH). Retrospektive Analyse der medizinischen, pflegerischen Aufzeichnungen und fotografischer Dokumentation von nachteiligen Hauteffekten, welche durch Kontakt mit der Kühldecke auftraten.</p>
Datenanalyse	<p>Mittelwertsdifferenzen der beiden Gruppen betreffend der Häufigkeit von Hautverletzungen und der biochemischen Abweichungen, werden mit einem Zweistichproben-t-Test berechnet.</p>
Resultate	<ul style="list-style-type: none"> - Die Kerntemperatur war bei allen Behandelten dieselbe, genauso wie die durchschnittliche Deckentemperatur; jedoch waren die Temperaturschwankungen bei der ACM-Gruppe signifikant höher. Aus dieser Gruppe stammen 2 Fälle von SCFN. - Signifikant höhere C-reaktives Protein (CRP)- und Ca-Werte, die Tc-Zahl war signifikant reduziert. Aufgrund der kleinen Stichprobe kann allerdings keine Tendenz betreffend der Blutwerte aufgestellt werden; aber solche Werte können eine ausgeprägtere Hautentzündung anzeigen. Vor der TH bestand kein signifikanter Unterschied der biochemischen Parameter zwischen den Gruppen. - Der 1. Patient kam durch einen sekundären Sectio caesarea bei Plazentalösung zur Welt. Die SCFN trat 20 Tage nach dem Aufwärmen an der seitlichen Oberfläche vom Nacken und Rücken auf. - Die 2. Patientin benötigte eine Vakuumextraktion bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser. Bei ihr trat die SCFN 7 Tage nach dem Aufwärmen am Rücken, später auch an den Oberschenkeln und Achseln, auf.
Von den Autoren angegebene Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> - Zu kleine Stichprobe, um statistisch signifikante Schlussfolgerungen zu ziehen; somit kann sie nur Empfehlungen und Vorschläge für weitere Studien liefern. - Die betroffenen Neugeborenen hatten bloss klinische Merkmale einer SCFN und es wurden keine Biopsien oder histologische Untersuchungen zur Differenzialdiagnose gemacht. Aus diesem Grund können die Ergebnisse lediglich sagen, dass das Risiko von Hautverletzungen mit Hilfe dieses Vorgehens reduziert werden kann. - Die gleichzeitige Anwendung einer neuen Kühlmethode und des Pflegeprotokolls macht es schwierig zu sagen, welches die effektivste Massnahme war.

Gemäss kürzlich erschienener Falluntersuchung sind ca. 1 % der Neugeborenen mit einer TH von Kälte-Pannikulitis und SCFN betroffen, deren Pathogenese nicht vollständig geklärt ist. Aus diesem Grund stellten Filippi et al. (2012) folgende Hypothese auf: Regelmässige Mobilisation der Kinder und eine Begrenzung von abrupten Temperaturschwankungen der Matratzen, reduzieren vielleicht die Häufigkeit einer SCFN und der Entzündungszeichen im Blut. Die Stichprobe wurde in 2 Gruppen unterteilt. Im Jahr 2008 erhielten 11 Neugeborene, unter Anwendung eines nicht spezifischen Pflegeprotokolls, eine Dekubitusprophylaxe durch sporadisches Umlagern des Kindes und wurden mittels „auto control mode (ACM)“ gekühlt. Der ACM steuert die Wassertemperatur bis zum Erreichen/Halten der Zielkerntemperatur automatisch mittels ösophagealer oder rektaler

Sonde, was zu schnellen und abrupten Temperaturveränderungen auf der Haut führen kann (Änderung zwischen 4 und 42°C). 28 Neugeborene erhielten von Januar 2009 bis Dezember 2011, unter Anwendung eines spezifischen Pflegeprotokolls, eine Dekubitusprophylaxe mit dreistündlicher Mobilisation durch Pronation und Supination, um anhaltenden Kontakt zur Kühlungsfläche zu vermeiden. Sie wurden mittels „gradient variable mode (GVM)“ gekühlt. Der GVM steuert die Wassertemperatur nach Eingabe der Zielkern-temperatur automatisch, hingegen erfolgt die Erwärmung/Kühlung der Decke nur innerhalb eines vorgegebenen Temperaturgradienten (in dieser Studie 0.5°C), mit dem Ziel, die Haut geringeren Temperaturveränderungen auszusetzen. Die Resultate dieser Studie zeigen, dass kein Fall einer SCFN und tiefere CRP-/Calcium-Werte, bei der Anwendung der GVM-Methode und des spezifischen Pflegeprotokolls, auftreten.

Würdigung

Das Studiendesign ist adäquat gewählt. Indessen ist die Repräsentativität der Stichprobe schwierig einzustufen, da die Stichprobenziehung schwer nachvollziehbar ist. Die Stichprobengösse ist annehmbar, wurde aber nicht berechnet. Zudem ist die Differenz der beiden Gruppen zu gross und die Anzahl ist inkonsistent: nur 36 Neugeborene erfüllten die Einschlusskriterien, trotzdem sind alle 39 registrierten Neugeborenen in der Tabelle der demographischen Daten aufgeführt. Es ist aber ersichtlich, dass alle Neugeborenen ausserhalb der therapierenden Neonatologie geboren wurden und viele demographische und klinische Merkmale vertreten sind. Obwohl dies die Repräsentativität erhöht, ist die **externe Validität** gering, da von einem Beobachterbias auszugehen ist, weil die Untersucher der Fallgruppe nicht verblindet wurden.

Die Durchführungen der Interventionen werden auf der Basis bereits vorhandenen Wissens begründet. Allerdings können die Forschenden ihre Ergebnisse nicht eindeutig auf die Interventionen zurückführen, was sie zu Alternativerklärungen veranlasst. Zudem handelt es sich bei den Pflegeprotokollen nicht um standardisierte Messinstrumente, was somit für eine geringe **interne Validität** spricht.

Die Datenerhebung ist nachvollziehbar beschrieben und deren Methode ist bei allen Neugeborenen gleich. Da die Datenerhebung retrospektiv gemacht wurde, ist davon auszugehen, dass keine Interaktion zwischen den Forschenden und den Neugeborenen stattgefunden hat. Zur Diagnose der SCFN wurden nur klinische Merkmale verwendet, ohne diese mittels standardisierter Diagnosestellung zu sichern. Zudem handelt es sich

bei den Pflegeprotokollen nicht um standardisierte Messinstrumente. Im Allgemeinen sind die Verfahren der Datenanalyse nicht ausreichend dargestellt. Die Variablen sind korrekterweise im Intervallniveau, jedoch wurde nicht überprüft, ob eine Normalverteilung besteht. Für die Bestimmung der Unterschiede der Blutwerte hätte eine Varianzanalyse verwendet werden sollen. Diese Gründe führen zu einer geringen **Objektivität** der Studie.

Anhand der Publikation ist die Studie nicht wiederholbar, weil weder der Inhalt des spezifischen Pflegeprotokolls ersichtlich, noch die Datenanalyse ausreichend beschrieben ist. Allerdings werden die Messverfahren gleichermassen früherer Studien durchgeführt und die Studie besitzt eine hohe Stabilität. Trotzdem ist auch die **Reliabilität** als gering einzustufen.

4.3 Studie von Nestaas et al. (2014)

Zusammenfassung

Tabelle 9: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Nestaas et al. (2014)

Titel	The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study.
Autoren, Land	Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvans, L. & Fugelseth, D. (2014), Norwegen.
Studiendesign	Prospektive Beobachtungsstudie, Kohortendesign.
Stichprobe	<ul style="list-style-type: none"> - Non-probability sampling: 3 Studiengruppen. - 1 Fallgruppe (TH-Gruppe): 51 Neugeborene erhielten von März 2010 - Dezember 2011 eine TH; 7 schieden im Verlauf aus. - 2 Kontrollgruppen: 20 Termingeborene (NT-Gruppe) mit einer HIE, welche aber keine TH erhielten. 48 gesunde Neugeborene (GN-Gruppe), bei denen vorausschauend dieselben Herzuntersuchungen durchgeführt wurden. Powerkalkulation der Kontrollgruppen: der Einschluss von 30 Neugeborenen in der Fallgruppe ergibt eine 80 %-ige statistische Aussagekraft für die Indizes der Myokardfunktion, bei Differenzen von 10 % mit einem p-Wert von 5 %.
Ein-, Ausschlusskriterien	Neugeborene mit einer TH, gemäss den „Norwegian National Guidelines“, Ganzkörperkühlung für 72 Stunden (rektale Zieltemperatur 33.5°C) mit anschliessender Aufwärmung auf 37°C (0.5°C in der Stunde). Ausgeschlossen wurden Neugeborene mit einem angeborene Herzfehler.
Datenerhebung	Die Daten der Kontrollgruppen wurden bereits für vorherige Studien zusammengetragen; die der Fallgruppe wurden prospektiv von den Krankenakten eingeholt. Diese umfassten Eigenschaften, Therapie, Medikamente, Blutwerte und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP). Die Messungen der Fallgruppe wurden mit den Messungen der Kontrollgruppen am 1. und 3. Tag verglichen. Die Gewebedoppler-Echokardiographien wurden während der TH (1. und 3. Tag) und nach

	dem Aufwärmen (4. Tag) durchgeführt.
Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> - Unabhängige Variablen: t-Test, ANOVA mit Fisher's Least Significant Difference, Kruskal-Wallis-Test mit Post-hoc-Test für paarweisen Mittelwertsvergleich. Vergleich von kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test. - Abhängige Variablen: Varianzanalysen, abhängiger t-Test, Friedman-Test für wiederholte Messungen. - Berechnung der Reliabilität mittels Intra-Class-Korrelationskoeffizienten.
Resultate	<ul style="list-style-type: none"> - Der initiale pH-Wert, Apgar-Score bei 10 Minuten, Base excess und cTnT sind signifikant tiefer in der TH- als in der NT-Gruppe. - 1. und 3. Tag: Alle Indizes der TH- und NT-Gruppe sind tiefer als in der GN-Gruppe. PSSR und ASR (am 1. Tag) sind signifikant tiefer in der TH- als in der NT-Gruppe, Verbesserung bis zum 3. Tag. - 4. Tag: Signifikante Verbesserung aller Strain Rate Indizes der TH-Gruppe nach Aufwärmung am 4. Tag, jedoch keine Veränderung der PSS Werte. In der GN-Gruppe zeigen sich keine Indizes Veränderungen am 4. Tag. Alle Indizes, ausser ESR, sind nach dem Aufwärmen höher als die der NT-Gruppe am 3. Tag. - TH-Gruppe: Erhöhte Lactat-Werte am 1. Tag, Normalisierung bis zum 3. Tag. Signifikante Auswirkungen der Lactat-Werte auf PSSR ($p=0.035$) und auf ASR ($p=0.015$). ASR signifikant tiefer bei beatmeten, als bei nicht beatmeten Neugeborenen ($p=0.003$). Keine Auswirkungen des cTnT oder dem Auftreten von Krämpfen auf die Indizes.
Von den Autoren angegebene Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> - Mit der Interpretation von historischen Daten der Kontrollgruppen muss sorgfältig umgegangen werden. - Es gibt zwar nur wenige Hinweise für eine Änderung der Myokardfunktion zwischen dem 3. und 4. Lebenstag; trotzdem wurden die gesunden Neugeborenen am 4. Tag nicht untersucht, wodurch eine Dokumentation der natürlichen Funktion nach dem 3. Tag fehlt. - Die myokardiale Schädigung konnte biochemisch nur mittels des cTnT-Wertes verglichen werden, da nur dieser in der Kontrollgruppe vorhanden war. MAP-Werte fehlten in den Kontrollgruppen gänzlich.

Über den Effekt der TH auf die Myokardfunktion ist nur wenig bekannt. Es gibt keine veröffentlichten Daten, welche die Myokardfunktion zwischen Neugeborenen mit einer TH und solchen mit normaler Temperatur vergleichen. Aufgrund dessen setzten sich Nestaas et al. (2014) den Vergleich der Myokardfunktion während und nach der TH bei mässiger und schwerer HIE, zum Ziel. Ihre Hypothese lautet, dass die TH Auswirkungen auf die Myokardfunktion hat. Ein Forscher oder eine Forscherin bewertete anhand der aufgezeichneten Bilder der Gewebedoppler-Echokardiographie den Peak Systolic Strain (PSS), Peak Systolic Strain-Rate (PSSR), Early Diastolic Strain-Rate (ESR), den Strain-Rate in Atrial Systole (ASR) und die Verkürzungsfraktion (FS) eines Segments. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei Neugeborenen mit einer HIE und einer TH für 72 Stunden, im Vergleich zu den gesunden Termingeborenen, eine beeinträchtigte Myokardfunktion während

der TH besteht. Diese Beeinträchtigung zeigt sich aufgrund tieferer Indizes, befindet sich aber auf dem gleichen Niveau, wie bei nicht gekühlten Neugeborene mit einer HIE. Zudem verbesserte sich die Myokardfunktion signifikant während der TH (1. und 3. Tag) und nach dem Aufwärmen (4. Tag).

Würdigung

Obwohl sich das Kohortendesign bei der Verwendung von historischen Daten nicht eignet, begründen die Autoren ihre Wahl mit einer ethischen Problemstellung und die Stichprobenziehung der Fallgruppe ist angebracht. Die Gründe der Drop-outs sind aufgeführt und es ist ersichtlich, dass diese die Resultate nicht beeinflussen. Um die notwendige Stichprobengröße zu schätzen, wurde eine Powerkalkulation angewendet. Deren Teststärke ist mit 80 % ideal, was für eine hohe Repräsentativität und eine hohe **externe Validität** spricht.

Da die Forschenden die abhängigen Variablen nicht eindeutig auf die unabhängigen Variablen zurückführen können, werden sie zu Alternativerklärungen gezwungen. Immerhin versuchten sie, valide Messinstrumente zu verwenden. Dies spricht gesamthaft für eine geringe **interne Validität**.

Die **Objektivität** dieser Studie ist als hoch einzuschätzen. Obwohl die verwendeten Messeinstellungen bei der Gewebedoppler-Echokardiographie nicht standardisiert sind, basieren sie auf Ergebnissen einer früheren Studie, wodurch weniger Störungen in der Analyse erzielt werden sollten. Zudem wurden die gleichen Einstellungen wie in der Kontrollgruppe verwendet. Es wurden andererseits auch Daten erhoben (MAP), welche in den historischen Daten der Kontrollgruppen nicht vorhanden waren und somit keinen Vergleich zuließen. Die Auswertungsobjektivität des Forschenden, welcher die Bewertung der Ultraschallbilder vorgenommen hatte, wurde im Rahmen der Reliabilitätserfassung überprüft. Die Verfahren der Datenanalyse werden ausführlich angegeben. Dabei handelt es sich um standardisierte Verfahren der Datenauswertung, welche sinnvoll und den Datenniveaus entsprechend angewendet wurden. Das Bestehen einer Normalverteilung wurde aber nicht geprüft. Aufgrund der Beschreibung der Datenerhebung ist nicht von einer Interaktion zwischen den Forschenden und den Probanden auszugehen.

Anhand der Publikation ist eine Wiederholung der Studie möglich, da deren Methode detailliert beschrieben ist. Zur Reliabilitätserfassung des Messverfahrens haben die Auto-

ren den Intra-Class-Korrelationskoeffizienten korrekt angewendet, da mehrere Forschende und mehrere Bilder zu deren Berechnung verwendet wurden und die Daten proportional-skaliert sind. Dadurch wurde dem Beobachterbias entgegengewirkt. Der Korrelationskoeffizient liegt nahe bei 1 (0= keine Messgenauigkeit, 1= höchste Messgenauigkeit), was für eine hohe Interrater-Reliabilität spricht. Somit besitzt die Studie eine hohe **Reliabilität**.

4.4 Studie von Sehgal et al. (2012)

Zusammenfassung

Tabelle 10: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Sehgal et al. (2012)

Titel	Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia
Autoren, Land	Sehgal, A., Wong, F. & Mehta, S. (2012), wahrscheinlich Australien.
Studiendesign	Fall-Kontroll-Design.
Stichprobe	<ul style="list-style-type: none"> - Non-probability sampling: 2 Studiengruppen. - Fallgruppe: 14 Neugeborene mit einer perinatalen Asphyxie in den Jahren 2010 bis 2011. Diese erhielten eine Ganzkörperkühlung mit Blanketrol III für 72 Stunden (rektale Kerntemperatur 33-34°C) und wurden innert 12 Stunden aufgewärmt. - Kontrollgruppe: 20 gesunde Termingeborene.
Ein-, Ausschlusskriterien	Gestationsalter > 35 SSW, Geburtsgewicht > 2000 g, Nachweis einer peripartum ischämischen Hypoxie und eine moderate oder schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (Sarnat Score). Ausgeschlossen wurden Neugeborenen, die keine TH erhielten und eine behandelte pulmonale Hypertension hatten.
Datenerhebung	Demographische Eigenschaften, klinische Daten, echokardiographische Bilder und hämodynamische Informationen, welche am ersten postnatalen Tag zusammengetragen wurden. Die Standarddaten der ersten 24 Stunden von der Kontrollgruppe wurden bereits für eine separate Studie gesammelt.
Datenanalyse	Zusammenhänge zwischen den Variablen werden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten bewertet, während Daten von der Kontroll- und der Fallgruppe mit Hilfe eines zweiseitigen t-Tests verglichen werden. SPSS v18 Software für statistische Analysen.
Resultate	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem koronaren Blutfluss und LVO: höhere Geschwindigkeit wird mit verbesserter Funktion in Verbindung gebracht ($r= 0.62$, $p= 0.006$) und zwischen den mittleren arteriellen Blutdruckwerten und der VCS-Flussgeschwindigkeit ($r= -0.59$, $p= 0.03$). - Signifikanter Zusammenhang zwischen dem cTnT und der Spitzengeschwindigkeit der Aorta: höhere cTnT Werte werden mit tieferer Strömungsgeschwindigkeit in Verbindung gebracht ($r= -0.68$, $p= 0.03$). Die cTnT Werte stehen auch mit dem HZV in Zusammenhang ($r= -0.68$, $p= 0.002$). - Ein positiver, aber nicht signifikanter, Zusammenhang besteht zwi-

	<p>schen der Spitzengeschwindigkeit der Aorta und der VCS-Flussgeschwindigkeit ($r= 0.49$, $p= 0.06$).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die biventrikulären Leistungen, die koronare- und VCS-Flussgeschwindigkeit sind in der Kontrollgruppe signifikant höher. - In der Fallgruppe gesamthaft niedrigere kardiale Funktion, was mit geringerer kardialen Perfusion und myokardialen Verletzungen (erhöhte cTnT) einhergeht.
Von den Autoren angegebene Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> - Der Versuch, die Studie mit Hilfe der Ausschlusskriterien „echt“ zu behalten, führte zu einer kleinen Stichprobe. - Die Kinder wurden nur am ersten Lebenstag untersucht; jedoch wären Längsschnittdaten, inklusive der Aufwärmungsphase, von unermesslicher, physiologischer Bedeutung.

Bisher zeigt keine Studie die intervariable Beziehung der kardialen Leistung, der kardialen Perfusion und dem cTnT Wert bei Neugeborenen auf. Dies ist dennoch wichtig für das Verständnis des hämodynamischen Einflusses der Asphyxie. Daher haben Sehgal et al. (2012) für ihre Studie folgende Hypothese erstellt: Die kardiale Leistung ist bei Neugeborenen mit einer Asphyxie beeinträchtigt. Eine Beeinträchtigung der kardialen Perfusion (koronarer Blutfluss) kann das HZV reduzieren und entstandene myokardiale Verletzungen können mittels erhöhten cTnT-Serumwerten reflektiert werden. Das Ziel der Studie ist es, den Effekt der perinatalen Asphyxie und der TH auf die kardiale Funktion und Perfusion mittels Echokardiographie und die inter-variable Beziehung mittels cTnT zu untersuchen. In den Doppler-Echokardiographien wurde die systolische und diastolische Funktion, die Flussgeschwindigkeit des absteigenden Vorderastes der linken Koronararterie (LAD) und der Aorta, über 5 aufeinanderfolgende Herzzyklen gemittelt. Die systolische Funktion wurde anhand des linksventrikulären (LVO) und rechtsventrikulären Herzzeitvolumens (RVO) und der Verkürzungsfraction (FS) gemessen. Für die linksventrikuläre diastolische Funktionsbewertung wurde der transmitrale Fluss ausgewertet und das E/A- Verhältnis berechnet. Die rechtsventrikuläre diastolische Funktion wurde mit dem Verhältnis der systolischen zur diastolischen Geschwindigkeit erfasst. Überdies wurde die Flussgeschwindigkeit der Vena cava superior (VCS) gemessen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Neugeborene mit einer TH eine niedrigere kardiale Funktion aufweisen, was mit geringerer kardialen Perfusion und myokardialen Verletzungen einhergeht.

Würdigung

Die Stichprobenziehung ist angebracht, gleichwohl ist sie mangelhaft beschrieben und die Stichprobengröße ist klein gehalten. Es ist nicht ersichtlich, von welcher Station oder welchem Spital die Stichprobe stammt. Dadurch ist eine Verallgemeinerbarkeit der Daten

schwierig und lässt nur eine geringe Repräsentativität der Daten zu. Obwohl das Studiendesign passend gewählt ist, verfügt diese Studie nur über eine geringe **externe Validität**.

Es handelt sich um valide Messverfahren und es sind keine Bias ersichtlich. Eine Beeinflussung der abhängigen Variablen durch die unabhängigen Variablen, kann allerdings nicht bei allen Ergebnissen bestätigt werden. Dies spricht für eine mittlere **interne Validität**.

Da die Daten der Fallgruppe retrospektiv erhoben wurden, ist von keiner Interaktion zwischen den Forschenden und den Probanden auszugehen. Ob dies auch bei der Kontrollgruppe der Fall ist, lässt sich nicht sagen. Überdies wurden bei der Kontrollgruppe keine initialen Blutgaswerte bestimmt und die Messung des koronaren Blutflusses wurde bei der Fallgruppe nur bei 13 der 14 Kinder durchgeführt. Eine Erklärung hierfür wird nicht geliefert. Bei der Datenanalyse handelt es sich um sinnvoll angewendete, standardisierte Verfahren, was eine Objektivität bei der Auswertung ermöglicht. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist die Voraussetzung einer Normalverteilung fraglich, dessen ungeachtet befinden sich die Daten im benötigten Intervall- und Proportionalniveau. Die Interpretation der echokardiographischen Messungen wird teilweise aufgrund früherer Studien begründet, was die Interpretationsobjektivität erhöht. Aus diesen Gründen ist die **Objektivität** dieser Studie insgesamt als mittel einzuschätzen.

Die **Reliabilität** dieser Studie ist als gering einzustufen. Anhand der Publikation ist die Studie wiederholbar. Allerdings ist nicht ersichtlich, wer die echokardiographischen Bilder ausgewertet hat und ob deren Interpretation von einer weiteren Fachperson überprüft wurde. Zudem wurden die Echokardiographien nur von einem Forschenden und ohne Wiederholungen durchgeführt, was zu systematischen Abweichungen führen kann. Des Weiteren wurde die Reliabilität der Messinstrumente nicht erfasst und über die Messverfahren der Kontrollgruppe ist nichts angegeben.

4.5 Bewertung der Güte und Beurteilung der Evidenzlage

Insgesamt gesehen hat die Studie von Grass et al. (2015) aufgrund der hohen Repräsentativität eine mittlere Güte. Da die Studie von Filippi et al. (2012) nicht wiederholbar ist, besitzt sie nur eine geringe Güte. Die Ergebnisse von Filippi et al. (2012) stehen jedoch mit denen von Grass et al. (2015) im Einklang und sind dadurch aussagekräftiger. Die

Studie wurde trotz dieses Mangels in die Beurteilung mit einbezogen, weil es die einzige passende ist.

Da die Studie von Nestaas et al. (2014) eine hohe Güte besitzt, weisen ihre Ergebnisse die höchste Aussagekraft auf. Sehgal et al. (2012) können trotz der guten Objektivität nur eine mittlere Güte vorweisen.

Alle 4 Studien sind Primärforschungen und befinden sich damit auf dem untersten Level der 6 S Pyramide nach DiCenso et al. (2009).

5 Diskussion

Die Hauptresultate der beurteilten Studien werden mit der Beantwortung der Fragestellung kritisch verglichen. Danach folgt eine Gegenüberstellung weiterer themenrelevanter Ergebnisse, wovon Erkenntnisse für die Praxis abgeleitet werden. Des Weiteren sind die Stärken und Limitationen dieser Arbeit aufgeführt.

5.1 Beantwortung der Fragestellung

Für diese Bachelorarbeit wurde folgende Fragestellung aufgestellt: Welche Nebenwirkungen der therapeutischen Hypothermie bei Neugeborenen werden in der evidenzbasierten Literatur beschrieben? Diese kann mittels der eingeschlossenen Fachliteratur und der beurteilten Studien vorwiegend beantwortet werden. Azzopardi et al. (2008) beschreiben in ihrer RCT-Studie, dass keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen aufgrund einer TH in den Pilotstudien von 2000 beobachtet wurden, ausser einer tieferen Herzfrequenz und Blutdruckschwankungen. Rüdiger (2010) listet dann bereits mehrere mögliche Nebenwirkungen auf, wohingegen differenzierte kardiologische Dysfunktionen oder die SCFN bis anhin in der gedruckten Fachliteratur nicht zu finden sind. Mit Hilfe der beurteilten Studien können die folgenden beiden Nebenwirkungen nun der Liste beigeführt werden.

Laut den Fallberichten von Strohm et al. (2011) erkrankten 1% der Neugeborenen mit einer TH an einer SCFN. Diese Prozentangabe liegt deutlich unter dem Anteil derer der beurteilten Studien, welche eine kleinere Probandenanzahl als Strohm et. al (2011) verwendeten. Bei Grass et al. (2015) beträgt die Anzahl erkrankter 3.2% (4/127) und bei Filippi et al. (2012) 5.6% (2/36). Dies macht deutlich, dass es sich bei der SCFN zwar um eine seltene Nebenwirkung handelt, deren Vorkommen im Zusammenhang mit einer TH aber erwiesen ist.

Nestaas et al. (2014) und Sehgal et al. (2012) untersuchten die Herzfunktion anhand unterschiedlicher Parameter. Die Endresultate beider Studien zeigen bei Neugeborenen mit einer HIE, im Vergleich zu gesunden Termingeborenen, eine niedrigere kardiale Funktion während der TH. Laut Nestaas et al. (2014) ist die verminderte Leistung auf eine beeinträchtigte Myokardfunktion zurückzuführen. Aus der Sicht von Sehgal et al. (2012) führen myokardiale Verletzungen zu diesem Defizit. Da Nestaas et al. (2014) die Myokardfunktion nicht anhand myokardialer Verletzungen bestimmt haben, müssen die Einflussfaktoren auf die Myokardfunktion genauer recherchiert werden. Dessen ungeachtet ist gemäss Ne-

staas et al. (2014) die kardiale Beeinträchtigung mit der von nicht gekühlten Neugeborenen mit einer HIE zu vergleichen. Zudem verbesserte sich die Myokardfunktion signifikant während der TH am 1. und 3. Tag, und nach dem Aufwärmen am 4. Tag.

5.2 Gegenüberstellung weiterer themenrelevanter Ergebnisse

Die Neugeborenen der Studien über die SCFN von Grass et al. (2015) und Filippi et al. (2012) weisen eine analoge Ausgangslage vor, wodurch eine aussagekräftige Gegenüberstellung möglich ist. Von den 4 erkrankten Neugeborenen bei Grass et al. (2015) wurden 2 passiv mit Eis-Packs und 2 aktiv mit CritiCool gekühlt. Die 2 Betroffenen von Filippi et al. (2012) wurden, wie alle Neugeborenen dieser Studie, aktiv mit Blanketrol III gekühlt. Im Verhältnis betrachtet, sind das 5.7% (2/35) mit CritiCool, 5.6% (2/36) mit Blanketrol III und 4.5% (2/44) mit Eis-Packs, welche erkrankten. Diese Prozentangaben zeigen, dass die SCFN unabhängig des angewendeten Kühlungsverfahrens als Nebenwirkung einer TH auftritt, was die Resultate von Grass et al. (2015) unterstreichen. Zu beachten ist allerdings, dass die Fälle bei Filippi et al. (2012) aufgetreten sind, bevor die GVM mit sanfterem Temperaturwechsel und regelmässiger Mobilisation des Kindes eingeführt wurde. Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass Druckstellen und rasche Temperaturwechsel Faktoren für die Entstehung einer SCFN sein können. Diese Erkenntnis zeigt sich auch in den Fallberichten von Strohm et al. (2011).

Die SCFN trat bei den Patienten im Alter von 3 bis 24 Tagen auf. Dies stimmt mit der eher vagen Angabe von Strohm et al. (2011) überein, dass sie innert Tagen bis Wochen nach der Geburt auftreten kann. Auch das von Rubin et al. (2015) beschriebene Erscheinungsbild der SCFN zeigte sich in derselben Form, wie bei den beschriebenen Fällen der Studien. Grass et al. (2015) fügen noch aufgetretene fleckenförmige, gerötete Strukturen hinzu. Im Widerspruch zu den Fallbeschreibungen von Rubin et al. (2015), traten in den beurteilten Studien keine Hyperkälzämie als Komplikation auf, entgegen dies bei 25% der Fall sein sollte. Diese Diskrepanz kann aufgrund unterschiedlicher Stichproben begründet werden, dennoch ist gemäss der beurteilten Studien das Risiko einer Hyperkälzämie als gering einzuschätzen.

Im Gegensatz zu Filippi et al. (2012) traten bei Grass et al. (2015) im Verlauf keine Veränderungen der Blutwerte (Tc, Gluc, Ca) auf. Allerdings räumen Filippi et al. (2012) selber ein, dass diese Werte aufgrund der kleinen Stichprobe nicht verwertet werden können. Demzufolge und aufgrund der besseren Güte von Grass et al. (2015), ist nach der Beurtei-

lung der beiden Studien davon auszugehen, dass Veränderungen von Blutwerten im Krankheitsverlauf keinen Einfluss auf den Schweregrad der SCFN haben. Dennoch muss zur Festigung dieser Aussage weitere Forschung betrieben werden.

Die Forschung von Nestaas et al. (2014) ergab, dass keine Auswirkung vom cTnT auf die Indizes vorliegt. Diese Aussage belegen sie jedoch nicht mit Signifikanzen. Dem ist entgegenzuhalten, dass Sehgal et al. (2012) signifikante Zusammenhänge von cTnT mit der kardialen Funktion nachweisen konnten, was in der Abbildung 6 dargestellt ist.

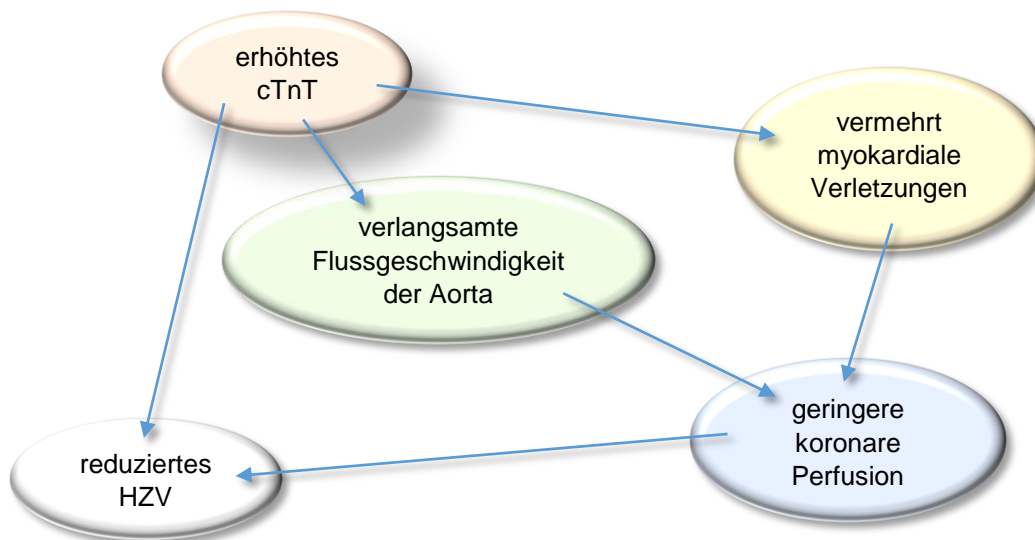


Abbildung 6: Signifikante Zusammenhänge der Ergebnisse, Darstellung der Autorin, nach Sehgal et al. (2012)

Ein erhöhtes cTnT hat einen direkten Einfluss auf das HZV. Zudem ist die Flussgeschwindigkeit der Aorta bei erhöhten cTnT-Werten verlangsamt und es treten vermehrt myokardiale Verletzungen auf. Diese beiden Faktoren führen zu einer geringeren koronaren Perfusion, welche das HZV und somit die kardiale Funktion stark reduziert. Da Sehgal et al. (2012) bei ihren Resultaten auf Alternativerklärungen zurückgreifen müssen, ihre Studie eine mittlere Güte aufweist und Nestaas et al. (2014) ihr Ergebnis nicht mit Signifikanzwerten untermauert, kann keine Aussage zum Einfluss von cTnT auf die kardiale Funktion gemacht werden. Dieser Zusammenhang muss demnach noch genauer untersucht werden.

5.3 Theorie-Praxis-Transfer

Generell wurde bis anhin über die Nebenwirkungen der TH wenig geforscht. Neuere Studien befassen sich nun mit der SCFN und differenzierten kardiologischen

Nebenwirkungen. Diese Bachelorarbeit bietet die Möglichkeit, auf die bereits erfassten Nebenwirkungen aufmerksam zu machen und diese mit Hilfe der neusten Erkenntnisse zu ergänzen. Zudem können in Bezug auf die SCFN evidenzbasierte Erkenntnisse für die Praxis dargestellt werden, um diese allenfalls zu verhindern und Komplikationen vorzeitig zu erfassen. Für die Weiterverbreitung dieser Thematik kann die vorliegende Arbeit in Form eines Artikels in der Schweizer Hebammenzeitschrift oder als Poster am Hebammenkongress vorgestellt werden.

Laut Grass et al. (2015) zeigen sich auch in ihrer Studie der Rücken und der Hinterkopf als empfänglich für das Auftreten einer SCFN, da die Neugeborenen während der TH meist in Rückenlage liegen. Aus diesem Grund empfehlen sie eine regelmässige Positionsänderung, welche in das Pflegeprotokoll aufgenommen werden soll. Bei Filippi et al. (2012) traten genau wie in anderen Studien Hautverletzungen bei den Kontaktstellen mit den Kühlmethoden auf. Um anhaltenden Kontakt einer Hautregion zur Kühlungsfläche zu vermeiden, empfehlen sie eine Dekubitusprophylaxe mit Mobilisation des Neugeborenen durch abwechselnde Pronation und Supination alle 3 Stunden. Ferner ist der Einsatz eines GVM, um schnelle und grosse Temperaturveränderungen zu vermeiden, empfehlenswert. Des Weiteren ist die Aufklärung der Eltern und Nachbetreuenden wichtig, weil eine SCFN auch nach dem Spitalaustritt noch auftreten kann (Grasse et al., 2015 und Strohm et al., 2011). Um bei Neugeborenen nach einer TH eine allfällige Komplikation der Hyperkalzämie rechtzeitig zu erkennen, führten Grass et al. (2015) während 4 Monaten und Filippi et al. (2012) während 6 Monaten Kalziumbestimmungen durch. Auch Ehlen (2014) empfiehlt eine über 6 Monate dauernde Kalziumbestimmung.

Die Echokardiographie bietet die Möglichkeit einer nicht invasiven Methode zur raschen und sicheren Diagnosestellung von Herzerkrankungen (Lissauer und Fanaroff, 2013). Hinzukommend konnten Nestaas et al. (2014) mittels ihrer Studie bestätigen, dass eine anschliessend reduzierte Myokardfunktion nach einer Asphyxie mittels Echokardiographie beurteilt werden kann. Auch Sehgal et al. (2012) verwendeten dieses Vorgehen mit Erfolg, um Beeinträchtigungen der kardialen Funktion festzustellen. Aus diesem Grund und um allfällige Schädigungen rechtzeitig therapieren zu können, ist eine echokardiographische Überwachung des Neugeborenen, während der TH und des Aufwärmungsprozesses, zu empfehlen.

5.4 Stärken und Limitationen

Eine Stärke dieser Literaturübersicht besteht darin, dass aktuelle Studien (der letzten 4 Jahre) für die Beantwortung der Fragestellung verwendet wurden. Hinzukommend wurden mehrere Datenbanken für die Literaturrecherche miteinbezogen. Demgegenüber ist die mangelhafte Güte der Studien als Schwäche zu sehen und muss bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden. Generelle Aussagen sind nur bedingt möglich, zumal noch eine unzureichende Forschung über die Nebenwirkungen der TH besteht und nicht alle Resultate der verwendeten Studien miteinander verglichen werden konnten. Da der Umfang dieser Arbeit überschritten werden würde, und gegenwärtig nur wenige Studien zu dieser Thematik existieren, wurden lediglich 2 mögliche Nebenwirkungen der TH beleuchtet. Dessen ungeachtet besteht die Möglichkeit, dass die Autorin der vorliegenden Arbeit, trotz umfangreicher Recherche, nicht sämtlicher Fachliteratur fündig wurde.

6 Schlussfolgerung

Die TH stellt die zurzeit einzige effektive Therapie einer HIE dar. Ihr Nutzen ist durch mehrere Studien abgesichert und sie entwickelt sich seit den letzten 5 Jahren zur Standardbehandlung der HIE. Die Therapie führt zu einer signifikant reduzierteren Kombination von Todesfällen und schwerer Behinderung und erlaubt den Kindern ein besseres Überleben mit normaler neurologischer Funktion. Auch führt sie im Kleinkindalter zu einem geringeren Risiko von schwerer Behinderung und Zerebralparese. Allerdings beinhaltet auch diese Therapie Nebenwirkungen, welche aber noch nicht abschliessend erforscht wurden.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit konnte anhand der beurteilten Studien sowie weiterer Fachliteratur weitgehend beantwortet werden. Zudem konnten Erkenntnisse für die Berufspraxis dargestellt werden. Die evidenzbasierte Literatur zeigt auf, dass die Erkrankung mit einer SCFN auf die TH zurückzuführen ist und dass es während der TH zu einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion kommt. Dennoch handelt es sich bei der SCFN um eine seltene Nebenwirkung. Sie ist selbstlimitierend und schwere Komplikationen treten nur spärlich auf. Daneben zeigte sich die kardiale Beeinträchtigung während der TH auf einem gleichen Niveau wie bei Neugeborenen mit einer HIE ohne TH. Mit anderen Worten, wird die kardiologische Funktion aufgrund der TH nicht verschlechtert. Überdies erholte sich die kardiale Leistung nach Beendigung der TH rasch. Diese Ergebnisse zeigen auf, dass der Nutzen einer TH über den bis anhin erforschten Nebenwirkungen dieser Therapie liegt. Darüber hinaus kann der SCFN mittels der aufgeführten evidenzbasierten Erkenntnisse im Kapitel 5.3 entgegengewirkt oder diese gar verhindert und Komplikationen frühzeitig erfasst werden.

6.1 Ausblick

Obwohl die Autorin den Nutzen der TH in den Vordergrund stellt, ist sie der Meinung, dass insbesondere bei einer neuen Therapieform wie dieser, weitere Forschungen betreffend der Nebenwirkungen der TH notwendig sind. Auch weil Fallberichte von aufgetretenen Effekten bestehen, welche noch unzureichend untersucht wurden. Zudem sind zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit weitere Studien notwendig. Von speziellem Interesse wäre, ob es neben der Vergabe von Medikamenten noch andere Möglichkeiten gibt, der beeinträchtigten kardialen Funktion während der TH entgegenzuwirken.

Sämtliche an einer SCFN erkrankten Neugeborenen der beurteilten Studien erlebten aufgrund einer vaginal-operativen Entbindung oder einer sekundären Sectio caesarea perinatalen Stress. Die Autoren der Studien haben perinatalen Stress nicht als Risikofaktor einer SCFN aufgeführt und dieser ist auch bei den Fallberichten von Rubin et. al (2015) nicht ersichtlich. Daher wären weitere Recherchen und allenfalls weitere Untersuchungen notwendig, um die Auswirkungen von perinatalem Stress auf die Entstehung einer SCFN zu erfahren.

In den ausgewerteten Studien über die SCFN trat keine Hyperkalzämie als Komplikation der SCFN auf. Hier besteht eine hohe Diskrepanz zur Auftretungswahrscheinlichkeit, welche in der Fachliteratur beschrieben ist. Ausserdem wurden in den Studien keine weiteren beschriebenen Komplikationen untersucht. Somit bedarf es hinsichtlich der Komplikationen der SCFN noch weiterer Forschung.

Mit Hilfe evidenzbasierter Studien könnten weitere Praxisempfehlungen abgegeben werden. Sicherlich ist dann eine Literaturübersicht von mehr als 2 Studien für die Beurteilung einer Nebenwirkung aussagekräftiger. Die Autorin sieht auch den Bedarf an Leitlinien für die Praxis, welche die Lagerung und Mobilisation der Neugeborenen während der TH regeln.

Literaturverzeichnis

- Alías Hernández, I., Fernández Martínez, M. M., Amo Rodríguez, R. & Campos Aguilera, A. M. (2012). Subcutaneous fat necrosis in newborn and its complications. *Acta Pediátrica Española*, 70, 39-40. Heruntergeladen von <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/cartas-al-director/165-necrosis-grasa-subcutanea-en-un-recien-nacido-y-sus-complicaciones#.VuLwA-YyKM9> am 08.03.2016
- Azzopardi, D., Brocklehurst, P., Edwards, D., Halliday, H., Levene, M., Thoresen, M. & Whitelaw, A. (2008). The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxia encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*, 8. doi:10.1186/1471-2431-8-17
- 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, D. (2014). Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 371, 140-149. doi:10.1056/NEJMoa1315788
- Barotholomeyczik, S., Linhart, M., Meyer, H. & Meyer, H. (2008). *Lexikon der Pflegeforschung, Begriffe aus Forschung und Theorie*. München: Urban & Fischer.
- Borsbach (2008). Elias-Welt. Heruntergeladen von http://www.elias-welt.de/Elias_Welt/Meine_Krankheit/Eintrage/2008/9/18_Geburt.html am 16.02.2016
- Brotschi, B., Latal, B., Rathke, V. & Hagmann, C. (2014). National Asphyxia and Cooling Register in Switzerland. *Paediatrica*, 25, 11-12.
- Bührer, C. (2010). Transiente Probleme. In G. Jorch & A. Hübler (Hrsg.), *Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen* (S. 574). Stuttgart: Georg Thieme.
- Charter Kontron (n. d.). Bruno. Heruntergeladen von <http://www.charter-kontron.com/apage/101042.php> am 08.03.2016
- Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A. & Assopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic is-

chaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *British Medical Journal*, 340, 1-7. doi:10.1136/hmj.c363

- Ehlen, M. (2014). Geburtstraumatische Verletzungen. In M. Ehlen (Hrsg.), *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin* (S. 195-198). Stuttgart: Georg Thieme.
- Filippi, L., Catarzi, S., Padrini, L., Fiorini, P., La Marca, G., Guerrini, R. & Donzelli, G. P. (2012). Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2115-2121. doi:10.3109/14767058.2012.683898
- Grass, B., Weibel, L., Hagmann, C., Brotschi, B., & on behalf of the National Asphyxia and Cooling Register Group (2015). Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatrics*. doi:10.1186/s12887-015-0395-7
- Hagmann, C. F., Brotschi, B., Berner, V., Latal, B., Berger, T. M. & Robertson, N. J. (2011). Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Swiss Medical Weekly*, 141, 1-6. doi:10.4414/smw.2011.13145
- Huch, R. & Jürgens, K. (2011). *Mensch Körper Krankheit*. München: Urban und Fischer.
- Inspiration Healthcare (n. d.). Thermoregulation. Heruntergeladen von <https://www.inspiration-healthcare.com/products/neonatal-intensive-care/thermoregulation/tecotherm-neo> am 08.03.2016
- Lee, A. C. C., Kozuki, N., Blencowe, H., Vos, T., Bahalim, A., Darmstadt, G. L., Niermeyer, S., Ellis, M., Robertson, N. J., Cousens, S. & Lawn, J. E. (2013). Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990 (S.55). *Pediatric Research*, 74, 50-72. doi:10.1038/pr.2013.206
- Lissauer, T. & Fanaroff, A. A. (2013). *Neonatologie*. Bern: Hans Huber.
- Liu, X., Chakkarapani, E., Stone, J. & Thoresen, M. (2013). Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia. *Resuscitation*, 84, 1562-1567. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.003

- Massaro, A., Govindan, R., Al-Shargabi, T., Andescavage, N, Metzler, M., Chang, T., Glass, P. & du Plessis, A. (2014). Heart rate variability in encephalopathic newborn during and after therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, *34*, 836-841. doi:10.1038/jp.2014.108
- Meyer, H. (2015). *Pflegeforschung anwenden: Elemente und Basiswissen für das Studium*. Wien: Facultas.
- Münch, G. & Rüdiger, M. (2015). Kühlung zu Behandlung der Asphyxie. In O. Genzel-Boroviczeny & R. Ross (Hrsg.), *Checkliste Neonatologie* (S. 59-60). Stuttgart: Georg Thieme.
- Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvans, L. & Fugelseth, D. (2014). The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Human Development*, *90*, 247-252. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.01.014
- Nielsen, L. F., Schendel, D., Grove, J., Hvidtjørn, D., Jacobsson, B., Josiassen, T., Vestergaard, M., Uldall, P. & Thorsen, P. (2008). Asphyxia-related risk factors and their timing in spastic cerebral palsy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *115*, 1518-1528. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01896.x
- Press Room & News (2010). Childrens's Offers Cooling Therapy. Heruntergeladen von <http://www.valleychildrens.org/PressRoom/HospitalNews/Pages/CoolingBlanket.aspx> am 08.03.2016
- Ramos, G., Brotschi, B., Latal, B., Bernet, V., Wagner, B., Hagmann, C. & Swiss Neonatal Network (2013). Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy: the last 5 years in Switzerland. *Early Human Development*, *89*, 159-164. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.09.021
- Ris, I. & Preusse-Bleuler, B. (2015). *AICA: Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal eines Forschungsartikels*. Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit. Winterthur: Züricher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW).
- Robel-Tillig, E. (2009). *Dopplersonographie in der Neonatologie*. Heidelberg: Springer.

- Rubin, G., Spagnut, G., Morandi, F., Valerio, E. & Cutrone, M. (2015). Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Clinical Case Reports*, 3, 1017-1020. doi:10.1002/ccr3.423
- Rüdiger, M. (2010). Hypoxie und Asphyxie. In G. Jorch & A. Hübler (Hrsg.), *Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen* (S. 46-55). Stuttgart: Georg Thieme.
- Schneider, H. & Gnirs, J. (2014). Intrapartale Asphyxie. In H. Schneider, P. Husslein & K. T. M. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (S. 772-782). Berlin Heidelberg: Springer.
- Schulz-Menger, J., Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Möckel, M., (2012). *Harrisons Innere Medizin, Echokardiographie*. Stuttgart: Thieme.
- Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (2015). Protocol cooled infants. Heruntergeladen von https://www.neonet.unibe.ch/legacy/asp/Cooling_protocol_def.pdf am 15.01.2016
- Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (2015). Inclusion criteria. Heruntergeladen von https://www.neonet.unibe.ch/legacy/asp/flow_chart_einschlusskriterien_D.pdf am 15.01.2016
- Sehgal, A., Wong, F. & Mehta, S. (2012). Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *European Journal of Pediatrics*, 171, 1511-1517. doi:10.1007/s00431-012-1764-y
- Strohm, B., Hobson, A., Brocklehurst, P., Edwards, A. D. & Azzopardi, D. (2011). Subcutaneous Fat Necrosis After Moderate Therapeutic Hypothermia in Neonates. *Pediatrics*, 128, 450-452. doi:10.1542/peds.2010-3508
- Thilmany, C. & Flemmer, A. W. (2015). Perinatale Asphyxie / Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. In O. Genzel-Boroviczény & R. Ross (Hrsg.), *Checkliste Neonatologie* (S. 152-156). Stuttgart: Georg Thieme.
- Thompson, C. M., Puterman, A. S., Linley, L. L., Hann F. M., Van der Elst, C. W., Molteni, 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.

- Truttmann, A. & Hagmann, C. (2012). Betreuung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des Termingeborenen. *Paediatrica*, 23, 25-28.
- Wiebe, B. (2014). Therapeutische Hypothermie nach perinataler Asphyxie. In M. Ehlen (Hrsg.), *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin* (S. 120-122). Stuttgart: Georg Thieme.
- Woods, A. G. & Cederholm, C. K. (2012). Subcutaneous Fat Necrosis and Whole-Body Cooling Therapy for Neonatal Encephalopathy. *Neonatal Care*, 12, 345-348.
doi:10.1097/ANC.0b013e3182761092
- Zimmermann, A. (2014). Versorgung des Neugeborenen. In H. Schneider, P. Husslein & K. T. M. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (S. 1063-1087). Berlin Heidelberg: Springer.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einschlusskriterien für eine therapeutische Hypothermie, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (2015).....	15
Abbildung 2: Blanketrol III System, nach Press Room & News (2010)	16
Abbildung 3: CritiCool System, nach Charter Kontron (n. d.).....	16
Abbildung 4: Tecotherm System, nach Inspiration Healthcare (n. d.)	16
Abbildung 5: Neugeborenes Mädchen am 5. Lebenstag mit subkutaner Fettnekrose, nach Alías Hernández, Fernández Martínez, Amo Rodríguez und Campos Aguilera (2012)	17
Abbildung 6: Signifikante Zusammenhänge der Ergebnisse, Darstellung der Autorin, nach Sehgal et al. (2012)	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Keywords zur Literaturrecherche, Darstellung der Autorin	7
Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche, Darstellung der Autorin.....	8
Tabelle 3: Selektierte Studien, Darstellung der Autorin.....	9
Tabelle 4: Sarnat staging, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Lee et al. (2013, S. 55), Rüdiger (2010, S. 50), Thilmany und Flemmer (2015, S. 155)	13
Tabelle 5: Thompson-Score, Darstellung der Autorin in Anlehnung an: Thompson et al. (1997), Thilmany und Flemmer (2015, S. 156)	14
Tabelle 6: Mögliche neonatale und maternale Risikofaktoren einer SCFN, Darstellung der Autorin, nach Rubin et al. (2015)	18
Tabelle 7: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Grass et al. (2015)	20
Tabelle 8: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Filippi et al. (2012)	22
Tabelle 9: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Nestaas et al. (2014)	25
Tabelle 10: Studienzusammenfassung, Darstellung der Autorin, nach Sehgal et al. (2012)	28

Abkürzungsverzeichnis

ACM	auto control mode
aEEG	amplitudenintegrierte Elektroenzephalografie
ASR	Strain-Rate in Atrial Systole
Ca	Kalzium
CRP	C-reaktives Protein
cTnT	kardiales Troponin T
ESR	Early Diastolic Strain-Rate
et al.	et alteri (und andere)
FS	Verkürzungsfraction
Gluc	Glukose
GVM	gradient variable mode
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HZV	Herzzeitvolumen
LVO	linksventrikuläres Herzzeitvolumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PSS	Peak Systolic Strain
PSSR	Peak Systolic Strain-Rate
RVO	rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen
SCFN	subkutane Fettnekrose
Tc	Thrombozyten
TH	therapeutische Hypothermie
VCS	Vena cava superior

Wortzahl

Abstract: 199 Wörter (ohne Keywords)

Arbeit: 7585 Wörter (ohne Abstract, Tabellen, Abbildungen, Verzeichnisse, Danksagung, Eigenständigkeitserklärung und Anhänge)

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Andrea Stiefel für die kompetente Begleitung und Beratung während der Entstehung dieser Bachelorarbeit. Bei Frau Marion Huber möchte ich mich für die Methodenberatung bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich während des gesamten Studiums unterstützt hat und Philipp Ruckstuhl für die emotionale Unterstützung und sein aufmerksames Gegenlesen. Des Weiteren möchte ich mich bei Kerstin Suter, Sara Kinzel und Lisa Ruckstuhl für das Korrekturlesen und ihre wertvolle und unverblünte Kritik bedanken.

Eigenständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne Mithilfe Dritter und unter Benutzung der angegebenen Quellen verfasst habe.

Winterthur, 22. April 2016

Alicja Neubert

Anhang

Anhang A: Glossar

apoptotisch	Den programmierten Zelltod betreffend. Zelluntergang, der durch genetische Informationen der betroffenen Zelle selbst ausgelöst und reguliert wird.
Dezerebration	Ausfall der Grosshirnfunktionen in unterschiedlichem Ausmass infolge funktioneller Entkopplung des Hirnmantels vom Hirnstamm bzw. des oberen vom unteren Hirnstamm oder des Grosshirns vom Rückenmark.
Enzephalopathie	Nichtentzündliche diffuse Erkrankung oder Schädigung des Gehirns.
Hyperkalzämie	Form einer Elektrolytstörung mit Anstieg der Calciumkonzentration im Serum durch erhöhte intestinale Ca^{2+} -Resorption, verminderte renale Ca^{2+} -Ausscheidung oder gesteigerte Ca^{2+} -Freisetzung aus Knochengewebe.
Hypokapnie	Verminderter arterieller CO_2 -Partialdruck (<35 mmHg); Vorkommen bei Hyperventilation; kann zu respiratorischer Alkalose führen; tritt auch sekundär bei respiratorischer Kompensation einer nicht respiratorischen Azidose auf.
Indizes	Hinweiszeichen
Miosis	Pupillenverengung durch Erregung des M. sphincter pupillae oder Lähmung des M. dilatator pupillae.
Mydriasis	Pupillenerweiterung durch Sympathikusreizung oder Okulomotoriuslähmung.
Myokardfunktion	Aufgabe und Wirkung der muskulären Wand des Herzens.
Nephrokalzinose	Ablagerung von Calciumsalzen in den Tubulusepithelien, im Lumen der Tubuli und im interstitiellen Nierengewebe.
Nephrolithiasis	Bildung von Konkrementen in Tubuli der Niere und Nierenbecken.

Pannkultitis	Lokal begrenzte Entzündung des Unterhautfettgewebes.
parasagittale Hirnschädigung	Nekrosen der kortikalen weissen Substanz an den Grenzzonen der Perfusion. Aus dieser Schädigung entsteht häufig das Bild der spastischen Tetraplegie.
periventrikuläre Leukomalazie	Neonatale Erkrankung mit hypoxisch-ischämisch bedingter typischer Läsion der Substantia alba im Bereich um die Hirnventrikel.
Phenobarbital	Arzneistoff mit sedierender, hypnotischer und narkotischer Wirkung mit langer Wirkungsdauer.
Pronation	Einwärtsdrehung; Drehung des Handtellers nach hinten, wobei der Daumen einwärts gedreht wird, an den Füßen Senkung des inneren Fussrandes.
segmentaler Myoklonus	Kurze, unwillkürliche Zuckungen mehrerer Muskelgruppen.
semi-automatisch	Die Eingabe der Zielkerntemperatur wird manuell eingegeben und Steuerung der Wassertemperatur bis zum Erreichen/Halten der Temperatur erfolgt mittels ösophagealer oder rektaler Sonde.
servo-kontrolliert	Die Eingabe der Zielkerntemperatur wird manuell eingegeben und Steuerung der Wassertemperatur bis zum Erreichen/Halten der Temperatur erfolgt automatisch durch das System.
Status Marmoratus	Extrapyramidales Syndrom (Störung im Bewegungsablauf) als Folgeerscheinung eines frühkindlichen Hirnschadens (v.a. nach Hypoxie oder Entzündung).
Strain Rate	Myokardverformungs- oder Myokarddeformierungsgeschwindigkeit.
Stupor	Pathologischer Zustand mit vollständigem Aktivitätsverlust bei ansonsten wachem Bewusstseinszustand.

Supination	Gegensatz der Pronation. Auswärtsdrehung der Hand und des Vorderarms, Hebung des inneren Fussrands.
Zerebralparese	Sammelbezeichnung für durch eine nicht progrediente Läsion des sich entwickelnden Gehirns verursachte Krankheitsbilder mit Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion.

Anhang B: Studienbeurteilungen

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Grass, B., Weibel, L., Hagmann, C., Brotschi, B., & on behalf of the National Asphyxia and Cooling Register Group (2015). Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatrics*. doi:10.1186/s12887-015-0395-7

Zusammenfassung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Problembeschreibung: Die therapeutische Hypothermie (TH) gilt als Routinebehandlung bei Neugeborenen mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE). In den letzten Jahren wurden immer wieder Fälle beschrieben, in denen bei Neugeborenen mit HIE eine subkutane Fettnekrose (SCFN) auftrat. Obwohl die SCFN selten und selbstheilend ist, kann sie zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.</p> <p>Ziel:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Vergleich von perinatalen und neonatalen Eigenschaften von Neugeborenen mit und ohne SCFN. 2. Die Bestimmung von Risikofaktoren für eine SCFN. 3. Die Beurteilung verschiedener Kühlmethoden und deren Durchführung, in Bezug auf die Entstehung einer SCFN. <p>Forschungsbedarf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es ist nicht bekannt, ob der Auslöser der SCFN die TH, die HIE oder beides ist. - Die Pathogenese der Komplikationen ist nicht vollständig geklärt. 	<p>Design: Wird nicht erwähnt.</p> <p>Stichprobe: 201, im nationalen Asphyxie- und Kühlungs-Verzeichnis der Schweiz, registrierte Neugeborene mit HIE zwischen 2011-2013. Bei 17 waren die Daten unvollständig, 42 erhielten keine TH, 14 wurden < 72 h gekühlt und 1 fehlerhafte Registrierung. So blieben 127 Neugeborene mit HIE, kompletter TH und vollständigen Daten. Davon erkrankten 4 an SCFN.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Neugeborene mit TH wurden für 72 h gekühlt (Zieltemperatur 33.0-34.0°C) und anschliessend aufgewärmt (0.2-0.5°C in der Stunde). - Es wurde immer eine Ganzkörperkühlung durchgeführt, jedoch mit unterschiedlichen Methoden. <p>Datenerhebung: Die Zentren erhielten rückwirkend einen Fragebogen für jedes Neugeborene mit registrierter SCFN.</p> <p>Messverfahren/Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Kerntemperatur der Neugeborenen wurde mit einer rektalen oder ösophagealen Sonde überwacht. - Der Schweregrad der HIE wurde mit Hilfe des Sarnat und Thompson-Score eingestuft. - Die Neugeborenen mit einer TH wurden in 3 Gruppen unterteilt: aktive Kühlung (Kühlungssysteme: Blanketrol III, CritiCool, Allon system, Arctic sun), passive Kühlung (natürlich, nacktes Kind, keine externe Wärmezufuhr) und passive Kühlung mit Gel- oder Eis-Packs zusätzlich zur natürlichen Kühlung. - Für die Diagnose einer SCFN waren Blutproben (Tc, GLUC, Ca), neurologische Überwachungen, tägliche klinische Untersuchungen und Untersuchungen eines Kinderarztes eine Woche nach Entlassung des Neugeborenen und nach 1, 2 und 4 Monaten, von Bedeutung. <p>Datenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Daten werden als Häufigkeiten und Mediane präsentiert. - Mann Whitney U-Test und Pearson Chi-Quadrat für die Unterschiede der perinatal/neonatalen Eigenschaften und Kühlungsdaten zwischen den Gruppen mit und ohne SCFN. - Das statistische Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von <0.05 definiert. - Für statistische Analysen wurde die SPSS-Software verwendet. <p>Ethik: Die Führung des „National Asphyxia and Cooling Register“ der Schweiz, inkl. der Datensammlung, -analyse und -publikation, wurde von der „Eidgenössischen Expertenkommission für das Berufsgeheimnis in der medizinischen Forschung“ genehmigt. Da das Verzeichnis anonym ist, benötigt es keine Einverständniserklärung der Eltern.</p>	<p>Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.8 % (4/142) aller Neugeborenen mit einer TH und 3.2 % (4/127) mit einer TH für 72 h haben eine SCFN. Davon wurden 2 im selben Spital behandelt und die anderen 2 in unterschiedlichen Spitälern. - Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne SCFN in Bezug auf die perinatalen und neonatalen Eigenschaften. - Weder die Mütter, noch die 4 betroffenen Neugeborenen, haben Risikofaktoren oder zeigten im Verlauf veränderte Blutwerte (Tc, GLUC, Ca). <p>Kühlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Kühlungsmethode zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Prozentzahl der Temperaturmessungen im Zielbereich: passive Kühlung 73.3 %, passive Kühlung mit Gel- oder Eis-Packs 79.5 %, aktive Kühlung 78.9 %, p= 0.35. - Einfluss von Kühlung auf SCFN: passiv mit Gel- oder Eis-Packs 4.5 % (2/44), aktiv (CritiCool) 4 % (2/50), passiv 0 % (0/33). Das Kühlungsverfahren ist kein Risikofaktor für SCFN, p= 0.223. - Neugeborene mit SCFN: 83.3 % im Zieltemperaturbereich, 13 % > 34°C, 3.6 % < 33°C. Neugeborene ohne SCFN: 77.5 % im Zielbereich, 9.7 % > 34°C, 12.7 % < 33°C. SCFN tritt unabhängig von der Prozentzahl der gemessenen Temperatur im Zielbereich auf (p= 0.199). 	<ul style="list-style-type: none"> - Die aufgetretene Häufigkeit einer SCFN lässt sich mit vorangegangenen Berichten vereinbaren. Jedoch erforschten viele Studien das Auftreten einer SCFN bei Neugeborenen mit HIE ohne TH. - In dieser Population zeigen sich keine der in der Literatur genannten Risikofaktoren und keine Unterschiede von neonatalen zu perinatalen Eigenschaften. - Der Rücken und der Hinterkopf zeigten sich auch in dieser Studie empfänglicher für das Auftreten einer SCFN. Da die Neugeborenen unter der TH meist in Rückenlage liegen, empfehlen die Autorinnen eine regelmässige Positionsänderung. Zudem sollte diese regelmässige Mobilisation in das Pflegeprotokoll aufgenommen werden. - Die Resultate dieser Studie unterstützen die Daten vom TOBY Verzeichnis, dass eine mässige TH während 72 h ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung einer SCFN sein kann, obwohl die Stichprobe dieser Studie klein war und nur 42 Neugeborene ohne TH zur Verfügung für eine Kontrollgruppe standen. - SCFN kann auch nach dem Spitalaustritt noch auftreten. Demzufolge ist die Aufklärung der Eltern und Nachbetreuenden wichtig. <p>Schlussfolgerung: Die SCFN bei Neugeborenen mit einer HIE, welche eine TH erhalten, scheint eine Nebenwirkung zu sein, welche unabhängig vom Schweregrad der HIE, des angewendeten Kühlungsverfahrens und dem Verhältnis der gemessenen Temperatur zum Zieltemperaturbereich auftritt. In dieser Stichprobe scheint eine mässige Unterkühlung, verknüpft mit einer mässigen Hypothermie (33-34°C), kein Risikofaktor für eine SCFN darzustellen.</p>

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Grass, B., Weibel, L., Hagmann, C., Brotschi, B., & on behalf of the National Asphyxia and Cooling Register Group (2015). Subcutaneous fat necrosis in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy registered in the Swiss National Asphyxia and Cooling Register. *BMC Pediatrics*. doi:10.1186/s12887-015-0395-7

Würdigung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Über die Nebenwirkungen der TH wurde bis anhin noch wenig geforscht, vor allem über die SCFN, obwohl viele Fallberichte darüber publiziert sind. Aus diesem Grund beantwortet diese Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis und der Bachelorarbeit.</p> <p>Eine Forschungsfrage wird nicht explizit erwähnt, dagegen sind die Ziele der Studie klar definiert. Obwohl es sich um 3 Ziele handelt, werden diese von den Autorinnen präzise beantwortet.</p> <p>Es wird anhand empirischer Literatur und vorausgegangener Studien gut an das Thema herangeführt. Die Begriffsdefinition der TH wird erst in der Methode aufgeführt und die HIE wird nicht definiert.</p>	<p>Design: Die Datenerhebung lässt darauf schliessen, dass es sich um ein Fall-Kontroll-Design handelt. Dieses Verfahren eignet sich, um die Ursache der SCFN mittels retrospektiv erhobener Daten zu untersuchen.</p> <p>Stichprobe: Die Stichprobenziehung (non-probability sampling) ist angebracht und genau beschrieben. Drop-outs werden angegeben und begründet. Die Abbildung hilft dem besseren Verständnis. Eine Zusammenhangsanalyse wird durchgeführt, aber keine Poweranalyse zur Berechnung der Stichprobengrösse. Trotzdem handelt es sich verhältnismässig um eine grosse Anzahl von Probanden mit vielen vertretenen Merkmalen. Dies spricht für eine hohe Repräsentativität. Der Unterschied von der Stichprobengrösse der Fallgruppe zur Kontrollgruppe ist dennoch gross. Ein kleinerer bis kein Unterschied würde die Resultate besser vergleichbar machen. Dieses Problem wird auch von den Autorinnen diskutiert. Die Eigenschaften der Neugeborenen sind genau beschrieben.</p> <p>Datenerhebung: Die Datenerhebung ist nachvollziehbar und deren Methode ist bei allen Neugeborenen gleich.</p> <p>Messverfahren/Intervention: Die Reliabilität der Messinstrumente wurde nicht erfasst. Generell eignet sich ein Fragebogen als Messinstrument, jedoch ist der verwendete nicht standardisiert und somit nicht valide. Die Messinstrumente werden klar beschrieben, aber deren Auswahl nicht begründet. Die unterschiedlichen Kühlungs-systeme der aktiven Kühlung werden angegeben und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.</p> <p>Datenanalyse: Die Verfahren der Datenanalyse, ausser der Zusammenhangsanalyse, werden angegeben, hingegen werden keine Datenniveaus genannt. Das Vorgehen ist nur grob beschrieben, aber es wurden standardisierte Auswertungsmethoden verwendet. Bias sind keine ersichtlich.</p> <p>Für die Analyse der Neugeborenen mit SCFN im Zusammenhang mit dem Kühlungsverfahren oder der Zieltemperatur wird passenderweise eine Chi-Quadrat-Prüfgrösse verwendet (nominal skalierte Variablen).</p> <p>Bei den perinatalen/neonatalen Eigenschaften handelt es sich um ordinal skalierte Variablen, weshalb sich der Mann Whitney U-Test hierfür eignet. Bei dem Einfluss der gemessenen Temperatur auf den Zielbereich handelt es sich um ein Proportionalniveau, so dass eine t-Prüfgrösse hätte verwendet werden sollen. Die Höhe des Signifikanzniveaus ist nicht begründet.</p> <p>Ethik: Ethische Fragen kommen nicht auf und werden darum nicht diskutiert.</p>	<p>Die Ergebnisse werden präzise beschrieben und erklärt. Jedoch wird nicht erwähnt, durch wen die Diagnose der SCFN gestellt wurde. Im Text wird auf die verwendeten Tabellen hingewiesen. Diese bilden teilweise eine Ergänzung zum Text, sind korrekt beschriftet und helfen beim Verständnis der Ergebnisse. Die Durchführung einer Zusammenhangsanalyse wird im Text nicht erwähnt, sondern ist nur dank der Abbildung ersichtlich. Die Boxplots machen die Verteilung der Temperatur, in Abhängigkeit der Zeit und Kühlungsverfahren, besser ersichtlich.</p>	<p>Die Interpretationen der Ergebnisse sind nachvollziehbar, aber nicht umfassend. Gewisse Resultate werden bereits im Ergebnisteil diskutiert und in der Diskussion nicht mehr erwähnt. Zusätzlich werden Themen diskutiert, welche zuvor im Artikel noch nicht erwähnt wurden. Der Zeitraum der Entwicklung einer SCFN hätte besser in der Einleitung Platz gefunden. Die von einer SCFN vermehrt betroffenen Körperstellen werden nur in der Diskussion erwähnt.</p> <p>Die gesetzten Ziele können beantwortet werden. Die Interpretation stimmt mit den Resultaten überein. Sie werden mit anderen Studien diskutiert und verglichen. Für Abweichungen der Ergebnisse dieser Studie zu anderen Studien werden Erklärungen gegeben.</p> <p>Für die Berufspraxis ist von Bedeutung, dass die Resultate eine SCFN nicht als Nebenwirkung der TH zeigen.</p> <p>Die Limitationen dieser Studie werden treffend aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Untersuchungen der Neugeborenen erfolgten nicht immer durch dieselbe Instanz. - Die Anzahl der Neugeborenen mit einer SCFN war klein und somit ist es schwierig, Schlussfolgerungen zu ziehen. - Die SCFN wurde retrospektiv mittels eines Fragebogens evaluiert. <p>Es findet keine Beschönigung der Studie statt und es werden Empfehlungen für weiterführende Forschungen abgegeben.</p>

Güte/ Evidenzlage:

- Aus folgenden Gründen ist die **Objektivität** dieser Studie als mittel einzustufen: Die Datenerhebung wird zwar detailliert beschrieben, aber es ist nicht ersichtlich, wer die Fragebögen ausgefüllt hat (am Fall Beteiligte oder Nicht-Beteiligte; Profession). Zudem handelt es sich um einen nicht standardisierten Fragebogen und die SCFN wurde nicht mittels standardisierter Diagnosestellung (Biopsie oder histologische Untersuchung) gesichert. Das Forschungsteam hatte hingegen keinen Einfluss auf die Ergebnisse und die verwendeten standardisierten Auswertungsverfahren wirken sich positiv auf die Objektivität aus.
- Die Studie lässt sich anhand der Publikation wiederholen, da der Schweregrad einer HIE mittels standardisierter Scores gestellt wurde und die Kriterien der TH angegeben sowie die Variablen beschrieben wurden. Zudem haben die Autorinnen den verwendeten Fragebogen publiziert. Die Angabe, ob die Diagnose der SCFN von einer weiteren Fachperson überprüft wurde, fehlt jedoch. Obwohl die Reliabilität der Messinstrumente nicht erfasst wurde, ist gesamthaft von einer mittleren **Reliabilität** auszugehen.
- Für die Erhebung retrospektiver Daten eignet sich ein Fragebogen gut. Obwohl das verwendete Messinstrument nicht standardisiert ist, lassen sich die Variablen aufeinander zurückführen, was die **interne Validität** erhöht. Das Studiendesign wurde passend gewählt und es sind keine Bias ersichtlich. Da viele Merkmale der Population vertreten sind und die Probanden aus der ganzen Schweiz stammen, wird eine Verallgemeinerbarkeit begünstigt und spricht für eine hohe Repräsentativität. Gesamthaft ergibt dies für eine mittlere **externe Validität**.
- Diese Studie ist eine Primärforschung und befindet sich damit auf dem untersten Level der 6 S Pyramide nach DiCenso et al. (2009).

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Filippi, L., Catarzi, S., Padriani, L., Fiorini, P., La Marca, G., Guerrini, R. & Donzelli, G. P. (2012). Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2115-2121. doi: 10.3109/14767058.2012.683898

Zusammenfassung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Problembeschreibung: Die perinatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie ist der wichtigste Grund für ernsthafte Hirnschäden bei Neugeborenen. Da eine therapeutische Hypothermie (TH) das Überleben verbessern und Hirnschäden reduzieren kann, wurde sie kürzlich in die „Guidelines of International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science“ aufgenommen. Generell wird die TH gut vertragen, jedoch zeigten sich vorübergehende Nebenwirkungen wie Sinusbradykardie, Thrombozytopenie und infusionsbedürftige Hypotonie. Ausserdem mehrere Fälle von subkutaner Fettnekrose (SCFN) und Kälte-Pannikulitis (gemäss kürzlich erschienener Falluntersuchung sind ca. 1% betroffen).</p> <p>Hypothese: Regelmässige Mobilisation der Kinder und eine Begrenzung von abrupten Temperaturschwankungen der Matratzen, reduzieren vielleicht die Häufigkeit einer SCFN und der Entzündungszeichen im Blut. Dies wird an 2 Neugeborenen mit Asphyxie und Ganzkörperkühlung, unter Verwendung eines Pflegeprotokolls (PP) und einer genau regulierenden Methode zur Oberflächenkühlung, gezeigt.</p> <p>Forschungsbedarf: Die Pathogenese der SCFN ist nicht vollständig geklärt.</p>	<p>Design: Wird nicht erwähnt.</p> <p>Stichprobe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Von Januar 2008 - Dezember 2011 wurden auf der neonatologischen Intensivstation des A. Meyer Universitätskinderspitals in Italien, 39 Neugeborene mit einer TH behandelt und registriert. - 36 erfüllten die Einschlusskriterien: Gestationsalter \geq 36 SSW, Geburtsgewicht \geq 1800g, metabolische und neurologische Kriterien einer Asphyxie, moderate Ganzkörperhypothermie (33.5°C für 72 h) mit anschliessender Aufwärmung (0.5°C in der Stunde). - 2 Studiengruppen: Behandlung mit unterschiedlichen PP. <p>Datenerhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rückblickender Vergleich der biochemischen Parameter (Blutgase, LAKT, GLUC, Elektrolyte inkl. Calcium (Ca), Leber-/Nierenfunktion, Harnwerte, Blutbild inkl. Thrombozyten (Tc) und CRP) bei T₀ (Start TH), T₂₄, T₄₈, T₇₂, T₉₆. - Rückblickende Analyse der medizinischen, pflegerischen Aufzeichnungen und fotografischer Dokumentation von nachteiligen Hauteffekten, welche durch Kontakt mit der Kühldecke auftraten. - Bei Kindern mit SCFN wurden für mind. 6 Monate, oder bis zur Heilung, eine ein-/zweiwöchentliche Überprüfungen der Kalziumwerte geplant. <p>Messverfahren/Intervention: Die TH wurde mit einer Kühldecke („Blanketrol III“, mit zirkulierendem Wasser) durchgeführt, welche über eine ösophageale/rektale Sonde oder manuell gesteuert werden kann. Die Kerntemperatur wurde mit Hilfe einer rektalen und dermalen Sonde überwacht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Januar - Dezember 2008: Anwendung eines nicht spezifischen PP bei 11 Neugeborenen: a) Dekubitusprophylaxe durch sporadisches Umlagern des Kindes; b) „auto control mode (ACM)“: Steuerung der Wassertemperatur zum Erreichen/Halten der Zielkerntemperatur automatisch mittels ösophagealer oder rektaler Sonde, was zu schnellen und abrupten Temperaturveränderungen auf der Haut führen kann (Änderung zwischen 4 und 42°C). - Januar 2009 - Dezember 2011: Anwendung des spezifischen PP bei 28 Neugeborenen: a) Dekubitusprophylaxe mit Mobilisation durch Pronation und Supination alle 3h, um anhaltenden Kontakt zur Kühlungsfläche zu vermeiden; b) „gradient variable mode (GVM)“: Steuerung der Wassertemperatur, nach Eingabe der Zielkerntemperatur, automatisch; aber Erwärmung/Kühlung der Decke nur innerhalb vorgegebenem Temperaturgradient (in dieser Studie 0.5°C), mit dem Ziel, die Haut geringeren Temperaturveränderungen auszusetzen. <p>Datenanalyse: Mittelwertsdifferenzen der beiden Gruppen betreffend der Häufigkeit von Hautverletzungen und der biochemischen Abweichungen werden mit einem Zweistichproben-t-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wird mit einem p-Wert von < 0.05 definiert.</p> <p>Ethik: Die Leit- und RCT-Studie über die Hypothermie wurde vom Ethikkomitee genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern wurde von allen registrierten Neugeborenen eingeholt. Für die Einsicht der Fotodokumentation der Kinder mit SCFN wurde ein zusätzliches Einverständnis eingefordert.</p>	<p>Die Kerntemperatur war bei allen Behandelten dieselbe, genauso wie die durchschnittliche Deckentemperatur; jedoch waren die Temperaturschwankungen bei der ACM-Gruppe signifikant höher. Aus dieser Gruppe stammen 2 Fälle von SCFN. Zudem signifikant höhere CRP-Werte T₄₈- T₉₆ und Ca-Werte T₇₂- T₉₆, die Tc waren signifikant tiefer bei T₂₄- T₉₆. Keinen signifikanten Unterschied der biochemischen Parameter zwischen den Gruppen vor der TH.</p> <p>Patient 1: TG, männlich, II°-Sectio bei Plazentalösung, TH nach 5 h. 20 Tage nach Aufwärmung: nicht schmerzhafter Bereich von erythematös verhärteter fleckförmiger Struktur an der seitlichen Oberfläche vom Nacken und Rücken. Später mehrere verhärtete Stellen im subkutanen Fettgewebe vom Stamm und den Armen tastbar, mit bläulich-lila verfärbter Haut. CRP bis 15.2 mg/dl. Normaler CRP-Wert und vollständige Genesung der Haut in 40 Tagen.</p> <p>Patient 2: TG, weiblich, VE bei Mek-Fruchtwasser, TH nach 2 h. 7 Tage nach Aufwärmung: mehrere zusammenfliessende Bereiche von bläulich-lila verhärteter fleckförmiger Struktur am Rücken, später auch an den Oberschenkeln posterior und Achseln. CRP bis 9.2 mg/dl, Tc bei T₇₂ 51x 10⁹/l und Ca bei T₄₈ mit 8.3 mg/dl vermindert. Normaler CRP-Wert und vollständige Genesung der Haut in 20 Tagen.</p>	<p>Die vermehrten Fälle von SCFN bei TH (aufgrund von Asphyxie, Herzerkrankungen/-operationen) deuten an, dass Kälte ein wichtiger Faktor in der Pathogenese sein kann. Erklärt werden könnte dies durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Fettsäurekonzentration. Das braune Fett der Neugeborenen hat einen höheren Anteil von gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren. Der Schmelzpunkt der Gesättigten liegt bei 63°C und der der Ungesättigten bei 13°C. Durch eine kleine Temperaturverminderung kann es dadurch zur Verfestigung und Kristallisation des Fettgewebes kommen. Genau wie in anderen Studien (bei Kühlung mit Eis-Packs oder Decken) zeigten sich Hautverletzungen bei den Kontaktstellen mit den Kühlungsmethoden. Zudem zeigten sich Fälle von SCFN bei reduziertem Blutfluss der Haut (generelle Ischämie nach einer Asphyxie oder lokale Ischämie nach einer Geburtskomplikation führen zu Vasokonstriktion). Allerdings führt auch eine TH über die Haut zur lokalen Ischämie und kann den Beginn einer SCFN verursachen. Bekannte Komplikationen einer SCFN, wie Hyperkalzämie, traten bei diesen Patienten nicht auf.</p> <p>Aufgrund der kleinen Stichprobe kann keine Tendenz der erhöhten CRP-/Ca-Werte und reduzierten Tc aufgestellt werden; jedoch können solche Werte eine ausgeprägtere Hautentzündung anzeigen.</p> <p>Aufgrund der Hypothese, dass grosse und schnelle Temperaturwechsel des zirkulierenden Wassers in der Decke, zusammen mit einem persistenten Druck auf die selbe Hautregion die Durchblutung beeinträchtigen kann, was zur lokalen Hypoxämie und folglich zu einem Risiko für Hautverletzungen führt, untersuchten die Forschenden ein sanfteres Kühlungsverfahren und regelmässige Mobilisation. Die Ergebnisse zeigen keinen Fall einer SCFN und tiefere CRP-/Calcium-Werte, bei Anwendung dieser Strategie.</p>

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Filippi, L., Catarzi, S., Padriani, L., Fiorini, P., La Marca, G., Guerrini, R. & Donzelli, G. P. (2012). Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2115-2121. doi: 10.3109/14767058.2012.683898

Würdigung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Es wird anhand empirischer Literatur gut in das Thema eingeführt, jedoch folgt die Definition einer SCFN, zusammen mit den Risikofaktoren, erst in der Diskussion. Diese werden aufgeführt, ohne dass die Forschenden hieraus einen Rückschluss auf die Ergebnisse ziehen. Auch der Forschungsbedarf wird erst in der Diskussion geklärt. Dieser ist aufgrund spärlicher Forschung über die SCFN bei TH gut begründet und stellt somit eine wichtige Frage der Berufspraxis und für die Bachelorarbeit dar. Weder eine Forschungsfrage noch ein Ziel werden erwähnt, wohingegen die Forschungshypothese verständlich formuliert ist. Allerdings ist die Begründung der Hypothese in der Einleitung mangelhaft. Erst zusammen mit den Informationen im Diskussteil wird die Herleitung verständlich.</p>	<p>Design: Die Datenerhebung lässt darauf schliessen, dass es sich um ein Fall-Kontroll-Design handelt. Dieses Verfahren eignet sich, um die Hypothese zu prüfen. Stichprobe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Stichprobenziehung (non-probability sampling) ist schwer nachvollziehbar. Drop-outs werden weder angegeben, noch begründet. - Die Stichprobengrösse ist annehmbar, wurde aber nicht berechnet. Zudem ist die Differenz der beiden Gruppen zu gross und die Anzahl ist inkonsistent: nur 36 Neugeborene erfüllten die Einschlusskriterien, trotzdem sind alle 39 registrierten Neugeborenen in der Tabelle der demographischen Daten aufgeführt. Die Eigenschaften der Teilnehmer werden ausreichend beschrieben. - Da die Stichprobenziehung mangelhaft beschrieben wurde, ist die Einschätzung der Repräsentativität schwierig. Es ist aber ersichtlich, dass alle Neugeborenen ausserhalb der therapierenden Neonatologie geboren wurden und viele demographische und klinische Merkmale vertreten sind. Dies erhöht die Verallgemeinerbarkeit und somit die Repräsentativität. <p>Datenerhebung: Die Datenerhebung ist nachvollziehbar und deren Methode ist bei allen Neugeborenen gleich. Messverfahren/Intervention: Die Messinstrumente sind weder valide, noch reliabel. Die Durchführung der Interventionen werden auf der Basis bereits vorhandenen Wissens begründet. Bei den PP handelt es sich nicht um standardisierte Messinstrumente. Da die Untersucher der Fallgruppe nicht verblindet wurden, ist hier von einem Beobachterbias auszugehen. Datenanalyse: Die Verfahren der Datenanalyse werden nicht ausreichend beschrieben, auch werden keine Datenniveaus genannt. Da die Forschenden eine gerichtete H_1 Alternativhypothese aufgestellt haben und die Mittelwerte von 2 unabhängigen Stichproben berechnen wollen, eignet sich der t-Test zur Berechnung der Mittelwertsdifferenzen. Die Variablen sind korrekterweise im Intervallniveau, trotzdem wurde nicht überprüft, ob eine Normalverteilung besteht. Für die Bestimmung der Unterschiede der Blutwerte hätte jedoch eine Varianzanalyse verwendet werden sollen. Das Signifikanzniveau ist ohne Begründung angegeben. Ethik: Ethische Fragen kommen nicht auf. Eine Genehmigung der Ethikkommission wurde für Studien, auf die sich diese Publikation bezieht, eingeholt; allerdings nicht explizit für diese Forschungsarbeit. Das Einverständnis der Eltern wurde korrekterweise eingefordert.</p>	<p>Die Ergebnisse werden nur knapp beschrieben, andererseits wird auf die 2 Fälle von SCFN ausführlich eingegangen. Die Resultate der demographischen Eigenschaften sind nur in der Tabelle ersichtlich. Betreffend der rektalen Temperatur, der Kühldecken-temperatur und der laborchemischen Parameter CRP, Tc und Ca, werden Aussagen zur Signifikanz gemacht; jedoch werden weder im Text, noch in den Abbildungen Signifikanzwerte genannt. Auf der Abbildung aller laborchemischen Parameter sind Signifikanz angegeben, aber diese werden nicht explizit im Text erwähnt. Dadurch bilden die Tabellen und Darstellungen eine wichtige Ergänzung zum Text. Diese sind korrekt beschriftet und gut verständlich.</p>	<p>Die Interpretation ist ausführlich und stimmt mit den Resultaten überein. Diese werden mit anderen Studien verglichen und diskutiert. Des Weiteren werden alternative Erklärungen gegeben und Empfehlungen für weitere Studien ausgesprochen. Der Bezug zur Hypothese wird umfänglich gemacht und die Autoren bestätigen indirekt ihre Hypothese. Trotzdem zeigen sie die Limitationen der Studie treffend auf und es findet keine Beschönigung statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zu kleine Stichprobe, um statistisch signifikante Schlussfolgerungen zu ziehen; somit kann sie nur Empfehlungen und Vorschläge für weitere Studien liefern. - Die betroffenen Neugeborenen hatten bloss klinische Merkmale einer SCFN, hingegen wurden keine Biopsien oder histologische Untersuchungen zur Differenzialdiagnose gemacht. Aus diesem Grund können die Ergebnisse lediglich sagen, dass das Risiko von Hautverletzungen mit Hilfe dieses Vorgehens reduziert werden kann. - Die gleichzeitige Anwendung einer neuen Kühlmethode und des PP macht es schwierig zu sagen, welches die effektivste Massnahme war. <p>Damit die Ergebnisse in der Berufspraxis umgesetzt werden können, muss das verwendete Kühlungsverfahren „Blanketrol III“ vorhanden sein. Allerdings kann die regelmässige Mobilisation des Kindes ohne zusätzliche Infrastruktur durchgeführt werden.</p>

Güte/ Evidenzlage:

- Da die Datenerhebung retrospektiv gemacht wurde, ist davon auszugehen, dass keine Interaktion zwischen den Forschenden und den Neugeborenen stattgefunden hat. Zur Diagnose der SCFN wurden nur klinische Merkmale verwendet, ohne diese mittels standardisierter Diagnosestellung (Biopsie oder histologische Untersuchung) zu sichern. Diese Gründe führen zu einer geringen **Objektivität** der Studie.
- Anhand der Publikation ist die Studie nicht wiederholbar, weil weder der Inhalt des spezifischen Pflegeprotokolls ersichtlich, noch die Datenanalyse ausreichend beschrieben ist. Allerdings werden die Messverfahren analog früherer Studien durchgeführt und die Studie besitzt eine hohe Stabilität. Trotzdem ist auch die **Reliabilität** als gering einzustufen.
- Die Forschenden können ihre Ergebnisse nicht eindeutig auf die Interventionen zurückführen, was sie zu Alternativklärungen veranlasst. Zudem handelt es sich bei den Pflegeprotokollen nicht um standardisierte Messinstrumente, was somit für eine geringe **interne Validität** spricht. Das Studiendesign ist adäquat gewählt. Jedoch ist die Repräsentativität der Stichprobe schwierig einzustufen und es ist von einem Beobachterbias auszugehen, was zu einer geringen **externen Validität** führt.
- Diese Studie ist eine Primärforschung und befindet sich damit auf dem untersten Level der **6 S Pyramide** nach DiCenso et al. (2009)

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvans, L. & Fugelseth, D. (2014). The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Human Development*, 90, 247-252. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.01.014

Zusammenfassung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Problembeschreibung: Eine perinatale Asphyxie wirkt sich auf viele Organsysteme aus. Die therapeutische Hypothermie (TH) wurde zur Standardbehandlungsmethode bei Neugeborenen mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) und führt zur Reduktion der Morbidität und Mortalität. Auch die Myokardfunktion kann nach einer Hypoxie beeinträchtigt sein und dies kann die Organschädigung verschlimmern.</p> <p>Ziel: Vergleich der Myokardfunktion während und nach der TH bei mässiger und schwerer HIE. Gemessen werden die Strain und Strain Rate Indizes von der linken Seite, dem Septum und der rechten Seite des Herzens mittels einer Gewebedoppler-Echokardiographie.</p> <p>Hypothese: Die TH hat Auswirkungen auf die Myokardfunktion.</p> <p>Forschungsbedarf: Über den Effekt der TH auf die Myokardfunktion ist nur wenig bekannt. Es gibt keine veröffentlichten Daten, welche die Myokardfunktion zwischen Neugeborenen mit einer TH und solchen mit normaler Temperatur vergleichen.</p>	<p>Design: Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie und somit um ein Kohortendesign.</p> <p>Stichprobe: Es sind 3 Studiengruppen aus dem Oslo Universitätsspital:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Fallgruppe: TH-Gruppe: 51 Neugeborene erhielten von März 2010 – Dezember 2011 eine TH, 7 schieden aus (verweigerte Teilnahme, weitere schwere Diagnosen, Personalmangel für Untersuchungen), von den übrig gebliebenen 44 konnten 41 Neugeborene lebend das Spital verlassen. - 2 Kontrollgruppen: NT-Gruppe: 20 Termingeborene, mit einer HIE, behandelt mit normaler Temperatur, bevor die TH zur Standardbehandlung eingeführt wurde. GN-Gruppe: 48 gesunde Neugeborene der Wochenbettstation, bei denen vorausschauend dieselben Herzuntersuchungen durchgeführt wurden. <p>Powerkalkulation der Kontrollgruppen: der Einschluss von 30 Neugeborenen in der Fallgruppe ergibt eine 80 %-ige statistische Aussagekraft für die Indizes der Myokardfunktion, bei Differenzen von 10 % mit einem p-Wert von 5 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Neugeborene mit einer TH, gemäss den „Norwegian National Guidelines“, Ganzkörperkühlung für 72 h (rektale Zieltemperatur 33.5°C) mit anschliessender Aufwärmung auf 37°C (0.5°C in der Stunde). Ausschlusskriterien: angeborene Herzfehler. <p>Datenerhebung: Die Daten der Kontrollgruppen wurden bereits für vorherige Studien zusammengetragen; die der Fallgruppe wurden prospektiv von den Krankenakten eingeholt. Die Messungen der Fallgruppe wurden mit den Messungen der Kontrollgruppen am 1. und 3. Tag (T) verglichen. Die Gewebedoppler-Echokardiographien wurden während der TH (1. und 3. T) und nach dem Aufwärmen (4. T) durchgeführt.</p> <p>Messverfahren/Intervention: Durchführung der Gewebedoppler-Echokardiographien („Vivid S6 Scanner“) durch 4 Operatoren, mit Aufzeichnung von Bildern von 9 Myokardwänden mit dem apikalen Fünfkammerblick. Dieselbe Untersuchungsart, Frame-Rate und Frequenz, wie bei der Kontrollgruppe. Diese Einstellungen wurden aufgrund vorheriger Studien übernommen. Ein Forscher oder eine Forscherin bewertete den Peak Systolic Strain (PSS), Peak Systolic Strain-Rate (PSSR), Early Diastolic Strain-Rate (ESR) und den Strain-Rate in Atrial Systole (ASR) eines Segments (Länge 21 mm, Breite 3 mm). Diese Indizes wurden für jede Untersuchung mittels Mittelwertmessung bewertet. Berechnung der Verkürzungsfraktion (FS) bei jeder Untersuchung.</p> <p>Die Patientendaten umfassten: Gestationsalter, Apgar-Score, kardiales Troponin T (cTnT), Blutgasanalyse, Anwendung mechanischer Ventilation, inotrope Medikamente, Sedativa, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP: invasiv mittels Nabelarterienkatheter).</p> <p>Datenanalyse: Unabhängige Variablen: t-Test, ANOVA mit Fisher's Least Significant Difference, Kruskal-Wallis-Test mit Post-hoc-Test für paarweisen Mittelwertvergleich. Vergleich von kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test. Abhängige Variablen: Varianzanalysen, abhängiger t-Test, Friedman-Test für wiederholte Messungen. Verwendung eines p-Wertes und einer 95%-igen Sicherheitswahrscheinlichkeit. Berechnung der Reliabilität mittels Intra-Class-Korrelationskoeffizienten: von allen 3 Gruppen wurden jeweils 7 Bilder zweimal vom selben Forschenden (mehrere Monate auseinander) und einmal von einem anderen Forschenden analysiert.</p> <p>Ethik: Die Studie wurde von der „South-East Norwegian Regional Committee for Research Ethics“ und dem Universitätsspital Oslo genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung für die Datenerhebung und -publikation wurde von den Eltern eingeholt.</p>	<p>Der initiale pH-Wert, Apgar-Score bei 10 min, Base excess und cTnT sind signifikant tiefer in der TH- als in der NT-Gruppe.</p> <p>1. und 3. T: Alle Indizes der TH- und NT-Gruppe sind tiefer als in der GN-Gruppe. PSSR und ASR (am 1. T) sind signifikant tiefer in der TH- als in der NT-Gruppe, Verbesserung bis zum 3. T.</p> <p>4. T: Signifikante Verbesserung aller Strain Rate Indizes der TH-Gruppe nach Aufwärmung am 4. T, jedoch keine Veränderung der PSS Werte. In der GN-Gruppe zeigen sich keine Indizes Veränderungen am 4. T. Alle Indizes, ausser ESR, sind nach dem Aufwärmen höher als die der NT-Gruppe am 3. T.</p> <p>TH-Gruppe: Erhöhte Lactat-Werte am 1. T, Normalisierung bis zum 3. T. Signifikante Auswirkungen der Lactat-Werte auf PSSR (p= 0.035) und auf ASR (p= 0.015). ASR signifikant tiefer bei beatmeten, als bei nicht beatmeten Neugeborenen (p= 0.003). Keine Auswirkungen des cTnT oder dem Auftreten von Krämpfen auf die Indizes. Der Einfluss von inotropen Medikamenten, Sedativa und dem MAP kann aufgrund fehlender Daten der Kontrollgruppen nicht bewertet werden. Der Intra-Class-Korrelationskoeffizient des PSS ist 0.98 für die Intrarater-Reliabilität und 0.89 für die Interrater-Reliabilität. Der entsprechende Koeffizient der Strain-Rate bewegt sich zwischen 0.93-0.96 und 0.84-0.95.</p>	<p>Die tieferen Ausgangswerte der TH-Gruppe, lassen sich wahrscheinlich auf einen schwereren hypoxisch-ischämischen Insult zurückführen. Die tieferen Indizes der TH- gegenüber der NT-Gruppe am 1. und 3. T könnten entweder aufgrund eines schwereren Insults oder wegen der Kühlung sein. Das Sinken der PSS Werte stimmt mit den Ergebnissen von vorherigen Studien überein. Die grundlegenden Veränderungen in der TH-Gruppe zwischen dem 3. und 4. T könnten nicht nur von der Aufwärmung beeinflusst werden, sondern auch durch das längere Zeitintervall seit dem hypoxisch-ischämischen Insult. Da jedoch keine Veränderung in der GN- und nur kleine in der NT-Gruppe zu erkennen sind, hängen die Veränderungen hauptsächlich mit der Aufwärmung zusammen. Aufgrund der Lactat-Werte, kann von einer ausreichenden kardialen Gewebedurchblutung während der TH ausgegangen werden. Die TH führt zu Vasokonstriktion und dadurch zu einer Lactat-Erhöhung. Da Lactat als Energielieferant des Herzens dient, könnten die Resultate anzeigen, dass eine TH die Fähigkeit des Herzens, auf einem hohen Niveau der Kontraktilität zu arbeiten, erhalten kann. Die Myokardfunktion in der TH- und der NT-Gruppe ist gleich reduziert, was eine insuffiziente Funktion der NT-Gruppe zeigt. Da eine erhöhte Myokardfunktion, aufgrund der höheren metabolischen Anforderung um eine Normothermie halten zu können, erwartet wird. Den Effekt der Beatmung auf das ASR, wird durch die veränderten Belastungsverhältnisse erklärt. Um den Einfluss der Myokardfunktion auf das Outcome der behandelten Neugeborenen beurteilen zu können, sind weitere Langzeitauswertungen erforderlich.</p> <p>Neugeborene mit einer HIE und einer TH für 72 h haben, im Vergleich zu den gesunden Termingeborenen, eine beeinträchtigte Myokardfunktion während der Hypothermie, jedoch auf dem gleichen Niveau wie bei nicht gekühlte Neugeborene mit einer HIE. Die Myokardfunktion verbesserte sich signifikant während der TH (1. und 3. T) und nach dem Aufwärmen (4. T).</p>

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Nestaas, E., Skranes, J. H., Støylen, A., Brunvans, L. & Fugelseth, D. (2014). The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Human Development*, 90, 247-252. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.01.014

Würdigung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Die Einführung in das Thema ist knapp gehalten, aber gut verständlich. Die Autoren zeigen den Forschungsbedarf präzise auf. Mit Ergebnissen von kürzlich durchgeführten Studien machen sie ersichtlich, dass über den Effekt der TH auf die Myokardfunktion Forschungsbedarf besteht. Somit beantwortet die Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis und der Bachelorarbeit. Die Auswahl der zu untersuchenden Variablen wird begründet und in der Methode ausführlicher erklärt. Die Forschungsfrage wird gut dargestellt und mit einer Hypothese ergänzt.</p>	<p>Design: Das Design wird explizit aufgeführt und eignet sich anhand der aufgestellten Hypothese für deren Beantwortung. Die Verwendung von historischen Daten passt zwar nicht zum Design, wird aber mit einer ethischen Problemstellung begründet. Stichprobe: Die Stichprobenziehung (non-probability sampling) ist für das Design angebracht, jedoch wird diejenige der Fallgruppe erst bei den Ergebnissen, zusammen mit den Drop-outs, erläutert. Die Gründe der Drop-outs werden aufgeführt und beeinflussen die Ergebnisse nicht. Um die notwendige Stichprobengrösse zu schätzen, wurde eine Powerkalkulation angewendet. Deren Teststärke ist mit 80 % ideal, was für eine hohe Repräsentativität spricht. Datenerhebung: Die Datenerhebungsmethode der Fallgruppe ist bei allen Neugeborenen gleich. Bei der Gewebedoppler-Echokardiographie wurden die gleichen Einstellungen wie in der Kontrollgruppe verwendet. Es wurden auch Daten erhoben, welche in den historischen Daten der Kontrollgruppen nicht vorhanden waren und somit keinen Vergleich zulassen. Messverfahren/Intervention: Die verwendete Einstellung bei der Gewebedoppler-Echokardiographie basiert auf Ergebnissen einer früheren Studie, wodurch weniger Störungen in der Analyse und eine Validität des Messinstruments erzielt werden sollten. Die Ultraschallbilder wurden von 4 unterschiedlichen Fachpersonen aufgenommen und anschliessend von einem Forschenden bewertet. Zur Reliabilitätsfassung des Messverfahrens haben die Autoren den Intra-Class-Korrelationskoeffizienten korrekt angewendet, da mehrere Forschende und mehrere Bilder zu deren Berechnung verwendet wurden und die Daten proportional skaliert sind. Dadurch wurde dem Beobachterbias entgegengewirkt. Der Korrelationskoeffizient liegt nahe bei 1 (0= keine Messgenauigkeit, 1= höchste Messgenauigkeit), was für eine hohe Interrater-Reliabilität spricht. Datenanalyse: Die Verfahren der Datenanalyse werden ausführlich angegeben und deren Anwendung ist, abgesehen von den Post-hoc-Tests, in den Tabellen ersichtlich. Dabei handelt es sich um standardisierte Verfahren der Datenauswertung. Da die Autoren eine ungerichtete H₁ Alternativhypothese aufstellten, eignet sich der t-Test für deren Prüfung. Für die 2 abhängigen Stichproben wurde passend der Zweistichproben-t-Test verwendet. Eine vorhandene Normalverteilung wurde aber nicht geprüft. Die Post-hoc-Signifikanztests wurden korrekterweise nach den Varianzanalysen ANOVA für intervall skalierte und Kruskal-Wallis für ordinal skalierte Variablen durchgeführt. Als Alternative zu ANOVA wurde der Friedman-Test für die Untersuchung von mehreren gepaarten Stichproben verwendet. Dieser setzt im Gegensatz zu ANOVA keine Normalverteilung voraus. Sämtliche Analyseverfahren werden sinnvoll und den Datenniveaus entsprechend angewendet. Es sind keine Bias ersichtlich. Das Signifikanzniveau von 5 % wird mit Hilfe der Powerkalkulation berechnet, dies entspricht einem p-Wert von 0.05. Ethik: Die Autoren geben an, dass historische Daten verwendet wurden, da eine prospektive Studie mit dem Einschluss von Neugeborenen mit einer HIE, welche keine TH erhalten, ethisch umstritten ist. Eine Genehmigung der Ethikkommission und das Einverständnis der Eltern wurden eingeholt.</p>	<p>Im Text werden fast ausschliesslich Unterschiede zwischen den Resultaten aufgezeigt und es sind sehr wenige Werte im Text angegeben; diesbezüglich wird auf die Tabellen verwiesen. Des Weiteren werden bei den demographischen und klinischen Daten keine Signifikanzen im Text angegeben. Diese sind dann in der Diskussion zu finden. Die Tabellen sind ausführlich beschriftet und bilden eine notwendige Ergänzung zum Text. Die Höhe des Signifikanzniveaus wird in den Legenden jedoch nicht angegeben. Die Grafik ist zu wenig präzise und dient nicht als Ergänzung zum Text.</p>	<p>Der Zusammenhang der Ergebnisse wird mit Hilfe der Interpretation gut ersichtlich und alle Resultate werden diskutiert. Diese werden mit anderen Studienergebnissen verglichen, dennoch werden auch Alternativerklärungen abgegeben. Die Studie weist viele Limitationen auf, welche aber von den Autoren gut erkannt und aufgeführt werden: Mit der Interpretation von historischen Daten der Kontrollgruppen muss sorgfältig umgegangen werden. Es gibt zwar nur wenige Hinweise für eine Änderung der Myokardfunktion zwischen dem 3. und 4. Lebens-tag; trotzdem wurden die gesunden Neugeborenen am 4. Tag nicht untersucht, wodurch eine Dokumentation der natürlichen Funktion nach dem 3. Tag fehlt. Die myokardiale Schädigung konnte biochemisch nur mittels des cTnT-Wertes verglichen werden, da nur dieser in der Kontrollgruppe vorhanden war. MAP-Werte fehlten in den Kontrollgruppen gänzlich. Ausserdem besteht bei Verwendung von historischen Daten das Problem, neben dem Fehlen von Werten, dass keine Kontrolle der Messungen durchgeführt werden kann. Die Hypothese kann bestätigt werden. Für die Berufspraxis ist ausschlaggebend, dass die TH zwar einen Einfluss auf die Myokardfunktion hat, dieser aber nicht in einem zu berücksichtigenden Ausmass ist, weil die Myokardfunktion nicht mehr als bei Neugeborenen mit HIE und ohne TH beeinträchtigt wird.</p>

Güte/ Evidenzlage:

- Die **Objektivität** dieser Studie ist als hoch einzuschätzen. Obwohl die Messeinstellungen bei der Echokardiographie nicht standardisiert sind, wurden sie basierend auf Ergebnissen einer früheren Studie angewendet. Die Auswertungsobjektivität des Forschenden, welcher die Bewertung der Ultraschallbilder vorgenommen hat, wurde im Rahmen der Reliabilitätsfassung überprüft. Aufgrund der Beschreibung der Datenerhebung ist nicht von einer Interaktion zwischen den Forschenden und den Probanden auszugehen.
- Anhand der Publikation ist eine Wiederholung der Studie möglich, da deren Methode detailliert beschrieben ist. Zudem weist sie eine hohe Interrater-Reliabilität auf. Somit besitzt die Studie eine hohe **Reliabilität**.
- Da die Forschenden die abhängigen Variablen nicht eindeutig auf die unabhängigen Variablen zurückführen können, werden sie zu Alternativerklärungen gezwungen. Immerhin versuchten sie valide Messinstrumente zu verwenden. Dies spricht gesamthaft für eine geringe **interne Validität**. Jedoch ist die **externe Validität** dieser Studie hoch. Da sie eine hohe Repräsentativität aufweist, was deren Verallgemeinerbarkeit erhöht. Zudem handelt es sich um ein adäquates Studiendesign und es sind keine Bias ersichtlich.
- Diese Studie ist eine Primärforschung und befindet sich damit auf dem untersten Level der 6 S Pyramide nach DiCenso et al. (2009).

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Sehgal, A., Wong, F. & Mehta, S. (2012). Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *European Journal of Pediatrics*, 171, 1511-1517. doi: 10.1007/s00431-012-1764-y

Zusammenfassung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Problembeschreibung: Eine schwere perinatale Asphyxie kann zu einer Beeinträchtigung der kardiovaskulären Homöostase und der Organdurchblutung führen. Aus diesem Grund wurde die therapeutische Hypothermie (TH) zur Standardbehandlung in Australien und Neuseeland. Sie zeigt eine reduzierte Mortalität, ohne Zunahme von Behinderungen bei Überlebenden. In anderen Studien mit Neugeborenen zeigten sich jedoch Sinusbradykardien und Hämokonzentrationen bei TH.</p> <p>Hypothese: Die kardiale Leistung ist bei Neugeborenen mit einer Asphyxie beeinträchtigt. Eine Beeinträchtigung der kardialen Perfusion (koronarer Blutfluss) kann das Herzzeitvolumen (HZV) reduzieren und entstandene myokardiale Verletzungen können mittels erhöhten Serumwerten, wie das kardiale Troponin (cTnT), reflektiert werden.</p> <p>Ziel: Den Effekt der perinatalen Asphyxie und TH, auf die kardiale Funktion und Perfusion, mittels Echokardiographie, und die inter-variable Beziehung mittels cTnT, zu untersuchen.</p> <p>Forschungsbedarf: Bisher zeigt keine Studie die inter-variable Beziehung der kardialen Leistung, der kardialen Perfusion und dem cTnT Wert, auf. Diese ist jedoch wichtig für das Verständnis des hämodynamischen Einflusses der Asphyxie.</p>	<p>Design: Wird nicht erwähnt.</p> <p>Stichprobe: Es wurde auf die elektronische Datenbank der Station zurückgegriffen, um Kinder mit einer perinatalen Asphyxie in den Jahren 2010 bis 2011 ausfindig zu machen. 17 Kinder wurden ermittelt; 3 erfüllten die Einschlusskriterien nicht, wodurch 14 Kinder in die Studiengruppe genommen wurden. Diese erhielten eine Ganzkörperkühlung mit Blanketrol III für 72 h (rektale Kerntemperatur 33-34°C) und wurden innert 12 h aufgewärmt. Die Kontrollgruppe bildeten 20 gesunde Termingeborene.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Gestationsalter > 35 SSW, Geburtsgewicht > 2000 g, Nachweis einer peripartum ischämischen Hypoxie und eine moderate oder schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (Sarnat Score). - Ausschlusskriterien: Keine TH, behandelte pulmonale Hypertension. - Kein Neugeborenes erhielt eine Sedation oder Analgesie. <p>Datenerhebung: Demographische Eigenschaften, klinische Daten, echokardiographische Bilder und hämodynamische Informationen, welche am ersten postnatalen Tag zusammengetragen wurden. Die Standarddaten der ersten 24 h von der Kontrollgruppe wurden bereits für eine separate Studie gesammelt.</p> <p>Messverfahren/Intervention: Alle Echokardiographien der Fall-Gruppe, bis auf eine, wurden von einem Forschenden durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systolische Funktion: Messung des linksventrikulären HZV (LVO) mit dem apikalen Fünfkammerblick, des rechtsventrikulären HZV (RVO) mit einer Abkippung der Langachsebene bei der Pulmonalarterie. Bewertung der Verkürzungsfraktion (FS) mit dem parasternalen Langachsenblick. Alle Dopplermessungen wurden über 5 aufeinanderfolgende Herzzyklen, mit einem Insonsationswinkel bei < 15°, gemittelt. Die Querschnittsflächen der Ventrikelklappen wurden einheitlich gemessen. - Diastolische Funktion: Auswertung der linksventrikulären diastolischen Funktion mit dem transmitralen Fluss. Berechnung des E/A- Verhältnisses mittels Messung der Geschwindigkeit des frühdiastolischen (E-Welle) und des spätdiastolischen Flusses (A-Welle). Bewertung der rechtsventrikulären diastolischen Funktion mit dem Verhältnis der systolischen, zur diastolischen Geschwindigkeit. Messung der Flussgeschwindigkeit der Vena cava superior (VCS). - Koronararterien: Flussgeschwindigkeitsmessung des absteigenden Vorderastes der linken Koronararterie (LAD) und der Aorta. <p>Datenanalyse: Mit SPSS v18 Software. Die Daten werden als Mittelwertsdifferenzen, Standardabweichungen, Mediane und Prozentsätze für parametrische und nichtparametrische Daten präsentiert. Zusammenhänge zwischen den Variablen werden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten bewertet, während Daten von der Kontroll- und der Fallgruppe mit Hilfe eines zweiseitigen t-Tests verglichen werden. Das Signifikanzniveau wurde bei p<0.05 festgelegt.</p> <p>Ethik: Eine echokardiographische Überwachung bei klinisch hämodynamischer Beeinträchtigung wurde vom institutionellen Ethikkomitee genehmigt. Der aktuelle Ansatz wurde vom institutionellen Ethikkomitee geprüft und von der formalen Ethikbewertung ausgenommen. Die Sammlung der Daten von den gesunden Neugeborenen wurde von dem institutionellen Ethikkomitee genehmigt.</p>	<p>6 Neugeborene starben, die wahrscheinliche Ätiologie der 14 Kinder ist ein Mekoniumaspirationssyndrom.</p> <p>Die Echokardiographie bei der Fallgruppe wurde im Alter von Median 7.7 h und bei der Kontrollgruppe bei 10.5 h durchgeführt. Die Intrarater-Reliabilität der Abweichungen von Fluss- und Zeitmessungen liegt bei < 5 %.</p> <p>Signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem koronaren Blutfluss und LVO: höhere Geschwindigkeit wird mit verbesserter Funktion in Verbindung gebracht (r= 0.62, p= 0.006) und zwischen den mittleren arteriellen Blutdruckwerten und der VCS-Flussgeschwindigkeit (r= -0.59, p= 0.03).</p> <p>Signifikanter Zusammenhang zwischen dem cTnT und der Spitzengeschwindigkeit der Aorta: höhere cTnT Werte werden mit tieferer Strömungsgeschwindigkeit in Verbindung gebracht (r= -0.68, p= 0.03). Die cTnT Werte stehen auch mit dem HZV in Zusammenhang (r= -0.68, p= 0.002).</p> <p>Ein positiver, aber nicht signifikanter, Zusammenhang besteht zwischen der Spitzengeschwindigkeit der Aorta und der VCS-Flussgeschwindigkeit (r= 0.49, p= 0.06).</p> <p>Die biventrikulären Leistungen, die koronare- und VCS-Flussgeschwindigkeit sind in der Kontrollgruppe signifikant höher. In der Fallgruppe gesamthaft niedrigere kardiale Funktion, was mit geringerer kardialer Perfusion und myokardialen Verletzungen (erhöhte cTnT) einhergeht.</p>	<p>Ein grosser Anteil der Kinder hatte ein schwer vermindertes HZV. Die Schwere und Dauer der perinatalen Asphyxie kann also die Ausprägung einer kardialen Dysfunktion nach Asphyxie bestimmen. Die linksventrikuläre Dysfunktion kann dabei zu einer Hypoperfusion der Endorgane (hypoxischer/azidotischer Zustand) führen. Eine reduzierte pulmonale Perfusion wiederum kann vermehrt zu einem Ventilations-Perfusions-Ungleichgewicht führen.</p> <p>Eine ausreichende koronare Perfusion ist zentral für die Aufrechterhaltung des HZV. In der Fallgruppe waren die absoluten Werte des LAD viel tiefer und die cTnT Werte deutlich erhöht und standen somit im Zusammenhang mit einem Rückgang des HZV. Daten zeigen, dass ein Wert > 0.1 ng/ml ein zuverlässiger Marker für myokardiale Verletzungen bei Neugeborenen ist. Die statistische Nichtsignifikanz des Zusammenhangs der Aorta- und VCS-Flussgeschwindigkeit kann durch die kleine Probandenanzahl begründet werden. Besonders die niedrigen VCS-Werte dieser Studie zeigen, zusätzlich zum Effekt der kardialen Dysfunktion, eine vermehrte periphere Vasokonstriktion aufgrund der Kühlung. Die Blutdrücke können nur teilweise das Ausmass und die Form der myokardialen Dysfunktion (Veränderung des systemischen Gefässwiderstandes) reflektieren, was die Notwendigkeit für weitere hämodynamische Kontrollen erfordert. Ein Drittel der Kinder erhielt inotrope Medikamente, welche die kardialen Messungen beeinflussen können. Der negative Zusammenhang zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und der VCS- Flussgeschwindigkeit kann durch eine mögliche Zunahme des systemischen Gefässwiderstandes erklärt werden. Dieser steigt, um den arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten, damit der zerebrale Perfusionsdruck fortbestehen kann.</p>

AICA Hilfstabelle: zur Zusammenfassung und systematischen Würdigung (critical appraisal) eines Forschungsartikels

Referenz: Sehgal, A., Wong, F. & Mehta, S. (2012). Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *European Journal of Pediatrics*, 171, 1511-1517. doi: 10.1007/s00431-012-1764-y

Würdigung der Studie:

Einleitung	Methode	Ergebnisse	Diskussion
<p>Die Einleitung führt nur oberflächlich in das Thema ein. Die Problematik wird ausführlich mit empirischer Literatur dargestellt und der Forschungsbedarf erläutert. Da bisher keine Studien von Neugeborenen und den Effekten der TH auf die kardiovaskuläre Hämodynamik existieren, obwohl negative Effekte bekannt sind, beantwortet die Studie eine wichtige Frage der Berufspraxis und der Bachelorarbeit. Eine Forschungsfrage wird zwar nicht gestellt, andererseits wird das Ziel der Studie verständlich benannt und mit einer umfassenden Hypothese ergänzt.</p>	<p>Design: Anhand der Stichprobenziehung ist davon auszugehen, dass es sich um ein Fall-Kontroll-Design handelt. Dieses Design eignet sich zur Prüfung der retrospektiv erhobenen Daten und der aufgestellten Hypothese. Stichprobe: Für das gewählte Design ist die Stichprobenziehung (non-probability sampling) angebracht. Die Auswahl der Fallgruppe wird in der Methode nur knapp beschrieben. Genauere Angaben finden sich im Abstract und zu Beginn des Resultatenteils. Allerdings ist nicht ersichtlich, woher die Stichprobe stammt. Weder eine genaue Stations-, noch Spitalbezeichnung, wird genannt. Aufgrund der angegebenen Kontaktdaten der Autoren kann davon ausgegangen werden, dass die Ziehung in Australien durchgeführt wurde. Die Stichprobengröße ist klein, was auch die Autoren als Limitation der Studie sehen. Die kleine Stichprobe und die fehlenden Angaben machen eine Verallgemeinerbarkeit schwierig und lassen nur eine geringe Repräsentativität der Daten zu. Datenerhebung: Abgesehen von der Echokardiographie ist nicht ersichtlich, wer die Daten der Kontrollgruppe erhoben hat und zu welchem Zeitpunkt. Überdies wurden bei der Kontrollgruppe keine initialen Blutgaswerte bestimmt und die Messung des koronaren Blutflusses wurde nur bei 13 der 14 Kinder durchgeführt. Eine Erklärung hierfür wird nicht gegeben. Messverfahren/Intervention: Die Messverfahren werden genau beschrieben und sind valide. Jedoch wird deren Auswahl nicht begründet und die Reliabilität wird nicht erfasst. Bias sind nicht ersichtlich. Datenanalyse: Es handelt sich um standardisierte Verfahren. Zur Prüfung der gerichteten H_1 Alternativhypothese und dem Vergleich der 2 unabhängigen Stichproben eignet sich der t-Test. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist die Voraussetzung einer Normalverteilung fraglich, hingegen befinden sich die Daten im benötigten Intervall- und Proportionalniveau. Für die Höhe des Signifikanzniveaus wird keine Begründung genannt. Der Pearson Korrelationskoeffizient (r) zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen den Merkmalen wird sinnvoll angewendet. Ethik: Ethische Fragen kommen nicht auf. Eine Genehmigung der Ethikkommission wurde eingeholt, aber es wurde kein Einverständnis der Eltern eingefordert.</p>	<p>Im Ergebnisteil werden Informationen geliefert, welche bereits im Methodenteil hätten stehen müssen: Angaben zur Stichprobenziehung, Aufführung der demographischen Daten. Ferner werden Ergebnisse geliefert, die für das Ziel der Studie nicht relevant sind. Die relevanten Ergebnisse werden dann verständlich präsentiert und die Tabellen/Diagramme bilden eine Ergänzung zum Text. Diese sind korrekt beschriftet, jedoch sind die Legenden schwer verständlich.</p>	<p>Es handelt sich um eine sehr ausführliche Besprechung. Eine grosse Anzahl von Ergebnissen und Interpretationen anderer Studien sind aufgeführt. Diese werden nur teilweise mit den Resultaten der aktuellen Studie in Verbindung gebracht oder verglichen. Dadurch ist es schwierig, einen Überblick betreffend der Erläuterungen der aktuellen Studie zu gewinnen. Zudem werden nicht alle Resultate diskutiert und es werden Alternativerklärungen gegeben. Die Autoren führen in ihren Limitationen der Studie korrekterweise die kleine Stichprobe und die geringe Menge an Daten auf: - Der Versuch, die Studie mit Hilfe der Ausschlusskriterien „echt“ zu behalten, führte zu einer kleinen Stichprobe. - Die Kinder wurden nur am ersten Lebenstag untersucht; wohingegen Längsschnittdaten, inklusive der Aufwärmungsphase, von unermesslicher, physiologischer Bedeutung wären. Auf die Zielsetzung und die Hypothese wird zwar nicht mehr eingegangen, jedoch lässt sich die Hypothese aufgrund der Ergebnisse bestätigen. Für die Berufspraxis relevant ist die Erkenntnis, dass Neugeborene mit einer TH eine niedrigere kardiale Funktion, was mit geringerer kardialer Perfusion und myokardialen Verletzungen einhergeht, aufweisen. Die Autoren machen aber auf den weiteren Forschungsbedarf aufmerksam.</p>

Güte/ Evidenzlage:

- Da die Daten der Fallgruppe retrospektiv erhoben wurden, ist von keiner Interaktion zwischen den Forschenden und den Probanden auszugehen. Ob dies auch bei der Kontrollgruppe der Fall ist, lässt sich nicht sagen. Die Interpretation der echokardiographischen Messungen werden teilweise aufgrund früherer Studien begründet, was die Interpretationsobjektivität erhöht. Bei der Datenanalyse handelt es sich um standardisierte Verfahren, was eine Objektivität bei der Auswertung ermöglicht. Aus diesen Gründen ist die **Objektivität** dieser Studie insgesamt als mittel einzuschätzen.
- Die **Reliabilität** dieser Studie ist als gering einzustufen. Anhand der Publikation ist die Studie wiederholbar. Jedoch ist nicht ersichtlich, wer die echokardiographischen Bilder ausgewertet hat und ob deren Interpretation von einer weiteren Fachperson überprüft wurde. Zudem wurden die Echokardiographien nur von einem Forschenden und ohne Wiederholungen durchgeführt, was zu systematischen Abweichungen führen kann. Des Weiteren wurde die Reliabilität der Messinstrumente nicht erfasst und über die Messverfahren der Kontrollgruppe ist nichts angegeben.
- Es handelt sich um valide Messverfahren und es sich keine Bias ersichtlich. Eine Beeinflussung der abhängigen Variablen durch die unabhängigen Variablen kann nicht bei allen Ergebnissen bestätigt werden. Dies spricht für eine mittlere **interne Validität**. Das Studiendesign ist passend gewählt. Durch die kleine Stichprobe und fehlenden Angaben zur Stichprobenziehung ist eine Verallgemeinerbarkeit der Daten schwierig. Dies führt zu einer geringen **externen Validität**.
- Diese Studie ist eine Primärforschung und befindet sich damit auf dem untersten Level der 6 S Pyramide nach DiCenso et al. (2009).