

# Systemische hypothermie als behandeling voor perinatale neonatale asfyxie



dr. Luc Cornette  
dienst Neonatologie

Neuroprotectie voor de pasgeborene is niet alleen belangrijk tijdens de initiële reanimatie, maar ook gedurende de uren en dagen na een moeilijke bevalling. Ook na het acute moment kan immers verdere neuronale celdood optreden:

- » De feitelijke episode van hypoxie-ischemie rond de bevalling wordt "de eerste fase" van celschade genoemd. Tijdens deze fase ziet men gedaalde concentraties van hoogenergetische gefosforyleerde verbindingen.
- » Na de reanimatie/stabilisatie treedt een cerebrale reperfusie op, d.w.z. het herstel van de cerebrale circulatie en energiestatus, in wat we "de latente fase" noemen.
- » Ongeveer zes tot vijftien uur later kan de toestand van de baby verder achteruitgaan. Deze zogenaamde "secundaire fase" van cerebraal energetisch falen kan enkele dagen duren en omvat complexe pathofysiologische processen.

Tot enkele jaren terug werd veel verwacht van farmacologische neuroprotectie, vanwege de snelheid en het gemak van intraveneuze toediening. Een belangrijke

Neonatale asfyxie is de term die artsen gebruiken om ernstig zuurstoftekort bij een pasgeborene te beschrijven, dit meestal ten gevolge van een verminderde bloedstroom van de placenta naar de foetus. Mogelijke oorzaken hiervan zijn een placentaloslating, een uterusruptuur of een navelstrengprolaps. Een langdurige onderbreking van de foetale cerebrale en systemische doorbloeding kan resulteren in een neonataal multipel orgaanfalen, vaak ook met belangrijke neurologische restletsels. Een neuroprotectieve behandeling is bijgevolg essentieel.



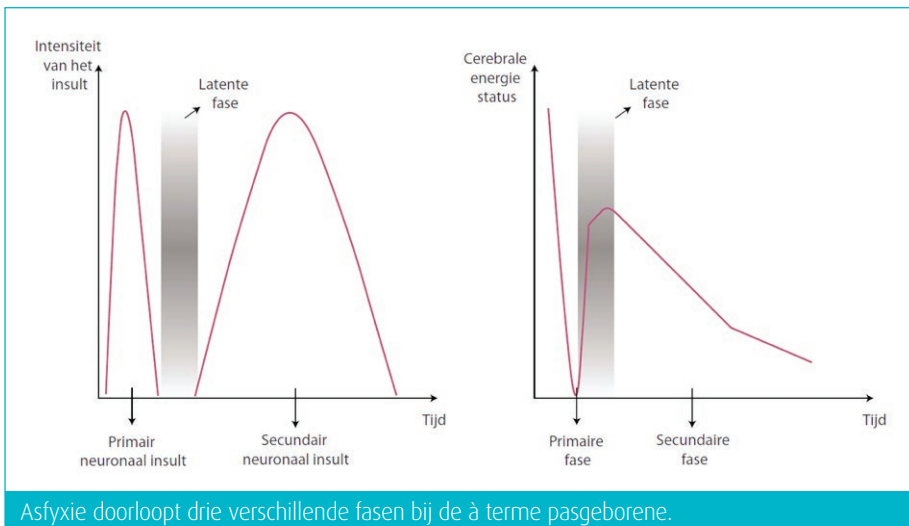
Klinische setting van hypothermie: dankzij feedback tussen de patiënt en het koeltoestel voorkomt men schommelingen in de lichaamstemperatuur van de baby.

beperking is echter de bloed-hersenbarrière, die ervoor zorgt dat therapeutische concentraties in het hersenweefsel niet snel genoeg bereikt kunnen worden.

## Voordelen van systemische hypothermie

Systemische hypothermie als behandelingsmodaliteit voor matig tot ernstig hersenlijden is een gekende techniek binnen de volwassen setting, maar is innovatief binnen de neonatologie. Vrij recent werden drie

gerandomiseerde en gecontroleerde studies gepubliceerd, die individueel en collectief (n=767 à terme pasgeborenen) de doeltreffendheid van systemische hypothermie tot een rectale temperatuur van 33,5 °C aantoonde<sup>[1,2,3]</sup>. Indien de behandeling tijdig kan starten (met name vóór het optreden van de secundaire fase van hersenschade), is de neurologische uitkomst voor veel van deze asfyctisch geboren zuigelingen significant beter. Het neonataal centrum van het AZ



Asfyxie doorloopt drie verschillende fasen bij de à terme pasgeborene.

Sint-Jan Brugge-Oostende AV past deze neuroprotectieve therapie reeds toe sinds 2010.

Systemische hypothermie is hét prototype van een niet-specifieke neuroprotectieve therapie. Het afkoelen van de pasgeborene resulteert in een geleidelijke daling van het cerebrale metabolisme en speelt een bijzondere rol in de onderdrukking van apoptotische processen (d.i. geprogrammeerde of uitgestelde celdood) in de zich ontwikkelende hersenen. Tevens komen er minder pro-inflammatoire cytokines en interleukines vrij.

Verscheidene commerciële apparaten zijn in gebruik voor systemische hypothermie. De toestellen waarbij gekoeld water in een mantelpakje rondom de baby wordt gestuurd, blijken het meest efficiënt. Schommelingen in de lichaamstemperatuur vermijdt men dankzij een feedbackkoppeling tussen de patiënt en het koeltoestel (servosturing). Deze behandeling wordt meestal complicatieloos verdragen, met uitzondering van een transiënte fase van (behandelbare) pulmonale hypertensie bij sommige zuigelingen.

### Voorwaarden en toepassing

De toepassing van therapeutische hypothermie is afhankelijk van strikte inclusiecriteria:

- » à terme pasgeborenen ( $\geq 36$  weken postmenstruele leeftijd)
- » jonger dan zes uur oud
- » op het navelstrengbloed een pH  $< 7.0$  (wat wijst op ernstige acidose)
- » met ernstige klinische encefalopathie (op basis van de Thompson-score)

Indien aan alle criteria is voldaan, ondergaat de pasgeborene de behandeling gedurende 72 uur op de dienst Neonatale Intensieve Zorgen. Een nauwkeurige, intensieve en vooral verpleegkundige bewaking is essentieel voor het succes van de therapie. Vervolgens warmen de artsen het patiëntje geleidelijk op en voeren zij een diffusiegewogen MRI-scan van de hersenen uit.

De bewering dat hypothermie schadelijk zou zijn voor de hersenontwikkeling van te vroeg geboren baby's ( $< 36$  weken) wordt niet volledig ondersteund. Er bestaan immers reeds anekdotische rapporten over het probleemloos toepassen van systemische hypothermie bij premature baby's. Gerandomiseerde studies inzake hypothermie bij gematigde prematuren (32 tot 36 weken zwangerschapsleeftijd) ontbreken echter nog, waardoor artsen deze therapie (nog) niet routinematig toepassen bij de premature pasgeborenen.

### Toekomstperspectief

Gezien het beperkte therapeutische venster na asfyxie (zes uur) kan hypothermie alleen succesvol zijn wanneer er een vroege identificatie is van hoogrisicobaby's en zij snel doorverwezen worden naar het neonataal centrum. Het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV vindt het dan ook uitermate belangrijk om de verwijzende centra uit hun perinataal netwerk via lokaal onderwijs te onderrichten over deze innovatieve neonatale therapie.

Toekomstige studies focussen zich op het optimaliseren van de aanvang, de duur en de diepte van de hypothermie. Men hoopt dat de combinatie van hypothermie met bepaalde farmaca (de zogenaamde "hypothermie plus" studies) de doeltreffendheid van neuroprotectie zal versterken. Enkele farmacologische middelen die op dit moment onderzocht worden voor toediening in combinatie met hypothermie zijn erythropoëetine, topiramaat, melatonine en xenon.

### Conclusie

De perinatale wereld verwacht veel van systemische hypothermie als innovatieve therapie. Naast de preventie blijft de behandeling van neonatale asfyxie een maatschappelijke prioriteit, gezien de grote impact van het menselijk lijden en de financiële kosten gerelateerd aan perinatale hersenbeschadiging. ■

### Referenties

1. Gluckman PD, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
2. Shankaran S, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
3. Azzopardi D, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F260-4.