

# Terápiás hypothermia alkalmazása az asphyxiás újszülöttek kezelésében – egy hazai neonatológiai centrum eredményei

Kovács Kata dr.<sup>1</sup> ■ Szakmár Enikő dr.<sup>1</sup> ■ Méder Ünőke dr.<sup>1</sup>  
 Kolossváry Márton dr.<sup>2</sup> ■ Bagyura Zsolt dr.<sup>2</sup> ■ Lamboy Lilla oh.<sup>1</sup>  
 Élő Zsuzsanna oh.<sup>1</sup> ■ Szabó Attila dr.<sup>1, 3</sup>  
 Szabó Miklós dr.\*<sup>1</sup> ■ Jermendy Ágnes dr.\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
 I. Gyermekgyógyászati Klinika, Újszülött Intenzív Osztály, Budapest  
<sup>2</sup>MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport, Budapest  
<sup>3</sup>MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

*Bevezetés és célkitűzés:* A hypothermiás kezelésben részesült hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek összegyűjtött vizsgálati adatait elemeztük a Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika hármasszintű Perinatalis Intenzív Centrumában. *Módszer:* Retrospektív kohorszvizsgálatunkban a 2013–2015 között született, érett, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia következtében hypothermiás kezelésben részesült 97 beteg adatait értékeltük, saját fejlesztésű regiszter segítségével. *Eredmények:* A gyermekek 59,8%-a császármetszéssel született, az első vérgázvizsgálat során észlelt pH  $7,0 \pm 0,2$ , pCO<sub>2</sub>  $55,9 \pm 27,3$  Hgmm, bázishiány  $16,7 \pm 7,2$  mmol/l, illetve laktátszint  $13,3 \pm 4,7$  mmol/l ( $x \pm SD$ ) volt. A hypothermiás kezelés 93,7%-ban már a neonatalis transzport alatt megkezdődött, átlagosan  $2,5 \pm 0,3$  óras életkorban. Az asphyxiához gyakran társuló sokszervi elégtelenség betegeink 83,2%-ánál volt jelen. Az intenzív terápiával töltött medián idő 10,8 nap volt. Betegeink 61,3%-a az intenzív terápiát követően hazaadható volt, 32,2%-uk további klinikai kezelést igényelt, 6,5%-uk meghalt. *Következtetés:* A saját fejlesztésű regiszter segítségével az elmúlt évek kezelési eredményeinek gyors és könnyen kezelhető leíró elemzése vált lehetővé, ami megteremtette a belső audit és a prospektív betegkövetés feltételeit is. Orv. Hetil., 2017, 158(9), 331–339.

**Kulcsszavak:** asphyxia neonatorum, hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, hypothermia, perinatalis intenzív centrum

## Hypothermia treatment in asphyxiated neonates – a single center experience in Hungary

*Introduction and aim:* We aimed to analyze patient characteristics of term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia at the 3rd level Neonatal Intensive Care Unit of the 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University. *Method:* We conducted a retrospective cohort analysis between 2013–2015, including 97 asphyxiated neonates with HIE who received hypothermia treatment, using our in-house developed novel registry database. *Results:* 59.8% of neonates were born with Cesarean section and the first blood gas analysis showed a pH of  $7.0 \pm 0.2$ , pCO<sub>2</sub>  $55.9 \pm 27.3$  mmHg, base deficit  $16.7 \pm 7.2$  mmol/l, and lactate levels of  $13.3 \pm 4.7$  mmol/l ( $x \pm SD$ ). Hypothermia treatment was started during neonatal transport in 93.7% of the cases, at  $2.5 \pm 0.3$  hours of age. Multiorgan failure associated with the perinatal asphyxia was present in 83.2% of the patients. Patients received intensive therapy for a median of 10.8 days, 61.3% of neonates were discharged home directly, 32.2% required further hospital treatment, and 6.5% died. *Conclusion:* Our novel registry database allowed for a quick, user-friendly and time-efficient analysis of patient characteristics in neonates with HIE. This registry could aid institutional audit work and prospective clinical data collection.

**Keywords:** neonatal asphyxia, hypoxia-ischemic encephalopathy, hypothermia, perinatal intensive care

\*A kézirat elkészítéséhez a szerzők azonos mértékben járultak hozzá.

Kovács, K., Szakmár, E., Méder, Ü., Kolossváry, M., Bagyura, Zs., Lomboy, L., Élő, Zs., Szabó, A., Szabó, M., Jermendy, Á. [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates – a single center experience in Hungary]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(9), 331–339.

(Beérkezett: 2016. november 7.; elfogadva: 2016. december 9.)

### Rövidítések

ADH = antidiuretikus hormon; aEEG = amplitúdóintegrált elektroencefalográfia; ANP = atrialis natriureticus peptid; BiPAP = (bilevel positive airway pressure) kétfázisú pozitív légúti nyomás; CI = konfidenciaintervallum; CPAP = (continuous positive airway pressure) folyamatos pozitív légúti nyomás; HFNC = (high-flow nasal cannula) nagy áramlású orrkanül, „nagy szellő”; HFO = (high-frequency oscillation) nagyfrekvenciás oszcilláció; HIE = hypoxiás-ischaemiás encephalopathia; MAP = (mean arterial pressure) artériás középnyomás; MOF = (multiorgan failure) sokszervi elégtelenség; n = eset-szám; NICHD = (National Institute of Child Health and Human Development) Amerikai Országos Gyermekek-egészségügyi és Fejlődéstan Intézet; NNT = (number needed to treat) kezelési minimum; RR = relatív rizikó; SIMV = (synchronised intermittent mandatory ventilation) szinkronizált intermittáló kötelező ventiláció; SIPPV = (synchronised intermittent positive pressure ventilation) szinkronizált intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés; TOBY = Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial (teljestest-hűtés klinikai vizsgálata)

A perinatalis asphyxia a gazdaságilag fejlett országokban az újszülöttek 3–5 ezrelékét érinti [1]. Az állapot súlyosságát jelzi, hogy a betegek felében közepsúlyos–súlyos hypoxiás-ischaemiás encephalopathia alakul ki. Az érintett újszülöttek 10%-a meghal, a túlélők között 10%-ban cerebralis paresis tünetei mutatkoznak, és a gyermekek további 40%-a különböző súlyosságú mentális és pszichomotoros fogyatékoságban szenved [2].

Magyarországon körülbelül 150–200 esetet diagnosztizálnak évente. A megelőzésben nagy szerepe van a magzati veszélyállapot korai felismerésének és a gyors szülészeti beavatkozásnak, ugyanakkor teljes körű prevenciót eddig sehol a világon nem tudtak elérni. Ennek oka, hogy az asphyxia kialakulása meglehetősen kiszámíthatatlan és a jelenleg rendelkezésre álló eszközökkel és algoritmusokkal nehezen jelezhető előre. A kardiokardiográfia a magzati bradycardia jelzésére alkalmas, azonban alacsony specificitású és pozitív prediktív értéke a hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) tekintetében csupán 2,6% [3]. Születést követően az újszülöttek állapotfelmérése, a HIE diagnózisának gyors megállapítása lehetőséget ad a mérsékelt, teljes testre kiterjedő hypothermiás kezelés, mint az egyetlen bizonyítottan hatékony terápia mihamarabbi megkezdéséhez. Ennek célja a neuroprotekciónak [4].

Jelen vizsgálatunk célja a Semmelweis Egyetem, I. Gyermekegyógyászati Klinika Perinatalis Intenzív Centrumában (PIC) 2013–2015 között kezelt betegek összesi-

tett vizsgálati eredményeinek ismertetése és elemzése volt. Munkánk során saját fejlesztésű regisztert használtunk, a kezelési eredmények elemzésével a betegellátásunk auditját szeretnénk volna megvalósítani. Közleményünk bevezető részében áttekintjük a perinatalis asphyxia és a HIE kóreltani és terápiás vonatkozásait is.

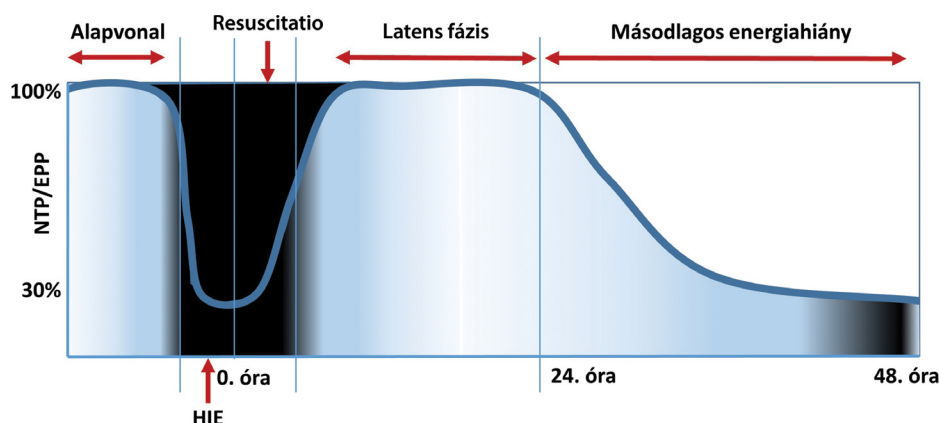
## A perinatalis asphyxia és a hypoxiás-ischaemiás encephalopathia klinikai jelentősége

### *A perinatalis asphyxia manifesztációja*

A sikeres korai ellátás ellenére az átélt asphyxia sokszervi károsodást okozhat. A központi idegrendszeri tünetek mellett akut tubularis necrosis, hepatopathia, cardiomyopathia és keringési elégtelenség, perzisztáló pulmonalis hypertonia, gastrointestinalis perforáció fordulhat elő. Ezeket klinikai laboratóriumi eltérések jelzik: a kreatinin, karbamid, húgysav, transzaminázok és kreatin kináz jelentős átmeneti növekedése mellett hyperkalaemia, hypocalcaemia is előfordulhat, illetve gyakori az infekciós paraméterek kimutatható fertőzés nélküli emelkedése is. Az asphyxiát átélt újszülöttek depresszált állapotban jönnek a világra, alacsony Apgar-értékkel, gyenge sírasi hanggal, de gyakori a spontán légzés hiánya is. A születést követő órákra a tudatzavar jellemző, a spontán mozgások csökkennek, tónuselozlási zavar alakulhat ki, hiányzó ősi reflexekkel, szopási nehézséggel. Az első 24 órában agyödéma alakulhat ki, ekkor gyakrabban fordulnak elő klinikailag vagy elektroencefalográfiás vizsgálattal igazolható görcsök. Az első három-öt életnapot követően a sokszervi érintettség a túlélő betegekben rendszerint szövődménymentesen gyógyul, azonban a neurológiai tünetek az esetek felében perzisztálnak [5–8].

### *A perinatalis asphyxia idegrendszeri szövődményei*

Az oxigénhiányos inzulturn HIE-hez vezethet. A HIE a neonatalis encephalopathiák közé tartozik, a Sarnat-féle beosztás szerint klinikailag enyhe, közepsúlyos és súlyos formáját különböztetjük meg [9]. Érett újszülöttekben a HIE-re jellemző agyi morfológiai eltéréseket lokalizáció alapján döntően kéregnecrosis-sal, illetve dominánsan a basalis ganglionok érintettségével járó típusokra lehet elkülöníteni. A neurológiai tünetek kialakulásában az akut



1. ábra

Az oxigénhiányos károsodás következtében kialakuló elsődleges és másodlagos energiahiány [10]

*y tengely:* NTP/EEP hányados, ami az agyi energiaszintet jellemző paraméter.

NTP/EEP = trinukleotid foszfát/cserélhető foszfát tartalék (anorganikus foszfát + foszfokreatin).

*x tengely:* A születés pillanatától (0. óra) eltelt idő

Forrás: Pediatrics 2006; 117: 1551. old., engedéllyel közölve, szerzői jogok tulajdonosa: AAP.

(Reproduced with permission from Pediatrics, Vol. 117, Page 1551, Copyright © 2006 by the AAP.)

oxigénhiánynak, valamint az inzulust követő reperfüzió során az energiatermelő folyamatok károsodásának van kitüntetett szerepe. Az elsődleges energiahiány maga az oxigénhiányos inzulust, amelyet egy latens, pszeudonormális szakasz követ, ekkor az agyi energiatermelő folyamatok látszólag jól működnek. Ezt követően azonban kialakul a másodlagos energiaválság, amely a neuronok irreverzibilis károsodásával jár együtt [2]. Elméleti megfontolások és experimentális vizsgálatok eredményei alapján a latens fázis ideje alatt megkezdett hypothermiás terápia alkalmas az idegsejtpusztulás mérséklésére (1. ábra) [10].

### Terápiás hypothermia

A HIE leghatékonyabb és világszerte elfogadott terápia az enyhe, 33–34 °C-os teljestest-hypothermia, amelyet a születést követően hat órán belül elkezdve 72 órán keresztül kell alkalmazni, azon 36. gestációs hetet betöltött újszülötteknél, akiknél a HIE közepsúlyos, illetve súlyos formája igazolható. A HIE közepsúlyos és súlyos eseteinek diagnosztikai kritériumait többek között a TOBY vizsgálatban [11] állapították meg (1. táblázat). A teljestest-hypothermia a szupportív kezelésekkel szemben nemcsak tüneti terápia, hanem az idegrendszeri és egyéb szervi károsodások csökkentésére is irányul. Három nagy nemzetközi vizsgálat (TOBY, CoolCap, NICHD) metaanalízise bizonyítja, hogy a hypothermia 19%-kal csökkenti a halálesetek és a hosszú távú idegrendszeri szövődmények kialakulásának kockázatát a HIE közepsúlyos–súlyos eseteiben [12].

A terápiás hypothermia folyamata három lépésből áll: indukció, fenntartás és felmelegítés [13–15]. A kivitelezéshez úgynevezett szervokontrollos hűtőberendezést alkalmazunk, amely a rectalis hőmérséklet folyamatos monitorozásával állítja be a kívánt testhőmérsékletet.

1. táblázat

A TOBY vizsgálat [11] alapján meghatározott A, B és C kritériumok a közepsúlyos, súlyos HIE diagnosztizálására és a terápiai hypothermia indikációjának meghatározására

#### „A” kritériumok

- 10 perces Apgar-érték <6 vagy
  - 10 perces korban még fennáll a lélegeztetés igénye vagy
  - első életórán belüli vérgázvizsgálatban pH <7,0 vagy bázishány  $\geq -16$
- és „B” kritériumból bármelyik

#### „B” kritériumok

- Tudatzavar (letargia, stupor vagy kóma) és
- izomtónuszavar (hypo- vagy hypertonia) vagy
  - kóros reflexek (beleértve az oculomotoros és pupillareflexeket is) vagy
  - renyhe vagy hiányzó szopóreflex vagy
  - görcsök

#### „C” kritériumok

Az A és B kritériumok teljesülése esetén, 30 perces aEEG-regisztrálást követően:

- normális amplitúdójú háttéraktivitás hiánya vagy görcsök jelenléte

1. Az indukciós fázisban a cél a kívánt hőmérséklet gyors elérése, amelynek során fontos a vérnyomásnak, vércukorszintnek, ionkoncentrációknak és a vérgázértékeknek a monitorozása. Ugyanakkor törekedni kell a fenntartó fázis mielőbbi elérésére is. A betegek döntő többsége invazív légzéstámogatásra szorul. A hypothermia miatti diszkomfort megelőzésére az újszülöttek opiát adásával fájdalomcsillapításban részesülnek.

2. A fenntartó fázisban szoros ellenőrzés alatt kell tartani a testhőmérsékletet (maximális ingadozás  $\pm 0,5$  °C). Az alacsonyabb, elsősorban 32 °C alatti maghőmérséklet mellett súlyos keringési instabilitás, intractabilis acidosis jelentkezhethet. Emellett fokozott figyelmet kell fordítani az esetleges coagulopathia kialakulására, valamint a nosocomialis fertőzések, sebfertőzések és tüdőgyulladás elkerülésére.

3. A felmelegedési fázisban a hőmérsékletet lassan, fokozatosan kell növelni a normális testhőmérsékletig (maximálisan 0,2–0,5 °C/h emelkedéssel), hogy a következményes hypoglykaemia, elektrolitzavarok (hyperkalaemia) és acidosis ne alakuljon ki [16].

A terápiás hypothermia élettani hatásait a 2. táblázat foglalja össze [13, 14, 17, 18]. A terápiás hypothermia alatt a HIE-ben szenvedő újszülöttek metabolikus rátája közel 30%-kal csökken, ennek megfelelően egyes élettani

2. táblázat | A hypothermia élettani hatásai a hőmérséklet függvényében [13, 14, 17, 18]

Hőmérséklet	Hatás	Ok
<35,9 °C	Sinusbradycardia	Valószínű oka a csökkent myocardialis kontraktilitás
	Hypovolaemia	ANP↑, ADH↓, tubularis diszfunkció
	Csökkent véralvadás	Thrombocytafunkció-csökkenés <35 °C Károsodott májfunkció <33 °C
	Fokozott fertőzőshajlam	Csökkent gyulladási reakciók, citokinszekréció, leukocytamigráció és fagocitózis
	Hidegrázás	Szimpatikus tónus ↑
	Csökkent gyógyszer-metabolizmus, emelkedett gyógyszer szint és/vagy fokozott gyógyszerhatás	Csökkent májperfúzió és epetermelés, általánosan csökkent metabolikus ráta, csökkent renális kiválasztás
	Hyperglykaemia	Csökkent inzulinérzékenység és inzulinsekreció
	Elektrolitzavarok (K <sup>+</sup> -, Mg <sup>2+</sup> -, foszfát-, Ca <sup>2+</sup> -vesztés)	K <sup>+</sup> -beáramlás az intracelluláris térbe, megnövekedett kiválasztás a vesén keresztül (tubularis diszfunkció)
	Csökkent vizeletürítés	Szimpatikus tónus ↑, vese-vérátáramlás ↓, tubularis diszfunkció*
	Kevesebb központi idegrendszeri görcs	Csökkent görcshajlam, magasabb görcsküszöb
	Csökkent sejtpusztulás	Korai génaviválódás, hideg sokkfehérjék termelődése, citoprotekció
Fokozott stresszhormon-szekréció	A hűtés hatására kialakuló stresszreakció miatt fokozott glükokortikoid- és catecholaminszekréció*	
<30 °C	Szívritmus-zavarok: pitvarfibrilláció, kamrafibrilláció és kamrai tachycardia	Valószínűleg a coronariaerek kontrakciója és ischaemiája miatt

\*Állatkísérletes eredmények alapján.

↑: nő ↓: csökken

paraméterek tolerálható mértékben módosulnak a normális élettani határértékekhez képest. Az általános ellátási protokollban alacsony lélegeztetési paraméterek beállítására kell törekedni, a normális újszülöttkori 30/min légzésszám helyett elegendő lehet 10–20/min. Jellemző a közepesúlyos bradycardia, ami önmagában nem igényel teendőt, de a keringési státusz megingása, az alacsony szisztémás vérnyomás (artériás középnyomás értéke kisebb, mint a gesztációs hetek száma a megszületéskor) és a csökkent szervperfúzió már gyógyszeres keringéstámogatást igényel. Ezekben az esetekben hatásos kezelésként a keringő volumen növelése (10–20 ml/ttkg izotóniás sóoldat), catecholaminok adása és alacsony dózisú hidrocortisonkezelés jöhet szóba [19].

Fontos a képzővizsgálatok mihamarabbi elvégzése, a korai koponya-MR segítségével kimutatható az oxigénhiányos inzultus kialakulásának ideje (ante partum vagy intra partum), az esetleges társuló koponyaűri vérzések, illetve a HIE súlyossága [20, 21]. A hűtés megkezdése előtt és a 72 órás hypothermia ideje alatt folyamatos amplitúdóintegrált EEG-monitorozás zajlik, így figyeljük az újszülöttek agyi háttéraktivitását. Az aEEG segítségével nyomon követhetjük a háttéraktivitás normális változását vagy ennek hiányát, a görcsöket és az esetlegesen megjelenő, kedvező jelként értékelhető alvás-ébrenlét ciklusokat is [22].

### Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek az I. Gyermekgyógyászati Klinikán 2013–2015 között

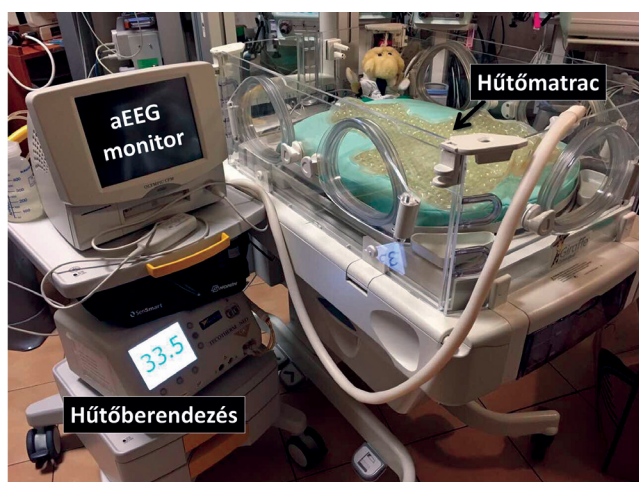
Retrospektív kohorszvizsgálatunk a 2013. január 1. és 2015. december 31. közötti időszakra terjedt ki. Ezen időszakban a Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika Újszülött Intenzív Centrumába 204 újszülött került felvételre asphyxia iránydiagnózissal.

### Betegek és módszer

A 204 újszülöttből 142 beteg teljesítette a közepesúlyos HIE-re vonatkozó diagnosztikus kritériumokat (1. táblázat) [11]. Analízisünkben kizártuk a komplex fejlődési rendellenességgel születetteket, a 36. gesztációs hétnél korábban világra jött koraszülötteket, valamint azokat az újszülötteket, akiket nem a standard protokoll szerint hűtöttek. Így a jelenlegi közleményben 97, hypothermiás kezelésben részesülő HIE-s érett újszülött adatait ismertetjük.

A 33–34 °C terápiás tartomány eléréséhez szervokontrollal hűtőberendezést használtunk (Tecotherm TS 200, Tec-Com, Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero) (2. ábra). A centrális hőmérséklet folyamatos rectalis hőmérséklettel kontrolláltuk, amely érték alapján a készülék a hűtőmatrac hőmérsékletét automatikusan igazította a kívánt testhőmérséklet elérése





2. ábra | A terápiás hypothermia kivitelezéséhez használt szervokontrollos hűtőberendezés (Tecotherm TS 200, Tec-Com, Blanketrol II Hyper-Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero)

érdekében. A hypothermiás kezelés során rutinszerűen invazív gépi légzéstartogatást és opiátanalgesiát alkalmaztunk.

Az asphyxiát átélt újszülötteket a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat mozgó intenzív egysége látta el a szülészeti intézményekben, majd a neonatalis transzport során biztosították az intenzív ellátás körülményeit. A hűtéses kezelést gyakran már az első ellátás helyszínén megkezdték, és azt a transzport során fenntartották a hatékonyabb idegrendszeri védelem érdekében. A szülés megindulásáról, a császármetszés indikációjáról, a szülési komplikációkról és az újszülött újraélesztésének részleteiről a hozott zárójelentésből, valamint a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat szállítási jegyzőkönyvéből gyűjtöttünk információkat. A hypoxiás inzultus következtében kialakuló többszervi elégtelenség (multiorgan failure) kóriméjét akkor állapítottuk meg, ha az encephalopathia, légzési elégtelenség, keringési elégtelenség, májelégtelenség, gastrointestinalis rendellenesség és oliguria (vizeletkiválasztás  $<1,0$  ml/ttkg/h) közül három tényező együttesen volt jelen [23]. Az oliguria és anuria előfordulását a 24–72. életóra között vizsgáltuk 24 órás periódusokban, amelynek háttérében a korai vizeletürítés pontatlan detektálása (intézetben kívüli születés) és a lassabban meginduló vizeletkiválasztás állt.

Az akut ellátás a betegek szempontjából alapvető fontosságú. Ugyanakkor a betegek utánkövetése is nagy jelentőségű, mert így az akut betegellátás késői eredményességéről is képet kaphatunk. A hosszú távú kimenetel megítélésére a 18–42 hónapos kor között történő fejlődésneurológiai vizsgálat, a Bayley II teszt szolgál, ami alapján a hűtés késői hatékonyságát, az esetlegesen felmerülő neurológiai szövődeményeket lehet megítélni [24]. Vizsgálatunk követéses részéhez hozzákezdünk, ezek az eredmények néhány év múlva várhatóak.

A retrospektív adatok feldolgozását a 11790-2/2016/EKU ügyiratszámú etikai engedély alapján végeztük. Je-

lenlegi felmérésünk adatait egy könnyen kezelhető, web-alapú regiszterplatform felhasználásával (ISORT, Bioscreen Kft.) gyűjtöttük, amely alkalmas saját fejlesztésű regiszterek kialakítására. Az adatbázis kialakításakor nagy figyelmet fordítottunk az előírás szerinti adatvédelemre. Ennek megfelelően az adatokat csak a Semmelweis Egyetem hálózatáról lehetett elérni, illetve az egyes betegek a regiszterben kódszámmal szerepeltek. Az adatbázis folyamatosan bővíthető új űrlapok bevezetésével, a laboratóriumi adatokat a „MedSolution” kórházi informatikai rendszerből automatikusan importáljuk. Az adatbázisban tárolt információk egyszerű, automatikusan generált Excel-táblázatba történő lekérdezést tesznek lehetővé, amely megkönnyíti az adatok feldolgozását és statisztikai elemzését. A különböző keresési algoritmusok segítségével könnyen tudunk szelektálni a rendelkezésre álló rengeteg klinikai adat között.

Az adatok elemzésére a leíró statisztika módszereit használtuk. Eredményeinket átlag  $\pm$  szórás ( $x \pm SD$ ) formátumban tüntettük fel, miután meggyőződünk a változók normáloszlásáról. Nem normáloszlású változók esetében medián értéket és interkvartiliseket adtunk meg.

## Eredmények

A vizsgálat három éve alatt összesen 97 esetben valósult meg a protokoll szerinti 72 órás hypothermiás kezelés. Valamennyi asphyxiás, HIE-s újszülött időre született, az általunk vizsgált időintervallumban az átlagos gesztációs kor  $38,9 \pm 1,5$  hét volt. Apgar-értékük alacsony volt, a részletes újszülöttkori státuszt a 3. táblázat foglalja össze. A sürgős császármetszés aránya magas volt (59,8%), ennek háttérében leggyakrabban magzati bradycardia vagy abruptio placentae állt. A hüvelyi szüléseknél (40,2%) megfigyelt leggyakoribb komplikációk az elhúzódozó kitolás, illetve a köldökzsinór-eltérések (nyakra csarodás, előreesés vagy csomó) és az elakadások (fej, váll)

3. táblázat | A HIE-s újszülöttek ( $n = 97$ ) antropometriai adatai és az első vérgázértékek

Gesztációs hét	$38,9 \pm 1,5$	
Születési súly (g)	$3224 \pm 504$	
Fiú/lány arány, n (%)	50/47 (51,5%/48,5%)	
Apgar-érték	1 perc	$2,4 \pm 2,0$
	5 perc	$4,6 \pm 2,2$
	10 perc	$5,6 \pm 2,1$
pH	$7,0 \pm 0,2$	
pCO <sub>2</sub> (Hgmm)	$55,9 \pm 27,3$	
Bázishiány (mmol/l)	$-16,7 \pm 7,2$	
Szérumlaktát (mmol/l)	$13,3 \pm 4,7$	
Vércukor (mmol/l)	$6,0 \pm 3,2$	
Első vérgázvizsgálat ideje (életóra)	1,2 [0,7, 1,8]	

4. táblázat | A HIE-s újszülöttek (n = 97) születésének körülményei

Anya életkora (év)		32,4 ± 6,0
Szülés módja	Hüvelyi szülés, n (%)	28 (28,9%)
	Hüvelyi szülés vákuummal, n (%)	11 (11,3%)
	Császármetszés, n (%)	58 (59,8%)
Meconiumos magzatvíz, n (%) <sup>§</sup>		36 (50,0%)
Elakadás, n (%) <sup>#</sup>		7 (7,5%)
Köldökszinór-eltérések, n (%) <sup>‡</sup>		13 (13,8%)
Elhúzódó kitolás, n (%) <sup>¶</sup>		12 (13,5%)
Resuscitációs igény szülőszobán	Lélegeztetés*, n (%)	59 (60,8%)
	Mellkaskompresszió, n (%)	27 (27,8%)

\*A resuscitatio részeként alkalmazott lélegeztetés előfordulásának aránya.

§ n = 72

# n = 93

‡ n = 94

¶ n = 89

5. táblázat | A HIE-s újszülöttek (n = 97) hypothermiás kezelésének körülményei

Hypothermiás kezelés indításának kezdete		2,5 ± 0,3 életóra
Terápiás célhőmérséklet (33–34 °C) elérése		3,0 ± 1,6 életóra
Hypothermia a szállítás ideje alatt	Aktív <sup>§</sup>	58 (61,1%)
	Passzív <sup>§</sup>	31 (32,6%)
	Nem kezdődött el <sup>§</sup>	6 (6,3%)
Osztályra érkezéskor a hypothermiás célhőmérsékletet (33–34 °C) elérők aránya*		52 (53,6%)

\*Az 52%-os célhőmérséklet-elérés hátterében a rövid szállítási idő állhat, hiszen a HIE-ben szenvedő újszülöttek sok esetben Pest megyei szülészeti centrumból érkeztek hypothermiás kezelés céljából.

§ n = 95

vezettek encephalopathiához. A születés patológiás körülményeinek előfordulási gyakoriságát a 4. táblázatban foglaltuk össze.

A terápiás hűtés kritériumainak fennállása esetén a hypothermiás kezelés az esetek döntő többségében (93,7%) már a neonatalis transzport alatt megkezdődött, átlagosan 2,5 ± 0,3 életórás korban. A szállítás során az újszülöttek 61,1%-át aktívan, szervokontrollos hűtőmatrac segítségével hűtötte a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat, míg az esetek 32,6%-ában passzívan, az inkubátor melegítésének kikapcsolásával kezdték meg a hypothermiás kezelést. 6,3%-ban a hűtés csak az osztályos felvételt követően indult el. A hűtés korai megkezdésének köszönhetően az újszülöttek a 33–34 °C-os terápiás célhőmérsékletet átlagosan a harmadik életórában érték el. Az 5. táblázat a hypothermiás kezelés jellemzőit szemlélteti, a 6. táblázat pedig hypothermiás kezelés során vizsgált laboratóriumi paraméterek alakulását mutatja be a 6., 24. és 72. életórában. A 6. táblázat alapján megállapítható, hogy a hypoxiás-ischaemiás inzultust követően a célszervi károsodást jelző laboratóriumi para-

6. táblázat | A HIE-s újszülöttek (n = 97) laboratóriumi vizsgálati eredményei a hypothermiás kezelés ideje alatt

	6 órás életkorban	24 órás életkorban	72 órás életkorban
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	134,7 ± 3,6	134,6 ± 4,9	138,5 ± 6,5
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	100,8 ± 4,8	101,6 ± 5,8	103,8 ± 7,8
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,2 ± 0,7	4,3 ± 1,0	4,6 ± 0,8
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,3
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mmol/l)	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,5	2,2 ± 0,7
Összfehérje (g/l)	47,3 ± 7,1	42,9 ± 5,5	43,9 ± 4,9
Albumin (g/l)	31,7 ± 4,4	27,8 ± 3,6	27,7 ± 3,1
Összbilirubin (μmol/l)	36,1 ± 13,7	57,6 ± 22,8	76,1 ± 44,4
Direkt bilirubin (μmol/l)	9,7 ± 3,3	9,9 ± 4,6	12,1 ± 7,1
GOT (U/l)	130 [78, 363]	130 [78, 336]	90 [60, 198]
GPT (U/l)	40 [20, 144]	35 [20, 157]	98 [25, 256]
GGT (U/l)	137,4 ± 111,1	112,8 ± 83,6	92,8 ± 62,7
LDH (U/l)	2072 [1597, 4836]	2308 [1342, 6173]	2089 [1418, 5604]
CK (U/l)	1641 [915, 2997]	1157 [574, 2561]	520 [281, 879]
ALP (U/l)	461 [372, 765]	332 [248, 403]	361 [273, 439]
Karbamid (mmol/l)	4,6 ± 1,1	5,5 ± 1,8	6,6 ± 3,6
Kreatinin (μmol/l)	86,3 ± 17,7	91,8 ± 30,5	107,3 ± 70,8
Húgysav (μmol/l)	523,4 ± 132,3	522,0 ± 149,8	470,7 ± 230,3
CRP (mg/l)	0,3 [0,1, 0,7]	3,7 [2,1, 8]	5,2 [2, 16,8]
INR	2,3 ± 1,6	1,6 ± 0,5	1,6 ± 1,1
APTI (s)	66,3 ± 24,9	56,7 ± 19,3	56,0 ± 16,8
Fibrinogén (g/l)	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,8

méterek megemelkedtek, így magasabb GOT-, LDH-, CK-, húgysav- és INR-értékeket láttunk.

A hypothermia során az újszülöttek 95,9%-a invazív légzéstámogatásban részesült, megfelelő szedáció és analgesia mellett. Az invazív lélegeztetés mediánja öt nap volt, leggyakrabban szinkronizált lélegeztetési módot (SIMV) használtunk. Az újszülöttek az extubációt követően még medián egy napig igényeltek noninvazív légzéstámogatást, főként CPAP alkalmazását (7. táblázat). Keringéstámogatásra az esetek 78,9%-ában volt szükség, leggyakrabban dopamint (77,9%) alkalmaztunk. Kiemelendő, hogy a betegek több mint felénél (54,7%) katecholaminra nem reagáló hypotensio miatt hydrocortison adására is sor került (7. táblázat). Vérképzőanyagokat gyakran adtunk, az újszülöttek 34,0%-ának. Leggyakrabban a friss fagyasztott plazma adása volt (32,0%), a megnyúlt alvadási paraméterek kompenzálása érdekében. Vörösvérsejtpótlást 23,7%-ban alkalmaztunk, ezen új-

7. táblázat | A HIE-s újszülöttek (n = 97) klinikai adatai

Lélegeztetés	Invazív	Gyakorisága, n (%)	93 (95,9%)
		Időtartama (nap)	5 [4, 6]
		SIMV, n (%)	88 (90,7%)
		SIPPV, n (%)	14 (14,4%)
		HFO, n (%)	20 (20,6%)
		Noninvazív	Gyakorisága, n (%)
		Időtartama (nap)	1 [1, 3]
		BiPAP, n (%)	6 (6,2%)
		CPAP, n (%)	24 (24,7%)
		HFNC, n (%)	5 (5,2%)
Keringés-támogatás	Gyakorisága, n (%) <sup>§</sup>		75 (78,9%)
		Időtartama* (nap)	7,25 [3,4, 10,0]
		Dopamin, n (%) <sup>§</sup>	74 (77,9%)
		Dobutamin, n (%) <sup>§</sup>	19 (20,0%)
		Noradrenalin, n (%) <sup>§</sup>	6 (6,3%)
Hydrocortison szupplementáció, n (%) <sup>§</sup>			52 (54,7%)
Vérkészítmény adását igénylő haemostasis-zavar	Vörösvértest-koncentrátum, n (%)		23 (23,7%)
		Friss fagyasztott plazma, n (%)	31 (32,0%)
		Thrombocytaszuspenzió, n (%)	10 (10,3%)
Anuria/oliguria előfordulása, n (%)			9/14 (9,3%/14,4%)
MOF előfordulása, n (%) <sup>§</sup>			79 (83,2%)
Intenzív osztályos ápolási idő (nap)			10,8 [9, 18]
Kimenetel	Hazaadás, n (%) <sup>#</sup>		57 (61,3%)
		Más kórházba áthelyezés, n (%) <sup>#</sup>	30 (32,2%)
		Intézetben belüli halál, n (%) <sup>#</sup>	6 (6,5%)

\*Katecholamin és/vagy hydrocortison adása.

§ n = 95

# n = 93

szülöttek döntő többsége abruptio placentae miatt kivért állapotban jött a világra. Akut vesekárosodásra utaló anuria (diuresis <0,5 ml/ttkg/h) vagy oliguria (<1,0 ml/ttkg/h) a hypothermiás kezelés során betegeink 23,7%-ánál alakult ki, 24 órás időintervallumokat vizsgálva. Betegeink között a MOF kórisméjét 83,2%-ban állapítottuk meg.

Az MR-vizsgálatok átlagosan az 5,8 ± 2,9. életnapon történtek, többnyire (78%-ban) a felmelegedést követően. HIE-re jellemző morfológiai vagy metabolikus eltérések 49,1%-ban igazolódtak az MR-vizsgálatok alapján. Gyakran fordultak elő (33,0%-ban) intracranialis vérzések, amelyek klinikai jelentősége kérdéses, illetve 15,1%-ban a HIE-re jellemző MR-eltérés és az intracranialis vérzés együttesen fordult elő.

Az újszülöttek a 72 órás hűtést követően még átlagosan további másfél hétig szorultak intenzív osztályos ellátásra, a medián ápolási időtartam 10,8 nap volt (9, 18). A betegek közel kétharmadát (61,3%) más intézetbe való

áthelyezés nélkül otthonukba tudtuk bocsátani, egyharmaduk (32,2%) további ápolásra szorult. Az intézetben belüli halálozás 6,5%-nak adódott a vizsgált kohorszban.

## Megbeszélés

A HIE-s újszülöttek kezelésére használt terápiás hypothermiát 2003 óta alkalmazzák a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikájának PIC-osztályán [25]. Kezdetben a TOBY vizsgálat [11] egyik részt vevő centrumaként randomizált klinikai vizsgálat keretei között zajlott a hypothermiás kezelés, 2010 óta azonban már a nemzetközi ajánlásokban is szerepel az eljárás a HIE kezelésére [26]. A kezdeti eredmények magasabb halálozást és súlyos hosszú távú neurológiai károsodást mutattak [27]. A terápia rutinszerű elterjedésének, a standardizált hűtési protokoll megjelenésének és a nagyobb klinikai rutinnak köszönhetően ezek a számok mára már lényegesen csökkentek. (Intézetben belüli halálozás betegcsoportunkban 6,5% volt.) A sikeres kezeléshez mindenképpen szükség van a szülészeti intézmény, a neonatalis transzportért felelős mentőszolgálat és az asphyxiacentrumok közötti jó együttműködésre, hogy a hypothermiás kezelés elérhető legyen akár már a neonatalis transzport során is. Állatkísérletes eredmények és újszülötteken végzett klinikai vizsgálatok alapján ugyanis igazolódtott, hogy a terápiás hűtés hatékonysága növelhető a hypothermia mihamarabbi megkezdésével [28–31]. A harmadik életórán belül elkezdett terápia tovább fokozza a neuroprotekción és javítja a hosszú távú kimenetelt a 3–6. életórán megkezdett hűtéshez képest [30]. A három nagy nemzetközi vizsgálat (TOBY, Cool-Cap, NICHD) eredményei alapján a közepsúlyos, súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek hypothermiás kezelését a 4,7–5. életórán kezdték el, ezzel szemben a mi vizsgálatunkban már a 3. életóra elérték a kívánt 33–34 °C-os céltartományt [32]. A terápiás hypothermia alkalmazásának köszönhetően nyolc HIE-s, lehűtött újszülöttről egy esetben biztosan elmondható, hogy a kimenetel javul, ami igen jó terápiás hatékonyságnak tekinthető (number needed to treat, NNT = 8) [12].

Shah és mtsai 2004-ben a terápiás hypothermia elterjedését megelőzően számoltak be a HIE-ben szenvedő újszülöttek (n = 130) szervi károsodásairól. Eredményeik szerint a MOF előfordulása (HIE + legalább két szerv érintettsége) 95% volt, a keringési elégtelenség aránya 62%-nak bizonyult, oliguria–anuria 70%-ban fordult elő. Továbbá légzési elégtelenséget 86%-ban figyeltek meg, a rossz kimenetel aránya 62%-os volt, 32%-os mortalitással [33]. Ezen adatok jelentősen gyakoribb szervkárosodásról és mortalitásról számolnak be az általunk elemzett kohorszhoz képest.

Gluckman és mtsai 2005-ben publikálták a CoolCap vizsgálat eredményeit, amelyben a HIE-ben szenvedő újszülötteket a véletlen elrendezés elve alapján szelektív fejhűtés + enyhe (34–35 °C) teljestest-hypothermia és normothermiás kezelési csoportba soroltak. Eredménye-



ik szerint a hűtött csoportban (n = 116) a MOF előfordulása 84% volt, hypotenziót (MAP < 40 Hgmm) 55%-ban detektáltak, coagulopathia 19%-ban fordult elő. Vizsgálták a vesefunkció károsodását is, anuriát 65%-ban írtak le, és a betegek nagy része (84%) lélegeztetve volt. Eredményeik alapján lényegesen nagyobb (55%) volt a rossz kimenetel aránya a mi vizsgálatunkhoz képest [27]. Kiemelendő, hogy a CoolCap tanulmány által alkalmazott hűtési protokoll 1 °C-kal magasabb testhőmérsékletet tartott, mégis több célszervkárosodásról számolt be. A betegek kiindulási adatai közül az Apgar-értékeket vizsgálva valószínűsíthető, hogy a CoolCap vizsgálatba bevont betegek súlyosabb állapotúak voltak (0–3 közötti pontérték ötperces korban a betegek 77%-ánál, 10 perces korban a betegek 70%-ánál). A CoolCap tanulmányban a halálos kimenetel gyakorisága a 18 hónapos utánvizsgálat idejéig 33%-os volt. (Az általunk vizsgált kohorszban a korai, neonatalis halálozás 6,5%-nak adódott.) A jelentős eltérést magyarázhatja az általunk kezelt betegek kevésbé súlyos állapota, a közel 10 év alatt szerzett klinikai tapasztalat, valamint az, hogy a később önellátásra képtelen súlyos encephalopathiás újszülött betegek palliatív kezelése általános gyakorlat külföldön, Magyarországon viszont nem.

A szervi diszfunkciók előfordulásának tekintetében a teljestest-hűtésben részesülő HIE-s újszülöttek (n = 28) és a szelektív fejhűtésben részesültek (n = 31) közötti összehasonlítást *Sarkar és mtsai* 2009-ben közzétették [34]. Nem találtak szignifikáns különbséget a szervi károsodás mértékében a hűtési kezelés két típusa között. A hypotensio előfordulása 59% volt a teljestest-hűtéses csoportban, 55% a szelektív fejhűtésben részesülők között. Saját beteganyagunkban a hypotenziót a keringéstámogatási igénnyel jellemeztük. Katecholaminok adására betegeinknél gyakran, 78,9%-ban került sor. A nemzetközi adatokhoz viszonyított eltérés oka nehezen tisztázható, az adatok közvetlen összehasonlítását nehezíti az eltérő definíciók használata is (hypotensio vs. keringéstámogatási igény). Feltételezhető, hogy a volumenresuscitációt gyakrabban és ismételten alkalmazták az említett betegcsoportban, míg saját betegeinknél a folyadékbevitel kifejezettebb megszorítására törekedtünk a folyadéktúltöltés elkerülésére, így viszont a katecholaminok használata előtérbe került. A gépi lélegeztetés aránya 100%, illetve 94% volt a teljestest-hűtésben részesült, illetve a szelektív fejhűtésben részesültek között, hasonlóan az általunk kezelt betegcsoportéhoz. Az anuria előfordulása 18%-nak, illetve 39%-nak adódott [34], amely többszöröse a betegeinknél észlelt alacsonyabb aránynak (9,3%). A megfigyelés háttérében az állhat, hogy diuretikumokat, elsősorban furosemidet gyakrabban alkalmaztunk centrumunkban, bár kétségtelen, hogy a kacsdiuretikumok alkalmazása hypoxia indukálta nephropathiában kérdéses.

Érdekes lehet összehasonlítani a HIE-ben szenvedő, hypothermiával kezelt újszülöttek jelenlegi mutatóit a közel 10 évvel ezelőtt megjelent, osztályunkon ápolt új-

szülöttekről közölt cikk eredményeivel. *Róka és mtsai* 2007-ben publikálták a passzív hypothermia biztonságáról szerzett első tapasztalataikat, amelyben hűtőmatrac nélkül, a testhőmérséklet szoros kontrollja mellett tartották fent a 33–34 °C-os célhőmérsékletet 28 újszülöttnél és hasonlították össze 23 normothermiás esettel. Eredményeik szerint a hűtött csoportban a gépi lélegeztetés igénye felvételkor 100% volt, a katecholamin- és volumenterápia igényével definiált keringési instabilitás gyakorisága 82,1%, és vérzékenység, illetve diszszeminált intravascularis coagulopathia, ami friss fagyasztott plazma adását tette szükségessé, 28,6%-ban fordult elő. Oliguriát 25%-ban detektáltak a hűtés ideje alatt, és a korai mortalitási mutatók is hasonlóak voltak a jelenlegiekkel (7,1%, illetve 6,5%) [25].

## Következtetés

Megállapíthatjuk, hogy a nemzetközi, korábban megjelent eredményekhez képest analízisünk jóval kisebb mortalitást igazolt, a keringési elégtelenség valamivel gyakoribb, de a veseelégtelenség ritkább kialakulása mellett. Mindezeknek oka lehet a korábbi vizsgálatokban a HIE diagnosztikai kritériumainak szigorúbb használata, de hozzájárulhatott betegeink körében a hypothermiás kezelés korábbi megkezdése is. Saját fejlesztésű regiszterünk nagyban megkönnyítette és gyorsította a HIE-ben szenvedő újszülöttek adatainak feldolgozását. Alkalmazásának köszönhetően a klinikai eseteinket egyszerűbben és részletesebben tudjuk gyűjteni és elemezni. Jelenlegi munkánkban retrospektív elemzés adatait közzétük, de a rendszer biztosítja a prospektív adatgyűjtést is. Az elmúlt évek kezelési eredményeinek elemzésével a betegellátás auditja válik lehetővé. Ennek során feltárhatók azok a körülmények, ahol az intenzív terápiás beavatkozások optimalizálásával további javulást lehetne elérni. Reményeink szerint eredményeink segítséget nyújthatnak más centrumok részére is az asphyxiás újszülöttek ellátásához.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírásához kapcsolódó kutatómunkát az MTA Prémium Posztdoktori Ösztöndíja támogatta (PPD 460004).

*Szerzői munkamegosztás:* K. K.: A kézirat megszövegezése, a vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések. Sz. E.: A kézirat megszövegezése, a vizsgálat lefolytatása. M. Ü., L. L., É. Zs.: A vizsgálat lefolytatása. K. M., B. Zs.: Az adatbázis kidolgozása és kivitelezése a kutatáshoz. Sz. A.: A kézirat kritikai ellenőrzése. Sz. M.: Hipotézisek kidolgozása, a kézirat kritikai ellenőrzése, a vizsgálat lefolytatása. J. Á.: Hipotézisek kidolgozása, a kézirat megszövegezése, a vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.



**Érdekeltségek:** Bagyura Zsolt és Kolossváry Márton alapító tulajdonosai az ISORT platformot fejlesztő Bioscreen Kft.-nek.

## Irodalom

- [1] *Levene, M. I., Sands, C., Grindulis, H., et al.*: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*, 1986, *1*(8472), 67–69.
- [2] *Kelen, D., Robertson, N. J.*: Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.*, 2010, *86*(6), 369–377.
- [3] *Low, J. A., Victory, R., Derrick, E. J.*: Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet. Gynecol.*, 1999, *93*(2), 285–291.
- [4] *Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., et al.*: Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 2014, *371*(2), 140–149.
- [5] *Gomella, T. L., Douglas Cunningham, M., Eyal, F. G. et al.*: Perinatal asphyxia. In: *Neonatology. Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 7th ed. McGraw-Hill, New York, 2013, 805–814.
- [6] *Szabó, M.*: Hypothermia treatment in neonatal care. In: Ujhelyi, E. (ed.): *Pediatric intensive care: theory and practice. [Hypothermia alkalmazása a neonatális ellátásban]*. In: Ujhelyi, E. (szerk.): *A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2014, 714–717. [Hungarian]
- [7] *Szabó, M.*: Hypoxic-ischaemic encephalopathy in neonates. In: Papp, Z. (ed.): *Handbook of perinatology. [Hypoxiás-ischemiás encephalopathia újszülöttkorban]*. In: Papp, Z. (szerk.): *A perinatológia kézikönyve.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016, 188–196. [Hungarian]
- [8] *Szabó, M.*: Perinatal asphyxia. In: Tulassay, T. (ed.): *Clinical pediatric. [Újszülöttkori asphyxia]*. In: Tulassay, T. (szerk.): *Klinikai gyermekgyógyászat.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016, 114–115. [Hungarian]
- [9] *Sarnat, H. B., Sarnat, M. S.*: Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neurol.*, 1976, *33*(10), 696–705.
- [10] *O'Brien, F. E., Iwata, O., Thornton, J. S., et al.*: Delayed whole-body cooling to 33 or 35 degrees C and the development of impaired energy generation consequential to transient cerebral hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatrics*, 2006, *117*(5), 1549–1559.
- [11] *Azzopardi, D., Brocklehurst, P., Edwards, D., et al.*: The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.*, 2008, *8*, 17.
- [12] *Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., et al.*: Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*, 2010, *340*, c363.
- [13] *Moore, E. M., Nichol, A. D., Bernard, S. A., et al.*: Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury*, 2011, *42*(9), 843–854.
- [14] *Rivera-Lara, L., Zhang, J., Muehlschlegel, S.*: Therapeutic hypothermia for acute neurological injuries. *Neurotherapeutics*, 2012, *9*(1), 73–86.
- [15] *Polderman, K. H., Herold, I.*: Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.*, 2009, *37*(3), 1101–1120.
- [16] *Polderman, K. H., Callaghan, J.*: Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit. Care*, 2006, *10*(6), 234.
- [17] *Hong, S. K.*: Renal function during hypothermia and hibernation. *Am. J. Physiol.*, 1957, *188*(1), 137–150.
- [18] *Olson, D. P., Ritter, R. C., Pappasian, C. J., et al.*: Sympathoadrenal and adrenal hormonal responses of newborn calves to hypothermia. *Can. J. Comp. Med.*, 1981, *45*(3), 321–326.
- [19] *Ibrahim, C. P.*: Hypotension in preterm infants. *Indian Pediatr.*, 2008, *45*(4), 285–294.
- [20] *Azzopardi, D., Edwards, A. D.*: Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2010, *15*(5), 261–269.
- [21] *Rutherford, M., Biarge, M. M., Allsop, J., et al.*: MRI of perinatal brain injury. *Pediatr. Radiol.*, 2010, *40*(6), 819–833.
- [22] *Hellström-Westas, L., Rosén, I.*: Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2006, *11*(6), 503–511.
- [23] *Róka, A., Vásárhelyi, B., Bodrogi, E., et al.*: Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr.*, 2007, *96*(8), 1118–1121.
- [24] *Bayley, N.*: BSID-II: Bayley Scales of infant development. Second edition. Hartcourt Brace & Company, San Antonio, 1993.
- [25] *Róka, A., Bodrogi, E., Szabó, M., et al.*: Whole body hypothermia for the treatment of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants – a safety study in Hungary. [A hypoxiás-ischemiás encephalopathia kezelése mérsékelt, teljestest-hypothermia alkalmazásával érett újszülöttekben – biztonságossági vizsgálat Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 2007, *148*(21), 993–998. [Hungarian]
- [26] *Kattwinkel, J., Perlman, J. M., Aziz, K., et al.*: Part 15: Neonatal resuscitation. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010, *122*(18 Suppl. 3), S909–S919.
- [27] *Gluckman, P. D., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., et al.*: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2005, *365*(9460), 663–670.
- [28] *Sabir, H., Scull-Brown, E., Liu, X., et al.*: Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke*, 2012, *43*(12), 3364–3370.
- [29] *Gunn, A. J., Gunn, T. R., de Haan, H. H., et al.*: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J. Clin. Invest.*, 1997, *99*(2), 248–256.
- [30] *Thoresen, M., Tooley, J., Liu, X., et al.*: Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 2013, *104*(3), 228–233.
- [31] *Iwata, O., Iwata, S., Thornton, J. S., et al.*: “Therapeutic time window” duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.*, 2007, *1154*, 173–180.
- [32] *Thoresen, M.*: Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J. Pediatr.*, 2011, *158*(2 Suppl.), e45–e49.
- [33] *Shah, P., Riphagen, S., Beyene, J., et al.*: Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2004, *89*(2), F152–F155.
- [34] *Sarkar, S., Barks, J. D., Bhagat, I., et al.*: Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J. Perinatol.*, 2009, *29*(8), 558–563.

(Jermendy Ágnes dr.,  
Budapest, Bókay János u. 53–54., 1083  
e-mail: jermendy.agnes@med.semmelweis-univ.hu)