Therapie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Autor(en): **Truttmann, Anita C. / Hagmann, Cornelia**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Obstetrica : das Hebammenfachmagazin = Obstetrica : la revue spécialisée des sages-femmes**

Band (Jahr): **120 (2022)**

Heft 3

PDF erstellt am: **02.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-1002344

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Therapie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie ist ein neurologisches Syndrom, das bei Neugeborenen auftritt, die perinatal in unterschiedlichem Ausmass einem akuten Sauerstoffmangel und/oder einem akuten ischämischem Ereignis ausgesetzt worden sind, und somit im Rahmen einer perinatalen Asphyxie zur Welt kommen.

TEXT:
ANITA C. TRUTTMANN UND CORNELIA HAGMANN

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) ist ein weltweites gesundheitspolitisches Problem mit einer geschätzten Inzidenz von 1,5–2,0 pro 1000 Lebendgeburten (Kurinczuk et al., 2010; Garcia-Alix et al., 2009) und geht mit einer erhöhten Mortalität sowie neurologischer Morbidität einher. In der Schweiz sind etwa 80–160 lebend geborene Kinder pro Jahr betroffen. HIE geht einher mit Bewusstseinsbeeinträchtigung oder -verlust, einer Abnahme der Spontanbewegungen, des Tonus und der Reflexe sowie in schwereren Fällen mit dem Auftreten von Krämpfen.

Einteilung in drei Stadien

Standardisierte neurologische Untersuchungen werden gebraucht, um den Schweregrad der HIE festzustellen (Sarnat et al., 1976; Thompson et al., 1997). Die Enzephalopathie kann gemäss der neurologischen Untersuchung nach Sarnat et al. (1976) in drei Stadien eingeteilt werden: milde, moderate und schwere HIE. Stadium I kennzeichnet sich durch eine neurologische Erregbarkeit, reichliche Schleimproduktion, Mydriase[1], ungenügendes Trinkverhalten, dauert oft nur 24 Stunden und ist nicht mit Krämpfen verbunden. Stadium III zeigt die schwersten Symptome: das Neugeborene ist komatös, leidet an einer Dysregulation des Atemzentrums, an einem Verlust der archaischen und peripheren Reflexe, die elektrische Hirnaktivität ist flach. Für das Stadium II sind die Krämpfe sehr typisch (Sarnat et al., 1976). Ein Übergang zwischen Stadium I und II ist auch in den ersten 24h möglich, daher spricht man auch von der dynamischen Enzephalopathie.

Erkennen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Das Erkennen von Neugeborenen mit einer HIE, welche häufig ausserhalb von tertiären neonatologischen Zentren geboren werden, ist von zentraler Bedeutung. Die Diagnose HIE bedarf bei der Durchführung einer standardisierten neurologischen Untersuchung einer grossen klinischen Erfahrung. Zusätzlich ist eine schnelle Kommunikation und Information zwischen den Geburtskliniken und den neonatologischen Zentren eine zwingende Voraussetzung, um die betroffenen Neugeborenen zeitgerecht zu therapieren. Dies setzt klar definierte Prozesse zwischen den Geburtskliniken und den neonatologischen Zentren voraus. In einer grossen, Population basierten Studie in Canada, wurde bei bis zu 18 % der in Frage kommenden Neugeborenen die therapeutische Hypothermie aufgrund von Verzögerungen und/oder Fehldiagnosen nicht rechtzeitig initiiert (Xu et al., 2020). Hebammen, Geburtshelfer*innen, Neonatologinnen und Neonatologen, Kinderärztinnen/-ärzte und alle, die Neugeborene versorgen, sollten mit HIE und den Indikationen zur therapeutischen Hypothermie vertraut sein. Sie sollten über ein grundlegendes Verständnis der Kriterien verfügen, die zur Identifizierung von Neugeborenen führen, die für eine therapeutische Hypothermie in Frage kommen. Der erste Schritt besteht also darin, das Fachwissen der interprofessionell-involvierten Gruppen zu vertiefen und zu harmonisieren.

Vorgehen bei Verdacht auf HIE

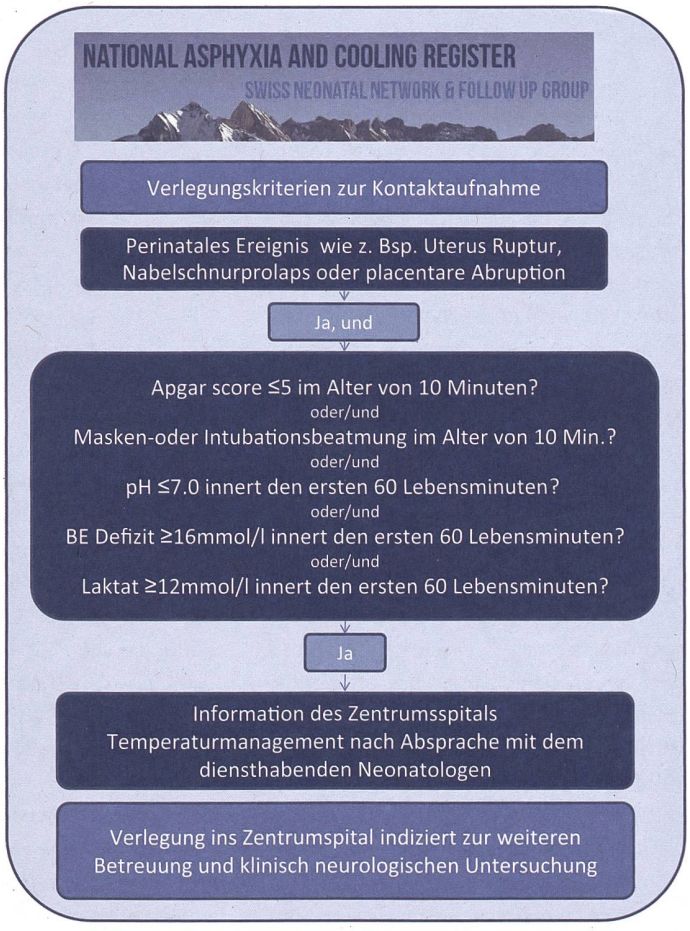
Eine frühe Kontaktaufnahme mit dem entsprechenden tertiären, neonatologischen Zentrum ist wichtig, sodass entschieden werden kann, ob eine therapeutische Hypothermie indiziert ist. Als Hilfestellung wurden innerhalb des «Nationalen Asphyxie und Kühlungsregister» Kriterien verfasst, wann eine Kontaktaufnahme mit einem tertiären neonatologischen Zentrum stattfinden soll (Abbildung 1)[2].

[1] Mydriase: Weitstellung der Pupille

[2] Diese Abbildung kann in den Gebärabteilungen aufgehängt werden.

Abbildung 1: Flussplan Verlegungskriterien

Nationales Asphyxie und Kühlungsregister

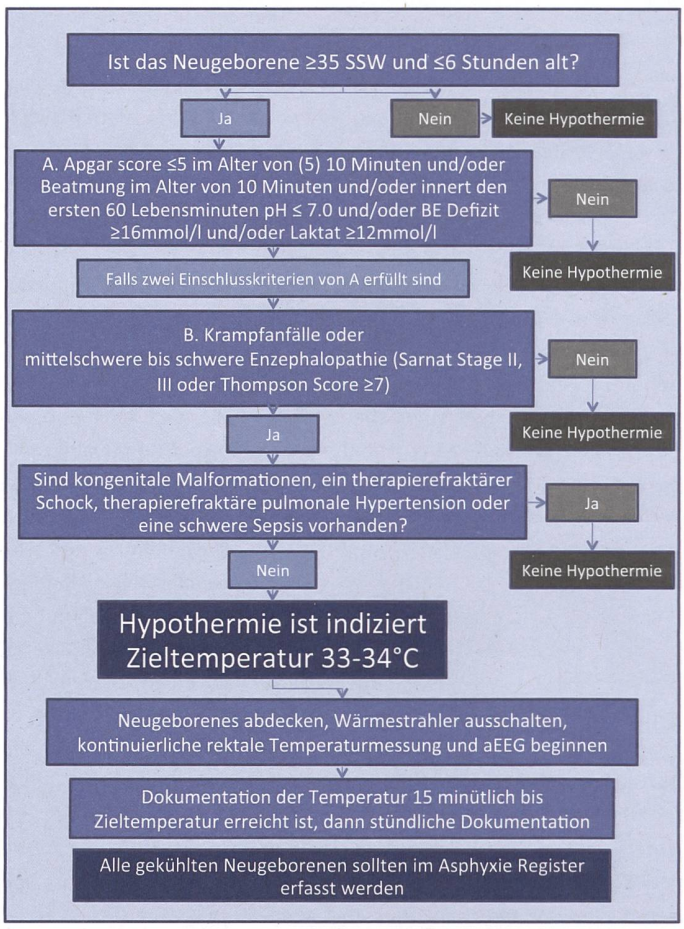


Nötige Abklärungen

Um die Erkennung von HIE und die potenzielle Eignung für eine therapeutische Hypothermie zu erleichtern, sollte eine Nabelschnurblutgasprobe und/oder ein neonatales Blutgas innerhalb von einer Stunde nach der Geburt abgenommen werden. Dies gilt bei allen Termingeborenen und Spätfrühgeborenen (>35 SSW) mit einer Vorgeschichte von einem akuten perinatalen Ereignis oder bei Neugeborenen, die bei der Geburt eine umfangreiche Reanimation benötigen (z.B. verlängerte Beutelmaskenbeatmung, Intubation oder Herzdruckmassage). Ebenfalls kontrolliert werden sollen diejenigen Kinder, die einen 10-min-Apgar-Score von fünf oder weniger haben (Wintermark et al., 2012). Eine neurologische Untersuchung sollte nach Reanimation bei der Geburt innerhalb der ersten Stunde durchgeführt werden, um eine Erholung oder eine Indikationsstellung zur Hypothermie festzustellen (Wintermark et al., 2012) (Abbildung 2). Die neurologische Untersuchung kann sich im Laufe der Zeit verändern. So ist es häufig erforderlich, dass die Neugeborenen mehrmals innerhalb der ersten Lebensstunden neurologisch untersucht werden müssen (Shankaran et al., 2012; Scheidegger et al., 2019).

Abbildung 2: Flussplan Einschlusskriterien

Nationales Asphyxie und Kühlungsregister



Therapeutische Hypothermie

Bis 2005 war die Versorgung von Neugeborenen mit HIE rein supportiv. Mit dem Aufkommen der therapeutischen Hypothermie hat sich die Versorgung dieser oft kritisch kranken Neugeborenen erheblich weiterentwickelt, wobei der Schwerpunkt auf der Neuroprotektion und der Verbesserung der langfristigen neurologischen Entwicklung liegt. Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die therapeutische Hypothermie, wenn sie innerhalb der ersten sechs Stunden (je früher desto besser) nach der Geburt bei Neugeborenen mit mittelschwerer bis schwerer HIE angewendet wird, das Überleben und die motorische wie auch die kognitive Entwicklung im Alter von zwei Jahren signifikant verbessert werden (Jacobs et al., 2013). Diese Verbesserungen reichen bis ins Schulalter (Pappas et al., 2015). Deshalb gilt die therapeutische Hypothermie seit etwa 2009 als Standardbehandlung für alle Neugeborene mit moderater und schwerer HIE. In der Schweiz gibt es seit 2011 ein «Nationales Asphyxie und Kühlungsregister». Dieses hat Guidelines verfasst, welche die Kühlungskriterien, das klinische Management während und nach der Kühlung sowie die Langzeitbetreuung beschreiben (Brotschi et al., 2015).

Zusammenfassung wichtigste Punkte

Die wichtigsten Punkte der therapeutischen Hypothermie sind hier zusammengefasst:

- Behandlungsbeginn: <6 Stunden nach Geburt (je früher desto besser)
- Dauer der Behandlung: 72 Stunden mit anschliessender langsamen Aufwärmungsphase (0.2–0.5°/Stunde)
- Zieltemperatur: 33–34 °C rektal, eine kontinuierliche Temperaturmessung ist erforderlich (rektal oder oesophageal)
- Zielgruppe: >35 SSW mit moderater und schwerer HIE (Sarnat II und III, Thompson Score >7)
- Vermeiden von Temperaturschwankungen während der Hypothermie und Vermeiden von Hyperthermie während der Aufwärmungsphase

Passive Kühlung

Wenn gemäss Abbildung 2 die zwei ersten Kriterien erfüllt sind, sollte eine passive Kühlung erfolgen, indem ein aktives Wärmen des Neugeborenen gestoppt wird (abstellen der Wärmelampe, unter regelmässiger Temperaturkontrolle). Die Indikation zur therapeutischen Hypothermie muss durch eine Neonatologin/Neonatologen gestellt werden. Wenn alle Kühlungskriterien gemäss Abbildung 2 erfüllt sind, sollte die therapeutische Hypothermie so schnell wie möglich eingeleitet werden. Dies kann initial vor Transport oder während dem Transport durch eine passive Kühlung erfolgen, indem ein aktives Wärmen der Neugeborenen gestoppt wird (abstellen der Wärmelampe unter regelmässiger Temperaturkontrolle). Wichtig ist, falls mit passivem Kühlen gestartet wird, dass eine regelmässige/kontinuierliche Messung der rektalen Temperatur stattfindet. Vor allem sollte auch eine Hyperthermie vermieden werden. Die Neugeborenen sollten in einem tertiären neo-

natologischen Zentrum weiter betreut werden. In der Schweiz sind die auf Abbildung 3 aufgeführten neonatologischen Abteilungen für die Durchführung der therapeutischen Hypothermie eingerichtet.

Aktive Kühlung

Servogesteuerte Kühlungsgeräte werden bei der therapeutischen Hypothermie für ein engmaschiges und genaues Temperaturmanagement bevorzugt (Akula et al., 2015). Passive Kühlung kann unter Anwendung strenger Protokolle sicher durchgeführt werden, bis das Neugeborene ein Zentrum erreicht und an ein servogesteuertes Kühlungsgerät platziert werden kann (O'Reilly et al., 2013) (Abbildung 4). Neugeborene ertragen die Kühlung relativ gut. Sie müssen lediglich leicht sediert werden (Morphin-Dauerinfusion), und können häufig und je nach Zustand in Spontanatmung sein, oder jedenfalls nach 24h rasch extubiert werden. Die Hirnaktivität wird während der Kühlungs- und Aufwärmphase kontinuierlich mittels amplituden-integriertem Elektroenzephalogramm (aEEG) monitorisiert, sodass mögliche Krampfanfällen früh erkannt und therapiert werden können (Chandrasekaran et al., 2017). Das aEEG wird aber auch für das Monitorisieren der Hintergrundaktivität des Gehirnes abgeleitet und ein persistierendes abnormales aEEG im Alter von 48 Stunden ist assoziiert mit einem abnormalen Outcome (definiert als Tod oder moderate/schwere Entwicklungsbeeinträchtigung) (Chandrasekaran et al., 2017).

Anita Truttmann

Abbildung 4: Termingeborenes Kind unter Kühlung und aEEG Monitoring

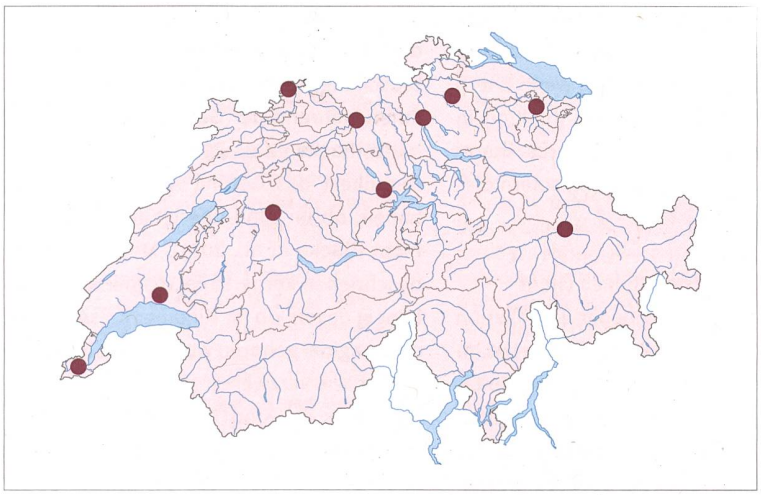
Neurologische Überwachung

Zusätzlich wird das Neugeborene täglich neurologisch untersucht (Scheidegger et al., 2019; Shankaran et al., 2012). Es werden regelmässige Schädelultraschalle sowie nach Aufwärmung eine Magnetresonanztomographie (MRT) veranlasst, um zu schauen, ob Hirnläsionen vorhanden sind und falls ja, in welchem Ausmass (Wisnowski et al., 2021). Das MRT und insbesondere die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) sind die besten Prädiktoren für die weitere motorische und kognitive Entwicklung (Lally et al., 2019). Mit all diesen Untersuchungen können die Eltern vor Austritt über die mögliche Prognose informiert werden. Alle gekühlten Neugeborenen werden mit dem Einverständnis der Eltern in das «Nationale Asphyxie und Kühlungsregister» eingeschlossen und werden zu einer standardisierten entwicklungspädiatrischen Untersuchung im Alter von zwei und fünf Jahren eingeladen. Je nach Befund im MRI und neurologischem Status bei Austritt wird eine ambulante Physiotherapie initiiert.

Ernährung

Eine enterale Ernährung kann ebenfalls nach 24h als «minimal enteral feeding» begonnen werden. Muttermilch ist dabei das beste Ernährungssubstrat.

Abbildung 3: Spitalstandorte mit neonatologischer Abteilung, welche eine therapeutische Hypothermie anbieten



AdobeStock

Begleitende Erkrankungen

Eine perinatale Asphyxie kann neben der HIE mit einer Multiorgan-Dysfunktion einhergehen. Meistens sind diese Neugeborenen kritisch krank. Es kann eine mechanische Beatmung notwendig sein. Sie brauchen Medikamente zur Kreislaufunterstützung und bedürfen einer engen Überwachung der Leber- und Nierenfunktionen sowie auch der Gerinnung. Die meisten Organdysfunktionen erholen sich innerhalb der ersten zwei Lebenswochen.

Subkutane Fettnekrose

Die subkutane Fettnekrose des Neugeborenen (SFNN) ist eine seltene, sich selbst zurückbildende Pannikulitis[3] bei Neugebo-

renen mit perinataler Asphyxie und/oder therapeutischer Hypothermie (Rodd et al., 2021). Sie ist gekennzeichnet durch feste, schmerzhafte, rote subkutane Knötchen und Plaques vorwiegend am Rumpf, an den Armen und Schultern, seltener an den Beinen oder am Kopf, und oft mit straffer darüber liegender Haut (Abbildung 5). Das Auftreten von Hautläsionen ist typischerweise bei 56 % der Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche und bei 92 % der Neugeborenen innerhalb der ersten 28 Lebenstage zu beobachten (Stefanko eta l., 2019). Etwa 50 % der Neugeborenen mit SFNN entwickeln im ersten Monat eine Hyperkalzämie. Einige jedoch entwickeln diese erst später, weshalb ein routinemässiges Screening auf Hyperkalzämie für Neugeborene mit SFNN oder Risikopatient*innen empfohlen (Rodd et al., 2021) ist. Es ist wichtig, dass alle nachbetreuenden Personen (Hebamme, Kinderärztinnen und -ärzte) dieses Krankheitsbild erkennen und entsprechende weitere Untersuchungen einleiten können.

Anita Truttmann

Abbildung 5: Subkutane Fettnekrose des Neugeborenen

Erkrankungen der Plazenta

Die Beurteilung der Plazenta bietet die Möglichkeit, Assoziationen oder direkte Ursachen einer neonatalen Enzephalopathie zu finden. So wurden z Bsp. vier klare Pathologien beschrieben, welche mit HIE assoziiert sind: eine mütterliche vaskuläre Malperfusion, fetale vaskuläre Malperfusion, akute Chorioamnionitis und chronische Villitis/Villitis unbekannter Ätiologie (Redline et al., 2021). Zusätzlich können Sentinel-Ereignisse, wie zum Beispiel eine akute Plazentalösung, mittels pathologischer Untersuchung gefunden/bestätigt werden und helfen, die Gründe einer HIE zu verstehen. Bei Auftreten einer HIE sollte die Plazenta histopathologisch untersucht werden.

Bedeutung für die Eltern

Der Aufenthalt ihres Neugeborenen auf der Neugeborenen-Intensivstation ist für Eltern eine belastende Erfahrung. Eltern von auf der Neugeborenen-Intensivstation hospitalisierten Neugeborenen leiden im Vergleich zu Eltern von gesunden Termingeborenen unter einem hohen Mass an Stress, depressiven und ängstlichen Symptomen, Schlafstörungen und Müdigkeit (Horsch et al., 2017; Busse et al., 2013; Sandoz et al., 2019). Gründe dafür sind unter anderem die Sorge um das Überleben ihres Kindes, Sorgen um die langfristige Prognose ihres Kindes, die körperliche Trennung von ihrem Kind, die veränderte Elternrolle und die technische Umgebung.

Fehlender Hautkontakt

Was diese Neugeborenen von anderen unterscheidet ist, dass während der Kühlungsphase keine «Kangaroo-Care» resp. kein «Skin-to-Skin-Contact» stattfinden kann. Das Neugeborene fühlt sich kühl an, kann nicht gestillt werden, und dadurch ist das Bonding und die Interaktion zwischen Eltern und ihrem Kind schwierig (Horsch et al., 2017). Nach der therapeutischen Hypothermie dürfen die Eltern ihr Kind «känguruhen» und somit die «Skin-to-Skin-Care» beginnen. Diese Erfahrung wird von den Eltern als wichtiger Moment beschrieben (Busse et al., 2013). Daher könnte es für die Eltern-Kind-Bindung von Vorteil sein, wenn Eltern die Möglichkeit geboten wird, ihr Kind in ihren Armen zu halten, bevor die therapeutische Hypothermie beginnt, sofern dies klinisch vertretbar ist.

Berichte von betroffenen Eltern

In einer kürzlich erschienenen Publikation berichteten Eltern in semistrukturierten Interviews ihre Erfahrungen über die Hospitalisation ihres Kindes, welches wegen einer HIE gekühlt worden ist (Backe et al., 2021). Alle Eltern beschrieben die Geburt ihres Kindes als ein traumatisches Erlebnis, das unerwartet zu einer physischen und psychischen Trennung von ihrem Kind führte (Backe et al., 2021). Ausserdem berichteten die Eltern durchwegs von Gefühlen der Enttäuschung. Sie hatten das Gefühl, dass man ihnen während der Geburt nicht zugehört hatte (Backe et al., 2021). Sie beschrieben detailliert das Gefühl, nicht gewusst zu haben, ob ihr Kind überleben würde oder nicht (Backe et al., 2021). Mehrere Mütter beschrieben körperliche Schmerzen, unabhängig davon, ob ihr Kind per Kaiserschnitt oder vaginal geboren wurde. Die Eltern äusserten, wie verzweifelt sie waren, als sie sahen, dass ihr Kind therapeutische Hypothermie erhält und so bewegungslos, nicht ansprechbar und blass sei (Backe et al.,

Die Eltern äusserten, wie verzweifelt sie waren, als sie sahen, dass ihr Kind therapeutische Hypothermie erhält und so bewegungslos, nicht ansprechbar und blass sei.

[3] Pannikulitis: Entzündung des subkutanen Fettgewebes

2021). Sie fanden auch die Ungewissheit über die Zukunft ihres Kindes, sowohl was das Überleben und wie auch das langfristige Ergebnis als sehr stressreich und belastend.

Unterstützungsmöglichkeiten

Deshalb bemühen sich die involvierten Fachpersonen während der Hospitalisation des Neugeborenen, die Anwesenheit der Eltern so viel wie möglich zu arrangieren und zu fördern. Die Eltern werden in die Pflege integriert und interprofessionell (Pflege, Ärzteschaft, Sozialberater*in, Stillberater*in, Psycholog*in, Physiotherapeut*in, Logopäd*in, Musiktherapeut*in) betreut. Die Eltern werden vor Austritt ausführlich anhand vorhandener Untersuchungen über die mögliche Prognose aufgeklärt.

Fazit der Behandlung mit therapeutischer Hypothermie

Die Versorgung der Neugeborenen mit HIE ist komplex. Sie erfordert während und auch nach der Hospitalisation ein multidisziplinäres und interprofessionelles Fachwissen, um die bestmögliche Betreuung und das optimale Outcome für diese Neugeborenen/Kinder und deren Familien zu erzielen. Verglichen mit der Betreuungsmöglichkeit vor knapp 10 Jahren, hat sich die Prognose dieser Kinder dank der therapeutischen Hypothermie immens verbessert. Sie sollte deshalb im Zweifelfalls immer in Erwägung gezogen werden. ⊙

AUTORINNEN

Professor Dr. med. Anita C. Truttmann
ist Chefärztin auf der Abteilung Neonatologie am Universitätsspital in Lausanne. Ihre klinischen Hauptinteressen sind die neonatale Neurologie, insbesondere Asphyxie, Bildgebung und Entwicklung sowie der potenzielle Impakt der Ernährung auf die Gehirnentwicklung der Frühgeborenen und die ethischen Aspekte der Neonatologie.

Professor Dr. med. Cornelia Hagmann
ist Abteilungsleiterin Neonatologie am Universitäts-Kinderspital Zürich. Sie ist Co-Lead des Schweizerischen Nationalen Asphyxie und Kühlungsregister, Expertin in neonataler Neurologie und forschungsmässig interessiert an der Neuroprotektion von Neugeborenen mit hohem Risiko an einer Entwicklungsbeeinträchtigung.

Literatur

Akula, V.P., Joe, P., Thusu, K., Davis, A.S., Tamaresis, J.S., Kim, S. & et al. (2015) A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr;* 166(4):856–61 e1–2.

Backe, P., Hjelte, B., Hellstrom Westas, L., Agren, J. & Thernstrom Blomqvist, Y. (2021) When all I wanted was to hold my baby-The experiences of parents of infants who received therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr;* 110(2):480–6.

Brotschi, B., Grass, B., Ramos, G., Beck, I., Held, U., Hagmann, C. & et al. (2015) The impact of a register on the management of neonatal cooling in Switzerland. *Early Hum Dev;* 91(4):277–84.

Busse, M., Stromgren, K., Thorngate, L., & Thomas, K.A. (2013) Parents' responses to stress in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurse;* 33(4):52–9; quiz 60.

Chandrasekaran, M., Chaban, B., Montaldo, P. & Thayyil, S. (2017) Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol;* 37(6):684–9.

Kurinczuk, J.J., White-Koning, M. & Badawi, N. (2010) Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev;* 86(6):329–38.

Garcia-Alix, A., Martinez-Biarge, M., Diez, J., Gaya, F. & Quero,(2009) J. [Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Incidence and prevalence in the first decade of the 21st century]. *An Pediatr* (Barc); 71(4):319–26.

Horsch, A., Jacobs, I., Gilbert, L., Favrod, C., Schneider, J., Morisod Harari, M. & et al. (2017) Impact of perinatal asphyxia on parental mental health and bonding with the infant: a questionnaire survey of Swiss parents. *BMJ Paediatr Open;* 1(1):e000059.

Jacobs, S.E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W.O., Inder, T.E. & Davis, P.G. (2013) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev;* 1:CD003311.

Lally, P.J., Montaldo, P., Oliveira, V., Soe, A., Swamy, R., Bassett, P. & et al. (2019) Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol;*18(1):35–45.

O'Reilly, D., Labrecque, M., O'Melia, M., Bacic, J., Hansen, A., & Soul, J.S. (2013) Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J Perinatol;* 33(6):435–40.

Pappas, A., Shankaran, S., McDonald, S.A., Vohr, B.R., Hintz, S.R., Ehrenkranz, R.A. & et al. (2015) Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics;* 135(3):e624-34.

Sarnat, H.B. & Sarnat, M.S. (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol;* 33(10):696–705.

Redline, R.W., Ravishankar, S., Bagby, C.M., Saab, S.T. & Zarei, S. (2021) Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Mod Pathol;* 34(6):1074–92.

Rodd, C., Schwieger-Briel, A. & Hagmann, C., (2021) Newborn Brain Society Guidelines, Publications C. Subcutaneous fat necrosis associated with hypercalcemia in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 101269.

Sandoz, V., Deforges, C., Stuijfzand, S., Epiney, M., Vial, Y., Sekarski, N. & et al. (2019) Improving mental health and physiological stress responses in mothers following traumatic childbirth and in their infants: study protocol for the Swiss TrAumatic biRth Trial (START). *BMJ Open;* 9(12):e032469.

Scheidegger, S., Held, U., Grass, B., Latal, B., Hagmann, C., Brotschi, B. & et al. (2019) Association of perinatal risk factors with neurological outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med;* 1-8, DOI: 10.1080/14767058.2019.1623196.

Shankaran, S., Laptook, A.R, Tyson, J.E., Ehrenkranz, R.A., Bann, C.M., Das, A. & et al. (2012) Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr;* 160(4):567–72 e3.

Shankaran, S., Laptook, A.R., Tyson, J.E., Ehrenkranz, R.A., Bann, C.M., Das, A. & et al. (2012) Evolution of Encephalopathy during Whole Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 160(4):567–72 e3.4.

Stefanko, N.S. & Drolet, B.A. (2019) Subcutaneous fat necrosis of the newborn and associated hypercalcemia: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol;* 36(1):24–30.

Thompson, C.M., Puterman, A.S., Linley, L.L., Hann, F.M., van der Elst, C.W., Molteno, C.D. & et al. (1997) The value of a scoring syst em for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr;* 86(7):757–61.

Wintermark, P., Mohammad, K. & Bonifacio, S.L. (2021) Newborn Brain Society Guideline Publications Committee: Proposing a care practice bundle for neonatal encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med;* 26(5):101303.5. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101303

Wisnowski, J.L., Wintermark, P., Bonifacio, S.L., Smyser, C.D., Barkovich, A.J., Edwards, A.D. & et al. (2021) Neuroimaging in the term with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med;* 26(5):101304.

Xu, E.H., Claveau, M., Yoon, E.W., Barrington, K.J., Mohammad, K., Shah, P.S. & et al. (2020) Neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia: Observations in a large Canadian population and determinants of death and/or brain injury. *J Neonatal Perinatal Med;* 13(4):449–58.