

Milde therapeutische Hypothermie beim Erwachsenen

Für welche Patienten ist sie sinnvoll?

Joseph J. Osterwalder, Dieter von Ow

Die milde therapeutische Hypothermie (MTH) wird als gezielte Erniedrigung und Einstellung der Kernkörpertemperatur auf 32 bis 35 °C definiert. Es zeigt sich mehr und mehr, dass die frühzeitige Unterkühlung ischämische Organschäden verhindern oder zumindest abschwächen kann. Sie ist wissenschaftlich gut belegt und sinnvoll bei bewusstlosen Patienten mit wiederhergestelltem spontanem Kreislauf (wsK) nach Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) ausserhalb des Spitals wegen Kammerflimmern. Die AHA (American Heart Association) hat trotz massiger Datenlage die Indikation auf alle Formen des Herz-Kreislauf-Stillstands kardialer Genese, unabhängig vom initialen Rhythmus und Ort des Geschehens, erweitert. Für das Schädelhirntrauma mit intrakraniellm Druck (ICP) ≥ 20 mmHg ist die Evidenz ebenfalls bescheiden und gilt nur für Zentren mit grosser Erfahrung im Umgang mit der MTH, striktem Behandlungsprotokoll und einer Therapiedauer von über 48 Stunden. Für weitere Indikationen, wie zum Beispiel für das thorakoabdominale Aortenaneurysma während der perioperativen Phase, fehlen grössere kontrollierte Studien. Ungelöst sind auch mehrere praktische Aspekte, wie zum Beispiel der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Zeitspanne, innerhalb welcher ein Behandlungsbeginn noch etwas bringt, sowie die Therapiedauer und -art.

«Wissenschaft ist soziale Praxis.»
R. Rorty

Die Beantwortung der Frage, für welche Patienten die milde therapeutische Hypothermie (MTH) sinnvoll ist, hängt nicht nur von wissenschaftlichen Kriterien ab. Die Interpretation der Studienresultate umfasst auch eine eigene und subjektive Wertung, welche der Leser bei unserer Antwort berücksichtigen muss. Sie beginnt mit einer Definition der MTH. Es



PD Dr. med.
J.J. Osterwalder



Dr. med. D. von Ow

folgt eine kurze Beschreibung von Physiologie, Pathophysiologie und neuroprotektiven Effekten. Dabei stützen wir uns im Wesentlichen auf drei kürzlich erschienene Übersichtsarbeiten (1–3). Im Hauptteil werden die eigentliche Antwort und die damit im Zusammenhang stehenden wichtigen, praktischen Aspekte erörtert.

Definition

Unter milder therapeutischer Hypothermie (MTH) verstehen wir die gezielte Erniedrigung und Einstellung der Kernkörpertemperatur (KKT) auf 32 bis 35 °C mit dem Ziel, lebenswichtige Organe vor irreversiblen Schäden zu bewahren (1–2).

Physiologie und Pathophysiologie der Hypothermie

Der Körper reagiert auf Kälte mit einer Gegenregulation, das heisst mit Zittern (shivering) und Aktivierung des Sympathikus. Ziel ist die Aufrechterhaltung der normalen KKT. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion des Metabolismus und zu Störungen auf zellulärer Ebene, das heisst zur Abnahme von enzymatischen Vorgängen, Ionenkanal-Aktivitäten und transmembranösen Stofftransporten sowie zur Freisetzung von Transmittern. Daraus leiten sich sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen der MTH ab (1–2). Unerwünschte Wirkungen sind Hypovolämie, Elektrolytverluste, Koagulopathie, Insulinresistenz, Infektionen, Wundheilungsstörungen und Myokardischämie. Die erwünschten Effekte werden nachfolgend am Beispiel der Neuroprotektion zusammengefasst.

Neuroprotektive Effekte

Bereits in den ersten Minuten nach ischämischen Ereignissen laufen eine Vielzahl von temperaturabhängigen Prozessen auf zellulärer

Tabelle 1: Übersicht möglicher neuroprotektiver Effekte und der zugrunde liegenden Mechanismen der MHT (1, 3)

Effekte	Mechanismen	Beginn und Dauer
Apoptose ↓	Dysfunktion der Mitochondrien ↓ Caspase-Aktivierung ↓	Stunden bis Tage
Ionenhämostase ↑	Freisetzung und Akkumulation exzitatorischer Neurotransmitter ↓ (Ca-Influx ↑)	erste Minuten bis 72 Stunden
Immunabwehr ↑ und proinflammatorische Reaktionen ↓	Stimulation inflammatorischer Reaktionen ↓ (Akkumulation Entzündungszellen, Adhäsionsmoleküle ↓) und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine ↓	erste Stunden bis 5 Tage
Perioxydation von Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren ↓	Produktion von freien Radikalen ↓	Stunden bis Tage
Ödembildung ↓	Gefässpermeabilität ↓	Stunden bis Tage
zelluläre Dysfunktionen ↓	Integrität der Zellmembran ↑ und intrazelluläre Azidose ↓	Stunden bis Tage
zerebrales Thermopooling	Temperatur ↓	Minuten bis Tage
Metabolismus ↓	O ₂ - und Glukose-Bedarf ↓ (5–8% pro 1 °C)	Stunden bis Tage
Antikoagulation ↑	Mikrothromben ↓	Minuten bis Tage
Krampfanfälle ↓	?	Stunden bis Tage

rer Ebene ab (1–5). Sie führen zu Sekundär-schäden im Rahmen eines Schädelhirntraumas (SHT) und Reperfusionsschäden im Rahmen der Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Diese Vorgänge werden unter anderem auch durch die KKT gesteuert. Die Hyperthermie hat eine Verstärkung, die Hypothermie eine Abschwächung zur Folge. Die einzelnen Prozesse können bis zu drei Tage und länger dauern. Während dieser Zeit besteht theoretisch eine therapeutische Einflussnahme. Weiter glaubt man, dass die MTH umso wirksamer ist, je früher sie einsetzt.

Die möglichen neuroprotektiven Effekte und Mechanismen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Weil zusätzliche Ischämien, Erhöhung des Hirndrucks sowie schnelle Erwärmung die schädigenden Prozesse erneut aktivieren können, ist die Dauer der MTH ein entscheidender prognostischer Faktor. Dabei gilt es, einen Mittelweg zwischen protektiven Effekten und schädlichen Nebenwirkungen zu finden.

Für welche Patienten ist die MTH sinnvoll?

1. Für bewusstlose Patienten mit wiederhergestelltem spontanem Kreislauf (wsK) nach Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) kardialer Genese ausserhalb des Spitals wegen Kammerflimmern.

Es handelt sich hier um eine Klasse-IIa-Empfehlung der AHA (American Heart Association) mit Kühlung auf 32 bis 34 °C während 12 bis 24 Stunden (4). Die MTH dürfte gemäss AHA ebenfalls einen günstigen Effekt auf Patienten mit wsK nach HKS unabhängig vom initialen Rhythmus und Ort des Geschehens haben. Sie wird deshalb nur als Klasse-IIb-Empfehlung formuliert (4).

Die Richtlinien der AHA basieren lediglich auf zwei prospektiv randomisierten Studien. Nur eine davon zeigt ein signifikant besseres Überleben für die MTH-Gruppe (5), wohingegen beide über ein signifikant besseres neurologisches Resultat (CPC: cerebral performance category) berichten (5–6). Die dazugehörige Metaanalyse aus dem Jahr 2005 mit drei prospektiv randomisierten Studien zeigt, dass 6 Patienten behandelt werden müssen (NNT: number needed to treat; 95%-Konfidenzintervall: 4–15), um ein zusätzlich gutes neurologisches Resultat zu erzielen, das heisst eine CPC 1 bis 2 (7). Alle drei Untersuchungen weisen jedoch sehr unterschiedliche Studienanlagen und Probandenzahlen auf. Weiter reduzieren die Ein- und Ausschlusskriterien die externe Validität. In einer etwas aktuelleren Übersichtsarbeit beträgt die NNT 7 (95%-Konfi-

Tabelle 2: Vorgehen für therapeutische Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand kardialer Genese bei Erwachsenen

Einschlusskriterien (alle gefordert)

- ausserhalb des Spitals
- initiales Kammerflimmern
- in Erwägung zu ziehen bei PEA, Asystolie und Auftreten des HSK im Spital
- intubiert und keine Aufwachzeichen
- systolischer Blutdruck > 90 mmHg mit oder ohne Vasopressoren
- initiale Kernkörpertemperatur > 30 °C (gemessen mittels Ösophagus-, Blasen- oder Rektalsonde)
- keine bekannte Koagulopathie
- Herz-Kreislauf-Stillstand kardialer Ursache mit ROSC*
- keine klinischen oder anamnestischen Hinweise für primäre intrakranielle Pathologie (Schlaganfall, Status epilepticus, Schädelhirntrauma usw.)

Sedieren und relaxieren

Kühlen mit zum Beispiel auf ein feuchtes Tuch gelegten Cold-Packs auf Nacken, beide Axillen, beide Leisten, Thorax und Abdomen

Temperaturüberwachung

mittels Ösophagus- oder Blasen- oder Rektalsonde

* return of spontaneous circulation

denzintervall: 4–25), um ein Leben zu retten, sowie 5 (95%-Konfidenzintervall: 4–10), um das neurologische Resultat zu verbessern (8). Zurzeit noch nicht geklärt ist die Frage, ob die MTH bei allen bewusstlosen Patienten mit wsK nach HKS kardialer Genese angewendet werden darf und soll. Mehrere Untersuchungen, allerdings mit historischen Kontrollen, berichten über positive Ergebnisse für die Asystolie und PEA (9) sowie für alle Rhythmen zusammen (10–13). In dieselbe Richtung weisen zwei kontrollierte Studien mit Patienten und HKS ausserhalb des Spitals sowie gesondert für solche mit initialer Asystolie oder PEA (7, 14). Interessanterweise scheint die Nebenwirkungsrate bei diesen Arbeiten tiefer zu liegen als bei den randomisierten Studien (14). In diesem Zusammenhang empfiehlt eine brandaktuelle Übersichtsarbeit vom Mai 2008 (allerdings mit unvollständiger Literaturliste), die MTH für alle bewusstlosen erwachsenen Patienten mit wsK nach HKS in Erwägung zu ziehen (15).

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Daten und deren Interpretation haben wir das praktische Vorgehen in *Tabelle 2* zusammen-

gefasst. Dabei sollte beachtet werden, dass eine Vielzahl von Techniken für die Kühlung zur Verfügung steht: lokale Eisaufgaben, Cold-Packs, Kältewesten, Kältedecken, endovaskuläre Kühlgeräte, Eiswasserinversion sowie kalte Infusionen.

Trotz vielversprechenden Resultaten wird die MTH leider immer noch sehr zurückhaltend angewendet. In mehreren Untersuchungen (USA, England, Deutschland) gaben nur etwa 30 bis 40 Prozent der befragten Ärzte an, ihre Patienten mit dieser Methode zu behandeln (16–18). Ein wesentlicher Grund dafür scheint das Fehlen eines Hypothermieprotokolls in den Reanimationsrichtlinien zu sein (19).

2. Für Patienten mit Hirnödemen – unabhängig von der Ursache – zur Senkung des ICP

Mehrere klinische Untersuchungen belegen die Reduktion des intrakraniellen Drucks (ICP) (5). Darunter fallen Patienten mit Schädelhirntrauma (SHT), ischämischem Schlaganfall (insbesondere mit grossem Mediainfarkt) und Hirnblutungen. Leider kann daraus nicht auf die Reduktion der Mortalität geschlossen werden.

3. Für Patienten mit SHT und ICP ≥ 20 mmHg, welche in Zentren mit grosser Erfahrung im Umgang mit der MTH nach strikten Behandlungsprotokollen während über 48 Stunden versorgt werden (2, 5, 20).

Trotz einer grossen Anzahl von Studien ist die Datenlage kontrovers. Mehrere kontrollierte Untersuchungen von Einzelzentren und drei Metaanalysen (21–23) berichten über positive Effekte. Drei Metaanalysen beschreiben einen nicht signifikanten positiven Trend (24–26). Nur eine Multizenterstudie zeigt negative Auswirkungen (27). Problematisch scheint in diesem Zusammenhang das Auftreten von Pneumonien zu sein. Kritisch ist auch die Aufwärmphase. Sie sollte langsam erfolgen, das heisst über 24 Stunden entsprechend der Reaktion des intrakraniellen Drucks (ICP).

Weitere Patientenkollektive und MTH

Die MTH ist wahrscheinlich sinnvoll für

- Patienten mit Fieber und neurologischen Störungen, infektiöser oder nicht infektiöser Ursache, zur Aufrechterhaltung einer normalen KKT (2, 3)
- Patienten während der perioperativen Phase bei thorakoabdominalem Aortenaneurysma (Hirn- und Rückenmarksprotektion) (2, 3)
- ICP-Kontrolle bei Patienten mit Leberversagen, wenn kurzfristig eine Lebererholung oder Transplantation möglich ist, und refraktärem Schock nach Herzchirurgie (2, 3).

Die MTH ist möglicherweise sinnvoll bei

- Patienten mit Mediainfarkt, ARDS (Verbesserung der Oxygenierung), Myokardinfarkt (Reduktion der Ausdehnung) und zur Verhinderung einer Kontrastmittelnephropathie (2, 5).

Völlig unklar ist die Situation bei

- Subarachnoidalblutung, Grand-Mal-Anfall und akuter disseminierter Enzephalomyelitis (2, 5).

Wichtige praktische Aspekte der MTH

Auch wenn die MTH für ausgewählte Indikationen bereits als Standardbehandlung gilt, sind

mehrere Probleme im Rahmen der praktischen Durchführung noch nicht gelöst. Unklar sind zum Beispiel der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Zeitspanne, innerhalb deren ein Behandlungsbeginn noch etwas bringt, die Dauer der Behandlung, die beste Kühlungs-methode zum schnellen Erreichen der gewünschten KKT und zur Vermeidung von Temperaturschwankungen, die Verhinderung unerwünschter Nebenwirkungen wie Pneumonie, Hypovolämie und so weiter und die Dauer sowie Kontrolle der Aufwärmphase, welche zu erneuten Schädigungen, Hyperkaliämie und transienten regionalen sowie globalen Störungen des Gleichgewichts zwischen zerebralem Blutfluss und Sauerstoffverbrauch führen (5). ◆

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Joseph J. Osterwalder, MPH
Chefarzt Zentrale Notfallaufnahme
Kantonsspital
9007 St. Gallen
Tel. 071-494 56 00
Fax 071-494 28 70
E-Mail: joseph.osterwalder@kssg.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluh.ch