

Milde therapeutische Hypothermie

Lebensrettende Kühlung

Bernd Ley



Durch die milde therapeutische Hypothermie kann das Outcome von komatösen Postreanimationspatienten deutlich verbessert werden. Seit der Empfehlung durch die ILCOR 2002 setzt sich das Verfahren auch in Deutschland zunehmend durch.

Eine wichtige Aufgabe der Intensivmedizin ist die Behandlung reanimierter Patienten. Die Postreanimationstherapie stellt das letzte der vier Kettenglieder in der Überlebenskette für Reanimationspatienten dar („chain of survival“, Abb. 1).

Ziele der Postreanimationstherapie sind die normale Funktion des Gehirns, ein stabiler Herzrhythmus sowie eine adäquate Organdurchblutung. Auf die normale neurologische Funktion zielt die so genannte milde therapeutische Hypothermie, ein Verfahren, bei dem der komatöse Reanimationspatient für 12 bis 24 Stunden auf eine Körperkerntemperatur von 32 bis 34 °C gekühlt wird.

Der folgende Artikel bietet eine Übersicht über die Indikationen, Methoden sowie Perspektiven dieses Verfahrens.

Pathophysiologie nach Reanimation

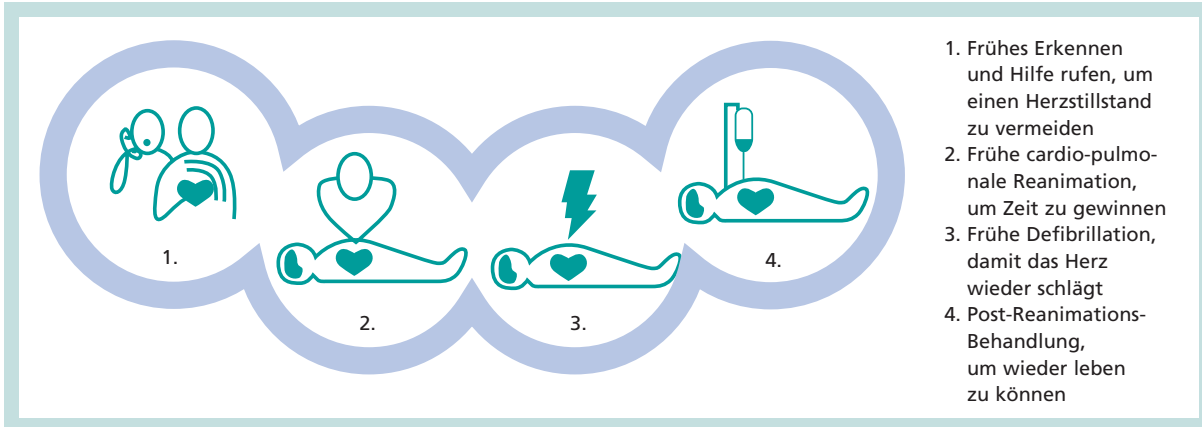
Etwa 375 000 Menschen erleiden jährlich in Europa einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Bei 25 bis 50 Prozent dieser Patienten gelingt durch schnelle und adäquate Reanimationsmaßnahmen die initiale Wiederher-

stellung eines Spontankreislaufs („restoration of spontaneous circulation“, ROSC). Dennoch werden leider nur 2 bis 10 Prozent aller Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand und erfolgter Reanimation ohne neurologisches Defizit aus dem Krankenhaus entlassen.

Verantwortlich hierfür sind neben dem primären, hypoxischen Hirnschaden, bei dem Gehirnzellen durch Sauerstoffmangel nekrotisieren, sekundäre Schäden, die durch chemische Abläufe bei der Reperfusion des Gehirns nach Herz-Kreislauf-Stillstand eintreten, u. a. der programmierte Zelltod, auch Apoptose genannt. Diese wird durch die Aktivierung von Caspasen induziert, das sind spezifische Proteasen. Integrale Bestandteile der Hirnzellen werden durch freie Sauerstoffradikale, zum Beispiel Wasserstoff-superoxid, zerstört. Ischämie und Reperfusion führen über eine Aktivierung von Stickstoffmonoxid zu einer gestörten Membranfunktion der Gehirnzellen. Der neuronale Zellschaden wird außerdem durch die rezeptorvermittelte Kalziumfreisetzung durch exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat oder Aspartat verursacht.

Die vier Kettenglieder der Überlebenskette

Abb. 1



Während der Mensch zunächst gerettet erscheint, stirbt sein Gehirn also weiter. Alle diese Mechanismen sollen durch die therapeutische Hypothermie günstig beeinflusst werden.

Geschichtlicher Rückblick

Die Idee der Neuroprotektion durch Hypothermie ist keineswegs neu. Bereits im frühen 19. Jahrhundert stellte ein Chirurg Napoleons fest, dass verwundete Soldaten, die näher am Feuer untergebracht waren, häufiger starben als jene, die nach der Verwundung nicht aufgewärmt wurden. Immer wieder wurden Einzelfallberichte von Patienten überliefert, die in eiskalte Gewässer gestürzt sind und nach extremen Ischämiezeiten bis zu einer Stunde noch erfolgreich reanimiert werden konnten und ein gutes neurologisches Outcome hatten.

Mitte des letzten Jahrhunderts wurde die Neuroprotektion durch tiefe Hypothermie ($\leq 30\text{ °C}$) in experimentellen Studien untersucht. Schwer beherrschbare Komplikationen wie Pneumonien, Herzrhythmusstörungen und Gerinnungsstörungen führten jedoch zur Einstellung dieser Versuche.

Erst die Untersuchung der milden Hypothermie ($32\text{--}34\text{ °C}$) in den 1980er und 1990er Jahren ergab ein günstiges Verhältnis von Neuroprotektion zur Komplikationsrate.

Die HACA-Studie

Im Jahre 2002 wurden die Ergebnisse der HACA-Studie (Hypothermia after Cardiac Arrest) im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht. Es handelte sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte und verblindete Studie der Universitätsklinik für Notfallmedizin Wien unter der Leitung von Michael Holzer und Fritz Sterz. Ziel war die Bestimmung des neurologischen Outcome

von Patienten, die präklinisch nach Kammerflimmern oder pulsloser Kammertachycardie einen spontanen Kreislauf wiedererlangten, aber komatös blieben.

Von 1996 bis 2001 erfüllten 275 Patienten die Einschlusskriterien. Von ihnen wurden 137 mit milder Hypothermie behandelt, 138 wurden normotherm gehalten. Nach standardisierter Sedierung und Muskelrelaxierung wurden die Patienten der Hypothermie-Gruppe für 24 Stunden mit Hilfe eines Spezialbetts (TheraKool®, KCI Medical Products), dessen Matratze und Überdecke kalte Luft über den gesamten Körper verteilen, auf eine Kerntemperatur von $32\text{ bis }34\text{ °C}$ gekühlt. Danach wurden sie über acht Stunden auf eine Kerntemperatur von über 36 °C wieder erwärmt.

Die Körperkerntemperatur wurde mit einer Blasen-temperatursonde, die in den Blasenkateter der Patienten integriert war, gemessen. Hauptparameter der Studie war das neurologische Ergebnis innerhalb von sechs Monaten nach dem Kreislaufstillstand. Dieses wurde nach der Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC, Abb. 2) beurteilt.

55 Prozent der Patienten der Hypothermie-Gruppe hatten ein gutes neurologisches Ergebnis (CPC 1 o. 2) im Vergleich zu 39 Prozent in der Normothermie-Gruppe. Um einen zusätzlichen Patienten mit gutem neurologischen Outcome zu gewinnen, mussten 6 Patienten mit milder Hypothermie behandelt wer-

Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance and Overall Performance Categories (CPC) Abb. 2

1	Keine/minimale Beeinträchtigung
2	Moderate Beeinträchtigung
3	Bewusstsein erhalten, schwere Beeinträchtigung
4	Apallisch
5	Tot



Abb. 3
Das Blut des Patienten wird über einen in der Vena femoralis liegenden Katheter (Cool-Gard®) gekühlt



Abb. 4
In einer Art Kaltluft-Zelt liegt der Patient beim DeltaTherm®-System



Abb. 5
Arctic Sun® nennt sich eine Decke, durch die kaltes Wasser zur Kühlung des Patienten geleitet wird

den (NNT, „number needed to treat“). Darüber hinaus war die Mortalität sechs Monate nach Kreislaufstillstand in der Hypothermiegruppe um 14 Prozentpunkte niedriger als in der Normothermie-Gruppe; die NNT für die Senkung der Sterblichkeitsrate betrug 7. Die Komplikationsrate in beiden Gruppen unterschied sich kaum. Sie betrug 73 Prozent in der Hypothermie-Gruppe und 70 Prozent in der Normothermie-Gruppe.

Zu ähnlich guten Ergebnissen führte eine kleinere Studie an 77 Patienten, die im selben Zeitraum in Australien von Bernard durchgeführt wurde.

ILCOR-Empfehlung und Indikationen

Aufgrund der oben genannten Studienergebnisse wurde die milde therapeutische Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand im Oktober 2002 in die Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) aufgenommen.

Für komatöse Patienten mit wiederhergestelltem Kreislauf besteht ein Evidenzlevel von 1 bei Initialrhythmus Kammerflimmern und pulslose ventrikuläre Tachycardie sowie ein Evidenzlevel von 3 bei anderen Initialrhythmen und innerklinischen Herz-Kreislaufstillständen. Das ILCOR hat Reanimationsprozeduren abhängig von ihrem durch Studien erwiesenen Nutzen in acht so genannte Evidenzlevel klassifiziert (Evidenz = Beweis). Evidenzlevel 1 stellt die höchste, Evidenzlevel 8 die niedrigste Stufe dar.

Die Kühlung sollte so früh wie möglich für 12 bis 24 Stunden durchgeführt werden. Die Erwärmung des Patienten mit präklinisch wiederhergestelltem Kreis-

lauf erfolgt dabei über mehrere Stunden und nicht schneller als 0,25 bis 0,5 °C pro Stunde. Die optimale Zieltemperatur sowie die optimale Dauer der Hypothermie sind durch weitere Untersuchungen noch zu bestimmen.

Die milde therapeutische Hypothermie ist ebenfalls bei Schlaganfällen indiziert. Sie senkt den Glutamat-, Laktat- und Pyruvat Spiegel im Gewebe und ebenso den Hirndruck, der temperaturabhängig ist. Sie kann daher auch bei Schädelhirntraumen zur Neuroprotektion angewendet werden.

Praktische Umsetzung

Voraussetzung für die Durchführung der milden therapeutischen Hypothermie ist die kontinuierliche Überwachung der Körperkerntemperatur. Sie kann mit einem Blasenkatheter ermittelt werden, der mit einer integrierten Temperatursonde ausgestattet ist. Ebenso kann sie über intravasale Katheter (ZVK, Pulmonalkatheter) gemessen werden. Weniger sicher ist die Messung mit einer rektalen Temperatursonde, da die Genauigkeit der rektalen Messung bei raschen Veränderungen der Kerntemperatur abnimmt.

Der Patient sollte analgosediert und muskelrelaxiert werden, um den körpereigenen Mechanismen zur Wärmeerhaltung wie Vasokonstriktion und Kältezittern („shivering“) entgegenzuwirken.

Die therapeutische Hypothermie beginnt bereits am Notfallort – der rettungsdienstlich allseits gültige Grundsatz des Wärmeerhalts des Patienten sollte in diesem Fall ausnahmsweise außer Kraft treten. Die



Abb. 6
Das geschlossene Thermosuit-System sorgt für Ganzkörperkühlung



Abb. 7
Das Oberflächenkühlsystem EMCOOLSpad® nutzt Kühlelemente, die direkt mit der Hautoberfläche des Patienten in Berührung gebracht werden

Induktion der Hypothermie kann risikoarm durch die rasche Infusion (100 ml/min) von kühl-schränkender Ringer-Lösung (4 °C) in einer Dosierung von 30 ml/kg KG erreicht werden. Dies wirkt auch der beim Postreanimationspatienten fast immer vorhandenen Hypovolämie entgegen. Die Zieltemperatur sollte innerhalb von vier Stunden erreicht werden, darüber hinaus reduziert sich der Benefit für den Patienten.

Zur Aufrechterhaltung einer Kerntemperatur von 32 bis 34 °C werden verschiedene Verfahren eingesetzt. Einige von ihnen scheinen auch zur Induktion der Hypothermie geeignet zu sein:

Intravasale Kühlung

Am effektivsten erscheint das Verfahren der konduktiven intravasalen Kühlung des Blutes über zentral platzierte Venenkatheter (V. jugularis interna, V. subclavia, V. femoralis), bei denen eine temperaturkontrollierte Infusionslösung in einem geschlossenen Kreislauf durch am Katheter angebrachte Kammern fließt (ICY®-Katheter, Cool-Line®-Katheter, Cool-Gard®, Alsius Irvine, USA, Abb. 3). Durch diese Art Wärmetauscher wird eine Kühlrate von 1,4 °C/h erreicht.

Kühlende Decken

Eine konvektive Kühlung des Patienten ist über Decken möglich, durch die kalte Luft strömt (Bair-Hugger®, Augustine Medical, USA). Es wird eine Kühlrate von 0,3°C/h erreicht.

In einer Art Kaltluft-Zelt liegt der Körper des Patienten exklusive des Kopfs beim DeltaTherm®-System der Firma KCI Medical (Abb. 4).

Eine weitere Variante sind Decken, durch die kaltes Wasser geleitet wird (Arctic Sun®, Abb. 5). Sie erreichen über Konvektion eine Kühlrate von 0,75 °C/h.

Kühlung mittels Ganzkörperanzugs

Das Thermosuit-System der Firma Life Recovery Systems, USA (Abb. 6) ist eine Art geschlossener Ganzkörperanzug. Durch diesen wird Eiswasser geleitet, das in einem externen Steuergerät vorgehalten wird. Das zirkulierende Wasser kommt direkt mit der Patientenhaut in Kontakt und bewirkt so die Kühlung. Dieser Vorgang kommt der Immersion des Patienten in Eiswasser gleich. Wie auch bei der Kühlung mit Kaltluftdecken ist der Zugang zum Patienten erheblich eingeschränkt und die Intensivtherapie erschwert. Der hohe Benefit bei Erfolg der Hypothermie rechtfertigt jedoch diese Einschränkungen.

Oberflächenkühlsystem

EMCOOLSpad® (EM COOLS, Wien, Abb. 7) ist ein dem Körper anpassbares Oberflächenkühlsystem. Es verwendet Kühlelemente, die direkt mit der Hautoberfläche des Patienten in Berührung gebracht werden. Nach Firmenangaben beträgt die Kühlrate 3,5 °C/h. Das komplette Kühlmattensystem wiegt zirka 7,5 kg, ist einfach zu transportieren und somit besonders für den präklinischen Einsatz geeignet.


Eiswasser und Eisbeutel

Nahezu kostenfrei und sofort implementierbar ist die Aufrechterhaltung der milden therapeutischen Hypothermie des Reanimationspatienten mit Hilfe von in Eiswasser getränkten Handtüchern und Eisbeuteln. Dieses so genannte „poor-man“-Verfahren ist allerdings mit einem hohen Arbeitsaufwand für das Pflegepersonal verbunden.

Nach 12 bis 24 Stunden erfolgt die Wiedererwärmung des Patienten. Um eine Rebound-Hyperthermie zu vermeiden, sollte diese langsam über mehrere Stunden erfolgen und einen Temperaturanstieg von 0,5 °C/h nicht überschreiten. Hierzu können Wärmedeckensysteme, zum Beispiel das Warmtouch®-System der Firma Malinckrodt, verwendet werden. Bei Erreichen der Normothermie werden Analgosedierung und Muskelrelaxation gestoppt.

Abb. 8

Potenzielle Komplikationen einer therapeutischen Hypothermie und Häufigkeit ihres Auftretens

Häufig  Selten	Gerinnungsstörungen: Blutungszeit ↑, PTT ↑
	Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörungen
	Elektrolytstörungen: Kalium, Magnesium, Phosphor, Kalzium fallen im Serum ab
	Hypovolämie
	Serumamylaseerhöhung
	Veränderungen von Medikamentenwirksamkeit und -metabolismus
	Insulinresistenz
	Atemwegsinfektionen
	Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen
	Myokardiale Ischämien und Herzrhythmusstörungen
	Pankreatitis
	Intrazerebrale Blutungen

Modifiziert nach Polderman und Bernard

Mögliche Komplikationen

Bedingt durch Hypothermie kommt es zu verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen im menschlichen Organismus (Abb. 8). Auftreten können Beeinträchtigungen der Blutgerinnung und der Blutviskosität, Elektrolytstörungen, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere Pneumonien, bis hin zur Sepsis. Die Metabolisierungsrate sinkt und führt zur verlängerten Wirkdauer und erhöhten Plasmaspiegeln von Analgosedativa, Muskelrelaxantien und anderen Medikamenten. Durch Inhibition der Ausschüttung von ADH (antidiuretisches Hormon) kommt es zu einer Steigerung der Diurese, die zusammen mit einer Extravasation von Flüssigkeit im Rahmen der Hypothermie zum Volumenmangel führen kann. Durch Hypothermie kommt es zur Insulinresistenz; hohe Blutglukosespiegel haben einen negativen Einfluss auf die Prognose kritisch kranker Patienten.

Das Auftreten und die Ausprägung all dieser Komplikationen ist abhängig vom Grad der Hypothermie. Schwerwiegende Komplikationen sind bei moderater Hypothermie selten. Sie waren in den maßgeblichen Studien nicht signifikant und können durch Interventionen beherrscht werden.

Perspektiven

Nachdem das hohe neuroprotektive Potenzial der milden therapeutischen Hypothermie erkannt wurde, prüft die Forschung erweiterte Möglichkeiten der Behandlung mit Hypothermie.

Eine Arbeitsgruppe am Safar-Resuscitation-Center in Pittsburgh untersucht die sofortige Hypothermie noch vor der Reanimation für Patienten, die infolge massiver Blutungen im Rahmen von Polytraumen oder Schussverletzungen ohne Überlebenschance sind. Durch schnelle Induktion einer Hypothermie mittels rascher Infusion großer Mengen eiskalter Flüssigkeit (2 °C, 1 l/min) über einen femoralarteriellen Katheter soll Zeit bis zur chirurgischen Versorgung der Blutungen gewonnen werden. In ersten Experimenten an Hunden konnten so Kreislaufstillstandszeiten von 90 Minuten überlebt werden.

Andere Forscher untersuchen die protektive Wirkung des tierischen Winterschlafs. Zwar sind die genauen Mechanismen, die zur Sollwert-Verstellung des tierischen Organismus und damit zu einem hypothermen Zustand mit niedriger Metabolisierungsrate und hoher Ischämietoleranz führen, noch unklar. In jedem Fall scheint aber das Hormon Neutrotenin eine große Rolle zu spielen, das bei winterschlafenden Tieren in erhöhter Blutkonzentration gemessen wurde. Ratten konnten durch die intravenöse Injektion von Neutrotenin in Winterschlaf versetzt werden. Und auch im menschlichen Gehirn wurden Neutrotenin-Rezeptoren gefunden.

Was immer die Zukunft der Hypothermieforschung bringt, heute ist es dringend geboten, die milde therapeutische Hypothermie an komatösen Postreanimationspatienten anzuwenden – die häufig genug nur mit schwersten Hirnschäden überleben. Nur so kann die nach wie vor schlechte Prognose dieser Patientengruppe verbessert werden. Die milde therapeutische Hypothermie als Bestandteil des letzten Kettenglieds der Rettungskette ist für die Prognose des Patienten ebenso bedeutend wie alle anderen Kettenglieder. Jede Kette ist nur so stark wie ihr schwächstes Glied. Kliniken, die – aus welchen Gründen auch immer – die milde therapeutische Hypothermie nicht durchführen können oder wollen, sollten keine Postreanimationspatienten zugewiesen bekommen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Michael Holzer für die Hilfe bei der Beschaffung des Bildmaterials.

Literatur:

- Busch, M.: Therapeutische Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand – quo vadis? Notfall & Rettungsmedizin 2005, 8: 9–17, Springer Medizin Verlag
- Popp, E.; Sterz, F.; Böttiger, B. W.: Therapeutische milde Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Anaesthesist 2005, 54: 96–106, Springer Medizin Verlag
- Nibbe, L.; Storm, C.; Martens, F.: Prähospitaler Behandlung nach primär erfolgreicher Reanimation. Notfallmedizin up2date, 1/2006
- Bartsch, A.; Födisch, M.; Fischer, M.: Der Fortschritt ist cool. Der Notarzt 2004, 20: 173–174, Georg Thieme KG Verlag

Anschrift des Verfassers:

Bernd Ley, Fachkrankenschwester für Anästhesie und Intensivmedizin, Notfallmanagementbeauftragter der ASKLEPIOS KLINIK
 Bad Oldesloe, Ausbilder für Erste Hilfe, ERC-ALS-Instruktor
 Curtiusstraße 21, 23568 Lübeck, E-Mail:
 b.ley@loop.de, notfallmanagement.reanimation@asklepios.com