

Redaktion

M. Bauer, Jena
 R. Kuhlen, Aachen
 K.E. Unertl, Tübingen

A. Brück · A. R. J. Girbes · K. H. Polderman

Abteilung Intensivmedizin, Freie Universität Medisch Centrum Amsterdam

Kontrollierte milde und moderate Hypothermie

Die Anwendung der therapeutischen Hypothermie ist überwiegend auf eine Neuroprotektion ausgerichtet. Ihr Ziel ist es, sekundäre Hirn- und Rückenmarkschädigungen infolge hypoxischer oder ischämischer Ereignisse und nach einem primären Hirntrauma zu verhindern oder zu minimieren oder die Zeit der Ischämietoleranz des zentralen Nervensystems (ZNS), z. B. bei Operationen am Herzen und den zentralen Gefäßen, im Kreislaufstillstand zu verlängern. Darüber hinaus wird die Hypothermie auch zur Kardioprotektion eingesetzt [1, 2].

Die ersten Fallbeschreibungen der klinischen Anwendung der Hypothermie gehen in die 1940er-Jahre zurück. In zahlreichen Tierexperimenten wurde schon früh die Beobachtung gemacht, dass durch Induktion von Hypothermie Zellschädigungen, die infolge von Ischämie und Reperfusion, aber auch sekundär nach Trauma auftraten, eingedämmt oder verhindert werden konnten. Die klinische Anwendung der Hypothermie ging damals jedoch v. a. mit schweren Nebenwirkungen einher, die schlecht oder nicht zu beherrschen waren, so dass diese Therapieform Anfang der 1960er-Jahre wieder verlassen wurde. Ende der 1980er- und Anfang der 1990er-Jahre kam man zu der Erkenntnis, dass bereits eine milde bis moderate Hypothermie (32–35°C) effektiv sein konnte; zudem war diese einfacher zu induzieren und ging mit weniger schweren Nebenwirkungen einher. Mit dem zunehmenden Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Zellschädigung und der Wirkweise der Hypothermie auf zellulärer Ebene einerseits sowie der Ent-

wicklung der modernen Intensivmedizin andererseits, gewann die Anwendung der kontrollierten Hypothermie wieder an Interesse. Im Jahr 2002 wurden schließlich 2 große klinische Studien veröffentlicht, in denen nachgewiesen wurde, dass eine relativ kurze Anwendung der moderaten Hypothermie bei Patienten mit postanoxischem Koma nach primären Herz-Kreislaufstillstand in bestimmten Fällen zu einem besseren neurologischen Ergebnis führte. Seitdem stellt die kontrollierte Hypothermie eine etablierte Therapieform in der Intensivmedizin dar.

In dieser Übersichtsarbeit geben wir zunächst einen Überblick über die physiologischen Effekte der Hypothermie und die möglichen protektiven Wirkmechanismen. Anschließend stellen wir potenzielle Indikationen für die Anwendung der kontrollierten Hypothermie vor und diskutieren die Beweislage anhand der vorhandenen Literatur. Wir erläutern die verschiedenen Methoden der Kühlung und gehen schließlich ausführlich auf Nebenwirkungen und Fallstricke bei der klinischen Anwendung ein. Dieser Übersichtsarbeit ist eine im April und Mai 2004 veröffentlichte zweiteilige, englischsprachige Übersichtsarbeit aus unserer Klinik vorangegangen [3, 4].

Thermoregulation und physiologische Effekte der Hypothermie

Definition und Messung der Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur (KKT) ist als Bluttemperatur im Hypothalamus defi-

niert und kann als solche klinisch jedoch nicht gemessen werden. Als „golden standard“ der KKT in der Klinik gilt die Bluttemperatur in der A. pulmonalis, die mithilfe eines Pulmonalarterienkatheters (Swan-Ganz-Katheter) gemessen werden kann. Die KKT kann ferner zentralvenös, ösophageal, rektal oder in der Harnblase gemessen werden. Die rektale Messung ist mit der größten Standardabweichung behaftet [5]. Die Messung der Harnblasentemperatur reagiert träge auf schnelle Temperaturveränderungen. Auch bei rektaler Messung muss mit einer Verzögerung von etwa 15 min gerechnet werden [6]. Bei Messung der rektalen Temperatur ist ferner zu beachten, dass diese abhängig von der Messtiefe ist, da kutane Venenplexus der Analregion mit den distalen rektalen Venenplexus kommunizieren.

Thermoregulation

Die KKT wird beim Menschen eng um einen Wert von $36,6 \pm 0,38^\circ\text{C}$ reguliert. Die zirkadiane Schwankung beträgt $0,6\text{--}1^\circ\text{C}$ mit einem Maximum zwischen 17:00 und 19:00 Uhr. Der Körperkern ist nicht homogen temperiert, sondern es herrschen Temperaturunterschiede von $0,2\text{--}1,2^\circ\text{C}$. Die intrakranielle Temperatur nimmt von den Ventrikeln zum Kortex um ca. 1°C ab. In Hirnarealen mit erhöhter neuronaler Aktivität können die Temperaturen zudem noch um $0,1\text{--}2^\circ\text{C}$ höher liegen, während in Bereichen einer Hirnschädigung die Temperatur regional um bis zu 3°C über der KKT liegen kann.

Die Thermorezeption erfolgt über kutane und zentrale Thermorezeptoren. Un-

ter den zentralen Thermorezeptionsarealen weist der ventrale Hypothalamus neben dem Rückenmark die höchste Temperatursensitivität auf. Das Integrationszentrum der Thermoregulation ist der Hypothalamus. Die Temperaturregulation erfolgt durch Mechanismen der Wärmeabgabe und Wärmeproduktion. Stellgrößen der Wärmeproduktion sind die insbesondere für das Neugeborene bedeutsame zitterfreie Wärmebildung im braunen Fettgewebe und das Kältezittern der Skelettmuskulatur. Stellgrößen der Wärmeabgabe sind verschiedene Verhaltensweisen, z. B. der Gebrauch von Kleidung, die Beeinflussung der Isolation der Körperschale durch Änderung der Durchblutung und die Schweißsekretion.

Die im Körperinneren gebildete Wärme gelangt zu einem geringen Teil durch Gewebeleitung (Konduktion), zum größten Teil durch Konvektion mit dem Blutstrom an die Körperoberfläche. Der innere Wärmefluss ist abhängig von der Differenz der KKT und der mittleren Hauttemperatur, der Durchblutung von Extremitäten und Haut sowie der Körperoberfläche und der Isolation der Körperschale.

An der Körperoberfläche erfolgt die Wärmeabgabe durch Konduktion, Konvektion, Strahlung und Evaporation. Unter Konduktion versteht man den Wärmestrom durch feste Materialien. Konduktion findet also dort statt, wo der Körper in direktem Kontakt mit einer Unterlage steht.

Die konvektive Wärmeabgabe an die Luft wird durch die Temperaturdifferenz zwischen Haut und Luft, die Körperoberfläche und die Windgeschwindigkeit bestimmt. Der Wärmeaustausch durch Strahlung wiederum wird durch die mittlere Hauttemperatur, die mittlere Strahlungstemperatur der umgebenden Flächen, der Körperoberfläche und einer gewissen „Wärmeübergangszahl für Strahlung“ bestimmt.

Während durch Konduktion, Konvektion und Strahlung sowohl Wärme abgegeben als auch aufgenommen werden kann, kann durch Schweißbildung und Verdunstung allein Wärme abgegeben werden. Determinanten der evaporativen Wärmeabgabe sind die Differenz der Wasserdampfdrücke auf der Haut und in der Umgebung, die Körperoberfläche und andere Faktoren, die in einer „Wärmeübergangszahl für Evaporation“ zusammengefasst werden.

Da der Wasserdampfdruck von der Temperatur abhängig ist, kann auch bei 100%iger Luftfeuchtigkeit durch Evaporation noch Wärme abgegeben werden, solange die mittlere Hauttemperatur über der Umgebungstemperatur liegt.

Die wesentlichen Komponenten der Gegenregulation zur Aufrechterhaltung der KKT bei Kälteexposition sind die Reduktion des Blutflusses und damit des inneren Wärmeflusses in die Peripherie und an die Oberfläche sowie die Steigerung der Wärmeproduktion durch Muskelzittern und erhöhten Metabolismus.

Physiologische Effekte der Hypothermie

Die physiologischen Effekte der Hypothermie lassen sich in 2 Gruppen einteilen. Einige Effekte stellen Maßnahmen der Gegenregulation dar, die der Aufrechterhaltung der Normothermie dienen. Hierzu zählen die Aktivierung des sympathischen vegetativen Nervensystems, die Steigerung des Metabolismus und das unwillkürliche Muskelzittern ebenso wie veränderte Verhaltensweisen, um den Wärmeverlust zu minimieren.

Andere sind Ausdruck zellulärer Funktionsstörungen. Solche Funktionsstörungen treten bereits bei einer KKT unterhalb von 35°C auf und sind u. a. Folge der Abnahme der Ionenkanal- und Enzymaktivitäten, der transmembranösen Stofftransporte und der Freisetzung von Transmittern.

Kreislaufsystem

Kälteexposition führt zunächst zu einer allgemeinen Aktivierung des sympathischen vegetativen Systems. Die periphere venöse und arterielle Vasokonstriktion ist Folge der direkten Temperatureinwirkung sowie der Aktivierung nervaler sympathischer Efferenzen und erhöhter Plasma-Noradrenalin-Spiegel [7]. Hierdurch kommt es zu einer Verschiebung von Blut aus den oberflächlichen Hautvenen in die tiefen Venen und aus der Peripherie in das zentrale Gefäßkompartiment des Rumpfes. Der venöse Rückfluss zum Herzen nimmt zu, und die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) steigen zunächst. Die intra- und extrakraniellen Gefäße des Kopfes sind dabei von

der generellen peripheren Vasokonstriktion ausgenommen. Intrakraniell kann sogar eine Gefäßerweiterung auftreten; hierbei ist die zerebrale Autoregulation unterhalb einer Kerntemperatur von 25°C aufgehoben. Aus dem erhöhten venösen Rückfluss mit Dehnung kardialer Rezeptoren und konsekutiver Freisetzung von atrialem natriuretischen Faktor (ANF) sowie einer Hemmung der Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) resultiert eine Zunahme der Diurese, die bei Absenkung der KKT unter 35°C infolge tubulärer Dysfunktion noch deutlich verstärkt wird [8]. Es entsteht eine Hämokonzentration mit Anstieg der Natriumkonzentration und Osmolarität im Serum, die durch eine Flüssigkeitsverschiebung aus dem Gefäßbett in das Interstitium noch verstärkt wird. Mit abnehmender Körpertemperatur nimmt die Viskosität des Blutes um etwa 2%/°C zu. Zusammen mit der Hämokonzentration infolge der Kältdiurese kann die Zunahme der Viskosität Mikrozirkulationsstörungen verursachen.

Herz

Nach der anfänglichen sympathischen Stimulierung des Herzens beobachtet man bei Abkühlung unterhalb von 35°C eine zunehmende Bradykardie. Sie ist Folge einer Verlangsamung der spontanen diastolischen Depolarisation der Schrittmacherzellen und daher nicht durch Gabe von Atropin beeinflussbar. Als Ausdruck der Leitungsverzögerung sind die PQ- und QT-Intervalle verlängert und die QRS-Komplexe verbreitert. Es kommt zu einer diastolischen und systolischen Dysfunktion mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität und des Herzzeitvolumens. Unterhalb von 30–32°C können atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten. Das Risiko für Ventrikelfibrillieren steigt unterhalb von 28–30°C drastisch an, und das Myokard reagiert in diesem Temperaturbereich sehr sensibel auf mechanische Manipulation. So kann eine Herzdruckmassage bei dieser Temperatur eine Bradykardie in Ventrikelfibrillieren konvertieren [9].

Respirationstrakt

Nach anfänglicher Steigerung der Atemfrequenz und der alveolären Ventilation im Rahmen der Kältestressreaktion sin-

ken diese mit abnehmender Körpertemperatur. Ferner nehmen die funktionelle Residualkapazität, die Lungen- und Thoraxcompliance, die Zwerchfellkontraktilität und die ziliäre Clearance ab. Bronchialsekretion und Totraumventilation nehmen zu [8].

Nieren

An den Nieren kommt es zur Vasokonstriktion und zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und damit der glomerulären Filtrationsrate mit leichtem Anstieg des Serumkreatinins und der Harnstoffkonzentration. Infolge einer tubulären Dysfunktion nimmt die Rückresorption von Elektrolyten stark ab. Die verstärkte Ausscheidung hauptsächlich von Na^+ und Cl^- -Ionen führt zu einer klinisch sehr bedeutsamen osmotischen Diurese [10, 11, 12, 13]. Der Verlust von Magnesium, Kalium, Phosphat und Kalzium geht mit entsprechend niedrigen Plasmakonzentrationen einher und kann kardiale Rhythmusstörungen, zentralnervöse Störungen und eine arterielle Hypotonie verursachen [10, 14].

Zentrales Nervensystem

Die Funktionseinschränkungen des ZNS äußern sich bei nichtsedierten Patienten in einer herabgesetzten Wahrnehmungs- und Entscheidungsfähigkeit, Amnesie und Dysarthrie. Bei einer KKT von 33°C treten Ataxie und Apathie auf. Unterhalb von 32°C werden die meisten Menschen stuporös, unterhalb von 30°C komatös. Bei einer Temperatur von $29\text{--}30^\circ\text{C}$ tritt eine Mydriasis auf, und die Lichtreaktion wird sehr träge. Dies kann zu falschen diagnostischen Schlussfolgerungen führen. Unterhalb von 20°C -Kerntemperatur beobachtet man in der Elektroenzephalographie (EEG) eine Nulllinie als Zeichen des Erliegens der zerebralen elektrischen Aktivität.

Verdauungstrakt

Die Motilität der glatten Muskulatur nimmt ab. Gastrointestinale Sekretion und intestinale Resorption von Nahrung sind herabgesetzt. Regelmäßig kommt es zu einem leichten Anstieg der Serumamylase als Ausdruck einer milden, klinisch nicht relevanten Pankreatitis. Synthese-, Metabolisierungs- und Exkretionsleistung der Leber sind vermindert.

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2005 · 54:225–244
DOI 10.1007/s00101-005-0808-3
© Springer Medizin Verlag 2005

A. Brück · A. R. J. Girbes · K. H. Polderman

Kontrollierte milde und moderate Hypothermie

Zusammenfassung

Die kontrollierte Hypothermie wird zur Neuro- und neuerdings auch zur Kardioprotektion eingesetzt. Mit zunehmendem Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Zellschädigung und Apoptose sowie der Wirkweise der Hypothermie erweitert sich das Spektrum möglicher Indikationen. Beim postanoxischen Koma nach primärem Herz-Kreislaufstillstand ist die kontrollierte Hypothermie in bestimmten Fällen bereits Standardtherapie. Bei anderen Indikationen sind die Effekte z. Z. noch weniger deutlich. Dies mag z. T. auf der ungenügenden Behandlung und Prophylaxe potenzieller Nebenwirkungen beruhen. Die kontrollierte milde und mode-

rate Hypothermie wird in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Die z. Z. wichtigsten Indikationen für die kontrollierte milde und moderate Hypothermie werden vorgestellt, die aktuelle Beweislage diskutiert und Empfehlungen für den klinischen Einsatz gegeben. Die physiologischen Effekte der Hypothermie und die möglichen protektiven Wirkmechanismen, die verschiedenen Methoden der Kühlung sowie Nebenwirkungen und Fallstricke bei der klinischen Anwendung werden erläutert.

Schlüsselwörter

Hypothermie · Neuroprotektion · Kardioprotektion · Intrakranieller Druck · Koma

Controlled mild-to-moderate hypothermia in the intensive care unit

Abstract

Controlled hypothermia is used as a therapeutic intervention to provide neuroprotection and (more recently) cardioprotection. The growing insight into the underlying pathophysiology of apoptosis and destructive processes at the cellular level, and the mechanisms underlying the protective effects of hypothermia, have led to improved application and to a widening of the range of potential indications. In many centres hypothermia has now become part of the standard therapy for post-anoxic coma in certain patients, but for other indications its use still remains controversial. The negative findings of some studies may be partly explained by inadequate protocols for the application of hypothermia and insuffi-

cient attention to the prevention of potential side effects. This review deals with some of the concepts underlying hypothermia-associated neuroprotection and cardioprotection, and discusses some potential clinical indications as well as reasons why some clinical trials may have produced conflicting results. Practical aspects such as methods to induce hypothermia, as well as the side effects of cooling are also discussed.

Keywords

Hypothermia · Neuroprotection · Cardioprotection · Intracranial pressure · Post-anoxic coma

Stoffwechsel

Während die Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Glukagon bei externer Kühlung zunehmen, sinkt die Rate der Insulinsekretion [15, 16, 17]. Folgen sind eine vermehrte Lipolyse, Glykogenolyse und Glukoneogenese mit Anstieg der Plasmaspiegel von Glukose, Glycerol, freien Fettsäuren, Ketonsäuren und Laktat. Hieraus kann eine metabolische Acidose resultieren. Der erhöhte Metabolismus trägt zur endogenen Thermogenese bei und wird durch das unwillkürliche Muskelzittern noch erheblich gesteigert. Die Metabolismusrate kann bei Kälteexposition nichtsedierter Versuchspersonen den Ruheumsatz um das 5- bis 6Fache steigen [18, 19, 20]. Nach einer Studie von Haman et al. erfolgt die Energierekrutierung für das unwillkürliche Muskelzittern zu 50% aus der Lipidoxidation und zu 30% aus Muskelglykogen. Plasmaglukose und Proteine steuern als Energielieferanten für das unwillkürliche Muskelzittern einen nur geringen Anteil von jeweils 10% bei [21]. Das unwillkürliche Muskelzittern ist bei einer KKT von 35°C maximal ausgeprägt und verschwindet unterhalb von 31°C. Wird das Muskelzittern medikamentös, z. B. durch Anwendung von Muskelrelaxanzien, ausgeschaltet, nimmt die Stoffwechselrate mit Absinken der KKT um 6–10%/°C ab [22, 23, 24, 25]. Der globale Sauerstoffverbrauch ist bei 32°C um etwa 25% und bei 28°C um etwa 50% reduziert [8]. Parallel zum Sauerstoffverbrauch nimmt die Produktion von CO₂ ab.

Hämostase und Immunsystem

Die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen nehmen ab, und die Funktion der Thrombozyten, Leukozyten und Makrophagen ist gestört. Mit sinkender Temperatur kommt es zu einer Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung, einer Hemmung der Freisetzung von Zytokinen und einer Unterdrückung der Leukozytenchemotaxis und Phagozytoseaktivität. Hieraus resultieren eine Blutungsdiathese und eine Beeinträchtigung der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr mit erhöhter Infektanfälligkeit [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Die Blutungszeit ist verlängert, die Prothrombinzeit (PT oder „international normalized ratio“, INR) und die aktivierte partielle

Thromboplastinzeit (aPTT) sind oft normal oder nur leicht verlängert.

Mögliche neuroprotektive Wirkmechanismen der kontrollierten Hypothermie

Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie allein auf die Reduktion des zerebralen Stoffwechsels zurückzuführen sei. So hat man in den Anfängen der Anwendung der Hypothermie aufgrund der Beobachtung, dass die Metabolismusrate um 6–10%/°C zurückgeht, gedacht, einen maximalen Effekt für die Patienten durch möglichst tiefe Kühlung zu erreichen [22, 23]. Dies war nicht nur logistisch sehr aufwändig, sondern auch mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Neuroprotektive Effekte sind jedoch schon bei milder Hypothermie zu beobachten, und sie können nicht allein durch die Senkung der Stoffwechselrate erklärt werden [22].

Seit den 1990er-Jahren wurden verstärkt verschiedene Mechanismen neuronaler Schädigungen auf zellulärer und molekularer Ebene aufgedeckt. Der Verlust transmembranöser Ionengradienten durch eine Ionenkanalleckage, die intrazelluläre Akkumulation von Kalzium und die exzessive Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter nehmen jeweils Schlüsselrollen in der neuronalen Zellschädigung ein. Während alle diese Vorgänge unter Hyperthermie zunehmen, werden sie durch Hypothermie eingeschränkt oder gar unterbunden [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Hypothermie kann ferner durch die Hemmung der Aktivierung von Caspasen und durch die Minimierung mitochondrialer Dysfunktionen die Apoptose neuronaler Zellen verhindern [54, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

In hypoxischen Hirnarealen kommt es zu repetitiven spontanen Depolarisationen, die durch wiederholte transmembranöse Ionenströme zu Störungen im Ionenhaushalt der Neuronen führen. Der Ausgleich der Ionengradienten kostet sehr viel Energie und ist unter hypoxischen Umständen nur kurzfristig möglich. Die Anzahl der „ischämischen Depolarisationen“ nimmt bei Hyperthermie zu und bei Hypothermie ab. Auf diese Weise kann Hypothermie z. B. die Ausweitung der neu-

ronalen Schädigung beim ischämischen Hirninfarkt in der Periinfarktzone vermindern [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68].

Wie sehr bedeutsam die Reduktion der Ionenkanalleckage und der neuronalen elektrischen Aktivität für das Überleben der Neuronen in Hypoxie ist, lässt sich aus Untersuchungen an anoxietoleranten Tiermodellen, z. B. bei Meeresschildkröten, vermuten. Das Phänomen des „Ionenkanalarrestes“ gilt als eines der bedeutendsten neuroprotektiven Mechanismen gegen Hypoxie bei anoxietoleranten Tieren. Unter Ionenkanalarrest versteht man die Reduktion der Ionenkanaldichte in der Zellmembran und deren Aktivitätsabnahme unter Einfluss von Hypoxie. Hierdurch wird die Membranpermeabilität verringert, und die Energiekosten für die Aufrechterhaltung der transmembranösen Ionengradienten werden drastisch gesenkt. Ferner senkt die Reduktion der neuronalen elektrischen Aktivität und synaptischen Transmission bei anoxietoleranten Tieren den zellulären Metabolismus um 50–80% (für eine Übersicht zu diesem Thema s. Boutilier [54]).

Während Hyperthermie die Integrität der Blut-Hirn-Schranke stören kann, kann Hypothermie sogar bereits bestehende Störungen der Blut-Hirn-Schranke reduzieren [69, 70, 71, 72]. Unter Hypothermie nimmt die in der Reperfusion nach Ischämie erhöhte Gefäßpermeabilität ab [73, 74]. Ferner ist die Extravasation von Hämoglobin nach Hirntrauma unter Hypothermie vermindert [75]. Diese Beobachtungen stützen das Konzept, dass Hypothermie über einen membranstabilisierenden Effekt Extravasate und die Ausbildung regionaler und globaler Hirnödeme vermindern kann.

Insbesondere während der Reperfusion minderperfundierter oder ischämischer Hirnareale kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und freier Radikale sowie zur Akkumulation von Leukozyten und Makrophagen [38, 76, 77, 78]. Diese Vorgänge, die maßgeblich zu sekundären Hirnschädigungen beitragen [79, 80], können wirkungsvoll durch Hypothermie unterdrückt werden [76, 77, 78, 81]. Die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke erschwert zudem eine Leukozyteninfiltration in geschädigte Hirnareale. Unter Hypothermie wurde in Tier-

experimenten ferner eine Verminderung der Rate von Gefäßspasmen nach subduraler Blutung beobachtet [82, 83, 84, 85, 86].

In zahlreichen Tierexperimenten und klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch Hypothermie ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP > 20 mmHg) gesenkt und damit dessen deletäre Auswirkungen auf die zerebrale Perfusion und neuronale Integrität verhindert werden [87, 88]. Der Senkung des ICP durch Hypothermie liegen als Mechanismen wahrscheinlich eine Reduktion lokaler und generalisierter Hirnödeme, eine Abnahme der Liquorproduktion, eine Stabilisierung der funktionellen Blut-Hirn-Schranke und die Hemmung schädlicher inflammatorischer Prozesse zugrunde.

Boettiger et al. beobachteten in einer Kohortenstudie, dass eine medikamentöse Gerinnungshemmung das neurologische Ergebnis nach kardiopulmonaler Reanimation verbessern kann [89]. Es wäre also möglich, dass auch der gerinnungshemmende Effekt der Hypothermie einen positiven Beitrag zur Neuroprotektion darstellt.

Beispiele der klinischen Anwendung der kontrollierten Hypothermie und Beweislage

Unter kontrollierter Hypothermie versteht man die therapeutische, gezielte Einstellung einer erniedrigten KKT durch Kühlung. Integrale Bestandteile der Anwendung der therapeutischen Hypothermie sind neben der kontrollierten Absenkung und Aufrechterhaltung einer definierten KKT über einen definierten Zeitraum auch die kontrollierte Wiedererwärmung.

Die Hypothermie wird klinisch in eine milde, moderate und tiefe Hypothermie unterteilt; hierbei unterscheidet sich die Klassifizierung der akzidentiellen Hypothermie von der der kontrollierten therapeutischen Hypothermie. Die gebräuchlichsten Klassifizierungen, wie sie auch in der angloamerikanischen und angelsächsischen Literatur zu finden sind, sind in **■ Tabelle 1** zusammengefasst. Im Rahmen der kontrollierten klinischen Anwendung bezeichnet man beim Menschen demnach eine KKT von 34–35,9°C als milde Hypothermie, eine KKT von 32–33,9°C als moderate Hypothermie und eine KKT

Tabelle 1

Meist gebräuchliche Klassifizierungen der Hypothermie

Hypothermie	Akzidentiell	Kontrolliert therapeutisch
Mild	32–35,9°C	34–35,9°C
Moderat	28–31,9°C	32–33,9°C
Tief	<28°C	<32°C

Tabelle 2

Einteilung und Kriterien für die Beweiskraft der vorhandenen Literatur

Klasse	Kriterien
I	Unterstützt durch mindestens 2 genügend große, prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studien mit hoher „power“ oder durch eine Metaanalyse von prospektiven, kontrollierten, randomisierten klinischen Studien
IIa	Unterstützt durch eine prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studie und Daten aus anderen Studien
IIb	Unterstützt durch eine prospektive, kontrollierte, randomisierte klinische Studie, ohne dass Daten aus anderen Studien vorliegen
III	Unterstützt durch mindestens eine nichtrandomisierte klinische Studie (Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie)
IV	Empfehlungen von Experten, Leitlinienkomitees, klinische Erfahrung, deskriptive Studien, Fallberichte

Tabelle 3

Indikationen und Evidenzgrade für den therapeutischen Einsatz der kontrollierten milden und moderaten Hypothermie

Indikation	Evidenzgrad (Klasse)
Reanimation nach primärem Herzkreislaufstillstand infolge VF oder VT	I
Reanimation nach primärem Herzkreislaufstillstand infolge anderer Rhythmusstörungen als VF oder VT	III
Schädel-Hirn-Trauma	IIa
Ischämischer Hirninfarkt	III
Subarachnoidale Blutung	IV
Fieber bei Patienten mit Schädigungen des Zentralnervensystems	IIb
Senkung eines unter konventionellen Maßnahmen refraktär erhöhten ICP	I
Neuroprotektion bei neurochirurgischen Eingriffen	III
Neuroprotektion bei kardiochirurgischen Eingriffen	III
Neuroprotektion bei chirurgischen Eingriffen an den zentralen, großen Gefäßen	III

VF Ventrikelfibrillieren, VT Ventrikeltachykardie, ICP „intracranial pressure“.

unterhalb von 32°C als tiefe Hypothermie. Zu beachten ist, dass es auch Unterschiede in der Klassifizierung der therapeutischen Hypothermie gibt. So definieren einige Autoren moderate Hypothermie z. B. als KKT von 30–34°C oder 28–33°C und tiefe Hypothermie entsprechend als KKT unterhalb 30°C bzw. 28°C.

Im Folgenden stellen wir mögliche Indikationen für die Anwendung der kontrollierten milden und moderaten Hypothermie vor und diskutieren die Beweislage anhand der publizierten Literatur. Die Einschätzung der Beweiskraft erfolgt gemäß der in **■ Tabelle 2** dargestellten Einteilung. In **■ Tabelle 3** sind die verschie-

denen Indikationen und Evidenzgrade zusammengefasst.

HerzKreislaufstillstand

Die Mortalität eines HerzKreislaufstillstands außerhalb des Krankenhauses liegt zwischen 65 und 95%, während die des innerhalb eines Krankenhauses, aber außerhalb der Intensivstation eingetretenen HerzKreislaufstillstands 40–50% beträgt. Selbst von den Überlebenden der letzten Kategorie verlassen nur maximal 20% das Krankenhaus ohne deutliche neurologische Schäden [90, 91, 92, 93]. Es gibt Hinweise, dass die zerebrale Ischämie nach HerzKreislaufstillstand noch mehrere Stunden nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR) trotz ausreichender arterieller Oxygenierung andauern kann [94].

Bereits in den späten 1950er-Jahren wurde der Einsatz der moderaten Hypothermie, hier definiert als 28–32°C, bei Patienten nach CPR beschrieben [95, 96]. Leider waren die Ergebnisse nicht schlüssig, und so wurde diese Therapieform auch aufgrund der Nebenwirkungen und praktischer Probleme Anfang der 1960er-Jahre wieder verlassen. In den 1980er und 1990er-Jahren wurden einige tierexperimentelle Studien veröffentlicht, die ein verbessertes neurologisches Ergebnis nach Ischämie durch den Einsatz der Hypothermie bei Ratten [97, 98, 99], Hunden [100, 101, 102, 103, 104, 105] und Affen [106] zeigten. Die positiven Effekte waren größer, wenn die Hypothermie früh nach dem ischämischen Ereignis initiiert wurde, ließen sich aber auch nach um Stunden verzögertem Beginn der Hypothermie nachweisen.

Eine kleine Anzahl unkontrollierter Studien aus den späten 1980er- und den 1990er-Jahren mit einer Gesamtzahl von etwa 150 Patienten zeigte, dass die moderate Hypothermie (28–32°C) sicher eingesetzt werden konnte und möglicherweise einen positiven Effekt nach CPR im Vergleich zu historischen Kontrollen hatte [107, 108, 109, 110, 111, 112, 113].

Diesen Studien folgten im Jahr 2002 zwei randomisierte, kontrollierte, klinische Studien. Die erste Studie von Bernard et al. mit insgesamt 77 Patienten wurde in Australien durchgeführt [114]. Die

Kühlung der Patienten nach CPR wurde bereits im Rettungswagen auf dem Weg zur Klinik begonnen. Zieltemperatur war 33°C über eine Dauer von 12 h. Die neurologischen Resultate, definiert als keine oder moderate Störungen, waren in der Hypothermiegruppe mit 49% (21 von 43) vs. 26% (9 von 34; $p=0,046$) signifikant besser. Die Überlebensrate unterschied sich jedoch nicht.

Die zweite, größere Studie wurde in Europa von der „The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ durchgeführt und umfasste 273 Patienten [115]. Die Kühlung der Patienten wurde nach einem Median von 105 min mit einer Zieltemperatur von 32–34°C begonnen und für 24 h aufrechterhalten. Die Zieltemperatur wurde im Mittel erst 8 h später erreicht. Ein gutes neurologisches Ergebnis wurde bei 55% der Patienten der Hypothermiegruppe (75 von 136) und bei 39% (54 von 137) der Kontrollgruppe mit einem relativen Risiko (RR) von 1,4 (95%-Konfidenzintervall, 95%-CI 1,08–1,81) beobachtet. Die Mortalität war in der Hypothermiegruppe mit 41% vs. 55% geringer als in der Kontrollgruppe (RR 0,74, 95%-CI 0,58–0,95).

Die Einschlusskriterien beider Studien waren sehr streng. Es wurden nur Patienten mit „witnessed cardiac arrest“ eingeschlossen, bei denen eine maximale Verzögerung von 15 min bis zum Beginn der Reanimation durch Ambulanzpersonal, ein Ventrikelfibrillieren (VF) oder eine Ventrikeltachykardie (VT) vorlag, und bei denen innerhalb von 60 min die Kreislauf-funktion wiederhergestellt werden konnte. Patienten mit einer anhaltenden Hypotension, definiert als MAP <60 mmHg [115] oder einem systolischen Blutdruck <90 mmHg [114] und einer arteriellen Hypoxie mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung S_aO_2 <85% wurden ausgeschlossen. Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Hypothermie bei Patienten mit CPR bei HerzKreislaufstillstand aufgrund anderer Ursachen, z. B. einer Asystolie, sind daher eigentlich nicht möglich. Patienten mit einer Asystolie haben eine schlechtere Prognose, da eine Asystolie schlechter als eine VT oder ein VF in einen Rhythmus mit suffizienter Kreislaufzirkulation zu konvertieren ist. Angesichts der Wirkmechanismen der Hypothermie gibt es jedoch keinen Grund anzunehmen, dass der positi-

ve Effekt der Hypothermie auf das neurologische Ergebnis und die Überlebensrate nach CPR auf Patienten mit VF und VT limitiert sein sollen. In Tierexperimenten unterschieden sich die neuroprotektiven Effekte der Hypothermie in ihrem Ausmaß bei Asystolie nicht gegenüber denen bei VF und VT. Vorläufige Ergebnisse aus einer nichtrandomisierten Studie, an der auch unsere Klinik beteiligt ist [116], und Ergebnisse von Bernard et al. [117] bei Patienten mit Asystolie oder elektromechanischer Entkoppelung und andererseits denselben Einschlusskriterien, wie bei den beiden oben beschriebenen Studien, deuten darauf hin, dass die kontrollierte Hypothermie auch bei diesen Patientenkategorien effektiv sein kann.

Beweislage und Empfehlungen

Für den Einsatz der kontrollierten Hypothermie bei Patienten mit bezeugtem HerzKreislaufstillstand und CPR, bei denen die Reanimation innerhalb von 15 min durch medizinisches Fachpersonal beginnt und bei Eintreten des Rettungsteams eine VT/VF vorliegt, bei denen die HerzKreislauf-funktion innerhalb von 60 min wieder suffizient hergestellt wird und keine länger andauernde Hypotension (MAP <60 mmHg oder systolischer Blutdruck <90 mmHg) oder Hypoxie (S_aO_2 <85%) besteht, gibt es fundierte Beweise (*Klasse I*). Die Hypothermie sollte so früh wie möglich eingeleitet und die Zieltemperatur so schnell wie möglich erreicht werden. Auch bei einer Verzögerung von bis zu 8 h sollte mit dem Kühlen der Patienten noch begonnen werden. Als Ziel wird eine KKT von 32–33°C angestrebt, die über 12–24 h aufrechterhalten wird. Die Patienten dürfen im Anschluss nur langsam passiv aufgewärmt werden, weil eine schnelle Erwärmung neurodestruktive Effekte haben kann. Obwohl Patienten mit Asystolie und elektromechanischer Entkopplung allgemein eine schlechtere Prognose verglichen mit denen mit VF und VT haben, sind die Mechanismen der Hirnschädigung dieselben: Sie resultieren aus der globalen zerebralen Ischämie infolge eines HerzKreislaufstillstands (*Klasse III*). In unserer Klinik wird die Hypothermie bei allen Patienten nach CPR bei bezeugtem HerzKreislaufstillstand unabhängig vom kardialen Rhythmus beim Eintreffen des Reanimati-

onsteams eingesetzt, sofern sie die übrigen oben genannten Kriterien erfüllen und keine Kontraindikationen oder schwere chronische oder maligne Erkrankungen mit hoffnungsloser Prognose bestehen.

Das „International Liaison Committee on Resuscitation“ empfiehlt in seinen jüngsten Richtlinien die Anwendung der therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand infolge VF oder VT; bei anderen Initialrhythmen sollte die Anwendung der Hypothermie ebenfalls in Erwägung gezogen werden [118].

Schädel-Hirn-Trauma

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist die häufigste Ursache für Tod und Behinderung bei jungen Menschen in westlichen Ländern mit einer enormen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Die unmittelbar durch das Trauma verursachte Zerstörung von Hirngewebe gilt als irreversibel und nichttherapierbar. Die Therapie des SHT zielt daher neben der Sicherung der Vitalfunktionen auf Verhinderung und Behandlung von Sekundärschäden infolge von zerebralen Ödemen, Ischämie, Blutung, Einklemmung und neurodestruktiven Prozessen infolge von lokalen Immunreaktionen, metabolischen Störungen, Hyperthermie und toxischen Einflüssen.

Die erste Veröffentlichung zur Anwendung der Hypothermie bei einer Serie von SHT-Patienten geht in das Jahr 1945 zurück [119]. Es folgte in den 1950er-Jahren eine Anzahl unkontrollierter Studien mit unterschiedlichen Therapieprotokollen und unterschiedlicher Dauer der Kühlung, die keinen eindeutigen Benefit der Hypothermie zeigen konnten [120, 121, 122, 123, 124]. Damals ging man davon aus, dass ein möglicher neuroprotektiver Effekt der Hypothermie allein auf die Senkung des Metabolismus zurückzuführen wäre, und man kühlte die Patienten deshalb unter 30°C ab, um einen möglichst großen Effekt zu erzielen. Hierbei traten schwere Nebenwirkungen auf, denen man in Ermangelung einer etablierten Intensivmedizin, wie es sie heute gibt, nichts entgegenzusetzen hatte. In der Folge fand die Hypothermie bei Patienten mit SHT analog zu der Situation nach Herz-Kreislaufstillstand allgemein keine Anwendung mehr.

Erst in den späten 1980er- und den 1990er-Jahren, als in verschiedenen Tierexperimenten ein klarer Nutzen der moderaten und milden Hypothermie bei Hirntrauma nachgewiesen werden konnte [125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135] und neue Einsichten in die Pathophysiologie der neuronalen Schädigung gewonnen waren sowie die Fortschritte in der Intensivmedizin eine bessere Überwachung und Versorgung von Patienten in Hypothermie ermöglichten, fand der Einsatz der Hypothermie bei Patienten mit SHT wieder Interesse.

Die Beurteilung der Effektivität der Hypothermie bei Patienten mit SHT ist im Gegensatz zu der Situation bei Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand schwierig und komplex. Erst in jüngerer Zeit zeichnen sich die positiven Effekte der Hypothermie auf das neurologische Ergebnis und die Mortalität bei selektierten Patienten deutlicher ab.

Seit 1992 wurden die Ergebnisse von 19 klinischen Studien mit einer Gesamtzahl von 1685 Patienten veröffentlicht, von denen 16 Studien in der „pubmed-Datenbank“ der „National Library of Medicine“ verzeichnet sind [136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151]. Zwei chinesische Studien wurden nicht in englischsprachigen Journalen veröffentlicht und entziehen sich uns somit einer Beurteilung [152, 153]. Die Studie von Clifton et al. aus dem Jahr 1992 berücksichtigen wir nicht, da die 10 Patienten später erneut in eine andere Studie integriert wurden [139]. Unsere Beurteilung stützt sich schließlich auf aktuell 15 Studien mit insgesamt 1363 Patienten, die als Endpunkte den ICP [136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147], das neurologische Ergebnis [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148] und die Überlebensrate [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148] untersuchten.

Zwei Studien untersuchten 16 [151] bzw. 91 Patienten [148] mit *normalen* ICPs und müssen daher separat betrachtet werden. Sie fanden weder ein besseres neurologisches Ergebnis noch eine höhere Überlebensrate in der Hypothermiegruppe.

Alle anderen Studien wurden an Patienten mit erhöhtem ICP, d. h. intrakraniellen Drücken über 20 mmHg bzw. 25 mmHg je nach Studie, durchgeführt. Der ICP liegt

normal unter 15 mmHg. Der ICP konnte zwar übereinstimmend durch Hypothermie gesenkt werden; die Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des neurologischen Ergebnisses und einer Senkung der Mortalität durch den Einsatz der Hypothermie sind jedoch widersprüchlich. Diese Widersprüche können mit der ausgeprägten Heterogenität der Studien in den Einschlusskriterien, den Hypothermieprotokollen (Zieltemperatur, Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur, Dauer der Kühlung, Dauer und Art der Wiedererwärmung), den allgemeinen Therapieprotokollen und der Art der Interventionen erklärt werden. In den meisten Studien wurde zudem die Komorbidität der Patienten nicht berücksichtigt.

So kommen die Metaanalysen von Gadkary et al. [154] und Harris et al. [155] aus dem Jahr 2002, in denen diese Faktoren nicht berücksichtigt wurden, zu dem Schluss, dass der Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei Patienten mit SHT keinen deutlichen Einfluss auf die Überlebensrate und das neurologische Ergebnis habe. Aufgrund der Nebenwirkungen der Hypothermie hat auch die Erfahrung der Studienzentren in der Durchführung der kontrollierten Hypothermie einen Einfluss auf das Ergebnis der Therapie [156]. Neun Studien wurden an spezialisierten Neurotraumazentren mit Erfahrung im Einsatz der kontrollierten Hypothermie durchgeführt [136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 147], und es sind 5 kleine Studien dieser Gruppe, die einen Trend für ein besseres neurologisches Ergebnis zeigten [136, 137, 138, 139, 140] und 3 größere Studien dieser Gruppe, die ein signifikant besseres neurologisches Ergebnis und eine höhere Überlebensrate in einer Hypothermiesubgruppe aufzeigen [141, 145, 147]. Auf diese Studien und eine Multizenterstudie von Clifton et al. aus dem Jahr 2001 [146] mit ihrem enormen Einfluss auf die Abkehr von der Anwendung der Hypothermie bei SHT sowie 2 aktuellere Metaanalysen möchten wir im Folgenden näher eingehen.

Erste signifikante Unterschiede im neurologischen Ergebnis und in der Überlebensrate zugunsten der Hypothermiegruppe nach 3 und 6 Monaten zeigte die Studie von Marion et al. aus dem Jahr 1997 [141], und zwar nur in der Subgruppe der

Patienten, die bei Aufnahme auf der „Glasgow-Komaskala“ (GCS) einen Wert von 5–7 hatten. Dieser Effekt war nach 12 Monaten nicht mehr zu beobachten; dies wurde von den Autoren auf eine zu geringe „power“ der Studie zurückgeführt.

Im Jahr 2001 folgte eine Multizenterstudie von Clifton et al. mit 392 Patienten aus 11 Zentren, die keinen Benefit zugunsten der Hypothermiegruppe feststellen konnten, obwohl auch hier durch Hypothermie der ICP gesenkt werden konnte [146]. Vielmehr wurden mehr „Tage mit Komplikationen“ bei den gekühlten Patienten beobachtet. Diese Ergebnisse veranlassten die meisten Neurotraumazentren weltweit, den Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei Patienten mit SHT aufzugeben.

Im Mai 2003 konstatierten Henderson et al. in einer Metaanalyse von 8 Studien mit 748 Patienten, dass der Einsatz der Hypothermie bei SHT-Patienten kontrovers bliebe und nach Analyse der vorhandenen Daten nicht indiziert sei [157].

Die einen Monat später veröffentlichte Metaanalyse von McIntyre et al. [158], basierend auf 12 Studien mit 1069 Patienten, kommt zu völlig anderen Ergebnissen:

1. Das RR für Tod bei allen mit Hypothermie behandelten Patienten betrug 0,81 (95%-CI 0,69–0,96).
2. Das RR für Tod, wenn Hypothermie länger als 48 h angewandt wurde, betrug 0,7 (95%-CI 0,56–0,87). Diese Subgruppe war für das insgesamt geringere relative Risiko für Tod bei allen Hypothermiepatienten verantwortlich.
3. Das RR für Tod unterscheidet sich nicht signifikant in den Subgruppen mit Zieltemperaturen von 32–33°C und 33,5–34,5°C.
4. Das RR für ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach der Definition der „Glasgow-Outcome-Skala“ (GOS) bei den mit Hypothermie behandelten Patienten betrug 0,78 (95%-CI 0,63–0,98).
5. Der größte Benefit bezüglich des neurologischen Ergebnisses wurde bei moderater Kühlung (32–33°C) gesehen, und wenn länger als 48 h gekühlt wurde.

McIntyre et al. finden also deutliche positive Effekte der Hypothermie auf das neurologische Ergebnis und die Überlebensrate nach SHT [158].

Die Unterschiede im Ergebnis der beiden Metastudien lassen sich zum einen damit erklären, dass die Clifton-Studie und die beiden Studien mit Patienten mit normalen ICPs bei der geringeren Patientenzahl in der Henderson-Metaanalyse ein größeres Gewicht haben. Mehr als die Hälfte der Patienten der Metaanalyse von Henderson et al. werden durch die Studie von Clifton et al. beigesteuert [146]. Bei Ausschluss der bereits erwähnten 2 Studien mit Patienten mit normalen ICPs [148, 151] aus dieser Metaanalyse wird der positive Effekt der Hypothermie auf das neurologische Ergebnis signifikant. Das RR für ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach der GOS beträgt dann 0,67 (95%-CI=0,49–0,92, $p=0,04$) und ist mit dem Ergebnis der McIntyre-Metaanalyse vergleichbar.

McIntyre et al. korrigieren ihre Analyse ferner für die Faktoren „Dauer der Hypothermie“, „Geschwindigkeit der Wiedererwärmung“ und „Zieltemperatur“ und kommen zu dem Schluss, dass diese Faktoren sehr wahrscheinlich entscheidend für das Ergebnis sein können. Auf die diskrepanten Ergebnisse der beiden Metaanalysen wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen [10].

In den Jahren 2002 und 2003 wurden 2 große Studien veröffentlicht, die in keiner der beiden Metaanalysen berücksichtigt sind. Eine der Studien wurde an unserem eigenen Zentrum durchgeführt [145]. Wir untersuchten 136 Patienten und beobachteten ein besseres neurologisches Ergebnis und eine geringere Mortalität in der Hypothermiegruppe, obwohl die Hypothermie allein bei Patienten mit refraktär hohen ICPs als Ultima Ratio eingesetzt wurde. Dabei war der größte Effekt bei den Patienten mit einem GCS-Wert von 5 und 6 bei Aufnahme zu sehen. In dieser Subgruppe betrug die Mortalität in der Hypothermiegruppe 52% vs. 76%, und ein gutes neurologisches Ergebnis wurde in 29% gegenüber 8% der Patienten in der Kontrollgruppe erzielt [145]. Dieses Ergebnis ist dem der Studie von Marion et al. [141] konform. Die zweite Studie von Zhi et al. umfasste 396 Patienten und berichtete von

einem guten neurologischen Ergebnis bei den mit Hypothermie behandelten Patienten in 38,8% vs. 19,7%, einem moderaten neurologischen Ergebnis in 22,7% vs. 18,2% und einer Mortalität von 25,7% vs. 36,4% [147]. In diesen beiden Studien wurde die Hypothermie über einen längeren Zeitraum (im Mittel 115,2 h [145] und 62,4 h [147]) als in der Studie von Clifton et al. (47,2 h) aufrechterhalten [146]. Ferner nutzten wir in unserer Studie die Höhe des ICP, um Zeitpunkt und Geschwindigkeit der Wiedererwärmung zu bestimmen: Die Kühlung wurde fortgesetzt, solange der ICP bei Erwärmung wieder über 20 mmHg anstieg [145]. Diese Orientierung ist ein wesentlicher Unterschied zur Studie von Clifton et al., in der das Ende der Kühlung auf 48 h nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C festgelegt war, und mehr Interventionen zur Verhinderung pathologischer Anstiege des ICP bei Wiedererwärmung notwendig machte [146]. Die Zieltemperatur von 32–33°C wurde in unserer Studie in 4,1 h vs. 8,4 h schneller erreicht als in der Studie von Clifton et al.

Aber auch die Methodik und Durchführung der Studie von Clifton et al. [146] bietet Kritikpunkte. Zum einen wurden in die Normothermiegruppe Patienten mit spontaner Hypothermie bei Aufnahme aufgenommen. Diese Patienten haben ein besseres Ergebnis. Ferner wurde die KKT der Kontrollgruppe konsequent kontrolliert und zwischen 37 und 38°C gehalten. Fieber wurde aggressiv therapiert. Da Fieber auch über einen kurzen Zeitraum das neurologische Ergebnis bei SHT verschlechtert und die Mortalität steigert, könnte die besondere Aufmerksamkeit für die Überwachung und Behandlung von Fieber in der Kontrollgruppe die Mortalität in dieser Gruppe verbessert und den Unterschied zur Hypothermiegruppe nivelliert haben.

Ein Nachteil der Clifton-Studie ist die Varianz in den Ergebnissen der einzelnen, teilnehmenden Zentren; die Ergebnisse in der Hypothermiegruppe an den größeren Zentren mit mehr Erfahrung fielen in der Anwendung der Hypothermie besser aus [156]. Insbesondere der Prävention und Behandlung der Nebenwirkungen der Hypothermie, wie Hypovolämie, Hypotonie, Elektrolytstörungen, Arrhythmien und In-

fektionen, auf die wir später noch eingehen werden, kommt eine maßgebliche Bedeutung zu, da diese jeden möglichen Benefit der Hypothermie auf das neurologische Ergebnis zunichte machen können [10, 11, 145, 159, 160]. Patienten mit Hirntrauma haben häufig schon bei Aufnahme niedrige Serumelektrolytkonzentrationen [161], ein Problem, dass durch Induktion von Hypothermie noch weiter verschärft werden kann. Insbesondere eine Hypomagnesiämie ist bei Hirntrauma möglicherweise mit einem schlechteren Ergebnis verbunden [131, 132, 133, 162].

In der Studie von Clifton et al. traten hypotensive Perioden mit einem MAP ≤ 70 mmHg über mehr als 2 h mit 10% vs. 3% häufiger in der Hypothermiegruppe auf, während die Rate von Bradykardien mit Hypotonie 16% vs. 4% betrug [146]. Über hypotensive Perioden von unter 2 h liegen überhaupt keine Informationen vor. Dabei können selbst kurz dauernde Episoden einer Hypotonie oder Hypovolämie das Ergebnis bei einem SHT negativ beeinflussen [163, 164, 165, 166]. Auch über das Auftreten von Hyperglykämien und die Kontrolle der Glukosekonzentrationen liegen keine Angaben vor. Bei Hypothermie kommt es aufgrund einer verminderten Insulinsekretion bei gleichzeitig erhöhter Insulinresistenz unbehandelt zu einer Hyperglykämie, die das Studienergebnis evtl. verfälscht haben könnte. Hyperglykämien bei Intensivpatienten sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, während eine strikte Regulierung der Glukosekonzentration im Serum zu einer Reduktion der Mortalität und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation führt [167, 168]. Die Schlussfolgerung von Clifton et al. ist also sehr kritisch zu betrachten.

Beweislage und Empfehlungen

Während tierexperimentelle Resultate den Nutzen der Hypothermie bei SHT klar unterstützen, liefern die bisher publizierten klinischen Studien mit ihrer großen Heterogenität widersprüchliche Ergebnisse. Hypothermie ist effektiv in der Senkung des ICP (*Klasse I*). Obwohl die Mortalität bei SHT bei erhöhtem ICP steigt, ist der Umkehrschluss, dass eine Erniedrigung des ICP zu einer Abnahme der Mortalität führt, nicht notwendigerweise richtig. Positive Effekte auf das Überleben und das

neurologische Ergebnis sind bisher nur in Zentren mit Erfahrung im Umgang mit therapeutischer Hypothermie und strikten Behandlungsprotokollen nachgewiesen. Hierbei orientieren sich Dauer und Tiefe der Hypothermie an der Höhe des ICP, die jedoch mindestens 48 h betragen sollte (*Klasse IIa*). Insbesondere die Erwärmung sollte langsam über mindestens 24 h erfolgen und sich wiederum an der Höhe des ICP orientieren (*Klasse IIa*). Der größte Benefit wird bei Patienten mit einem GCS-Wert von 5–7 bei Aufnahme gesehen. Nebenwirkungen, wie Elektrolystörungen, Hypovolämie, Hypotonie, Hyperglykämie, Arrhythmien und Infektionen, müssen adäquat überwacht und aggressiv behandelt werden. Fieber sollte bei Patienten mit SHT vermieden und behandelt werden (*Klasse IIb*; s. hierzu Abschn. „Fieber bei Patienten mit Hirnschädigung“). Patienten mit SHT und milder bis moderater Hypothermie bei Aufnahme, die hämodynamisch stabil sind, sollten nicht aktiv gewärmt werden (*Klasse IIa*). Der Routineeinsatz der therapeutischen Hypothermie bei SHT kann momentan jedoch noch nicht empfohlen werden.

Ischämischer Hirninfarkt

In Deutschland erkranken jährlich etwa 200.000–300.000 Menschen an einem Schlaganfall, von denen ca. 20% versterben. Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache nach den Koronar- und Krebserkrankungen. Ischämische Hirninfarkte infolge einer arteriellen Okklusion machen etwa 70–80% aller Hirninfarkte aus.

Beim Menschen liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Infarzierung des Hirngewebes über 95%, wenn der frühe, d. h. der kurz nach Auftreten der Ischämie verbleibende, regionale zerebrale Blutfluss (RCBF) unter 25% fällt. Bleibt der RCBF über 50%, beträgt die Wahrscheinlichkeit der Infarzierung weniger als 5% [169]. Innerhalb des arteriellen Versorgungsgebietes bildet sich bei Ischämie also eine unmittelbar vom Zelluntergang bedrohte Zentralregion aus, in der der Blutfluss auf 0–20% des normalen RCBF reduziert ist. Diese zentrale Ischämiezone ist von einer sog. Penumbra umgeben, in der der RCBF auf etwa 20–50% reduziert ist [170].

Mit zunehmender Dauer der Ischämie nimmt das Ausmaß des Zelluntergangs in der Penumbra zu. Da das Volumen der Penumbra etwa dem der Zentralregion entspricht, kann sich das Ausmaß des Infarkts auf das Doppelte ausweiten, wenn nicht innerhalb einer bestimmten Zeit die Reperfusion erfolgt. Aus zahlreichen Tierexperimenten und einer klinischen Studie [171] wissen wir, dass 3 h nach Einsetzen der Ischämie das Ausmaß des Gewebeuntergangs bereits etwa zwei Drittel des totalen Infarkt Volumens angenommen hat. Das therapeutische Zeitfenster beim ischämischen Hirninfarkt ist also ausgesprochen klein [172]. Dies spiegelt sich auch in der zeitbezogenen Erfolgsrate der Fibrinolyse mit rt-PA wider [173, 174].

In zahlreichen Tierexperimenten konnte durch den Einsatz der moderaten Hypothermie von 32–33°C innerhalb der ersten Stunde der Reperfusion nach 2-h-Ischämiezeit eine Reduktion der Infarktgröße um 30–50% beobachtet werden (Übersichtsarbeit: [175]). Hypothermie, mehr als 3 h nach Ischämie initiiert, ist im Tierexperiment nicht mehr effektiv in der Reduktion des Infarkt Volumens. Bei permanenter Okklusion führte Hypothermie nicht zur Reduktion der Infarktgröße [175]. Hierbei muss jedoch bedachtet werden, dass das neurologische Ergebnis und die Mortalität nicht allein durch das Infarktvolumen bestimmt werden, sondern u. a. auch durch sekundäre Schädigungen infolge Hirnschwellung, erhöhten ICPs, Einklemmung von Hirngewebe durch Verdrängung, sekundäre Ischämien, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und lokalen Immunreaktionen.

Eine tiefe Hypothermie unter 32°C bringt im Tierexperiment keinen Benefit; eine milde bis moderate Hypothermie führt vielmehr sogar zu besseren Ergebnissen [176, 177]. Ein prolongierter Einsatz der Hypothermie über mehr als 24 h bringt im Tierexperiment bessere Ergebnisse als ein nur kurz dauernder Einsatz. Dies mag mit der destruktiven Auswirkung eines Ödems, das typischerweise zwischen dem 2. und 5. Tag nach dem Insult bei Normothermie maximal ausgeprägt ist, zusammenhängen.

Bisher gibt es nur wenige klinische Studien zur Durchführbarkeit und Sicherheit des Einsatzes der Hypothermie bei Patienten

ten mit Hirninfarkt, meist bei Patienten mit großem A.-cerebri-media- (ACM-) Infarkt [178, 179, 180, 181, 182, 183]. Diese Studien sind sehr klein mit einer Patientenzahl von 50 in der größten Studie von Schwab et al. [180]. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine moderate Hypothermie von 32–33°C bei Patienten mit Hirninfarkt sicher angewandt werden kann [179, 180, 183]. Fatale Nebenwirkungen, wie refraktäre Hypotonie und Gerinnungsstörungen, traten in der Studie von Schwab et al. bei 4 von 50 Patienten auf [180]. Bei allen Patienten konnte der ICP erfolgreich gesenkt werden, in der Erwärmungsphase kam es jedoch regelmäßig zu ICP-Anstiegen. Eine Erwärmung innerhalb von 16 h war gegenüber einer langsameren Erwärmung mit einem ausgeprägteren ICP-Anstieg verbunden. Die Mortalität lag mit 44% [178] und 38% [180] deutlich unter der Mortalität eines ausgeprägten ACM-Infarktes unter üblicher, konservativer intensivmedizinischer Therapie, die etwa 80% beträgt [182, 184]. Die meisten Todesfälle traten in der Phase der Wiedererwärmung auf und wurden von den Autoren auf einen erhöhten ICP zurückgeführt [180]. In einer nachfolgenden Studie derselben Arbeitsgruppe konnte der ICP-Anstieg durch eine langsamere Erwärmung verhindert werden [185]. Die Inzidenz einer Pneumonie war mit 40% und 58% höher gegenüber der von etwa 16% bei nicht-geköhlten Intensivpatienten mit einer Aufenthaltsdauer von 7 Tagen auf einer Intensivstation [186]. Krieger et al. zeigten in einer Pilotstudie, dass Hypothermie auch bei Patienten nach Thrombolyse sicher angewandt werden kann [183]. Alle Studien ermöglichen aufgrund des Studiendesigns jedoch keine Aussagen zur Effektivität der Hypothermie bei Patienten mit einem kleinen, ischämischen Hirninfarkt, die den Großteil der Hirninfarkte ausmachen. Im Gegensatz hierzu ist erwiesen, dass Hyperthermie und Fieber beim ischämischen Infarkt ebenso wie beim SHT mit einem schlechteren neurologischen Ergebnis und einer höheren Mortalität verbunden sind [187, 188, 189].

Beweislage und Empfehlungen

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass moderate Hypothermie bei vorübergehender Ischämie von 2 h in der unmittelbaren

Reperfusionphase das Infarktvolumen deutlich reduzieren kann. Erste Pilotstudien suggerieren, dass Hypothermie beim ischämischen ACM-Infarkt möglicherweise den neurologischen Schaden und die Mortalität positiv beeinflussen kann (*Klasse III*). Es wurden bisher keine Studien bei Patienten mit Hirninfarkten anderer Art veröffentlicht. Da bisher noch keine kontrollierte klinische Studie veröffentlicht wurde, kann zur Effektivität der Hypothermie bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt keine Aussage gemacht werden. Der Einsatz der Hypothermie bei diesen Patienten ist noch experimentell und sollte daher klinischen Studien vorbehalten sein. Da Hyperthermie und Fieber beim ischämischen Infarkt ebenso wie beim SHT mit einem schlechteren neurologischen Ergebnis und einer höheren Mortalität einhergehen, sollte zumindest Normothermie angestrebt werden (s. hierzu auch unter Abschn. "Fieber bei Patienten mit Hirnschädigung").

Subarachnoidale Blutung

Subarachnoidale Blutungen (SAB) infolge einer zerebralen Aneurysmaruptur machen etwa 3% aller Schlaganfälle aus. Die Mortalität der SAB beträgt 19–45%, und 30% der Patienten erleiden einen permanenten neurologischen Schaden [190, 191, 192, 193]. Das Entstehen von Vasospasmen nach einer intrakraniellen Blutung ist eine gefürchtete Hauptkomplikation. Sie ist ein wesentlicher Grund für die Morbidität und Mortalität nach SAB. Eines der Primärziele der Therapie von Patienten mit SAB ist daher die Prävention von Vasospasmen.

Erste Anhaltspunkte für einen positiven Effekt der Hypothermie auf zerebrale Vasospasmen stammen aus der intraoperativen Anwendung der Hypothermie bei intrazerebraler Aneurysmachirurgie [194, 195]. Eine größere Studie bei Patienten, die während Aneurysmachirurgie gekühlt wurden, soll jedoch keine positiven Ergebnisse gezeigt haben. Bisher wurden noch keine größeren Studien bei SAB-Patienten durchgeführt. In 2 Tierstudien an Ratten wird berichtet, dass ein zerebraler Vasospasmus bei Anwendung einer moderaten Hypothermie von 32°C sowohl unmittelbar als auch 60 min nach Induktion

reversibel war [82, 83]. Drei kleine Fallserien mit insgesamt 47 Patienten zeigten, dass die moderate Hypothermie dazu eingesetzt werden kann, Vasospasmen zu verhindern oder zu reduzieren [84, 85, 86]. Diese Patienten wurden mit Hypothermie behandelt, wenn alle anderen Therapien inklusive der Angioplastie versagten. Die Symptome des Vasospasmus, basierend auf klinisch-neurologischen Untersuchungen, waren bei allen Patienten verbessert oder verschwunden. Das neurologische Ergebnis war, verglichen mit historischen Kontrollen, verbessert [84, 85, 86]. Neben der Verhinderung oder Verbesserung von Vasospasmen könnte die Hypothermie bei Patienten mit SAB auch über eine Senkung eines erhöhten ICP einen positiven Einfluss auf das Ergebnis haben [196].

Beweislage und Empfehlungen

Es gibt Hinweise, dass Hypothermie bei SAB-Patienten Vasospasmen verhindern oder verbessern kann (*Klasse IV*). Ferner kann Hypothermie auch bei SAB-Patienten den ICP senken (*Klasse IV*). Diese Ergebnisse sind viel versprechend; der Einsatz der Hypothermie bei SAB sollte jedoch nur an erfahrenen Zentren im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Da Fieber bei Patienten mit einer erhöhten Inzidenz von Vasospasmen und einem schlechteren neurologischen Resultat verbunden ist, sollte es symptomatisch behandelt werden [197, 198].

Fieber bei Patienten mit Hirnschädigung

Fieber, definiert als KKT >38,3°C, kommt bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten sehr häufig vor. Die Inzidenz liegt bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt zwischen 30–60% [199, 200]. Bei SHT wird die Inzidenz von Fieber mit über 70% [201], bei intrazerebraler Blutung mit bis zu 90% [202] und bei subarachnoidaler Blutung mit etwa 40–70% [197] angegeben. Kilpatrick et al. beschreiben eine allgemeine Inzidenz von etwa 47% auf ihrer neurochirurgischen Intensivstation [203].

Fieber geht bei allen genannten Krankheitsbildern mit einem schlechteren neurologischen Ergebnis und einer erhöhten

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Mortalität einher. Diese Beziehung wurde am häufigsten bei Patienten mit ischämischen Infarkt untersucht ([128, 188, 189, 202, 204, 205, 206, 207, 208, 209]; Übersichtsarbeit in [187]), aber auch bei Patienten mit SAB [197, 198], intrazerebraler Blutung [202] und SHT [210] nachgewiesen. In einer retrospektiven Analyse hatten auch Patienten mit Fieber nach Herz-Kreislaufstillstand schlechtere Ergebnisse [211]. Beim ischämischen Hirninfarkt ist die Beziehung zwischen Fieber und schlechtem neurologischen Ergebnis sowie erhöhter Mortalität am deutlichsten, wenn das Fieber in den ersten 24 h nach dem Insult auftritt [189, 204].

Die beiden häufigsten Ursachen für Fieber bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten sind Infektionen – meist Luftwegsinfekte und Pneumonien – und neurogenes Fieber, auch „zentrales Fieber“ genannt. Die Infektrate bei Patienten mit Fieber bei Hirninfarkt variiert stark und wird mit 20% [189] und 57,6% [204] angegeben. Faktoren, die unabhängig voneinander mit neurogenem Fieber assoziiert sind, sind Ventrikulostomie, symptomatischer Vasospasmus bei SAB [197], intraventrikuläre Blutung [202] und Schädigung der Frontallappen [212].

Als Ursachen für zentrales, nichtinfektbedingtes Fieber werden direkte und indirekte Schädigungen des Hypothalamus, die Freisetzung von Zytokinen und die Aktivierung von Immunreaktionen angegeben. Intrakraniell können regionale Temperaturunterschiede von 0,6–2,0°C auftreten; die höchsten Temperaturen werden intra- und periventrikulär gemessen [216].

Ein wichtiger Aspekt ist, dass die intrazerebrale Temperatur bei Patienten mit SHT bis zu 2,6°C (im Mittel um 0,3–1,1°C) höher liegt als die rektal oder in der Harnblase gemessene KKT [213, 214, 215, 216]. Diese Temperaturdifferenz nimmt mit steigender KKT sowie bei Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes unter 50 mmHg zu [277].

Aus den genannten, deskriptiven klinischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Fieber und neurologischem Ergebnis sowie Mortalität beschreiben, ist jedoch nicht mit Sicherheit ersichtlich, ob Fieber lediglich die Schwere der zerebralen Schädigung widerspiegelt oder in

der Tat ursächlich an der Zunahme neuronaler Schäden beteiligt ist. In Tierexperimenten hingegen konnte übereinstimmend der kausale Nachweis geführt werden, dass bei Trauma und Ischämie unabhängig von der Schwere des Ausgangsschadens bereits eine kurz dauernde moderate Hyperthermie von 38°C zu einer Zunahme des Hirnschadens, der Morbidität und der Mortalität führt [128, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223]. Die Zunahme der Schädigung ist besonders groß, wenn bereits zum Zeitpunkt der Traumatisierung eine Hyperthermie vorliegt [128, 218, 220]. Jedoch hat auch das verzögerte Einsetzen einer Hyperthermie nach mehr als 24 h noch deutlich negative Folgen auf das Ausmaß der Schädigung [216, 217, 223].

Hyperthermie führt zu einer Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke im Sinne einer zunehmenden Leckage [71, 72] und zu einer Verstärkung verschiedener neurodestruktiver Prozesse infolge u. a. der Zunahme repetitiver Depolarisationen in minderperfundierten und hypoxischen Hirnarealen (Penumbra), einer vermehrten Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter und freier Radikale sowie einer Aktivierung von Kinasen und Proteasen (Übersichtsarbeit in [187]).

Beweislage und Empfehlungen

Fieber ist bei Patienten mit zentralnervösen Schädigungen ein unabhängiger Faktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität, d. h. auch unabhängig davon, ob eine Infektion vorliegt oder nicht. In Tierexperimenten konnte eine kausale Beziehung nachgewiesen werden; in klinischen Studien konnte dieser Nachweis jedoch noch nicht eindeutig geführt werden.

In Tierexperimenten hat Hyperthermie, die während einer Hirnschädigung und innerhalb der ersten 24 h danach auftritt, den größten negativen Einfluss. Dies gilt bereits für kurze Hyperthermieepisoden von 2–3 h. Doch auch nach 24 h beeinflusst Hyperthermie das Ergebnis noch negativ. Diese Beziehungen sind am deutlichsten beim ischämischen Hirninfarkt zu beobachten. Als kritisch gilt eine intrazerebrale Temperatur $\geq 39^\circ\text{C}$. Ein Anstieg der intrazerebralen Temperatur führt zu einer signifikanten Zunahme des ICP bei Patienten mit SHT [277].

Wir empfehlen daher, die Körpertemperatur bei Patienten mit akuten Hirnschädigungen engmaschig zu überwachen und eine erhöhte Temperatur innerhalb der ersten 48 h unmittelbar und aggressiv zu behandeln (*Klasse IIb*). Der Einsatz von Paracetamol oder Ibuprofen vermag die Körpertemperatur bei „Neurotraumapatienten“ lediglich um etwa 0,1–0,6°C zu senken. Falls diese Patienten nicht ohnehin für eine kontrollierte Hypothermie infrage kommen, sollten sie deshalb bis zur Normothermie gekühlt werden. In den meisten Studien wurde als oberes Limit, oberhalb dessen aktiv gekühlt wurde, eine Temperatur von 37,5–38,0°C angehalten. Aufgrund der Tatsache, dass die Hirntemperatur bei Patienten mit Hirnschädigung bis zu 2,6°C über der KKT liegt, empfehlen wir, bereits intubierte Patienten oberhalb einer Temperatur von 37,5°C im Sinne einer kontrollierten Normothermie zu kühlen. Da die effektive kontrollierte Normothermie meist eine Sedierung und evtl. auch eine Intubation und Beatmung notwendig macht, ist ihr Einsatz bei wachen Patienten oft nicht praktikabel oder erwünscht. Hier bleibt abzuwarten, ob der Benefit einer kontrollierten Normothermie den Nachteil einer evtl. notwendigen Sedierung und Beatmung aufwiegen kann. Es ist noch nicht deutlich, ob die Anwendung von intravaskulären Kühlkathetern über einen längeren Zeitraum als 24 h sicher ist und den Komfort für den Patienten in dem Maße steigern kann, dass eine Intubation gänzlich vermieden werden könnte. Neben der symptomatischen Fieberbehandlung empfehlen wir, bei allen Patienten konsequent nach möglichen Infektionsquellen zu suchen und Infektionen entsprechend adäquat zu behandeln. Der häufigste Fokus für Infektionen, insbesondere bei beatmeten Patienten, ist der Respirationstrakt. Hierbei sollte auch an die Möglichkeit einer Sinusitis gedacht werden.

Mögliche weitere klinische Anwendungsbereiche

Aus pathophysiologischer Sicht könnte die kontrollierte Hypothermie auch in einigen anderen Situationen, in denen möglicherweise zerebrale Zellschädigungen infolge von Hypoxie, Ischämie oder Reper-

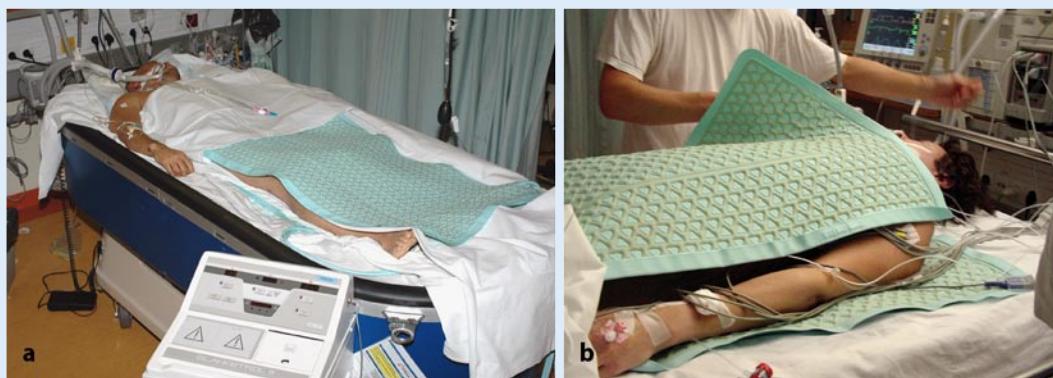


Abb. 1 ▲ **a** Kühlung mithilfe von wassergekühlten Matten. Bei Induktion der Hypothermie werden die 2 Matten, die in direktem Hautkontakt stehen, auf 4°C abgekühlt. Kurz vor Erreichen der Zieltemperatur wird die Temperatureinstellung am Gerät entsprechend angepasst, um eine überschießende Abkühlung des Patienten zu vermeiden. Die Aufrechterhaltung der Hypothermie erfolgt durch automatische Anpassung der Wassertemperatur unter Rückkopplung der Körperkerntemperatur an das Gerät. Während der Abkühlungsphase wird die Haut mit Sprays feucht gehalten. Die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur kann durch Infusion von 30 ml/kg KG 4°C kalter Infusionslösung (NaCl-Lösung, 0,9%ig, oder Ringer-Laktat-Lösung) noch verkürzt werden. **b** Im „steady state“ ist ein direkter Hautkontakt mit den Matten nicht mehr notwendig und in den meisten Fällen ist dann auch die Anwendung einer einzelnen Kühlmatte von ventral ausreichend

fusion auftreten, angewandt werden. Als Beispiele werden die (neonatale) Asphyxie und das Beinaheertrinken genannt. Auch wäre die Anwendung der kontrollierten Hypothermie beim Herzinfarkt oder zur Prophylaxe eines eventuellen myokardialen Reperfusionsschadens während der Koronarangioplastie denkbar. Für Letzteres gibt es bereits viel versprechende Studienergebnisse [1, 2]. Hypothermie könnte ferner zur Senkung eines pathologisch erhöhten ICP, ungeachtet dessen Ursache, eingesetzt werden. Beispiele sind die Behandlung des Hirnödems bei Leberinsuffizienz mit hepatischer Enzephalopathie zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Lebertransplantation oder die Senkung eines erhöhten ICP bei SAB-Patienten. Obwohl aus pathophysiologischer Sicht und nach ersten klinischen Erfahrungen die Anwendung der kontrollierten Hypothermie für diese Indikationen viel versprechend erscheint, wurde der Nutzen bisher noch durch keine größere kontrollierte Studien nachgewiesen.

Praktische Durchführung der kontrollierten Hypothermie

Basierend auf den Grundmechanismen, Konvektion, Konduktion, Strahlung und Verdunstung, gibt es verschiedene Methoden zur Kühlung von Patienten. Wir unterscheiden periphere nichtinvasive von zent-

ralen, meist invasiven Methoden der Kühlung. Antipyretische Medikamente können eine erhöhte Körpertemperatur senken, sind jedoch bei neurogenem Fieber meist ineffektiv. Ihr Beitrag zur Kühlung von Patienten ist marginal [224, 225].

Zu den ältesten Methoden der Kühlung gehören die Exposition des entkleideten Körpers an die Umgebung, die Kühlung mithilfe kalter Luft, kaltem Wasser, Schnee oder Eispacketen und die Anwendung von Wasser- und Alkoholsprays. Die logistisch aufwändigste Methode ist die Immersion in Eiswasser, so wie sie in den Anfängen der Kardiochirurgie angewandt wurde. Die Verwendung von Eis kann lokal zu Durchblutungsstörungen der Haut führen, die insbesondere an den Auflageflächen das Risiko für Hautnekrosen erhöht. Ferner kann Eis bei direktem Hautkontakt schwere Erfrierungen verursachen (■ Abb. 2a, b). Kühlhauben zur selektiven Kühlung von Kopf und Hals wurden überwiegend bei Neugeborenen und Kleinkindern angewandt. Zu den invasiven Methoden zählen die nasale oder gastrale Lavage mit Eiswasser, die Infusion von eiskalten (4°C-)Flüssigkeiten, die kalte Peritoneallavage und die Kühlung mithilfe der extrakorporalen Zirkulation.

In den meisten größeren, klinischen Hypothermiestudien wurden bisher wasser- oder luftgekühlte Matten und Decken eingesetzt. Die Zeit bis zum Erreichen der

Zieltemperatur variierte dabei zwischen 2 und 8 h oder mehr [114, 115, 146, 180]. Die Dauer dieser Zeitspanne ist neben den technischen Aspekten der Kühlung abhängig von Alter, Geschlecht, „Bodymass-Index“, Art und Schwere bestehender Erkrankungen oder Verletzungen, vom Einsatz gefäßerweiternder Medikamente sowie von den Maßnahmen, physiologische Gegenregulationen zur Thermogenese, wie das Muskelzittern, zu unterdrücken. Die Zeitspanne bis zum Erreichen der Zieltemperatur könnte durch den Einsatz neuerer Kühltechniken und durch die Kombination verschiedener Verfahren erheblich verringert werden.

Generell können Patienten durch den Einsatz externer Kühlmatten viel schneller gekühlt als erwärmt werden. Dies liegt an der Höhe der maximal möglichen Temperaturdifferenz zwischen Kerntemperatur und Mattentemperatur. Während eine externe Temperatur von 4°C bei Kühlung von der Haut gut toleriert wird, darf die Mattentemperatur beim Erwärmen maximal 42°C betragen. Über 42°C würde es zu Verbrennungen der Haut kommen. Die Temperaturdifferenzen beim Kühlen von 36°C auf 32°C mit 4°C-Mattentemperatur beträgt z. B. 32°C bzw. 28°C und beim Erwärmen von 32°C auf 36°C mit 42°C-Mattentemperatur nur 10°C bzw. 6°C. Durch den Einsatz von 2 wassergekühlten Matten von ventral und dorsal mit einer Tempera-

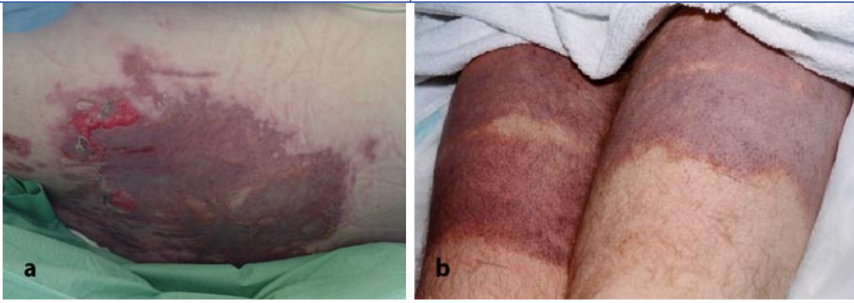


Abb. 2 ▲ **Schwere Hautschädigungen durch längere Anwendung von Eispaketen zur Kühlung eines Patienten. Patient mit malignem Neuroleptikasyndrom mit einer Kerntemperatur oberhalb von 42°C. Dieser Patient wurde in einer Krankenhausaufnahmeambulanz auf Eispakete gelegt (a) und ferner mit zirkulären Eispaketen um die Extremitäten (b) und mit Eiswasser aggressiv gekühlt. Im Bereich der Eisauftragflächen traten bereits nach dreistündiger Anwendungsdauer schwere Hautschädigungen auf. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Biermann)**

tur von 4°C sowie von Wasser- und Alkoholsprays auf den exponierten Hautarealen konnten wir in einer Studie an 136 Patienten mit Hirntrauma bei 95% der Patienten eine Zieltemperatur von 34°C innerhalb von 2 h erreichen ([145]; ■ **Abb. 1a, b**). Eine noch schnellere Kühlung von 35,5°C auf 33,8°C innerhalb von 30 min bei 22 Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand außerhalb der Klinik erreichten Bernard et al. durch Infusion von 30 ml/kg KG eiskalter (4°C-)Ringer-Laktat-Lösung [117]. Dabei traten keine zusätzlichen Nebenwirkungen auf. Wir haben in einer noch unveröffentlichten Studie mit eiskalten Kochsalz- oder Kolloidlösungen vergleichbare Erfahrungen gemacht [226].

Eine neue Möglichkeit der externen Kühlung bietet das „Arctic-sun-System“, bei dem die Kühlmatten direkt auf die Haut geklebt werden, so dass die Konduktion erheblich verbessert wird [227]. In jüngster Vergangenheit wurden Betten entwickelt, die nach dem Prinzip der Luftkühlung arbeiten und eine verbesserte Anwendung der Hypothermie versprechen [228]. (Für eine ausführliche Darstellung der verschiedenen und auch der neuesten Kühlmethoden s. Polderman [4, 228].)

Das schnelle Erreichen der Zieltemperatur scheint insbesondere für Patienten mit ischämischen Hirninfarkt und Hirntrauma essenziell für den erfolgreichen Einsatz der Hypothermie zu sein, da hier das Zeitfenster vor dem Auftreten sekundärer Schädigungen besonders klein ist. Hieraus resultiert das Bestreben, Kühlmethoden zu entwickeln, die eine möglichst schnelle und sichere kontrollierte Kühlung ermöglichen. In diesem Kontext wurden seit 2001 in 10 kleinen und einer grö-

ßeren Studie Anwendbarkeit und Sicherheit von intravaskulären Kühlkathetern mit Erfolg getestet [1, 2, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237]. Solche Kühlkatheter besitzen 2 oder 3 dünnwandige Ballons, durch die eine NaCl-Lösung mit einer kontrollierten Temperatur zirkuliert. Sie können in die V. subclavia, V. cava superior oder V. cava inferior eingebracht werden. In keiner dieser kleinen Studien wurden katheterassoziierte Nebenwirkungen beobachtet. Die Zeitdauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 33–34°C schwankt im Mittel stark zwischen 77 und 219 min mit großen Standardabweichungen. In der größten Studie von Steinberg et al. vom August 2004 wurde an 153 Patienten, an denen eine elektive Kraniotomie wegen eines zerebralen Aneurysma in moderater Hypothermie (33°C) vorgenommen wurde, die Effektivität der endovaskulären Kühlung ($n=92$) im Vergleich zu der externen Kühlung mit Luftkissendecken ($n=61$) untersucht [238]. Die Kühlrate in der endovaskulären Gruppe betrug 4,77°C/h vs. 0,87°C/h in der Gruppe mit Oberflächenkühlung ($p<0,001$). Auch adipöse Patienten konnten endovaskulär effektiv mit 3,56°C/h gekühlt werden. Die Erwärmungsrate betrug endovaskulär 1,88°C/h und oberflächlich 0,69°C/h ($p=0,001$). Es sei keine signifikante, katheterassoziierte Thrombose, Blutung oder Infektion in der endovaskulären Gruppe aufgetreten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die endovaskuläre Kühlung sowohl bei der Induktion der Hypothermie als auch bei der Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung der externen Oberflächenkühlung durch Luftkissendecken überlegen sei, ohne dass dabei vermehrt Komplika-

tionen auftraten. Der Einsatz endovaskulärer Kühlkatheter für die kontrollierte Hypothermie scheint eine viel versprechende Technik. Sie geht zudem mit einem geringeren pflegerischen Aufwand einher. Die Erfahrungen hiermit sind jedoch noch sehr limitiert, und es wurde bisher noch keine größere Studie veröffentlicht, in der die endovaskuläre Kühlung länger als 24 h durchgeführt wurde.

Das Standardkühlprotokoll unserer Klinik umfasst z. Z. die Anwendung wasser-gekühlter Matten, die Befeuchtung exponierter Hautareale mit Alkohol- und Wassersprays und die Infusion eiskalter NaCl-Lösungen. Diese Kühlmethoden sind in ■ **Tabelle 4** zusammengefasst. Die Anwendung von Eis und feuchten Handtüchern stellt eine preiswerte alternative Methode dar. Wir können jedoch keine generelle Empfehlung für diese Kühlmethode aussprechen, da es zu schweren Hautschädigungen durch Erfrierungen kommen kann (■ **Abb. 2a, b**). Darüber hinaus ist diese Methode pflegerisch aufwändiger und bei Anwendung der Hypothermie von mehr als 24 h mit praktischen Problemen, wie z. B. Eisbevorratung und Durchnässung des Patientenbettes, behaftet.

Nebenwirkungen und Fallstricke beim Einsatz der kontrollierten Hypothermie

Die Kenntnis der pathophysiologischen Effekte der Kühlung von Patienten ist essenziell für den Therapieerfolg. Die Tatsache, dass in vielen Studien kein klarer Nutzen der Hypothermie gezeigt werden konnte, kann z. T. auf mangelnde Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen beruhen.

Bei Induktion der Hypothermie stehen zunächst die Wirkungen einer allgemeinen Sympathikusaktivierung im Vordergrund. Bei Abkühlung unter 35,5°C kommt es zu ersten zellulären Funktionseinschränkungen, die mit der Abnahme der Kerntemperatur zunehmen und alle Organsysteme betreffen. Ein drittes Problem beim therapeutischen Einsatz der Hypothermie stellen die physiologischen Gegenregulationen zur Thermogenese in Form der Zunahme der Stoffwechselrate und des Auftretens des unwillkürlichen Muskelzitterns dar. Und schließlich können die inadäquate oder unterlassene Be-

handlung unerwünschter Effekte der Hypothermie, wie z. B. Elektrolytstörungen und arterielle Hypotonie, ebenso wie die zu schnelle Wiedererwärmung der Patienten, jeglichen potentiellen Nutzen der Hypothermie zunichte machen. Allgemein lässt sich feststellen, dass der Schweregrad der Nebenwirkungen mit abnehmender Körpertemperatur zunimmt. Vor allem das Auftreten von kardialen Rhythmusstörungen mit Vorwärtsversagen stellt außerhalb der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation den limitierenden Hauptfaktor bei der Kühlung von Patienten dar. Auf die physiologischen Effekte der Hypotonie sind wir bereits eingegangen. Nachfolgend möchten wir auf deren Auswirkungen auf die Behandlung und den Therapieerfolg eingehen.

Unwillkürliches Muskelzittern

Das unwillkürliche Muskelzittern als physiologische Maßnahme zur Thermogenese stellt sich dem eigentlichen Ziel der kontrollierten Hypothermie entgegen und kann die schnelle Abkühlung des Patienten erheblich erschweren. Ein weiterer unerwünschter Effekt ist die Erhöhung des Sauerstoffbedarfs um 40–110%. Zur Unterdrückung des Muskelzitterns werden Pethidin und Clonidin mit gutem Erfolg eingesetzt. Meist ist jedoch eine tiefere Sedierung und in einigen wenigen Fällen auch eine Muskelrelaxierung notwendig. Diese Maßnahmen erfordern wiederum die Intubation und Beatmung des Patienten. Die physiologischen Gegenregulationen sind bei jungen Patienten deutlich ausgeprägt und nehmen mit zunehmendem Alter ab.

Metabolismus

Wird das Muskelzittern medikamentös ausgeschaltet, sinkt die Stoffwechselrate um 6–10% pro Grad-C-Abkühlung. Der Energiebedarf ist bei einer Körpertemperatur von 32°C somit um etwa ein Drittel vermindert. Die Ernährung und die maschinelle Ventilation müssen an die veränderte Stoffwechselrate angepasst werden. Infolge der Hemmung der Insulinsekretion, der zunehmenden peripheren Insulinresistenz und der Hemmung der Glukoseaufnahme durch die Leber unter Hypo-

Tabelle 4

Methoden der Temperaturkontrolle in unserem aktuellen Standardkühlprotokoll

Phase	Maßnahmen
Induktion	Zwei wassergekühlte Matten, ventral und dorsal, Temperatur 4°C bis zum Erreichen der Zieltemperatur und Wasser- und Alkoholsprays auf exponierte Hautareale und Infusion von bis zu 40 ml/kg KG eiskalter Infusionslösung (4°C)
Aufrechterhaltung	Eine wassergekühlte Matte, Temperatur auf Zieltemperatur eingestellt, automatische Regulierung der Wassertemperatur anhand der Messung der Körperkerntemperatur
Wiedererwärmung	<ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit Koma nach CPR: passiv, maximal 0,25°C/h Bei Patienten mit SHT: passiv, maximal 1°C/12 h, ICP-gesteuert Bei ICP-Anstiegen über 20 mmHg oder zu schneller passiver Wiedererwärmung erneute Kühlung mithilfe der wassergekühlten Matten

CPR „cardiopulmonary resuscitation“, SHT Schädel-Hirn-Trauma, ICP „intracranial pressure“

Tabelle 5

Häufigkeit der Veränderungen von Laborparametern unter Hypothermie

Häufigkeit	Laborparameter
Regelmäßig	<ul style="list-style-type: none"> Leichter Anstieg der Serumamylase (300–600 U/l) Leichter Anstieg des Serumlaktats (2,5–5 mmol/l) Milde Thrombozytopenie (100×10^{12} bis 150×10^{12})
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> Moderater Anstieg der Serumamylase (600–1200 U/l) Hohe Serumlaktatspiegel (5–7 mmol/l) Moderate Thrombozytopenie (30×10^{12} bis 100×10^{12}) Leukozytopenie 2000–3000/μl Hyperglykämie Niedrige Serumkonzentrationen von Kalium, Kalzium, Phosphat und Magnesium
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> Milde Anstiege der Leberenzyme, insbesondere ASAT und ALAT Metabole Azidose Leichte Anstiege der aPTT und INR
Selten	<ul style="list-style-type: none"> Starker Anstieg der Serumamylase (>1200 U/l) Starker Anstieg des Serumlaktats (>7 mmol/l) Schwere Thrombozytopenie ($<30 \times 10^{12}$) Ausgeprägte Leukozytopenie $<2000/\mu\text{l}$ Manifeste Gerinnungsstörungen mit deutlichen Anstiegen der aPTT und INR

ASAT Aspartataminotransferase, ALAT Alaninaminotransferase, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR „international normalized ratio“

thermie können bei gekühlten Patienten gehäuft Hyperglykämien auftreten. Hyperglykämien gehen mit einer erhöhten Rate an Infektionen und einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen und „Critical-illness-Polyneuropathie“ einher, während eine strikte Einhaltung normaler Blutglukosekonzentrationen die Morbidität und Mortalität von chirurgischen Intensivpatienten senken kann [167]. Die positiven Ef-

ekte der strikten Glukosekontrolle beruhen dabei nicht auf einem direkten Insulineffekt, sondern auf der Aufrechterhaltung normaler Glukosekonzentrationen im Blut [168, 239]. Es ist damit zu rechnen, dass der Insulinbedarf zur Aufrechterhaltung einer Normoglykämie unter Hypothermie erhöht ist. Infolge der verminder-ten Insulinwirkung und erhöhter Katecholamin- und Kortisolspiegel sowie einer

Tabelle 6

Risiko unerwünschter Nebenwirkungen der Hypothermie

Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolämie • Elektrolytverluste • Milde Blutungsdiathese infolge Thrombozytopenie, Thrombozytopathie und plasmatischen Gerinnungsstörungen • Insulinresistenz, Hyperglykämie • Milde Pankreatitis
Moderates Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Manifeste Blutung • Luftwegsinfekte/Pneumonien • Wundinfekte • Wundheilungsstörungen • Myokardischämien
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Manifeste Pankreatitis • Intrazerebrale Blutung

Verwertungsstörung kommt es ferner zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, Ketonkörper und des Laktats im Serum. Hieraus kann eine milde metabolische Acidose resultieren. Ein erhöhter Laktatspiegel von 2,5–5 mmol/l wird unter Hypothermie regelmäßig gesehen und stellt eine normale physiologische Reaktion dar. Er sollte daher nicht als Zeichen einer Komplikation, wie z. B. einer intestinalen Ischämie, gedeutet werden (■ **Tabelle 5**).

Ebenso regelmäßig kommt es zu einem Anstieg der Konzentration der Serumamylase als Ausdruck einer milden Pankreasfunktionsstörung. Eine manifeste schwere Pankreatitis tritt sehr selten auf. Die Synthese-, Metabolisierungs- und Exkretionsleistung der Leber sind vermindert. Es können leichte Anstiege der Leberenzyme im Serum auftreten. Die hepatische Metabolisierung von Medikamenten ist herabgesetzt. Zudem kann die Wirkung der Medikamente an sich bei Hypothermie deutlich herabgesetzt sein.

Hypovolämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen

Die unter Hypothermie, insbesondere bei dessen Induktion, deutlich erhöhte Diurese führt unbehandelt zu Hypovolämie, arterieller Hypotonie und ausgeprägten Elektrolytverlusten (■ **Tabelle 6**). Hypo-

volämie und Hypotonie können bei Patienten mit SHT und SAB besonders ausgeprägt sein, da bei diesen Patienten der Flüssigkeitsverlust durch einen zentralen Diabetes insipidus, ein zerebrales Salzverlustsyndrom oder durch die Osmodiurese bei Mannitoltherapie noch verstärkt werden kann. Da selbst kurz dauernde Episoden einer Hypotonie oder Hypovolämie das Ergebnis bei SHT und SAB negativ beeinflussen, muss deren Prävention und Behandlung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden [163, 164, 165, 166]. Die Flüssigkeitsverluste bei gekühlten Patienten mit Hirnanoxie nach Herzkreislaufstillstand sind dagegen viel geringer ausgeprägt [114, 115, 116].

Elektrolytverluste äußern sich in niedrigen Serumkonzentrationen für Kalzium, Magnesium, Kalium und Phosphat [11, 133] und können zu Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypotonie und Abnahme des zerebralen Blutflusses führen. Wiederum sind es Patienten mit SHT, die die ausgeprägteren Elektrolytstörungen aufweisen können [161]. Dabei kommt dem Magnesium eine besondere Bedeutung zu. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die intrazelluläre freie Magnesiumkonzentration bei moderatem Hirntrauma um bis zu 60% abfällt [240]. Hypomagnesiämie führt zu signifikant schlechteren neurologischen Ergebnissen im tierexperimentellen Hirntraumamodell, während die Zufuhr von Magnesium vor oder nach dem Trauma sekundäre Hirnschädigungen und den Verlust kortikaler Zellen deutlich vermindert [131, 132, 133, 241, 242, 243, 244]. Eine Hypomagnesiämie kann mit einer koronaren und zerebralen Vasokonstriktion einhergehen [244, 245, 246, 247]. Magnesium spielt darüber hinaus wahrscheinlich auch eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von zerebralen Reperfusionsschäden [244]. In einer klinischen Studie war Hypomagnesiämie bei Intensivpatienten allgemein mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert [248]. Ein schweres SHT an sich geht häufig mit deutlichen Elektrolytverlusten einher und bei vielen Patienten mit SHT besteht bereits bei Aufnahme eine Hypomagnesiämie, die durch Induktion einer Hypothermie noch verstärkt wird. Die Serumkonzentrationen reflektieren dabei nicht notwendigerweise den intrazellulären Magnesiumstatus [247]. Unsere Emp-

fehlung lautet, bei allen Patienten mit zerebralen Schädigungen die Magnesiumkonzentration im Serum im hochnormalen Bereich zu halten [162]. Auch Phosphat, Kalzium und Kalium sollten engmaschig kontrolliert und im Normalbereich gehalten werden.

Blutgasanalyse

Mit sinkender Temperatur steigt die Löslichkeit der Gase in Blut und Gewebe, so dass deren Partialdrücke abnehmen. Infolge der Abnahme der Dissoziation schwacher Basen und Säuren steigt der pH-Wert in Gewebe und Blut an. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins nimmt zu, so dass die Sauerstoffabgabe an die Gewebe vermindert ist. Dies äußert sich in einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins.

Die Messung in den Blutgasanalysegeräten erfolgt stets bei 37°C. Da die Gas-Partialdrücke und der pH-Wert im Blut temperaturabhängig sind, gilt es sich bei Patienten, bei denen die Körperkerntemperatur (KKT) stark von 37°C abweicht, für eine pH-Strategie zu entscheiden.

Bei der α -stat Strategie wird ein normaler pH von 7,4 und pCO_2 von 40 mmHg bei 37°C angestrebt; bei der pH-stat Strategie werden Normalwerte bei der aktuellen KKT des Patienten angestrebt. Bei der α -stat Strategie werden also die Analyseergebnisse bei 37°C nicht temperaturkorrigiert, während die Ergebnisse bei der pH-stat Strategie für die KKT des Patienten korrigiert werden müssen. Diese Korrektur erfolgt nach Eingabe der KKT in das Analysegerät automatisch durch Berechnung.

Die pH-Strategie hat erhebliche klinische Auswirkungen. Unter Hypothermie und α -stat Strategie kommt es bei SHT-Patienten und erhöhtem ICP zu einer Abnahme des zerebrovaskulären Blutflusses und des ICP; gleichzeitig ist der zerebrale Sauerstoffverbrauch vermindert [278]. Unter Hypothermie und pH-stat Strategie kommt es infolge des höheren pCO_2 bei denselben Patienten zur zerebrovaskulären Vasodilatation mit einem Anstieg des ICP auf Werte vor Hypothermie [278]. Darüber hinaus wäre es denkbar, dass durch die Vasodilatation Stealphänomenen zu Ungunsten geschädigter, ischämiebedroh-

ter Gebiete, in denen die Gefäßreagibilität gestört ist, auftreten. Die α -stat Strategie ist daher – und auch aus Gründen eines besseren internen Zellmilieus – die meist angewandte Methode. Man sollte sich hierbei realisieren, daß unter α -stat Strategie bei 37°C ein höherer paO_2 gemessen wird, als dieser im Patienten tatsächlich herrscht und daher moderate paO_2 -Werte von z. B. 80 mmHg, wie man sie vielleicht bei normothermen Patienten akzeptieren würde, bei hypothermen Patienten nicht akzeptabel sind.

Koronardurchblutung

Während die Koronardurchblutung beim Herzgesunden zunimmt [7, 249], wurden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung in einer Studie koronare Vasokonstriktionen durch Hypothermie ausgelöst [249]. Dies könnte auf einer epithelialen Dysfunktion bei Atherosklerose zurückzuführen sein [7]. Es ist bekannt, dass durch externe Kältereize bei Koronarkranken Angina pectoris ausgelöst werden kann [250]. Inwiefern die beobachteten Koronarverengungen unter Hypothermie dann auf der Reizung peripherer Kälterezeptoren durch die Oberflächenkühlung mit konsekutiver Sympathikusaktivierung beruhen oder tatsächlich Folge einer Erniedrigung der KKT an sich sind, bleibt undeutlich.

In Tierexperimenten wurde der Nachweis geführt, dass durch den Einsatz der Hypothermie während oder kurz nach einem Myokardinfarkt die Infarktgröße verringert werden kann [1, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257]. In einer klinischen Studie von Dixon et al. an 42 Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde bei der Hälfte der Patienten in der Reperfusion nach perkutaner transluminaler Koronarangiographie (PTCA) eine kontrollierte Hypothermie von 33°C über 3 h induziert [2]. Eine Zunahme kardialer Rhythmusstörungen und eine hämodynamische Instabilität traten in der Hypothermiegruppe nicht auf. Die Auswertung ergab einen Trend zu weniger „schweren kardialen Ereignissen“ (0% vs. 10%) und kleineren Infarktgrößen (2% vs. 8% der linksventrikulären Myokardmasse) in der Hypothermiegruppe. Beachtenswert ist, dass die Kühlung mit einem intravaskulären Katheter durchgeführt wurde und das Auftreten von Mus-

kelzittern neben der Gabe von Buspiron und Pethidin durch den Einsatz einer oberflächlichen Hauterwärmung zu verhindern versucht wurde. Muskelzittern trat bei 9 von 20 gekühlten Patienten auf [2]. Es ist bekannt, dass die Aktivierung peripherer Kälterezeptoren durch milde Oberflächenerwärmung bis maximal 40°C gehemmt werden kann. Oberhalb dieser Temperatur kann es in Abhängigkeit von der Kerntemperatur jedoch wiederum zur paradoxen Aktivierung der peripheren Kälterezeptoren kommen [8].

Aufgrund der viel versprechenden Ergebnisse der Studie von Dixon et al. [2] wurde eine größere Studie namens „COOL-MI“ mit 325 PTCA-Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sind noch unveröffentlicht, werden aber in Kürze erwartet. In dieser Studie wurden 168 Patienten über 3 h mit einer Zieltemperatur $\leq 35^\circ\text{C}$ gekühlt und keine Unterschiede in der Infarktgröße im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen. Ein maßgebliches Problem dieser Studie ist jedoch, dass bei der überwiegenden Anzahl der gekühlten Patienten die angestrebte Temperatur ($\leq 35^\circ\text{C}$) vor Durchführung der PTCA überhaupt nicht erreicht wurde. Diejenigen Patienten, die jedoch tatsächlich vor Durchführung der PTCA unterhalb 35°C abgekühlt waren, wiesen signifikant kleinere Infarktgrößen auf. Dieser Effekt wurde ausschließlich bei Patienten mit Vorderwandinfarkt festgestellt. Möglicherweise ist es also wichtig, Hypothermie vor Einsetzen der koronaren Reperfusion zu erreichen. Das könnte auch bedeuten, dass nach PTCA ein Reperfusionsschaden auftritt, der durch Hypothermie vermindert werden könnte. Darüber hinaus könnte die Dauer der Hypothermie von nur 3 h zu kurz sein, um deutliche positive Effekte zu erzielen. Zur Klärung dieser Fragen wird daher bereits eine neue Studie geplant.

Rhythmusstörungen

Die Bradykardie unter Hypothermie wird nicht vagal vermittelt, sondern durch eine Verlangsamung der diastolischen Depolarisation der Sinusschrittmacherzellen verursacht. Sie ist daher auch nicht durch Atropin beeinflussbar. Es handelt sich um eine physiologische Reaktion, die parallel

zu der Reduktion des Metabolismus auftritt und meistens nicht behandlungsbedürftig ist. Häufiger beobachtet man auch den Übergang in einen AV-junktionalen Rhythmus. Als Zeichen der allgemeinen Beeinträchtigung der Erregungsausbreitung beobachtet man eine Zunahme der PQ- und QT-Zeit und eine Verbreiterung der QRS-Komplexe. Es besteht die Möglichkeit, dass die QT-Zeit durch Verwendung bestimmter Medikamente, wie z. B. Sotalol, Amiodaron, Erythromycin und Ketanserin, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern, weiter verlängert werden kann. Unterhalb einer Körpertemperatur von 30–31°C kommt es gehäuft zu atrialen Rhythmusstörungen, allem voran Atriumfibrillieren mit langsamer ventrikulärer Folgefrequenz. Ventrikuläre Rhythmusstörungen treten vermehrt bei einer Kerntemperatur zwischen 28°C und 30°C auf. Der Mechanismus für das Entstehen eines VF ist nicht deutlich. Als mögliche Ursache wird eine inhomogene Verteilung der Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten im hypothermen Myokard diskutiert [258]. Für alle Rhythmusstörungen unter Hypothermie gilt, dass sie medikamentös sehr schlecht zu behandeln sind und, mit Ausnahme des VF, bei Erwärmung meist reversibel sind. Erschwerend kommt hinzu, dass das Myokard unter 30°C auf mechanische Irritationen sehr leicht mit dem Auftreten eines VF reagiert. Daher sollte bei ausgeprägten Bradykardien bei überschießender Kühlung, wenn nötig, dem externen gegenüber dem internen, passageren „pacing“ der Vorzug gegeben werden. Einige Studien berichten den erfolgreichen Einsatz von Bretylium bei VF in tiefer Hypothermie [259]. Eine überschießende Abkühlung unter 31°C, die bei Induktion der Hypothermie insbesondere bei älteren, nichtadipösen Patienten leicht auftreten kann, sollte daher in jedem Fall vermieden werden.

Blutungsdiathese

Hypothermie induziert eine milde Blutungsdiathese mit einer verlängerten Blutungszeit. Ursache ist eine Kombination aus Thrombopenie, Thrombozytopathie, verminderter enzymatischer Aktivität der Gerinnungsfaktoren und des Plasminogenaktivatorinhibitors [260, 261, 262, 263,

264, 265, 266, 267]. Die aPTT und INR können normal ausfallen, da diese Tests in vitro bei 37°C durchgeführt werden. Das Risiko für eine bedeutsame Blutung bei milder bis moderater Hypothermie ist jedoch selbst bei Patienten mit SHT gering [268]. Auch hat keine Hypothermiestudie an Patienten mit SHT, SAB, Hirninfarkt oder Koma nach Herzkreislaufstillstand bisher von einem erhöhten intrakraniellen Blutungsrisiko berichtet. In einer Pilotstudie wurde gezeigt, dass Hypothermie bei Patienten mit Hirninfarkt auch nach Thrombolyse sicher angewandt werden kann [183].

Bei Traumapatienten kann die Gerinnungshemmung ein größeres Problem darstellen. Der Einsatz der Hypothermie ist hier kontrovers, da verschiedene Studien über einen Zusammenhang zwischen Hypothermie und schlechterem Ergebnis für die Patienten berichteten [269, 270, 271]. Die meisten Studien waren jedoch retrospektiv und nicht kontrolliert. Zudem fand keine Korrektur für mögliche statistische „confounder“ statt [272]. Ein möglicher Confounder wäre der hämodynamische Schock, der sowohl mit Hypothermie, als auch mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist. Eine Studie, in der eine multivariate Analyse durchgeführt wurde, kam zu der Schlussfolgerung, dass Hypothermie ein Marker, nicht aber die Ursache für ein schlechteres Ergebnis bei Traumapatienten sei [273]. Die Anwendung der therapeutischen Hypothermie sollte daher bei Traumapatienten nicht automatisch ausgeschlossen werden, wenn sie andererseits indiziert ist. Diese Sichtweise wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass eine aktive Erwärmung von hypothermen Patienten mit SHT zu einem schlechteren Ergebnis führt [146].

Immunsuppression

Aus Tierstudien, In-vitro-Studien und klinischen Studien ist bekannt, dass Hypothermie spezifische und unspezifische Immunreaktionen unterdrückt. Dies ist einerseits eine erwünschte Reaktion, da sie einen Mechanismus zur Verhinderung sekundärer Hirnschädigungen darstellt, andererseits ist hierdurch auch das Infektionsrisiko erhöht. Zwei Studien an Patienten mit Hirninfarkt und SHT berichten von einem erhöh-

ten Pneumonierisiko, wenn Hypothermie länger als 48–72 h angewandt wurde [148, 180]. Zwei andere Studien, die Hypothermie über einen längeren Zeitraum einsetzten, konnten kein erhöhtes Risiko für eine Pneumonie feststellen. Dies könnte jedoch auf den Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe und der selektiven Darmdekontamination (SDD) zurückzuführen sein [141, 145]. Kühlung von weniger als 24 h scheint das Infektionsrisiko dagegen nur gering zu erhöhen [141, 114, 115]. Zu beachten ist, dass unter Hypothermie die Zwerchfellkontraktilität, die funktionelle Residualkapazität und die ziliäre Clearance abnehmen, während die Bronchialsekretion zunimmt. Diese Faktoren und natürlich im Besonderen die Tatsache, dass Hypothermiepatienten intubiert und maschinell beatmet werden müssen, begünstigen das Auftreten von pulmonalen Infekten. Die SDD verringert die Rate beatmungsinduzierter Pneumonien und die Mortalität bei Intensivpatienten, die länger als 48 h beatmet werden [274]. Wir führen daher bei allen beatmeten hypothermen Patienten die SDD zur Prophylaxe einer beatmungsassoziierten Pneumonie durch.

Unter Hypothermie ist ferner die Wundheilung gestört. Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen daher kutane Druckulzera an Auflageflächen, die unter Hypothermie früher auftreten oder sich verschlechtern können. Auch die Rate chirurgischer Wundinfektionen ist unter Hypothermie möglicherweise erhöht [275, 276].

Induktion der Hypothermie und Wiedererwärmung

Ein sehr wichtiger Aspekt in der Anwendung der kontrollierten therapeutischen Hypothermie ist die Schnelligkeit, mit der die Zieltemperatur erreicht wird. Insbesondere beim SHT und ischämischen Hirninfarkt scheint aufgrund des kleinen therapeutischen Zeitfensters das schnelle Erreichen der Zieltemperatur von besonderer Bedeutung zu sein, während nach CPR bei Herzkreislaufstillstand die Kühlung auch noch nach 8 h effektiv ist. Wir setzen hierfür die zügige Infusion von bis zu 2 l eiskalter NaCl-Lösung mit einer Temperatur von 4°C in Kombination mit einer ventralen und einer dorsalen wassergekühlten Matte mit 4°C sowie die Anwendung von Wassersprays auf den expo-

nierten Hautarealen ein. Eine schnellere und besser steuerbare Kühlung kann möglicherweise durch die neuen intravasalen Kühlkatheter erreicht werden. Insbesondere bei jungen, adipösen Patienten, bei denen sich eine Oberflächenkühlung sehr schwierig gestalten kann, kann diese Möglichkeit der zentralen Kühlung Vorteile bieten [231]. An dieser Stelle wird erwähnt, dass sich die physiologische Antwort auf eine periphere Abkühlung von der Antwort auf eine zentrale Abkühlung unterscheidet. Frank et al. infundierten wachen Versuchspersonen 30–40 ml/kg KG eiskalte NaCl-Lösung (4°C) mit der Absicht, eine zentrale Abkühlung ohne Reizung der peripheren Kälterezeptoren zu erreichen [15]. Bei Abkühlung der Kerntemperatur um 1,3°C stiegen die Plasma-Noradrenalin-Konzentration um 700% und der Sauerstoffverbrauch um 112%. Es trat eine durch Noradrenalin vermittelte periphere Vasokonstriktion auf, der MAP stieg an, die Herzfrequenz blieb jedoch unverändert. Die Plasmaspiegel von Adrenalin und Kortisol waren unter zentraler Kühlung unverändert. Die milde zentrale Kühlung scheint also im Unterschied zur Oberflächenkühlung keine signifikante adrenale Stimulation zu verursachen.

Weitere, sehr wichtige Aspekte in der Anwendung der kontrollierten therapeutischen Hypothermie sind Zeitpunkt und Rate der Wiedererwärmung. Eine aktive und zu schnelle Erwärmung des Patienten kann zu ICP-Anstiegen führen und neurodestruktive Effekte verstärken. So führte eine aktive Erwärmung von hypothermen Patienten mit SHT zu einem schlechteren neurologischen Ergebnis [146]. Eine Erwärmung innerhalb von 16 h war in 2 Studien an Patienten mit großem ACM-Infarkt gegenüber einer langsameren Erwärmung mit einem ausgeprägteren Anstieg des ICP verbunden [178, 180]. Die meisten Todesfälle in der größeren der beiden Studien traten in der Phase der Wiedererwärmung auf und wurden von den Autoren auf einen erhöhten ICP zurückgeführt [180]. In einer nachfolgenden Studie derselben Arbeitsgruppe konnte der Anstieg des ICP durch eine langsamere Erwärmung verhindert werden [185]. In der Literatur wird bisher eine Wiedererwärmungsrate von 0,5–1°C/h angegeben. Wir empfehlen jedoch eine deutlich lang-

same Erwärmung aus der Hypothermie um maximal 0,25°C/h bei Patienten mit Koma nach CPR. Bei SHT-Patienten sollte die Erwärmung mit maximal 1°C in 12 h noch langsamer und möglichst unter Kontrolle des ICP erfolgen. Sollte der ICP unter Wiedererwärmung auf pathologische Werte ansteigen, kühlen wir die Patienten wieder, bis der ICP normalisiert ist.

Fazit für die Praxis

Die kontrollierte milde und moderate Hypothermie ist eine viel versprechende Methode zur Neuroprotektion und möglicherweise auch zur Kardioprotektion. Hypothermie wirkt dabei nicht über nur einen spezifischen Mechanismus, sondern setzt an verschiedenen Ansatzpunkten an. Die deutlichsten Effekte auf das neurologische Ergebnis und die Überlebensrate wurden bisher bei Patienten mit Koma nach primärem Herz-Kreislaufstillstand erzielt. Weniger deutlich sind die Effekte beim SHT, beim ischämischen Hirninfarkt, bei der SAB und bei operativen Eingriffen in der Neurochirurgie, Kardiouchirurgie und Gefäßchirurgie. Ursachen sind möglicherweise die zu späte Induktion der Hypothermie, das zu langsame Erreichen der Zieltemperatur, die zu kurze Anwendungsdauer und die unterlassene oder nur ungenügende Prophylaxe und Behandlung möglicher Nebenwirkungen der Hypothermie, wie Hypovolämie, Elektrolytstörungen, Hyperglykämie und Immunsuppression. Besondere Bedeutung bei der Anwendung der Hypothermie kommt auch der kontrollierten, langsamen Wiedererwärmung zu, da eine zu schnelle Erwärmung zu „Reboundphänomenen“ führen und jeglichen potenziellen Nutzen der Hypothermie zunichte machen kann.

Korrespondierender Autor

Dr. K. H. Polderman

Abteilung Intensivmedizin,
Freie Universität Medisch Centrum Amsterdam,
P.O. Box 7057, 1007MB Amsterdam, Niederlande
E-Mail: k.polderman@tip.nl

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA (2002) Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H1584–1591
2. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW et al. (2002) Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 40:1928–1934
3. Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality (review). Part 1: indications and evidence. *Intensive Care Med* 30:556–575
4. Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality (review). Part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 30:757–769
8. Pozos RS, Danzl D (2001) Human physiological responses to cold stress and hypothermia. In: Pandolf KB, Burr RE (eds) *Medical aspects of harsh environments*, vol 1. Textbooks of military medicine. Borden Institute, Office of the Surgeon General, US Army Medical Department, Washington, DC, pp 351–382
11. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes ARJ (2001) Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 94:697–705
22. Small DL, Morley P, Buchan AM (1999) Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 42:185–207
37. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S (1989) Calcium, excitotoxins, and neuronal death in brain. *Ann NY Acad Sci* 568:234–251
38. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20:904–910
41. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD (1987) Small differences in intracerebral brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:729–738
44. Globus MY-T, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD (1995) Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurochem* 65:1704–1711
48. Dietrich WD, Busto R, Globus MY, Ginsberg MD (1996) Brain damage and temperature: cellular and molecular mechanisms. *Adv Neurol* 71:177–194; discussion: 194–197
54. Boutilier RG (2001) Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol* 204:3171–3181
62. Castillo J, Davalos A, Noya M (1999) Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 9:22–27
88. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, Bullock R (2002) The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma* 19 (5):559–571
89. Boettiger BW, Bode C, Kern S et al. (2001) Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 357 (9268):1583–1585
114. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–563
115. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–556
116. Polderman KH, Sterz F, Zanten ARH van et al. (2003) Induced hypothermia improves neurological outcome in asystolic patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 108:IV-581 [abstract 2646]
117. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K (2003) Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 56:9–13
128. Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD (1987) Small differences in intracerebral brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:729–738
141. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF et al. (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540–546
145. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes ARJ (2002) Effects of artificially induced hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe traumatic head injury. *Intensive Care Med* 28:1563–1567
146. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. (2001) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344:556–563
147. Zhi D, Zhang S, Lin X (2003) Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 59:381–385
154. Gadkary C, Alderson P, Signorini D (2002) Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001048
155. Harris OA, Colford JM Jr, Good MC, Matz PG (2002) The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 59:1077–1083
156. Clifton GL, Choi SC, Miller ER et al. (2001) Intercenter variation in clinical trials of head trauma – Experience of the national acute brain injury study: hypothermia. *J Neurosurg* 95:751–755
157. Henderson WR, Dhingra VK, Chittick DR, Fenwick JC, Ronco JJ (2003) Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 29:1637–1644
158. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review (review). *JAMA* 289:2992–2999
162. Polderman KH, Zanten ARH van, Girbes ARJ (2003) The importance of magnesium in critically ill patients: a role in mitigating neurological injury and in the prevention of vasospasms. *Intensive Care Med* 29:1202–1203
170. Ginsberg MD (2003) Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 34:214–223
180. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA (2001) Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 32:2033–2035

183. Krieger DW, Georgia MA de, Abou-Chebl A et al. (2001) Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 32:1847–1854
187. Ginsberg MD, Busto R (1998) Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 29:529–534
188. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R (1995) Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 26:2040–2043
189. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS (1996) Body temperature in acute stroke: relations to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 347:422–425
196. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E (2003) Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol* 15:240–248
197. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ et al. (2001) Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 56:1299–1304
202. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S (2000) Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 54:354–361
207. Hajat C, Hajat S, Sharma P (2000) Effects of post-stroke pyrexia on stroke outcome: meta-analysis of studies on patients. *Stroke* 31:410–414
208. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M (1998) Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 29:2455–2460
219. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R (1992) Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 4:189–225
239. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290:2041–2047
242. Saatman KE, Bareyre FM, Grady MS, McIntosh TK (2001) Acute cytoskeletal alterations and cell death induced by experimental brain injury are attenuated by magnesium treatment and exacerbated by magnesium deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:183–194
277. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N (2001) Brain temperature, body core temperature and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:448–454
278. Vigue B, Ract C, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B (2000) Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 26:722–728

P. Biro, D. Vagts, U. Schultz, T. Pasch Anästhesie bei seltenen Erkrankungen

Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2005,
3. vollst. überarbeitete und erweiterte Aufl.,
267 S., 1 Abb., ISBN 3-540-00634-6, 69.95 EUR



Der vorliegende Band „Anästhesie bei seltenen Erkrankungen“ hat in der aktuellen Auflage eine gründliche Überarbeitung und relevante Erweiterung erfahren, die sich sowohl in

einem größeren Umfang als auch in einem sehr ansprechenden, modernen Layout dokumentiert.

Während die bewährte, praxisnahe alphabetische Auflistung der einzelnen Erkrankungen und Syndrome beibehalten wurde, erlaubt der völlig neu konzipierte Index der Syndrome ein schnelles Auffinden synonyme Krankheitsbezeichnungen, die den Leser zu dem gesuchten Kapitel führen.

Die einzelnen Kapitel zeichnen sich durch eine wohltuend klare Gliederung in Synonyme, Oberbegriffe, betroffene Organe/Organsysteme, Inzidenz und Ätiologie, verwandte Formen und Differenzialdiagnosen, Symptome, Anästhesierelevanz, Monitoring und Vorgehen aus.

Ein besonderes Lob verdient die durchweg auf den neuesten Stand gebrachte Literatur: da die Anästhesierelevanz dieser Syndrome naturgemäß selten und im Schrifttum weit verstreut ist, ist dieser Fundus an weiterführender Literatur sehr wichtig, ebenso die Hinweise auf die Beschaffung von weiterführenden Informationen im Internet. Lediglich die am Ende jedes Kapitels wichtigen besonderen Hinweise hätten ihrer Bedeutung gemäß textlich noch etwas prägnanter hervorgehoben werden können.

Der Begriff „Seltene Erkrankungen“ ist naturgemäß unscharf und so ist man als Leser etwas überrascht, auch Kapitel über z.B. das abdominale Aortenaneurysma, das TUR-Syndrom oder das Asthma bronchiale zu finden.

Insgesamt sollte dieses sehr gelungene Anästhesie-Buch zum Bestand jeder Anästhesie-Abteilung gehören, um Patienten mit seltenen Erkrankungen sicher durch die perioperative Phase häufig vorkommender Operationen zu begleiten.

Es ist zu hoffen, dass die Autoren dieses Standardwerks im deutschsprachigen Raum auch in Zukunft durch weitere zeitnahe, aktualisierte Neuauflagen den „state of the art“ der „Seltenen Erkrankungen“ so kompetent darstellen werden.

Gabriele Kraus (Hannover)

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektrischen Version
dieses Beitrags unter DerAnaesthesist.de