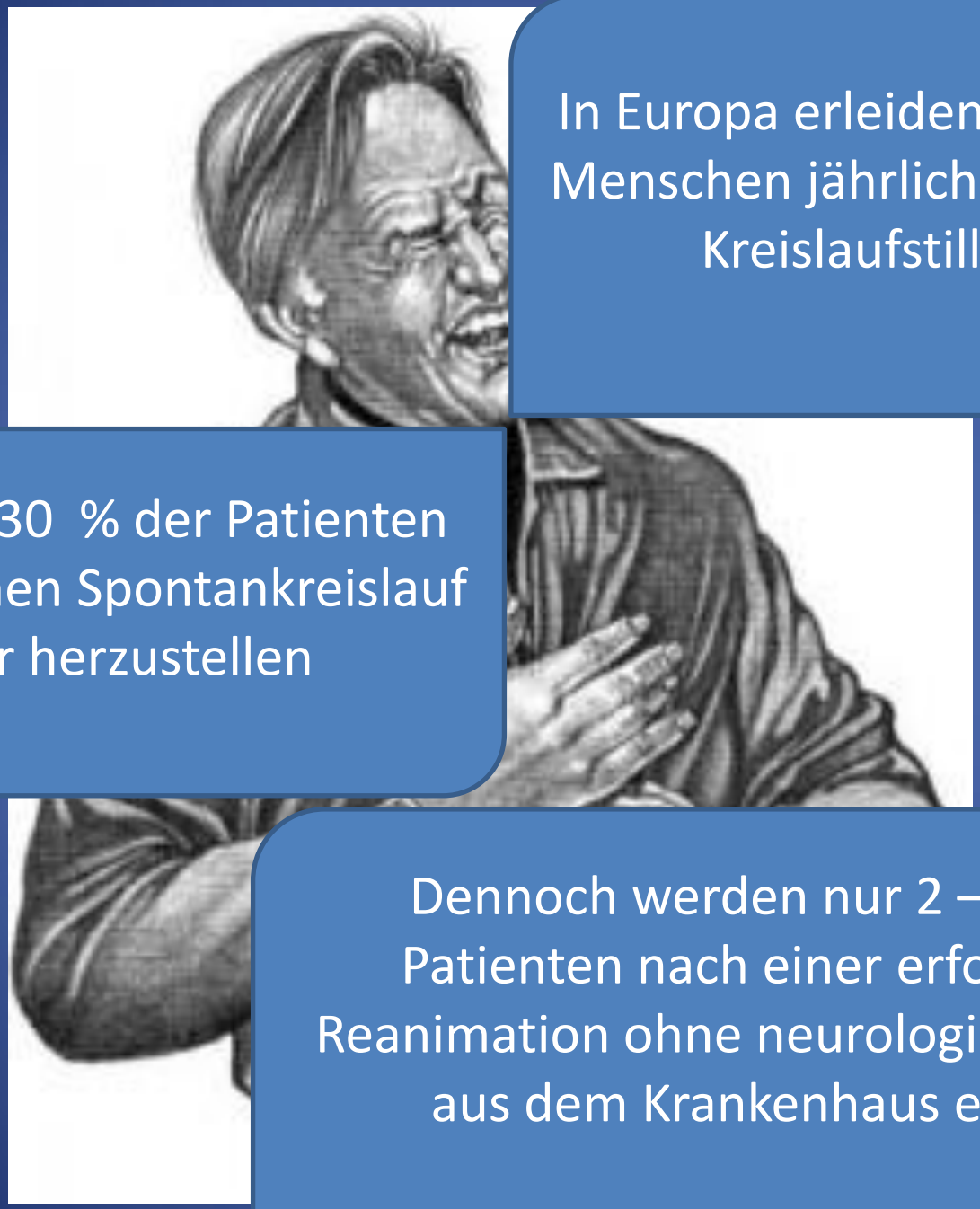
Die therapeutische Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand



In Europa erleiden ca. 375000 Menschen jährlich einen Herz-Kreislaufstillstand

Bei ca. 25 – 30 % der Patienten gelingt es einen Spontankreislauf wieder herzustellen

Dennoch werden nur 2 – 3 % aller Patienten nach einer erfolgreichen Reanimation ohne neurologischem Defizit aus dem Krankenhaus entlassen

- Grundlagen
- Studienlage
- Indikation/Kontraindikation der Hypothermie
- Durchführung der Hypothermie
  - Induktion der Hypothermie
  - Aufrechterhalten der Hypothermie
  - Beatmung von hypothermen Patienten
  - Begleitmedikation
- Mögliche Komplikationen
- Wiedererwärmung des Patienten
- Zusammenfassung

Grundlagen

Während eines Herz-Kreislaufstillstands werden die Sauerstoffspeicher des Gehirns entleert, der Patient wird innerhalb von 10 bis 20 Sek. komatös

Die zerebralen Glucose und ATP Speicher sind nach 3 bis 5 Min. kompletter Ischämie aufgebraucht.

Die Folge ist eine gestörte Membranfunktion der Hirnzelle

Lactatazidose und das einströmen von Kalzium (Calzium-Influx) in die Zellen sowie das Auftreten freier Fettsäuren führen zur Schädigung des Hirngewebes

Zum anderen kommt es zu einer zerebralen Schädigung durch Wiedereinsetzen der Sauerstoffversorgung nach erfolgreicher Reanimation das sog. Postreanimationssyndrom

Postreanimationssyndrom

Perfusionsstörung

Reoxygenierungsschäden

Das PRS umfasst vier pathophysiologische Prozesse:

Veränderung der Blutzusammensetzung infolge der Stase während des Herz-Kreislaufstillstands

Schädigung durch extrazerebrale Ursachen wie z.B. durch Hypoxie geschädigte Darmabschnitte

Für den neuronalen Zellschaden nach einem Herz-Kreislaufstillstand mit Ischämie und Reperfusion sind zwei unterschiedliche Schädigungsmechanismen verantwortlich:

Die unmittelbare Zellnekrose

Die verzögerte neuronale Degeneration, verursacht durch apoptotische Prozesse unter Einfluss von erhöhter Konzentration freier Sauerstoffradikale ,exzitatorische Neurotransmitter sowie proinflammatorischen Mediatoren

Wirkungsweise der therapeutischen Hypothermie

Hypothermie bewirkt eine generelle Herabsetzung der Metabolisierungsrate der Zelle, gekennzeichnet durch eine Verminderung der elektrischen Hirnaktivität und des Glukose und Sauerstoffverbrauches

Die Reduktion der Körpertemperatur um 1°C verursacht eine Reduktion des Sauerstoff- und Glukoseverbrauches um 5-7%

Die Hypothermie vermag die Konzentration freier Radikale und exzitatorischen Neurotransmittern zu reduzieren

Wirkungsweise der therapeutischen Hypothermie

Zellnekrosen

Die Körperkühlung vermindert

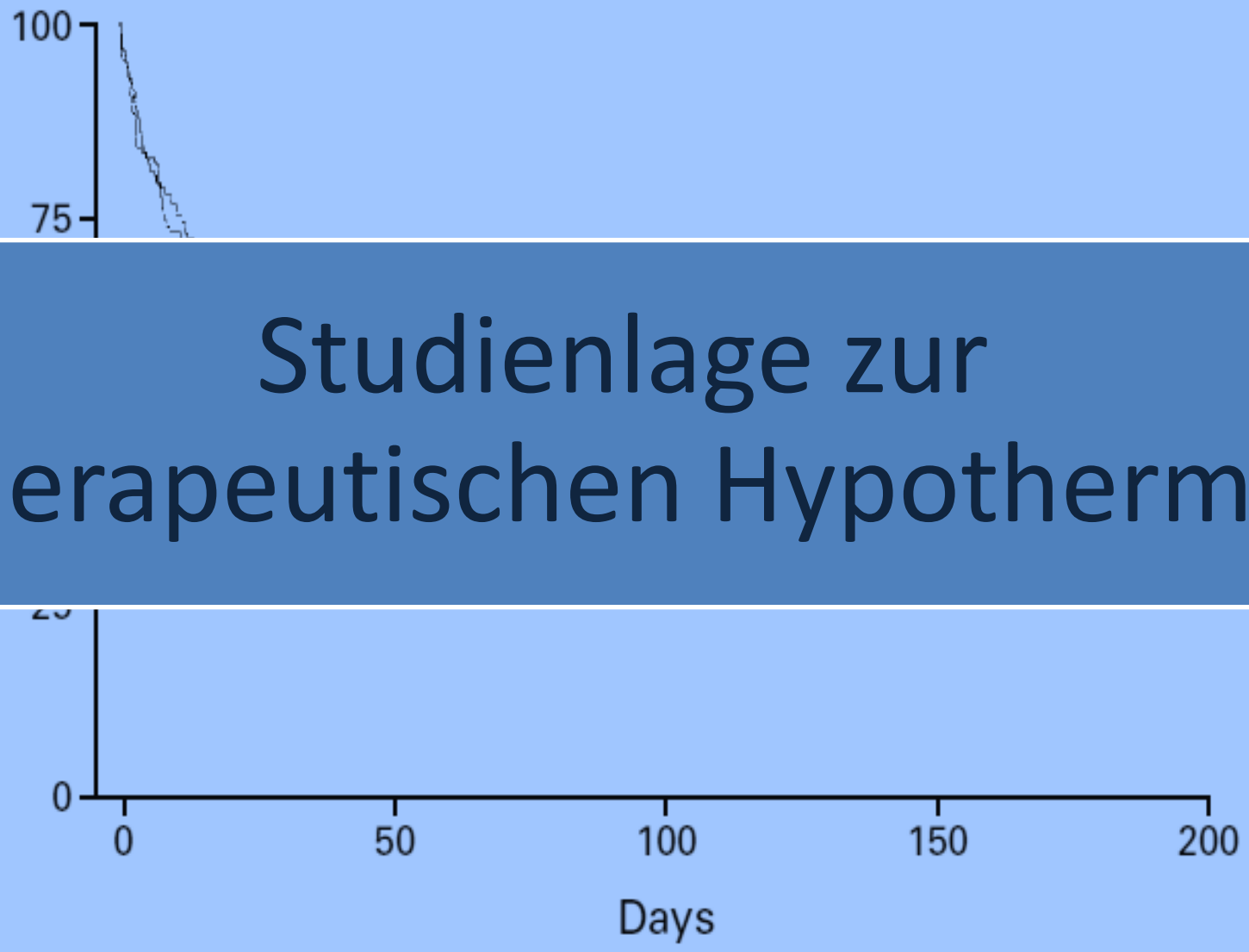
Die Entstehung einer intrazellulären Azidose

Das Ausmaß eines Hirnödems

Ab einer Körpertemeratur unter 36°C spricht man von einer Hypothermie. Die Hypothermie läßt sich in verschiedene Hypothermiegrade einteilen

Hypothermie	**Temperatur (°C)**
Milde Hypothermie	32-36
Moderate Hypothermie	28-32
Tiefe Hypothermie	<28

Studienlage zur therapeutischen Hypothermie



No. at Risk					
Hypothermia	137	92	86	83	11
Normothermia	138	74	66	64	9

Multicenter-Studie HACA
(„Hypothermia after cardiac arrest“)

nd
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346 FEBRUARY 21, 2002 NUMBER 8

Universitätsklinik für Notfallmedizin am AKH Wien unter der Leitung von Michael Holzer und Fritz Sterz und in Zusammenarbeit mit acht anderen Zentren in Europa

Primärer Studienendpunkt

Vergleich des neurologischen Funktionszustands von reanimierten Patienten mit kühler und normaler Körpertemperatur nach sechs Monaten.

Ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia — no./total no. (%)§	132/138 (96)	133/137 (97)

Die Patienten mussten präklinisch ein Kammerflimmern oder eine pulslose Tachycardie aufweisen.

Subsequent nonfatal arrest — no./total no. (%)	11/138 (8)	15/137 (11)
Thrombolysis after resuscitation — no./total no. (%)	24/133 (18)	27/135 (20)

Das Alter der Patienten war auf 18 bis 75 Jahren festgelegt

¶Data were not available for three patients in the normothermia group and four in the hypothermia

Wiederherstellung des spontanen Kreislaufes innerhalb von 60 Minuten

Keine Reaktion auf verbale Ansprache

Weitere Einschlusskriterien

Maximal 15 Min. bis Beginn der Reanimationsmaßnahmen

Median	59	59
Interquartile range	49–67	51–69*
Female sex — no./total no. (%)	32/138 (23)	33/137 (24)
Medical history — no./total no. (%)		
Diabetes	26/138 (19)	11/135 (8)
Coronary		
Cerebrov		
NYHA c		
Location o		
Home		
Public pl		
Other‡		
Arrest witn		
Presumed c		
Ventricular		
— no./		
Basic life support provided by bystander — no./total no. (%)	68/138 (49)	59/137 (43)
Interval between collapse and restoration of spontaneous circulation — min¶		
	22	21
	17–33	15–28
	3	3
	1–6	1–5*
	68/138 (49)	75/137 (55)
	11/138 (8)	15/137 (11)
	24/133 (18)	27/135 (20)

‡Other locations included a physician's office, the workplace, and the hospital.

§Although this was a criterion for inclusion in the study, in a few cases, the initial information was incorrect.

¶Data were not available for three patients in the normothermia group and four in the hypothermia

Von 1996 bis 2001 erfüllten 275 Patienten die Einschlusskriterien. 137 von ihnen wurden neben den standardisierten intensivmedizienischen Maßnahmen mit milder Hypothermie behandelt, 138 Patienten wurden normotherm gehalten.

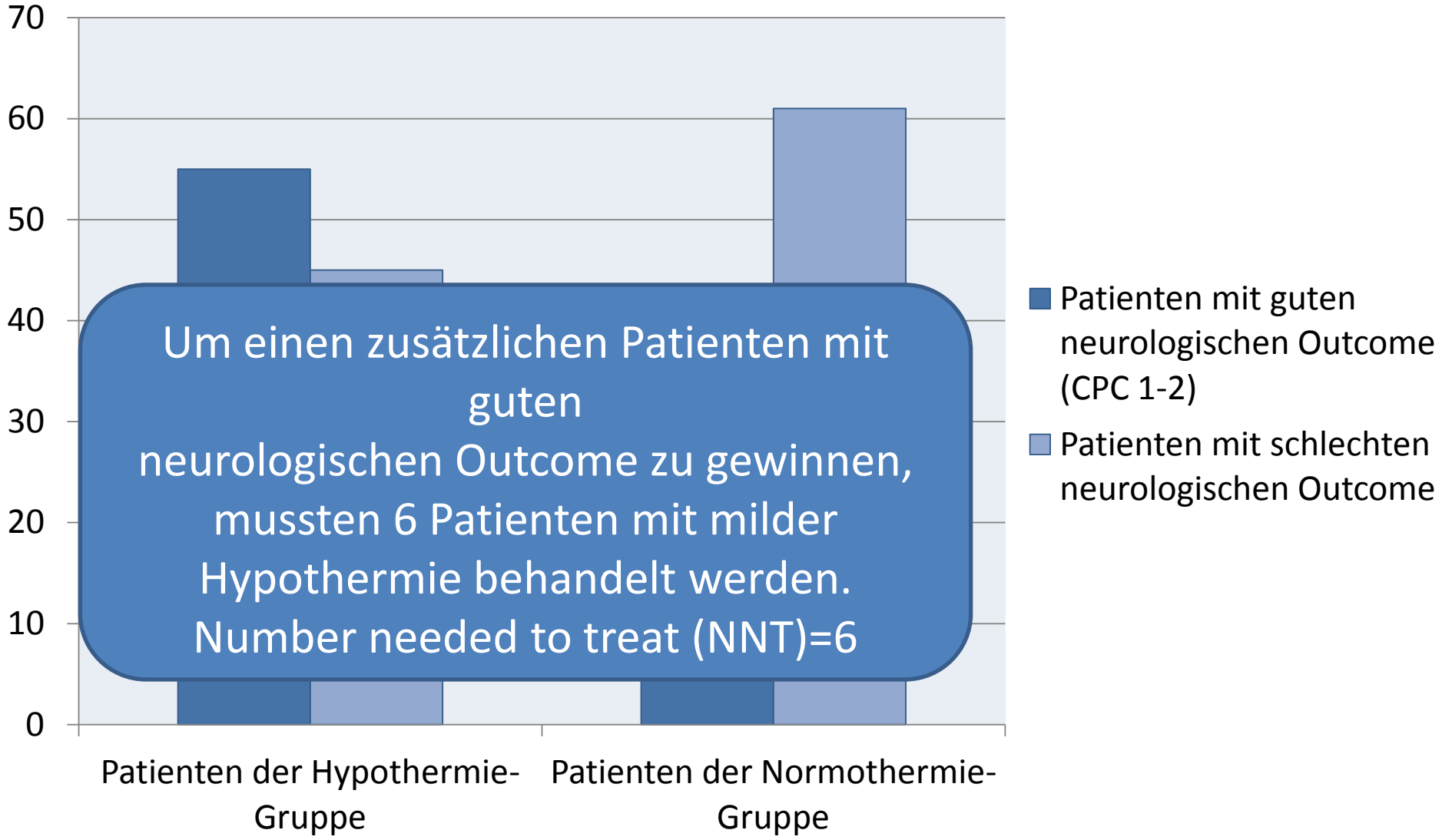
Nach standardisierter Sedierung und Muskelrelaxierung wurden die Patienten der Hypothermiegruppe für 24 Stunden auf eine Kerntemperatur von 32 bis 34°C gekühlt. Die Kühlung erfolgte mit Hilfe eines Spezialbetts (TheraKool®, KCI Medical Products), dessen Matratze und Überdecke kalte Luft über den Körper verteilen.

Danach wurden sie über acht Stunden auf eine Kerntemperatur von über 36 °C wieder erwärmt. Die Körpertemperatur wurde mittels einer Temperatursonde gemessen die im Blasenkatheder intigriert war.

Um das neurologische Outcome beurteilen zu können wurden die Patienten nach der Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC, Abb. 2) einfach blind beurteilt.

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

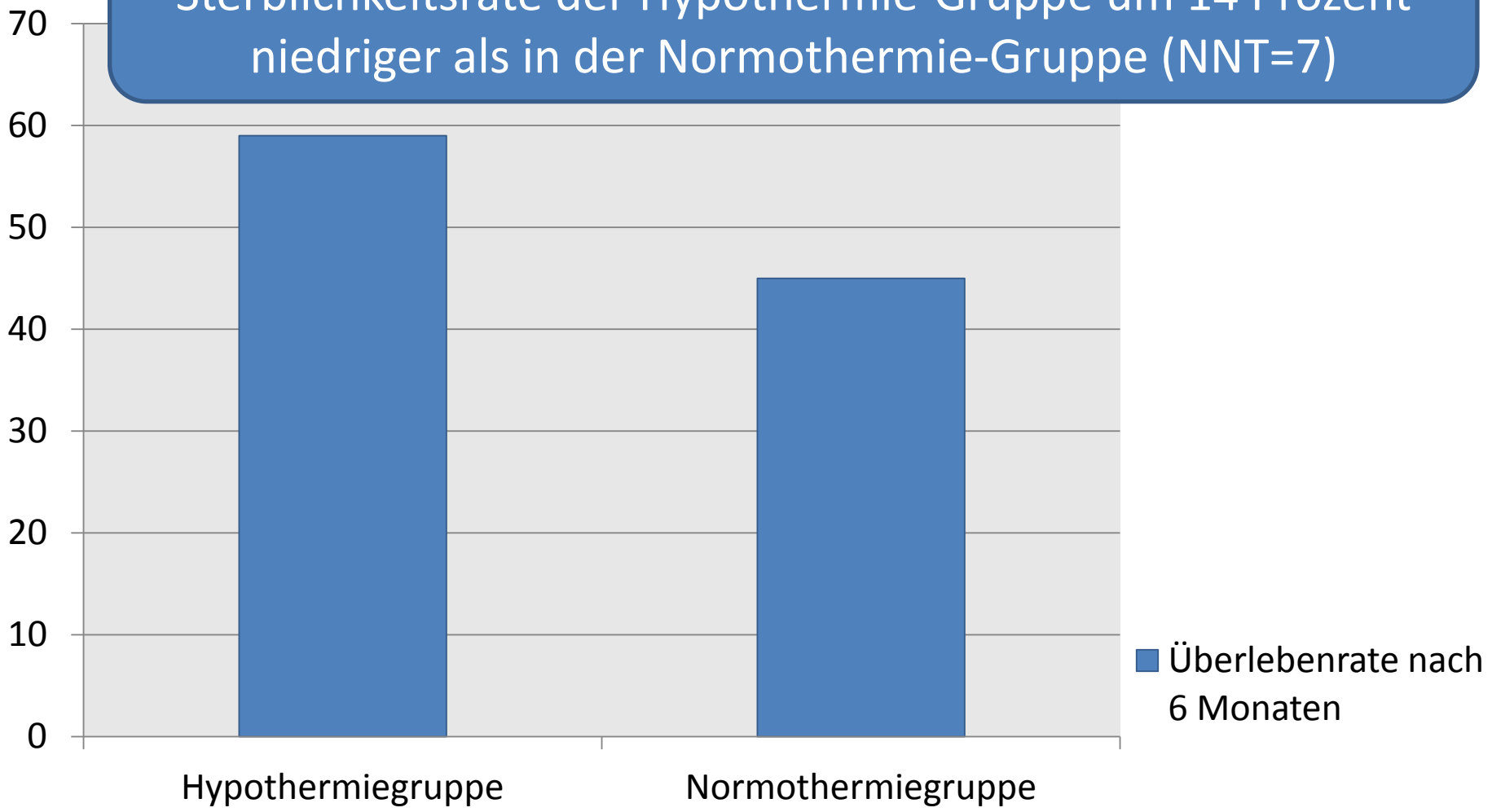
Studienergebnis:



Um einen zusätzlichen Patienten mit guten neurologischen Outcome zu gewinnen, mussten 6 Patienten mit milder Hypothermie behandelt werden. Number needed to treat (NNT)=6

Studienergebnis:

6 Monate nach dem Herz-Kreislaufstillstand war die Sterblichkeitsrate der Hypothermie-Gruppe um 14 Prozent niedriger als in der Normothermie-Gruppe (NNT=7)



In der ***Hachimi-Idrissi-Studie*** wurden 33 Patienten mittels Kühlhelm auf 34°C gekühlt. Die Temperatur wurde über 4 Stunden aufrechterhalten.

Zu ähnlich guten Ergebnissen führten zwei weitere kleinere Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien

Die ***Stephen-A-Bernard-Studie*** fand an vier Standorten in Australien mit 77 Patienten statt. Als Kühlmethode wurden Eispackungen gewählt. Die Zieltemperatur von 33°C wurde für 12 Stunden aufrechterhalten

Indikation zur Hypothermie (Empfehlungen der ILCOR)

Bewusstlose erwachsene Patienten mit Spontanzirkulation (ROSC) nach präklinischem Kreislaufstillstand durch Kammerflimmern sollen auf 32-34°C gekühlt werden. Die Kühlung soll so schnell wie möglich begonnen und für 12-24 Stunden fortgesetzt werden.

Die therapeutische Hypothermie könnte auch bewusstlosen Patienten nach präklinischen Kreislaufstillstand mit nicht defibrilierbaren Rhythmus nutzen oder Patienten mit innerklinischem Kreislaufstillstand

Ein Kind, das nach einem Atem-Kreislaufstillstand wieder einen Spontankreislauf erlangt, aber komatös bleibt, kann von einer Kühlung der Körpertemperatur auf 32-34°C für 12-24 Stunden profitieren

Kontraindikationen zur therapeutischen Hypothermie

- Manifeste oder Verdacht auf Blutung
- Therapieresistente hämodynamische Instabilität
- Trauma oder schwere Verletzungen
- Sepsis
- Therapieresistente Gerinnungsstörung
- Schwangerschaft

Bei Patienten, die für eine therapeutische Hypothermie nicht in Frage kommen sollte die Körpertemperatur trotzdem Überwacht werden um eine Hyperthermie zu vermeiden.

Die therapeutische Hypothermie beginnt bereits am Notfallort. Der rettungsdienstliche Grundsatz des Wärmeerhalts des Patienten sollte in diesem Fall außer Kraft treten

Induktion der Hypothermie

Die Wahl für ein bestimmtes Kühlverfahren stellt stets einen Kompromiss aus Effektivität und Invasivität dar.

Kühltechnik	**Kühlrate °C/h**
Eispacks	0,9
Kaltluft	0,4-0,8
Kältematten	0,9
Infusion kalter Flüssigkeiten	3,2
Endovaskulärer Kühlkatheder	0,8-4,7
Venovenös (z.B. Hämofilter)	3,5
Extrakorporale Zirkulation	12

Infusion kalter Infusionslösungen Lösungen

Dem Patienten wird 4° kalte kristalloide Lösung in einer Dosierung von 30ml/kg/KG innerhalb von 30 Minuten infundiert.

Studien haben gezeigt das die rasche Infusionsgabe nicht zur kardialen Dekompensation führt

Auch andere Komplikationen wurden nach Gabe von großen Volumina nicht beobachtet

Angesichts der benötigten Infusionsmenge (ca. 2L) sollte diese überlegt ausgewählt werden

Balancierte, basenhaltige Elektrolytlösungen erscheinen Vorteilhaft, z.B. Ringer-Lactat/Acetat Lösungen. Bernard et al. stellte eine Abnahme der Azidose unter der Infusion von Ringer-Lactat fest

Induktion der Hypothermie mittels Oberflächenkühlung

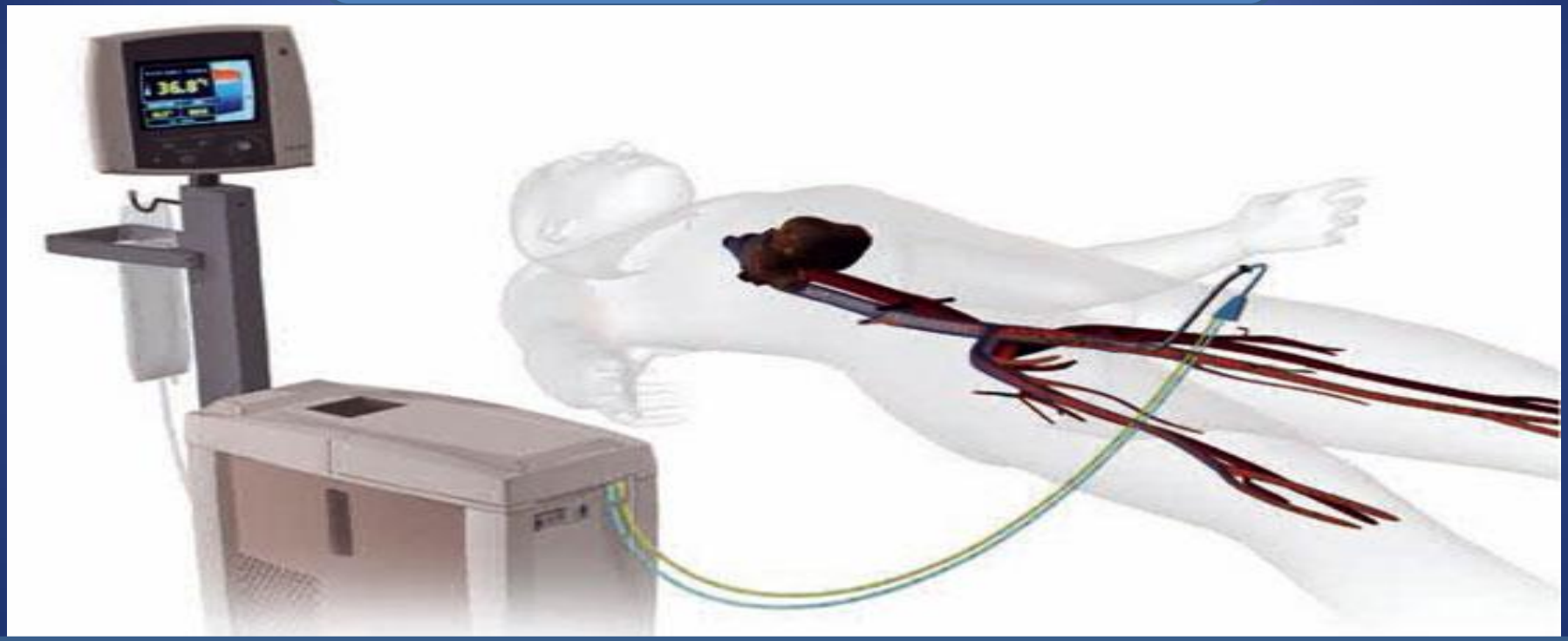
Die Oberflächenkühlung (z.B. Eispacks) ist weniger geeignet um eine Hypothermie einzuleiten. Mit einer Kühlrate von ca. 0,9°C/h vergeht zuviel Zeit bis die Zieltemperatur erreicht ist.

Hoher Arbeitsaufwand für das Personal

Eine Kombination mit kalten Infusionen verkürzt die Zeit bis die Zieltemperatur erreicht ist.

Weitere Methoden zur Induktion der milden Hypothermie

Endovaskulärer Kühlkatheder



Ein sehr Effektives Verfahren die Hypothermie zu induzieren ist der endovaskuläre Kühlkatheder (z.B. Cool-Guard^{R}, ICY-Katheder^{R}).

Rhino-Chill-Device

Das nasopharyngeale Cooling mit dem sog. Rhino-Chill-Device (BeneChill) ist eine neue Oberflächen-Kühlmethode.

Eine konvektive Kühlsubstanz, ein Gemisch aus Sauerstoff und Perflourchloran, wird mit einem in die Nasenhöhle eingebrachten Katheter, versprüht.

In den ersten klinischen Studien konnte damit eine Kühlrate von 2,4°C/h für die Tympanustemperatur und 1,4°C/h für die Körpertemperatur erreicht werden

Aufrechterhaltung der Hypothermie

Aufrechterhaltung der Hypothermie

Nach Erreichen der Zieltemperatur kann diese sowohl durch Oberflächenkühlung als auch durch endovaskuläre Kühlkatheter aufrechterhalten werden

Das infundieren von kalten Infusionslösungen eignet sich nicht zur Aufrechterhaltung der Hypothermie

Eispacks und in Eiswasser getränkte Tücher

Fast kostenfrei ist die Aufrechterhaltung der Hypothermie mit Eispacks und in Eiswasser getränkten Tüchern.

Es sollten genügend Eispacks vorrätig sein

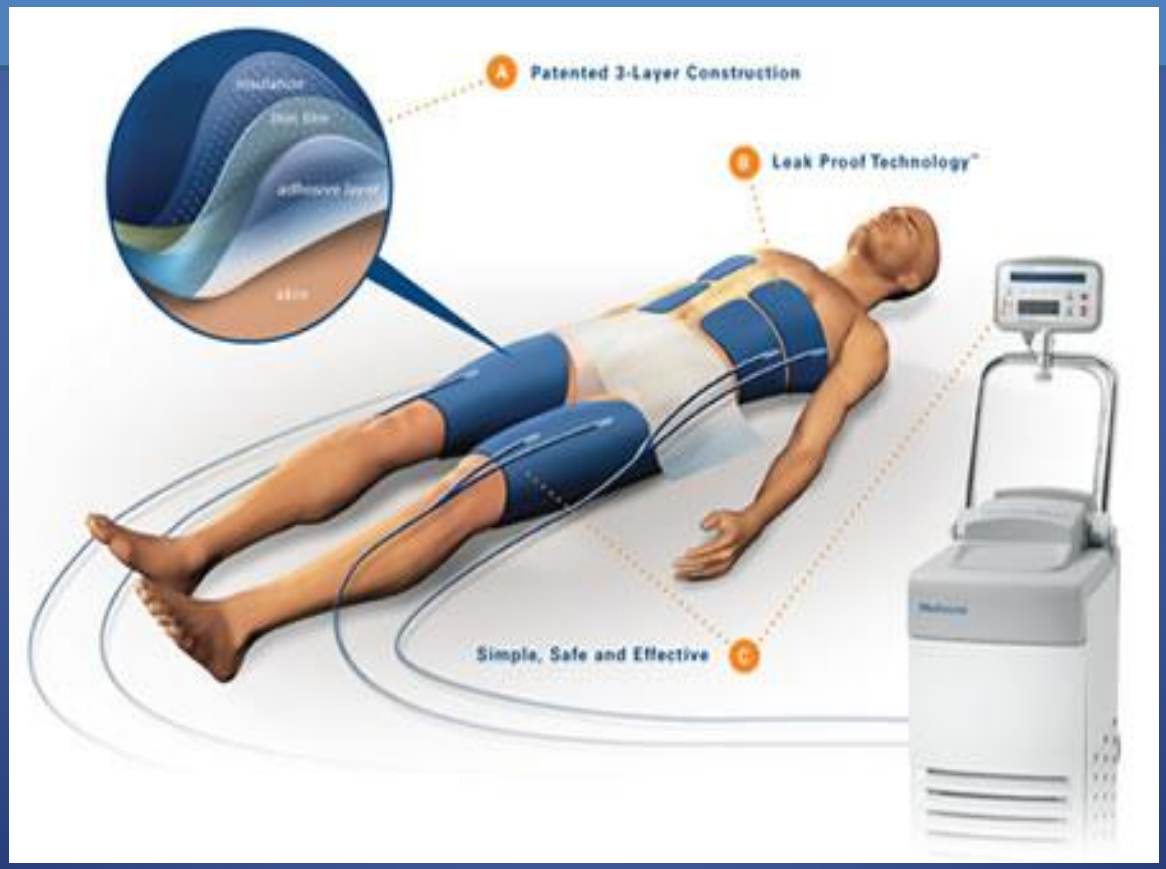
Hoher Arbeitsaufwand für das Pflegepersonal

Da die Temperaturregulation „von Hand“ gesteuert wird , kann es zu Temperaturschwankungen kommen

Aufgrund der massiven Kälteeinwirgung kommt es häufig zu Hautläsionen

Kühlmatten (Wasserdurchflossen)

Dem Patienten werden spezielle Kühlmatten angelegt, welche mit Hilfe von zirkulierendem, gekühltem Wasser die Hypothermie aufrecht erhalten



Kaltluftsysteme

Kaltluftdecken (z.B. Warm Touch,Mallinkrott[R]) bis hin zu kompletten Betten (z.B. DeltaTherm[R],KCI)

Das Prinzip ist aber überall das gleiche. Mittels einem kalten Luftstrom der dicht über der Körperoberfläche zieht wird dem Körper die Wärme entzogen (Konvektion)

Beatmung des reanimierten Patienten während der therapeutischen Hypothermie

Sowohl eine Hypoxie als auch eine Hyperkapnie erhöhen die Gefahr eines weiteren Kreislaufstillstandes und können dadurch zu sekundären Hirnschäden führen

Eine durch Hyperventilation ausgelöste Vasokonstriktion kann zu einer weiteren Verschlechterung der lokalen Durchblutung führen.

Studien haben gezeigt, das die Reduktion des CO_2-Partialdrucks ($PaCo_2$) um 10mmHg durch eine Hyperventilation, zu einer 10%igen Reduktion der Sauerstoffsättigung im Blut des Bulbus venae jugularis führt (zeigt eine Verschlechterung der zerebralen Oxygenierung an)

Es scheint vernünftig, die Beatmung so einzustellen, das eine Normokapnie erreicht wird. Durch Messung des endtidalen CO_2 ($etCO_2$) und regelmäßigen Blutgasanalysen kann dies genau überwacht werden. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wiederum sollte so gewählt werden das eine ausreichende arterielle Sauerstoffsättigung gewährleistet ist

Blutgase und pH-Wert

Da in Hypothermie die Löslichkeit der Blutgase zunimmt, fallen p_aCO_2 und p_aO_2 ab. Der pH-Wert nimmt hingegen bei fallender Temperatur zu und umgekehrt

Eine Reduktion der Körpertemperatur um ein Grad erhöht den Blut-pH um 0,015

Blutgase und pH-Wert

Für die Beurteilung der Blutgase wird die Alphastat-Regulation empfohlen:

Die Blutgase werden bei 37°C gemessen und nicht auf die Körpertemperatur des Patienten korrigiert, so liegen pH und pCO2 im physiologischen Normbereich (der CO2-Gehalt verändert sich nicht). Die unkorrigierten Werte sollten dann während der Hypothermie im Normbereich von 37°C gehalten werden

Begleitmedikation

Die Induktion einer Hypothermie führt zur Aktivierung physiologischer Gegenregulationsmechanismen wie Vasokanstriktion und Shivering

Diese Gegenregulation ist für den Patienten unangenehm und wirkt der Kühlung entgegen. Der Sauerstoffverbrauch erhöht sich und das Risiko von Hypoxämie und myokardiale Ischämie steigt.

Eine zusätliche Relaxierung des beatmeten Patienten kann das thermoregulatorische Kältezittern vollständig ausschalten. Dadurch können allerdings interventionsbedürftige Krampfanfälle maskiert werden

Durch eine Analgosedierung des Patienten können diese Risiken vermindert werden. Dabei hemmen offenbar alle gängigen Narkotika die Thermoregulation in ähnlicher Weise.

Komplikationen die während der Hypothermie auftreten können

Häufig	• **Gerinnungsstörungen (Blutungszeit verlängert,Trombozyten-funktionsstörung etc.)** • **Elektrolytstörungen (Abfall von Serumkalium, -magnesium, -kalzium, -phosphat)** • **Hypovolämie** • **Serumamylaseerhöhung**
Bis	• Veränderung von Medikamentenwirksamkeit und • Insulinrisistenz • Infektionen (Pneumonie,Sepsis) • Myokardiale Ischämien • Pankreatitis
Selten	• Intrazerebrale Blutungen

Wiedererwärmung des Patienten

Der Patient soll nach den Ilcor Empfehlungen nach einer Kühldauer von 12 bis 24 Stunden wieder auf eine normale Körpertemperatur gebracht werden

Über welchen Zeitraum die Wiedererwärmung stattfinden soll geht aus den Empfehlungen nicht klar hervor

Auch eine Zieltemperatur wird nicht vorgegeben. Die Patienten in der randomisierten HACA-Studie wurden über 8 Stunden auf einer Kerntemperatur von 36°C wiedererwärmt

Die Wiedererwärmung des Patienten sollte mit 0,25 bis 0,5°C pro Stunde langsam Erfolgen um mögliche Komplikationen zu vermeiden

Nach beenden der Kühlmaßnahmen kann der langsame Temperaturanstieg mit Hilfe passiver externer Erwärmung (z.B Decken, warme Zimmertemperatur) oder aktiver externer Erwärmung z.B. Warmluftdecke erziehlt werden (Warmtouch[R], Mallinkrott[R])

Wichtig ist dabei die kontinuierliche Überwachung der Körpertemperatur um die genannten Zielgrößen einhalten zu können

Mögliche Komplikationen die während der Erwärmungsphase auftreten können

Verstärkung einer Azidose, da bei steigender Temperatur der pH-Wert des Blutes sinkt

Blutdruckabfall durch periphere Vasodilatation (Wiedererwärmungsschock)

Wichtig: die Extremitäten dürfen nicht isoliert erwärmt werden, da es sonst zu einem versacken des Blutes kommen kann

Nach Erreichen der Normothermie werden Analgosedierung und Muskel-relaxation gestoppt um den Patienten neurologisch beurteilen zu können

Zusammenfassung

Die milde therapeutische Hypothermie ist ein durch Studien belegtes und auf Leitlinienebene etabliertes Therapieprinzip zur Verbesserung der neurologischen Prognose nach einem Herz-Kreislaufstillstand

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Kühltiefe von 32-34°C und eine Kühldauer von 12-24h

Eine Empfehlung hinsichtlich des Kühlbeginns und der Wiedererwärmungsphase gibt es nicht

Auch hinsichtlich der Kühlmethode werden keine eindeutigen Empfehlungen gegeben. Vom praktischen Aspekt erscheint die Kombination verschiedener Kühlmethoden als empfehlenswert

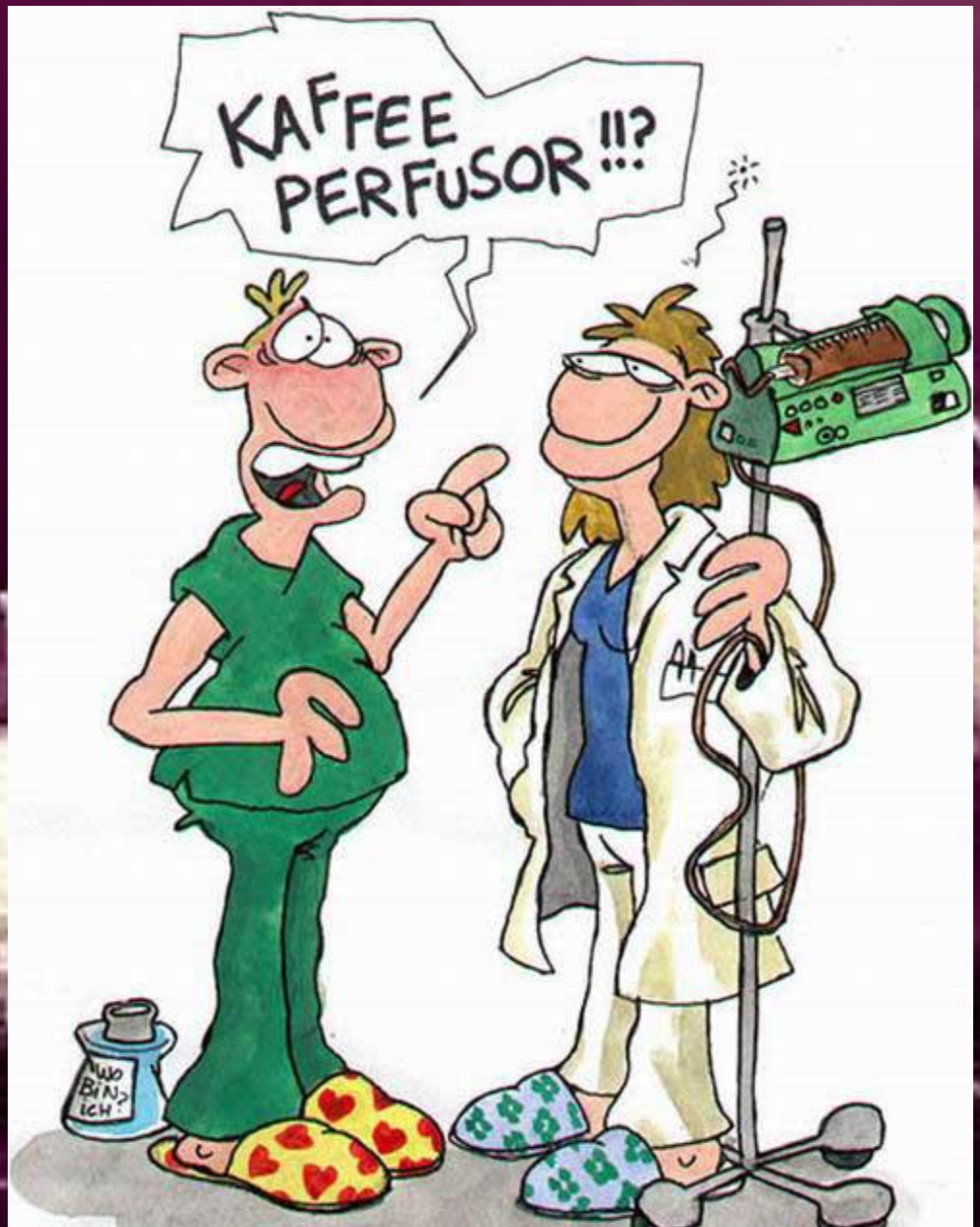
Zusammenfassung

Das Nebenwirkunspotenzial im Rahmen der milden therapeutischen Hypothermie ist prinzipiell gering, kann aber bei tieferer Hypothermie (<32°C) signifikant ansteigen

Es sind zukünftig weitere Studien erforderlich, um ein möglichst optimales standartisiertes Hypothermieprotokoll mit dem größtmöglichen Nutzen für den Patienten zu erhalten

In gleicher Weise sind Studien erforderlich, um den vermuteten Nutzen der Hypothermie auch für andere Rhythmusstörungen als Kammerflimmern und die pulslose ventrikuläre Tachykardie zu belegen

Zusammenfassung

Welche Patienten	• Komatöse Überlebende nach präklinischer CPR mit Kammerflimmern als primären Rhythmus • Zu erwägen auch bei komatösen Überlebende einer innerklinischen CPR mit anderem Grundrhythmus
Kontraindikationen der Hypothermie	• Trauma oder schwere Blutung, terminale Grunderkrankung, schwere Koagulopathie, Schwangerschaft, Sepsis
Hypothermie-induktion	• Zügige Infusion kalter Ringerlaktatlösung (4°C) 30ml/kg/KG via großlumiger Zugänge • Cool-Packs in die Leiste, Achselhöhlen und Rumpf
Adjunktive Maßnahmen	• Kontinuierliche Temperaturmessung (z.B. Blase) • Sedierung • Bei Kältezittern Muskelrelaxation und tiefere Sedierung, Cave Maskierung von Krampfanfällen • Monitoring von Blutglucose, E´lyte, Gerinnung
Zieltemperatur	• 32-34°C über 24h
Wiedererwärmung	• Kontrolliert mit ca. 0,25-0,5°C/h •Vermeiden einer raschen Wiedererwärmung

DANKE FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT