



# Die milde therapeutische Hypothermie – Eine evidenzbasierte Methode mit ILCOR Klasse I Empfehlung zur Verbesserung des neurologischen Outcomes nach Herz-Kreislaufstillstand

Aktuelle Daten und Studien (zusammengestellt v. D.Ahmadsey u. A.Tost, HerzZentrum VK)

## Einleitung:

Eine Zahl von etwa 375.000 Menschen (1) erleiden in Europa jährlich einen Herz-Kreislaufstillstand. Nur ein geringer Teil der Patienten überlebt eine primär erfolgreiche Wiederbelebung ohne neurologischen Schaden. Nicht weniger als 61% der Überlebenden werden irreversible neurologische Schäden davontragen (2).

Die Ursachen für die schlechte Prognose nach Reanimation sind neben der direkten hypoxischen Hirnschädigung die Vorgänge in der Reperfusionphase. Diese werden als Postresuscitation-Syndrom (V.Negovsky) bezeichnet. Das Postresuscitation-Syndrom hat 4 Hauptgründe für die Schädigung des Gehirns nach Herz-Kreislaufstillstand:

- Versagen der zerebralen Durchblutung,
- Reoxygenierungsschäden durch Bildung freier Sauerstoff-Radikale und Peroxide,
- Organstörungen und
- Störungen der Bluthomöostase

## Wirkungen der Hypothermie:

Die therapeutische Hypothermie ist in der Anästhesie ein gängiges Verfahren, um das Gehirn bei kardiochirurgischen Eingriffen während des Herzstillstandes zu schützen. Die unspezifischen neuroprotektiven Wirkungen der Hypothermie beruhen auf einer ganzen Reihe von Prozessen, die sich in Tier- und Zellkulturexperimenten, aber auch in klinischen Studien nachweisen lassen (3):

- Reduktion der Sauerstoffradikalproduktion (4,5)
- Verminderung der Leukozyteninfiltration im geschädigten Gewebe (6)
- Verlangsamung des zerebralen Stoffwechsels; Glucose und Sauerstoffverbrauch nehmen ab
- Verringerung der Exzitotoxizität von Glutamat und Aspartat und der Aktivierung von Proteinkinasen
- Stabilisierung der Membranfunktionen; die Blut-Hirn-Schranke wird aufrechterhalten,
- Verminderung der proapoptischen Proteine (Caspasen) und der proinflammatorischen Zytokine (7,8)

## Milde therapeutische Hypothermie:

Die europäische Multicenterstudie Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) verglich die milde Hypothermie mit Normthermie bei Patienten nach beobachtetem Herz-Kreislaufstillstand infolge Kammerflimmerns oder eines vergleichbaren Rhythmusbildes. Primärer Zielpunkt war ein „gutes“ neurologisches Outcome 6 Monate nach Herzstillstand gemäß der Pittsburgh cerebral-performance category-scale (CPC); als sekundäre Endpunkte wurden Mortalität nach 6 Monaten sowie die Inzidenz von Komplikationen (Sepsis, Pneumonie, Lungenödem, Arrhythmien) definiert.

## Nebenwirkungen:

Komplikation	Hypothermie	Normthermie
Blutungen jeglichen Schweregrades (%)	26	19
Thrombozytentransfusionen (%)	1	0
Pneumonie (%)	37	29
Sepsis (%)	13	7
Pankreatitis (%)	1	1
Nierenversagen (%)	10	10
Hämodialyse (%)	4	4
Lungenödem (%)	7	4
Krampf/anfälle (%)	7	8
vital bedrohliche Arrhythmien (%)	36	32
Druckstellen (%)	0	0

## Ergebnisse:

Eine Metaanalyse (9) fasst die Ergebnisse von 3 Hypothermiestudien (2,10,11) zusammen und errechnete für die Hypothermie nach Herzstillstand eine „number needed to treat“ (NNT) von 6 Patienten.

Die Hypothermie führte einerseits zu einer Verbesserung der Überlebensrate und andererseits zu einer signifikanten Verbesserung des neurologischen Outcomes (HACA-Studie).

Parameter	HACA-Study (n = 275) [11]	Bernard et al. (n = 77) [12]	Hachimi-Idrissi et al. (n = 30) [13]
Ursache des HKS	kardial	kardial	kardial
Herzrhythmus	VF/VT	VF/VT	Asystolie/PEA
Zieltemperatur	32 – 34	33	34
Dauer bis zur Zieltemperatur (min)	480	170	180
Kühlgeschwindigkeit (°C/h)	0,3	1,5	0,7
Kühldauer (h)	24	12	4
Zeit für Wiedererwärmung (h)	8	6	8

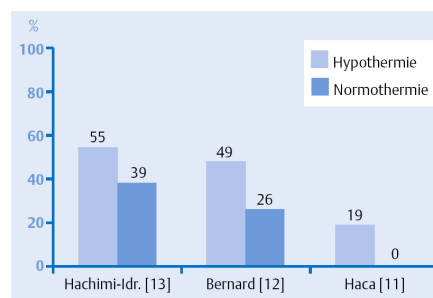


Abb. 1 Gutes neurologisches Outcome von Patienten nach Herzstillstand in den Therapiestudien zur therapeutischen milden Hypothermie.

Ergebnis	Normthermie /Hypothermie Anzahl/Gesamtzahl (%)	Risikoverhältnis (95% CI)	p-Wert
Gutes neurologisches Ergebnis	54/137 (39) 75/136 (55)	1,40 (1,08-1,81)	0,009
Tod	76/138(55) 56/137 (41)	0,74 (0,58-0,95)	0,02

## Hypothermieverfahren:

### Nichtinvasiv:

- Kühlzelt ( Abbildung unten; HACA-Studie)
- Cold Packs
- Kühlgewand\* (kaltes, zirkulierendes Wasser)
- alternative Möglichkeiten: z.B. dermale Applikation von Alkohol, vasodilatierende Medikamente (z.B. Amrinon)

### Invasiv:

- Intravenöse Kühlkatheter
- kalte Infusionslösungen
- venovenöser extrakorporaler Kreislauf



## Was bedeuten die internationalen Richtlinien in der Praxis?

Das ILCOR-Gremium („International Liaison Committee on Resuscitation“) hat angesichts dieser Daten eine Klasse-I-Empfehlung definiert:

„Bewusstlose Erwachsene mit Spontankreislauf nach außerklinischen Herz-Kreislaufstillstand sollten für 12-24 Std. auf 32-34°C gekühlt werden, wenn der Initialrhythmus Kammerflimmern war. Diese Kühlung kann auch für andere Rhythmen oder innerklinische Herz-Kreislaufstillstände nützlich sein.“

Ebenfalls spricht sich ERC (European Resuscitation Council) in seinen Guidelines 2005 für die Hypothermie aus:

„Unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32-34°C. Cooling should be started as soon as possible and continued for at least 12-24 hours. Induced hypothermia might also benefit unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest from a non shockable rhythm, or after cardiac arrest in hospital.“

1. Becker LB et al. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. Ann Emerg Med. 1993  
 2. Holzer M. et al. (The HACA study group) Mild Therapeutic Hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002  
 3. Popp et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest Anästhesist 2005  
 4. Childs et al Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. J Trauma 2005  
 5. Hashimoto et al. Selective brain hypothermia protects against hypoxic-ischemic injury in newborn rats by reducing hydroxyl radical production  
 6. Prandini et al. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in brain inflammation. Arq Neuropsiquiatr 2005  
 7. Hildebrand et al. Effects of hypothermia and re-warming on the inflammatory response in a murine multiple hit model of trauma Cytokine 2005  
 8. Kinoshita et al. Interleukin-1 beta messenger acid and protein levels after fluid-percussion brain injury in rats: importance of injury severity and brain temperature  
 9. Holzer M et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis Crit Care Med 2005  
 10. Bernard et al. The treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia N Engl J Med 356  
 11. Hachimi-Idrissi et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study, Resuscitation 2001