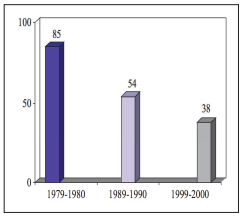
It‘s Cool Time

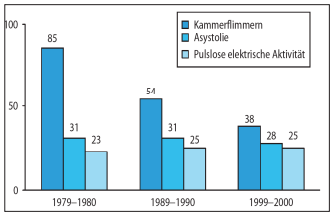
Hypothermie nach Reanimation
Schon prähospital beginnen?

Undine Pittl - Herzzentrum Leipzig

Plötzlicher Herztod (SCA)

- Pro 100.000 Einwohner

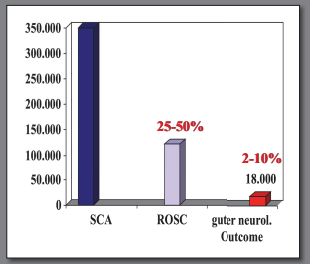




Andresen, Intensivmedizin 2007, 44: 188-195

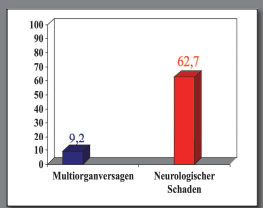
Outcome nach SCA in Europa

- 350.000 prähospitale SCA
- 25-50% Wiedererlangen d. Spontankreislaufes
  - (ROSC = return of spont. circulation)
- 315.000 versterben
  - Mortalität 90%
- 2-10% d. Pat. überleben ohne höhergradige neurologische Schäden



Bottiger BW et al. Brain Res Mol Brain Res 1999; 65: 135- 142

Todesursache nach überlebter Reanimation



Folgekosten fürs Gesundheitssystem:

- Langzeitbeatmung
- Pflegekosten
- Finanz. Belastung der Angehörigen und soziale Konsequenzen
- Früh- und Langzeitrehabilitation

Layers et al, Intens Care Med 2004, 65: 135- 142

Cerebrale Ischämiekaskade

12.03.2011

Fischer et al, Intensive Care Med 1995; 21:132-141

Mechanismen neuronaler Schädigung

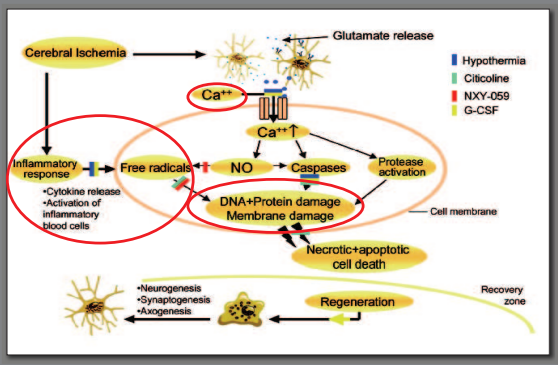
- Unmittelbare Nekrose
  - unwiederbringlicher Zelltod
- Verzögerte neuronale Degeneration
  - postresuscitation disease, Apoptose

"Das trostlose Outcome nach Herzstillstand schreit geradezu nach neuen therapeutischen Methoden. Die Studienzentren haben erfolgreich eine alte Methode auf ein neues klinisches Problem angewandt … Hypothermie."

Peter Safar MD • Pittsburgh, PA *1924-†2003

12.03.2011

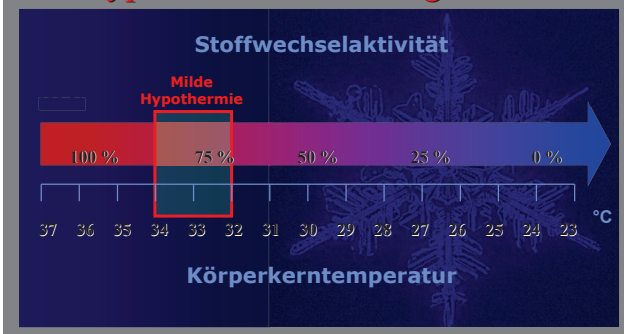
Postresuscitation Disease



12.03.2011

Marc Fisher et al, Stroke 2006; 37: 1129- 1136

Hypothermie: Wirkungstheorie



12.03.2011

Mechanismen der Neuroprotektion

- Verlängerung der Ischämie-Toleranz
  - Herabsetzen der Stoffwechselvorgänge
  - Herabsetzen des Sauerstoffverbrauchs
- Membranstabilisierung
- Anti-inflammatorische Effekte
- Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke

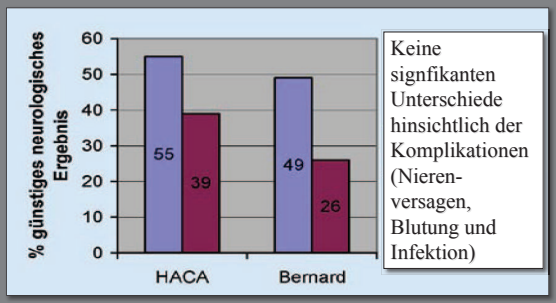
Hypothermie-Indikationen

Polderman KH, Intensive Care Med 2004; 30:556-75
Yearbook of Intensive Care&Emergency Med 2004, p 830-43
Sayre MR, Emedicine Jun 29 2010

Komplikationen der Hypothermie

Häufig	Gerinnungstörungen: Verlängerung der Blutungszeit und der partiellen Thromboplastinzeit, Thrombozytopenie, Trombozytenfunktionsstörungen
	Elektrolytstörungen: Kalium (K), Magnesium (Mg), Phosphor (P), Kalzium (Ca) fallen im Serum ab
	Hypovolämie
	Serumamylaseerhöhung
bis	Veränderung von Medikamentenwirksamkeit und -metabolismus
	Insulinresistenz
	Atemwegsinfektionen
	Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen
	Myokardiale Ischämien
	Pankreatitis
selten	Intrazerebrale Blutungen

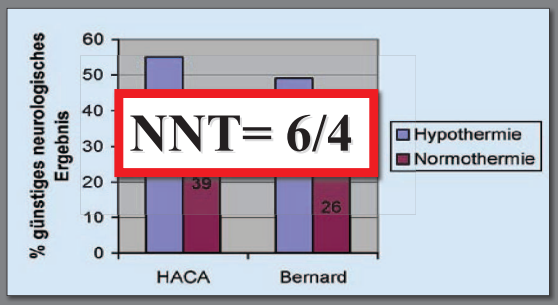
HACA- und Bernard-Studie



Keine signfikanten Unterschiede hinsichtlich der Komplikationen (Nieren-versagen, Blutung und Infektion)

Hölzer M. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA): 2002. N Engl J Med 346: 549– 556
Bernard SA. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557– 563

HACA- und Bernard-Studie



12.03.2011

Holzer M, Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA): 2002. N Engl J Med 346: 549–556
Bernard SA. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557–563

NNT's

Azetylsalizyl-säure	nach Myokardinfarkt[20]	187
	nach Hirnsult[20]	162
Betablocker	nach Myokardinfarkt[21]	79
Betablocker/ Diuretika	Hypertonie (diast. bis 120 mm Hg od. isol. syst.)	
	- Patienten zwischen 70 und 85 Jahren[26]	63
	- Patienten über 60 Jahre[22-25]	230-360
	- Patienten unter 60 Jahren[22*]	835
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz	
	- schwere (NYHA IV)[11]	3,5
	- leichte bis mäßige (NYHA II-III)[12]	75
	nach Myokardinfarkt (Langzeittherapie)	
	- klinische Herzinsuffizienz[14]	22
	- linksventr. Dysfunktion (AF** < 35%)[15]	40
	- linksventr. Dysfunktion (AF** < 40%)[16]	80
CSE-Hemmer	Cholesterinsenkung	
	- Cholesterin 210-300 mg% bei KHK[7]	164
	- Cholesterin 155-270 mg% bei KHK[8]	198
	- Cholest. ca. 240-300 mg% ohne MI***[10]	544
	- Cholest. < 240 mg% nach MI***[9]	625
Diäten		
Fisch, wenig Fett, faserreich	Myokardinfarkt, Sekundärprophylaxe[17]	57
mediterran	Myokardinfarkt, Sekundärprophylaxe[18]	58

12.03.2011

Arznei-Telegramm 1998; 8: 47-50

Therapeutic hypothermia after cardiac arrest.
An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation☆

Jerry P. Nolan[a,*], Peter T. Morley[b], Terry L. Vanden Hoek[c], Robert W. Hickey[d,1], ALS Task Force[2]

[a] Cochair ILCOR, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath BA1 3NG, UK
[b] Chairman, Advanced Life Support Committee, Australian Resuscitation Council, Intensive Care Unit, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Vic. 3050, Australia
[c] Member, ACLS Subcommittee, American Heart Association, Assistant Professor of Emergency Medicine, University of Chicago, 5841 South Maryland Ave, MC5068, Chicago, IL 60637, USA
[d] Chair, Subcommittee on Pediatric Resuscitation, American Heart Association, Associate Professor of Pediatrics, Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Pediatric Emergency Medicine, 3705 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA

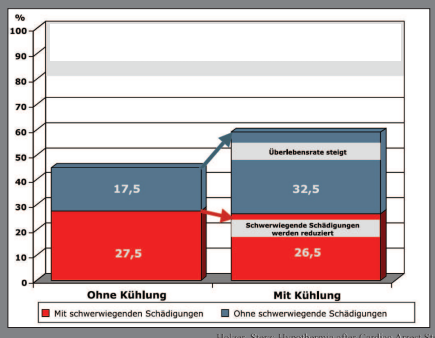
Recommendation in 10/02
Guidelines 2005, 2010

1. ILCOR recommendations

On the basis of the published evidence to date, the Advanced Life Support (ALS) Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) made the following recommendations in October 2002:

- Unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest should be cooled to 32–34 °C for 12–24 h when the initial rhythm was ventricular fibrillation (VF).
- Such cooling may also be beneficial for other rhythms or in-hospital cardiac arrest.

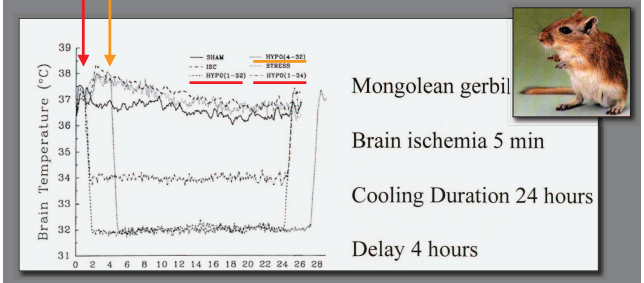
Überleben mit Hirnschaden?



12.03.2011

Holzer, Sterz. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation.

Beginn der Kühlung



Mongolean gerbil

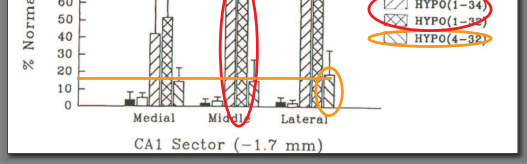
Brain ischemia 5 min

Cooling Duration 24 hours

Delay 4 hours

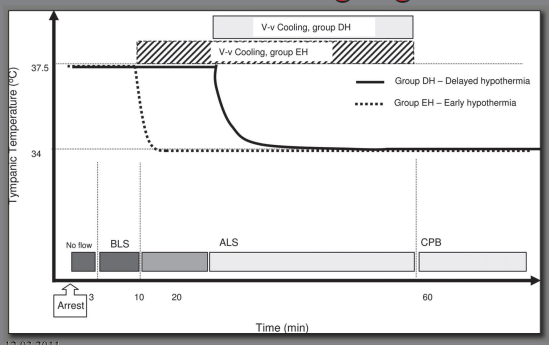
Colbourne and Corbett, Journal of Neuroscience, Nov 1995, 15 (11): 7250-7260

Beginn der Kühlung



Colbourne and Corbett, Journal of Neuroscience, Nov 1995, 15 (11): 7250-7260

Wann mit der Kühlung beginnen ?

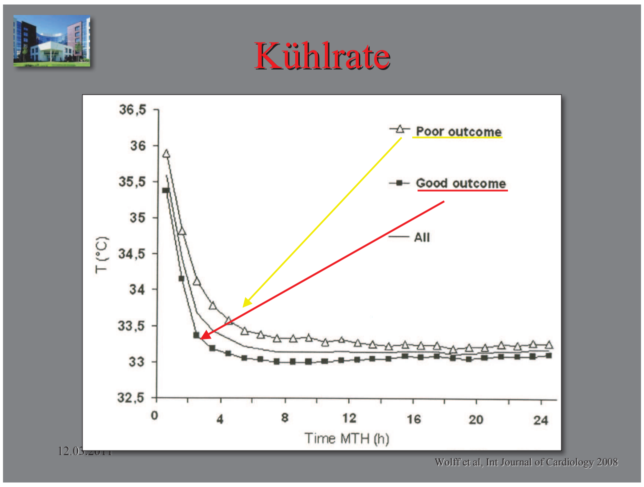


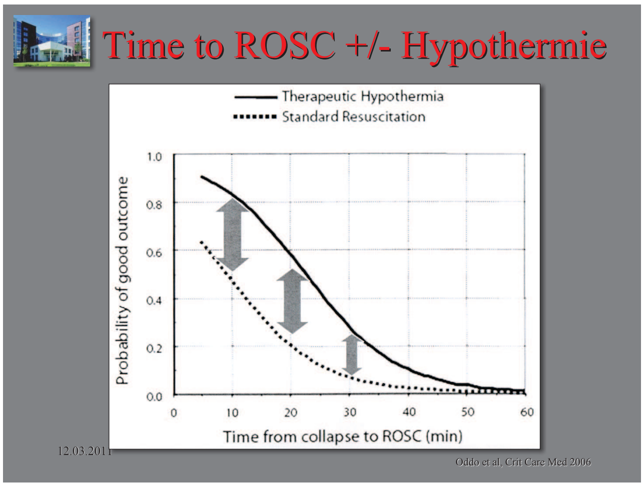
Nozari et al. Circulation 2006; 113; 2690-2696

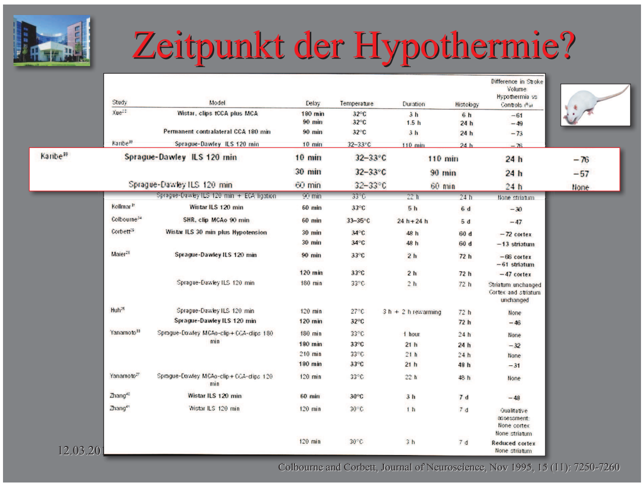
Outcome in Abhängigkeit vom Beginn der Kühlung

	Delayed hypothermia	Early hypothermia
OPC 5 or death	0000000	0
OPC 4		0
OPC 3		0
OPC 2		0
OPC 1	0	0000
MDS (%)	68.5 (47-93)	58.5 (43-93)

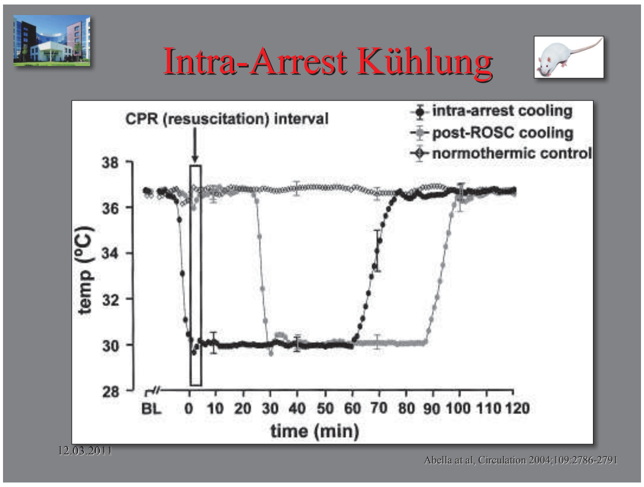
Nozari et al. Circulation 2006; 113; 2690-2696



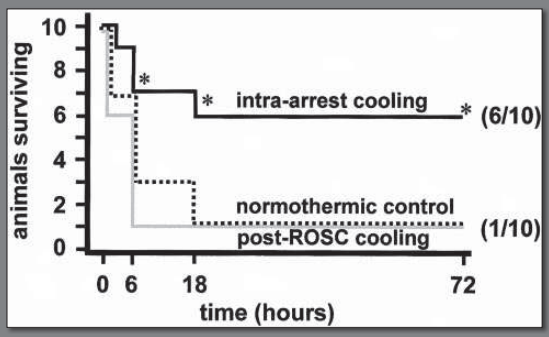




Study	Model	Delay	Temperature	Duration	Histology	Difference in Stroke Volume Hypothermia vs Controls (%)
Xue[22]	Wistar, clips tCCA plus MCA	180 min	32°C	3 h	6 h	−61
		90 min	32°C	1.5 h	24 h	−49
	Permanent contralateral CCA 180 min	90 min	32°C	3 h	24 h	−73
Karibe[33]	Sprague-Dawley ILS 120 min	10 min	32–33°C	110 min	24 h	−76
		30 min	32–33°C	90 min	24 h	−57
	Sprague-Dawley ILS 120 min	60 min	32–33°C	60 min	24 h	None
	Sprague-Dawley ILS 120 min + ECA ligation	90 min	33°C	22 h	24 h	None striatum
Kollmar[31]	Wistar ILS 120 min	60 min	33°C	5 h	6 d	−30
Colbourne[34]	SHR, clip MCAo 90 min	60 min	33–35°C	24 h+24 h	5 d	−47
Corbett[25]	Wistar ILS 30 min plus Hypotension	30 min	34°C	48 h	60 d	−72 cortex
		30 min	34°C	48 h	60 d	−13 striatum
Maier[23]	Sprague-Dawley ILS 120 min	90 min	33°C	2 h	72 h	−66 cortex −61 striatum
		120 min	33°C	2 h	72 h	−47 cortex
	Sprague-Dawley ILS 120 min	180 min	33°C	2 h	72 h	Striatum unchanged Cortex and striatum unchanged
Huh[25]	Sprague-Dawley ILS 120 min	120 min	27°C	3 h + 2 h rewarming	72 h	None
	Sprague-Dawley ILS 120 min	120 min	32°C		72 h	−46
Yanamoto[33]	Sprague-Dawley MCAo-clip+CCA-clips 180 min	180 min	33°C	1 hour	24 h	None
		180 min	33°C	21 h	24 h	−32
		210 min	33°C	21 h	24 h	None
		180 min	33°C	21 h	48 h	−31
Yanamoto[27]	Sprague-Dawley MCAo-clip+CCA-clips 120 min	120 min	33°C	22 h	48 h	None
Zhang[40]	Wistar ILS 120 min	60 min	30°C	3 h	7 d	−48
Zhang[41]	Wistar ILS 120 min	120 min	30°C	1 h	7 d	Qualitative assessment: None cortex None striatum
		120 min	30°C	3 h	7 d	Reduced cortex None striatum



Intra-Arrest Kühlung: Outcome

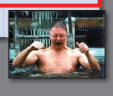


12.03.2011

Abella et al, Circulation 2004;109:2786-2791

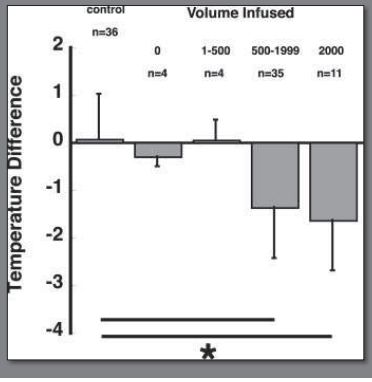
Kühlleistung

Kühltechniken und Kühlrate. (Mod. nach Sterz [27])	
Technik	**Kühlrate [°C/h]**
Eisbeutel (Körper)	0,9
Eisbeutel (Kopf)	0,3
Kaltluftdecken (z. B. Thera Cool®)	0,3
Kaltwasserdecke (z. B. Artic Sun®)	0,75
Infusion kalter Flüssigkeit (Freiwillige, 80 ml/kgKG/h)	5
Infusion kalter Flüssigkeit (60 ml/kgKG/h nach präklinischem Herzkreislaufstillstand)	3,2
Icy®-Katheter und Cool-Gard®	1,4
Immersion in Eiswasser	6,6



12.03.2011

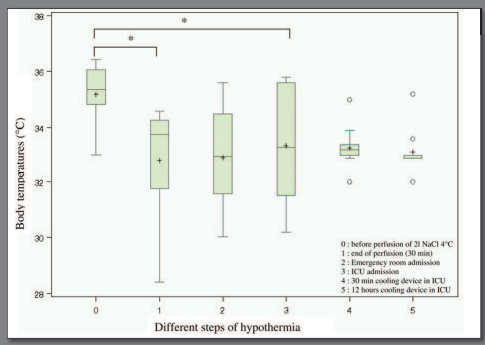
Temperaturverlauf in Abh. von der Infusionsrate



Kim et al, Circulation 2007; 115:3064-3070
Kämäräinen et al, Resuscitation 2008; 76:360-363

12.03.2011

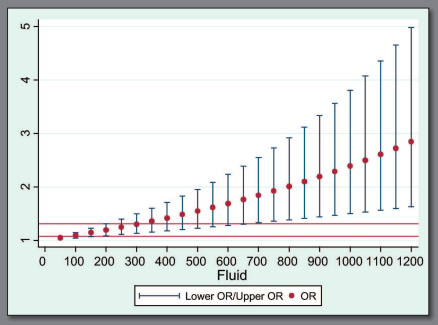
2 l NaCl 4°C prähospital



12.03.2011

Bruel et al, Critical Care 2008; 12(1): R31

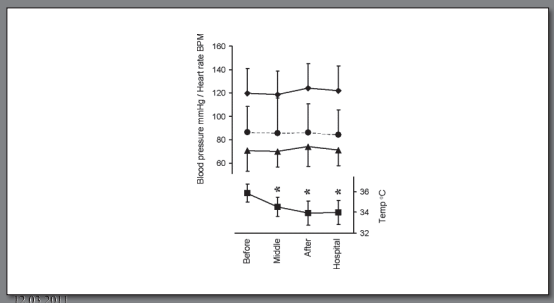
Verbesserung der ROSC-Rate mgl.



12.03.2011

Garrett et al. Resuscitation 2011; 82: 21-25

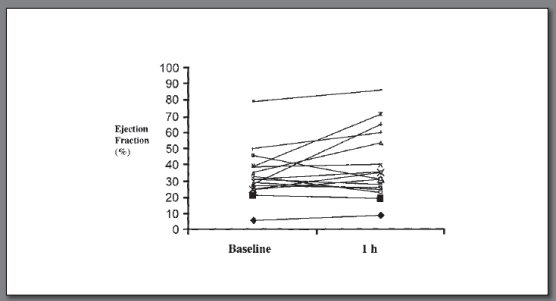
Vitalparameter nach 2500 ml Infusion



12.03.2011

Virkkunen et al. Resuscitation 2006; 62:299-302

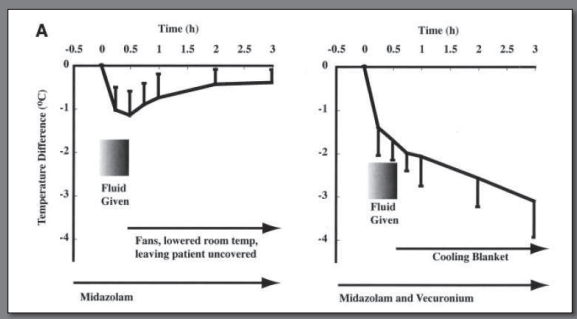
EF-Verlauf nach 2 l NaCl-Infusion



12.03.2011

Kim et al. Circulation 2005; 112:715-719

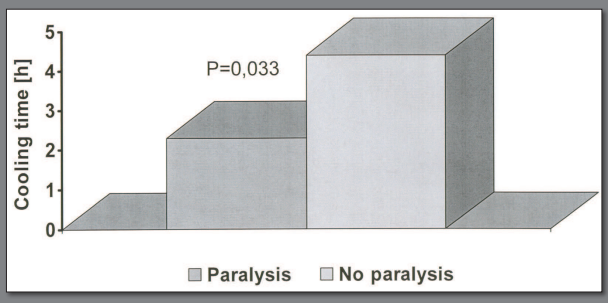
Passive und Aktive Hypothermie



12.03.2011

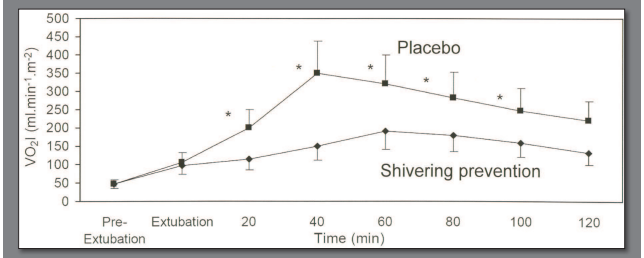
Kim et al. Circulation 2005; 112:715-719

Kühlrate in Abhängigkeit von der Muskelrelaxation



Abou-Chebl et al. Neurocrit Care 2004; 1 (2):131-143

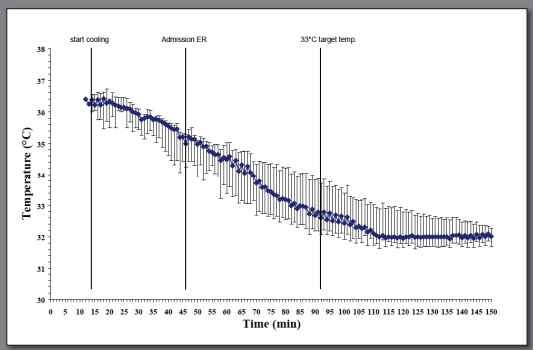
Effekte des Shivering auf metabolische Zustände



Bilotta et al, Anesthesia 2001; 56:514

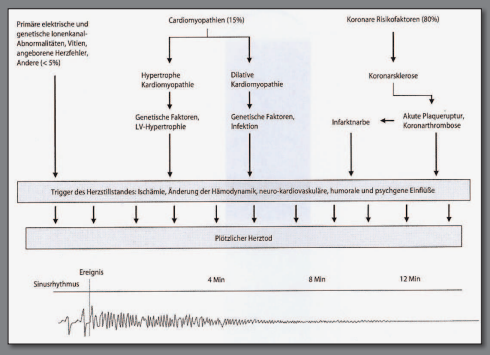
Kühlpads

Temperaturverlauf Kühlpads



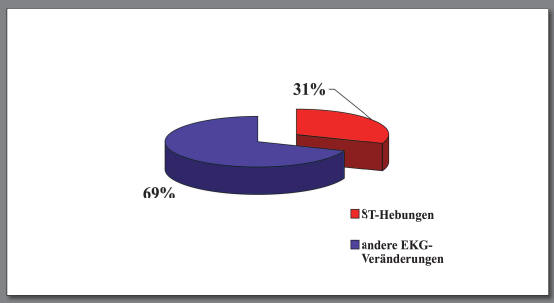
Uray et al. Resuscitation 2008

Arrhythmogener Herztod



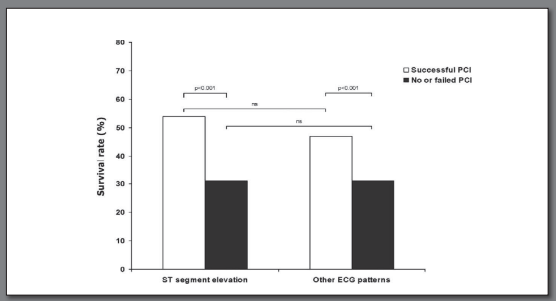
Andresen, Intensivmedizin 2007, 44; 188-193

EKG-Veränderungen?



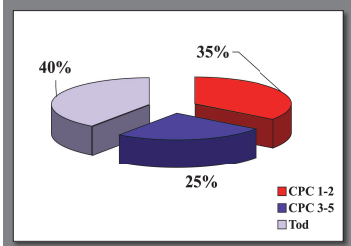
Dumas et al, Circ Cardiovasc Interv 2010; 3; 1200-207

Survival nach PCI



Dumas et al, Circ Cardiovasc Interv 2010; 3; 1200-207

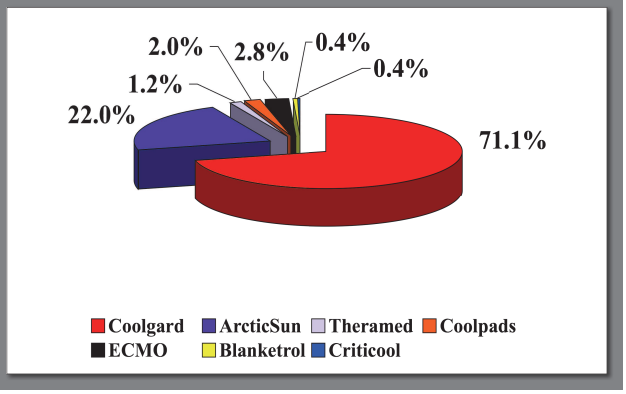
Hypothermie nach ROSC
HZL (05/06- 12/10): 246 Patienten



228 Patienten (19-89 Jahre)

- 135 x STEMI/NSTEMI
- 38 x VT/VF
- 43 x PEA/Asystolie
- 4 x Lungenembolie
- 2 x Tamponade
- 6 x CHF (primär resp)

Kühlmodalitäten HZL: 246 Pts.



Schlüssel zum Erfolg III

- Geschwindigkeit der Kühlung
- Sedation und Relaxation
- PCI-Möglichkeit
- Prävention u/o frühe Behandlung der Nebenwirkungen, z.B.: Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes
- Enge Kontrolle metabolischer Aspekte: Glukose- und Elektrolyt-Spiegel
- Infekt-Vorsorge