

EMPFEHLUNGEN DER IGPNI (INTERESSEN- GEMEINSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE UND NEONATOLOGISCHE INTENSIVMEDIZIN) ZUM TEMPERATURMANAGEMENT VON PÄDIATRISCHEN PATIENTEN MIT HIRNSCHÄ- DIGUNGEN AUF DER INTENSIVSTATION

Barbara Brotschi, Janet Kelly, Bjarte Rogdo, Martin Stocker, Tom Riedel, Tilmann Humpel, Jürg Hammer, Peter Rimensberger, Marie-Hélène Perez, Bernhard Frey

Einleitung

Seit vielen Jahren suchen wir effektive Therapien, um die neurologische Beeinträchtigung von Patienten nach einer traumatischen oder hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung zu reduzieren. Verschiedene Tierversuche haben gezeigt, dass die Körpertemperatur, respektive die Hirntemperatur, nach Hirnschädigung Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung haben kann¹⁾. Verschiedenste Studien mit Patienten nach Schädel-Hirn Trauma (SHT) oder hypoxisch-ischämischem Hirnschaden nach Herzkreislaufstillstand konnten die Resultate aus diesen Tierversuchen bestätigen, wobei die unterschiedlichen Krankheitsbilder (traumatische versus hypoxisch-ischämische Hirnschädigung) und die unterschiedlichen Studienprotokolle zu beachten sind. Die initialen Studien untersuchten die Auswirkungen der milden therapeutischen Hypothermie (32-34°C Zieltemperatur) auf die neurologische Entwicklung^{2),3)}. Eindeutige Ergebnisse zugunsten der therapeutischen Hypothermie (TH) versus Normothermie (36-37.5°C) ergaben die Studien mit Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach peripartaler Asphyxie²⁾. Die Studien, welche pädiatrische Patienten mit SHT oder mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand eingeschlossen haben, zeigten keine positiven Effekte der therapeutischen Hypothermie⁴⁻⁶⁾. In der Literatur gibt es jedoch vermehrt Hinweise, dass aktives Temperaturmanagement die neurologischen Folgen dieser Patienten reduzieren kann, wenn strikte Normothermie angestrebt wird^{7),8)}. Fieber (Körpertemperatur >38.5°C) hat einen negativen Einfluss auf die neurologische Entwicklung dieser Patienten. Es gilt, aktiv Fieber zu vermeiden und nicht reaktiv Fieber zu behandeln.

Fieber ist ein häufiges Symptom bei Patienten nach Hirnschaden, unabhängig der Genese. Es gibt multiple Ursachen für das Fieber. Selten ist eine Infektion ursächlich. Meistens entsteht das Fieber durch endogene Pyrogene, welche aus geschädigten Neuronen ausgeschüttet werden⁹⁾. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass Fieber in den ersten Krankheitstagen als unabhängiger Faktor die spätere neurologische Entwicklung negativ beeinflusst, sowohl bei Patienten nach SHT als auch bei Patienten mit hypoxisch-ischämischem Hirnschaden^{7),8)}. Die neurologische Beeinträchtigung entsteht durch Exzytotoxizität, freie Sauerstoffradikale, Proteolyse, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und andere Vorgänge, welche durch Fieber aggraviert werden. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Patienten welche in den ersten Krankheitstagen spontan eine tiefere Körpertemperatur aufweisen, im Verlauf eine geringere neurologische Beeinträchtigung haben^{7),8)}.

Heutzutage ist die aktive Temperaturregulation mittels Kühlgerät mit einem Feedback gesteuerten System zur Temperaturkontrolle des Patienten die Methode der Wahl. Diese Geräte erlauben die Normothermie oder Hypothermie mit möglichst geringen Temperaturschwankungen durchzuführen.

Zurzeit wird in der Literatur das aktive Temperaturmanagement vor allem bei folgenden Krankheitsbildern in der Pädiatrie diskutiert: Schädel-Hirn Trauma, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand, Schlaganfall, refraktärem Status epilepticus und hypoxisch-ischämische Enzephalopathie des Neugeborenen. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass aktives Temperaturmanagement bei Kin-



Barbara Brotschi

Korrespondenz:
barbara.brotschi
@kispi.uzh.ch

dern mit intrazerebralen Blutungen, Subarachnoidalblutung, Epiduralblutung oder ZNS-Infektionen den neurologischen Verlauf beeinflussen kann. Jedoch gibt es dazu nur sehr wenige Daten. Deshalb werden diese Krankheitsbilder in den Empfehlungen der IGPNi nicht erwähnt.

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie des Neugeborenen

Milde therapeutische Hypothermie (33-34°C Körpertemperatur für 72h) ist heutzutage die Standardtherapie für Termin- und späte Frühgeborene nach peripartaler Asphyxie mit moderater oder schwerer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Die Cochrane Analyse aus dem Jahre 2013 konnte zeigen, dass die Mortalität und die neurologische Beeinträchtigung in der Hypothermiegruppe geringer ist²⁾. Sowohl Azzopardi et al. als auch Shankaran et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass der positive Effekt der Hypothermie auf die neurologische Entwicklung dieser Kinder auch im Alter von 6-7 Jahren nachweisbar ist¹⁰⁾. Jedoch ist zu erwähnen, dass 40-50% der mit TH behandelten Neugeborenen trotzdem eine schwere neurologische Beeinträchtigung haben. Bis dato ist die TH die einzige etablierte Therapie, welche wir diesen Patienten anbieten können. Es gibt jedoch noch immer viele ungeklärte Fragen bezüglich Zieltemperatur, Therapiedauer und korrekter Patientenauswahl.

Schädel-Hirn Trauma

Mehrere Studien haben therapeutische Hypothermie bei Kindern nach schwerem Schädel-Hirn Trauma untersucht⁴⁾. Die Resultate dieser Studien zeigten keinen Unterschied bezüglich neurologischer Entwicklung und Mortalität in den beiden untersuchten Gruppen (Hypothermie- versus Kontrollgruppe). Die Meta-Analyse von Crompton kam zum Schluss, dass in der Hypothermiegruppe die Mortalität sogar um 66% erhöht und die positive neurologische Entwicklung um 10% erniedrigt war¹¹⁾. In all diesen Studien wurde die Körpertemperatur nicht nur in der Hypothermiegruppe (32-34°C), sondern auch in den Kontrollgruppen mit angestrebter Normothermie (36.5-37.5°C) streng kontrolliert. Aufgrund der aktuellen Datenlage empfehlen die Richtlinien keine prophylaktische Hypothermie in dieser Patientengruppe durchzuführen, jedoch strenge Normothermie anzustreben¹²⁾. Falls der intrakranielle Druck (ICP) mittels Normothermie nicht kontrolliert werden kann, empfehlen die neuen Richtlinien von Kochanek zum Management des schweren Schädel Hirn Traumas eine milde Hypothermie (32-33°C) zur ICP Kontrolle¹²⁾. Falls zur ICP Kontrolle Hypothermie angewendet wird, ist es wichtig, die Patienten nach der Akutphase sehr langsam aufzuwärmen (0.5-1.0°C pro 12-24h). Die IGPNi unterstützt die neuen Richtlinien von Kochanek et al und übernimmt diese Empfehlungen (vgl. Tabelle 1).

Inner- und ausserklinischer Herzkreislaufstillstand (IHCA, OHCA)

Mehrere retrospektive Studien, welche unterschiedliche Patientenpopulationen und Kühlungsprotokolle eingeschlossen haben, konnten keinen positiven Effekt der TH für Patienten nach Herzkreislaufstillstand

nachweisen³⁾. Die Unterscheidung von inner- versus ausserklinischem Herzkreislaufstillstand (IHCA versus OHCA) ist aber wichtig. Der OHCA entsteht meistens aufgrund eines respiratorischen Problems mit prolongierter Hypoxie, welche zu einem Herzkreislaufstillstand führt. Der IHCA kann aufgrund verschiedenster Erkrankungen auftreten, wobei die primären Herzerkrankungen deutlich häufiger vertreten sind. Moler et al. haben im THAPCA trial deshalb diese beiden unterschiedlichen Patientengruppen unabhängig voneinander prospektiv untersucht^{5),6)}. In beiden Studien zeigte sich kein signifikanter Benefit fürs Überleben mit guter neurologischer Entwicklung in der Hypothermiegruppe. Die aktuellsten PALS Guidelines der AHA aus dem Jahr 2015 zum OHCA empfehlen entweder TH (32-34°C) oder Normothermie (36-37.5°C) für 2 Tage gefolgt von Normothermie für weitere 3 Tage¹³⁾. Für den IHCA gibt es keine Empfehlungen für TH. Die PALS Guidelines empfehlen strikte Normothermie mit aggressivem Verhindern von Fieber¹³⁾. Die Empfehlungen der ILCOR decken sich mit den oben genannten Empfehlungen der AHA, jedoch macht die ILCOR keine Zeitangabe¹⁴⁾. Im Juni des letzten Jahres wurde eine Meta-analyse veröffentlicht, welche zusätzlich zu den oben genannten Studien kürzlich veröffentlichte Studien einbezogen hat¹⁵⁾. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Evidenz für oder gegen TH bei IHCA und OHCA zurzeit nicht eindeutig ist¹⁵⁾. Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt die IGPNi Normothermie nach IHCA und OHCA (vgl. Tabelle 1).

Schlaganfall

Bis dato gibt es keine Studien, welche aktives Temperaturmanagement bei Kindern mit Schlaganfall untersucht haben. Die französische Gesellschaft für Intensivmedizin hat 2012 Guidelines veröffentlicht, welche strikte Normothermie und aggressives Vermeiden von Fieber auch bei pädiatrischen Patienten empfehlen. Richtlinien zum akuten Management von Kindern mit Schlaganfall wurden 2016 veröffentlicht¹⁶⁾. Einige dieser Empfehlungen basieren auf Daten von erwachsenen Patienten. In der sehr umfassenden Zusammenstellung wird auch für die Kinder Normothermie empfohlen¹⁶⁾. Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz, dass pädiatrische Patienten mit Schlaganfall von einer TH profitieren könnten. Die verschiedenen Guidelines sind sich aber einig, dass Fieber unbedingt vermieden werden sollte. Die IGPNi empfiehlt deshalb strikte Normothermie bei Kindern nach Schlaganfall einzuhalten (vgl. Tabelle 1). Aufgrund der ungenügenden Datenlage bezüglich Dauer der Normothermie können wir dazu keine Empfehlungen abgeben.

Status epilepticus

Prolongierter Status epilepticus und Hypoxie-Ischämie teilen pathophysiologische Mechanismen bezüglich des neuronalen Schadens (z.B. Exzitotoxizität und oxidativer Stress). Deshalb wurde angenommen, dass TH auch beim Status epilepticus das Ausmass des neurologischen Schadens reduzieren könnte. In Tierversuchen wurde zudem gezeigt, dass TH den neurologischen Schaden reduziert, die Krämpfe unterdrückt und kognitive Schädigungen längerfristig reduzieren kann. Bis heute gibt es aber keine Studie, welche die

Krankheitsbild	Temperaturmanagement
Schädel-Hirn-Trauma	Normothermie (36-37.5°C), falls ICP nicht beherrschbar unter Normothermie dann Hypothermie 32-33°C, Aufwärmen 0.5-1°C pro 12-24h
Ausserklinischer Herz Kreislaufstillstand	Normothermie 36-37.5°C für 5 Tage
Innerklinischer Herz Kreislaufstillstand	Normothermie 36-37.5°C für 5 Tage
Hirnschlag	Normothermie 36-37.5°C
Refraktärer Status epilepticus	Normothermie 36-37.5°C
Moderate oder schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie des Neugeborenen	Hypothermie 33-34°C für 72h, Aufwärmen 0.2-0.5°C pro 1h, anschliessend Normothermie 36-37.5°C

Tabelle 1. Aktuelle Empfehlungen der IGPNI zum Temperaturmanagement bei pädiatrischen Patienten mit Hirnschaden auf der Intensivstation

Wirkung der TH als Behandlung des refraktären Status epilepticus bei Kindern untersucht hat. Kürzlich konnte aber gezeigt werden, dass durch TH die Konvulsionen gestoppt oder mindestens reduziert werden¹⁷⁾. Verschiedene Fallberichte zeigen, dass eine milde Hypothermie (32-34°C) die Krämpfe ohne Rückfall in der Aufwärmphase reduziert. Trotz Hinweisen, dass TH beim prolongierten Status epilepticus das Sistieren der Krampfanfälle positiv beeinflussen kann, empfiehlt die IGPNI strikte Normothermie bis die Datenlage eindeutiger Resultate zeigt (vgl. Tabelle 1).

Schlussfolgerung

Es gibt in der Literatur verschiedenste Hinweise, dass bei Patienten mit Hirnschädigung unterschiedlicher Genese die Körperkerntemperatur eine Rolle für die spätere neurologische Entwicklung spielt. Febrile Temperaturen scheinen den neuronalen Zelluntergang nach stattgehabtem Ereignis zu verstärken, wohingegen Normothermie protektiv wirkt. Die Normothermie scheint eine einfache Methode zu sein, um das Gehirn vor weiterem Zelluntergang zu schützen. Mit einem Feedback gesteuerten Kühlgerät sollte prophylaktisch aktiv Fieber vermieden werden. Für die Anwendung von TH nach stattgehabtem Hirnschaden bei pädiatrischen Patienten jenseits des Neugeborenenalters gibt es aber wenig Evidenz. Es gibt einzig Fallberichte, die zeigen konnten, dass milde TH bei Kindern mit refraktärem Status epilepticus positive Auswirkungen haben könnte. Bei den übrigen Hirnschädigungen gibt es zurzeit keine Empfehlungen zur routinemässigen Anwendung von TH in der Pädiatrie. Tabelle 1 fasst die aktuellen Empfehlungen der IGPNI zusammen.

Literaturliste

- 1) Miller JA. Factors in Neonatal Resistance to Anoxia. I. Temperature and Survival of Newborn Guinea Pigs Under Anoxia. Science. 1949; 110 2848:113-4.
- 2) Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1:CD003311.
- 3) Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, Hoskote A, Lacroix J, Tucci M, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. Circulation. 2009; 119 11:1492-500.
- 4) Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown SD, Bell M, Muizelaar JP, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2013; 12 6:546-53.
- 5) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. N Engl J Med. 2015; 372 20:1898-908.
- 6) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. N Engl J Med. 2017; 376 4:318-29.
- 7) Bao L, Chen D, Ding L, Ling W, Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. PLoS One. 2014; 9 3:e90956.
- 8) Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. Arch Intern Med. 2001; 161 16:2007-12.
- 9) Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke. 2008; 39 11:3029-35.
- 10) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltan K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med. 2012; 366 22:2085-92.
- 11) Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients. Crit Care Med. 2017; 45 4:575-83.
- 12) Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. Pediatr Crit Care Med. 2019; 20 3:280-9.
- 13) de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015; 132 18 Suppl 2:S526-42.
- 14) Maconochie IK, de Caen AR, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian AM, et al. Part 6: Pediatric basic life support and pediatric advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2015; 95:e147-68.

- 15) Buick JE, Wallner C, Aickin R, Meaney PA, de Caen A, Maconochie I, et al. Paediatric targeted temperature management post cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019; 139:65-75.
- 16) Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*. 2016; 56:8-17.
- 17) Buttram SD, Au AK, Koch J, Lidsky K, McBain K, O'Brien N, et al. Feasibility Study Evaluating Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus in Children. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015; 5 4:198-202.

«Aufgrund der Limitierung der Anzahl Literaturangaben sind nicht alle Aussagen referenziert. Eine ausführliche Literaturliste ist bei der Autorin erhältlich.»

Autorinnen

Dr. med. Barbara Brotschi, Universitätskinderspital Zürich
 Dr. med. Janet Kelly, Universitätskinderspital Zürich
 Dr. med. Bjarte Rogdo, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
 Dr. med. Martin Stocker, Kinderspital - Luzerner Kantonsspital, Luzern
 Dr. med. Tom Riedel, Departement Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Graubünden, Chur
 Prof. Dr. med. Tilmann Humpel, Universitätsklinik für Kinderchirurgie und Kinderheilkunde Bern
 Prof. Dr. med. Jürg Hammer, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
 Prof. Dr. med. Peter Rimensberger, Hôpital Universitaire de Genève (HUG), Genf
 Dr. med. Marie-Hélène Perez, CHUV centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
 Prof. Dr. med. Bernhard Frey, Universitätskinderspital Zürich

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.