

Zusammenfassung

Karen Christine Elisabeth Schäfgen

Dr. med.

Controlled normothermia in patients with severe stroke in the neurological intensive care unit

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Julian Bösel

Tierversuche zeigen, dass Temperaturerhöhungen bei ischämischem und hämorrhgischem Schlaganfall zu einer Verschlechterung des Funktionsniveaus führen. Bei neurologischen Intensiv-Patienten sind solche Temperaturerhöhungen häufig. Sie können auf Infektionen oder zerebrale Veränderungen zurückzuführen sein. Unabhängig von der Ursache sind sie mit einer höheren Mortalität und Morbidität verbunden. Studien aus den letzten Jahren zeigen, dass eine Erniedrigung der Temperatur auf ein normothermes Niveau von Vorteil ist. Eine generelle Handlungsempfehlung wie und wann Normothermie angestrebt werden soll, gibt es aber noch nicht.

Im Jahr 2012 wurde auf der neurologischen Intensivstation der Universitätsklinik Heidelberg eine neue Handlungsempfehlung (standard operating procedure, SOP) für das Erreichen und Aufrechterhalten von Normothermie eingeführt. Dieses Protokoll sieht eine Mischung aus pharmakologischen, physikalischen und endovaskulären Kühlungsmaßnahmen vor, sobald Patienten eine Temperatur von 37.2 °C erreichen oder übersteigen. Um diese Handlungsempfehlung zu evaluieren, wurde eine retrospektive Prä-Post-Studie durchgeführt, die die Fieberlast (fever burden, Stunden mit Fieber $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$) und das Outcome (Morbidität und Mortalität bei Entlassung und nach 90 Tagen) untersuchte.

Eingeschlossen wurden Patienten, die mit ischämischem Schlaganfall, intrazerebraler Blutung oder Subarachnoidalblutung auf der Intensivstation aufgenommen wurde. Die Patienten der Jahre 2010-2011 wurden in die Kontrollkohorte, die der Jahre 2012-2013 in die Interventionsgruppe (SOP Gruppe) der Studie eingeschlossen. Nach Anpassung für fehlende Daten bestand der finale Datensatz aus $n=420$ Patienten, von denen $n=212$ nach dem neuen Temperaturprotokoll behandelt wurden. Baseline-Parameter wurden verglichen. Die Fieberlast sowie die Anzahl der Stunden mit Fieber wurden mit Mann-Whitney-U-Tests und T-Tests verglichen. Das Funktionsniveau (als Score der modified Rankin Scale) bei Entlassung und Follow-up wurde für die Schlaganfall-Subtypen in Abhängigkeit vom initialen Funktionsniveau mit einem Wilcoxon-Signed-Rank-Test verglichen. Für Patienten mit ischämischem Schlaganfall und intrazerebraler Blutung wurde mithilfe einer binären logistischen Regression Morbidität und Mortalität bei Entlassung in Hinsicht auf initiales Funktionsniveau, Geschlecht, Alter und die Nutzung der standard operating procedure verglichen. Für Patienten mit Subarachnoidalblutung war dies aufgrund zu niedriger Fallzahlen nicht durchführbar. Für das Outcome zum Follow-up Zeitpunkt wurden für alle Subgruppen Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit für gutes Outcome oder Mortalität zu bestimmen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Studienarme hinsichtlich der untersuchten Parameter vergleichbar waren, mit Ausnahme von Alter und initialem Schweregrad des Schlaganfalls bei Patienten mit intrazerebraler Blutung. Diese Parameter wurden in die binäre Regression einbezogen.

Hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie, der Fieberlast, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Durchschnittstemperatur zu mehreren vordefinierten Zeitpunkten nach Schlaganfall in der Interventionskohorte. Aufgeschlüsselt nach Schlaganfallsubtyp hatten allerdings nur Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung eine signifikante Reduktion. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung zeigte sich keine Reduktion der Fieberlast.

Im Hinblick auf das funktionelle Outcome zeigte sich im Vergleich des modified Rankin Scale Scores bei Follow-up (gegenüber Aufnahme) eine Verbesserung in 35.4% der beobachteten Fälle der Kontrollkohorte und 52.7% der Fälle der Interventionskohorte. Die deutlichste Verbesserung trat bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bei Entlassung (20.9% in der Kontrollgruppe gegenüber 39.2% in der Interventionsgruppe) und intrazerebraler Blutung bei Follow-up (32.9% gegenüber 44.2%) auf.

Die binäre logistische Regression zeigte eine signifikante Assoziation zwischen der Einführung der SOP und der Krankenhaus-Sterblichkeit von Patienten mit intrazerebraler Blutung. Das Risiko für schlechtes Outcome zum Follow-up-Zeitpunkt war für Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der SOP Kohorte signifikant reduziert.

Diese retrospektive Prä-Post-Studie zur Assoziation zwischen der Einführung eines neuen Protokolls zum Erreichen von Normothermie mit pharmakologischen und endovaskulären Kühlmaßnahmen bei stark betroffenen Patienten mit ischämischem Schlaganfall, intrazerebraler Blutung oder Subarachnoidalblutung zeigte somit eine Reduktion der Fieberlast in Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung in der SOP Kohorte.

Nach der Einführung dieser standard operating procedure zeigte sich eine signifikant niedrigere Morbidität und Mortalität in Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung, allerdings nicht bei Patienten mit Subarachnoidalblutung. Letzteres mag auf die fehlende Reduktion der Fieberlast, eine nicht ausreichende Kohortengröße, pathophysiologische Gründe oder andere unbekannt Störfaktoren zurückzuführen sein.

Es kann abschließend festgestellt werden, dass im Zusammenhang mit der Einführung der standard operating procedure zur Normothermie eine Verbesserung des Outcomes von schwer beeinträchtigten Patienten beobachtet wurde, die plausiblerweise mit einer Reduktion der Fieberlast in Verbindung stehen könnte. Auch wenn Aussagen zum Kausalzusammenhang zwischen Intervention und Outcome aufgrund des Studiendesigns nicht zu treffen sind, erscheint die Implementierung von Protokoll-basierter Temperaturregulation nicht nur durchführbar, sondern auch vielversprechend, und verdient weitere prospektive Untersuchungen.