

## Wichtige Publikationen NeuroIntensivmedizin – Vorstellung aktueller Studien

### Studie 1:

#### **Klinisches Outcome in Abhängigkeit vom akuten Blutdruck nach Hirnblutung**

Aus den Daten bisher vorliegender Studien zum Nutzen einer strengen Blutdruckeinstellung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung konnten bislang nur Trends in Richtung eines besseren neurologischen Outcomes gezeigt werden (ATACH I, INTERACT I und II). Basierend auf diesen Daten wurde die vorliegende Subgruppenanalyse der ATACH II Studie konzipiert, um die Ergebnisse zu optimieren und statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen. Es sollte die Hypothese geprüft werden, dass eine Blutdrucksenkung potentiell zu einer verminderten Größenzunahme der Blutung und damit auch zu einem besseren Outcome führt.

In diese Subgruppenanalyse der prospektiven, randomisierten Studie wurden Patienten mit intrazerebraler Blutung  $< 60$  ml, GCS  $\geq 5$  und einem systolischen Blutdruck (RR)  $> 180$  mm Hg bei Aufnahme eingeschlossen und dann entsprechend in die Behandlungsgruppe (Senkung des RR auf  $< 140$  mmHg) und die konservative Gruppe (RR  $> 150$  mm Hg) randomisiert. Zur Blutdruckeinstellung wurde ausschließlich Nicardipin intravenös angewandt. Die Auswertung erfolgte im Hinblick auf die Größenzunahme der initialen Blutung innerhalb von 24 h sowie die Feststellung von Komplikationen und auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen.

995 Patienten konnten ausgewertet werden, 489 im „Behandlungsarm“ und 506 im konservativen Arm. Bei 85% der Patienten im Behandlungsarm konnte der Blutdruck innerhalb von 4,5 h in den Zielbereich gebracht werden. Die Zunahme der Blutung innerhalb der ersten 24 h war in der Therapiegruppe mit RR zwischen 120-140 mm Hg deutlich geringer als in der konservativen Gruppe mit statistischer Signifikanz und  $p < 0,05$ . Dagegen zeigte sich in der Behandlungsgruppe auch eine deutliche Zunahme sogenannter „Adverse Events“, vor allem im kardialen und nephrogenen Bereich. Dies war statistisch signifikant, insbesondere bei einer RR Senkung von  $> 75$  mm Hg im Vergleich zum Aufnahmeblutdruck. In Bezug auf das neurologische Outcome konnte lediglich eine Tendenz zum besseren Outcome in der Behandlungsgruppe nachgewiesen werden, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass die Senkung des Blutdruckes zu einer geringeren Größenzunahme einer intrazerebralen Blutung führt. Die Annahme, dass eine geringere Blutungszunahme auch zu einem besseren Outcome führt, ließ sich nicht bestätigen, da sich lediglich ein Trend zeigte, der aber durch die deutlich höhere Komplikationsrate wieder aufgewogen wurde. Ein positives Ergebnis ist die Senkung der Mortalität innerhalb der ersten 90 Tage in der Behandlungsgruppe. Insgesamt lassen die Ergebnisse Zweifel an der Hypothese aufkommen, dass eine geringere Blutungszunahme auch zu einem besseren Outcome führt. Allerdings wurde die Lage der Blutung und auch die unterschiedliche initiale Größe nicht separat aufgearbeitet und man kam zu der Schlussfolgerung, dass eine Blutdruckeinstellung  $< 140$  mm Hg als günstiger einzustufen sei als keine Blutdrucksenkung. Dies wurde auch in einer Konsensuskonferenz so festgelegt, da die 90-Tage-Mortalität bei einem systolischen Blutdruck unter 120 mm Hg deutlich geringer war als in der unbehandelten Gruppe.

Ann Neurol. 2019 Jan; 85 (1):105-113. doi: 10.1002/ana.25379. Epub 2019 Jan 7.

#### **Clinical Outcomes Depending on Acute Blood Pressure After Cerebral Hemorrhage.**

[Toyoda K](#)<sup>1</sup>, [Koga M](#)<sup>1</sup>, [Yamamoto H](#)<sup>2</sup>, [Foster L](#)<sup>3</sup>, [Palesch YY](#)<sup>3</sup>, [Wang Y](#)<sup>4</sup>, [Sakai N](#)<sup>5</sup>, [Hara T](#)<sup>6</sup>, [Hsu CY](#)<sup>7</sup>, [Itabashi R](#)<sup>8</sup>, [Sato S](#)<sup>1</sup>, [Fukuda-Doi M](#)<sup>1</sup>, [Steiner T](#)<sup>9</sup>, [Yoon BW](#)<sup>10</sup>, [Hanley DF](#)<sup>11</sup>, [Qureshi AI](#)<sup>12</sup>; [ATACH-2 Trial Investigators](#).

---

## Studie 2:

### **Vergleich von 5-Aminolevulinsäure und Natriumfluorescein für die intraoperative Tumordarstellung bei Patienten mit hochgradigen Gliomen: eine retrospektive Single-Center-Kohortenstudie**

Die maximal mögliche sichere operative Resektion maligner hirneigener Tumoren ist für das Überleben der Patienten und die Lebensqualität oft von entscheidender Bedeutung. Fluoreszenzfarbstoffe wie 5-Aminolaevulin (5-ALA) können den Neurochirurgen helfen, Tumorgewebe von gesundem Gewebe zu unterscheiden. In den letzten Jahren kam auch Natriumfluorescein vermehrt zum Einsatz.

Da Fluorescein eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke passieren kann, lagert es sich sowohl in malignen hirneigenen Tumorzellen als auch in Metastasen an. Dies ist ein Vorteil gegenüber 5-ALA, das ausschließlich bei hirneigenen Tumoren angewandt wird. Weitere Vorteile von Fluorescein sind, dass es kostengünstig ist, einfach intravenös vor Beginn der Operation appliziert werden kann und kein Risiko der Photosensibilität besteht. Allerdings gibt es bislang keine größere Studie, die die Effektivität von Fluorescein im Vergleich zu 5ALA untersucht. Die vorliegende Studie untersuchte die Anwendung von 5-ALA und Natriumfluorescein an einem größeren Patientenkollektiv im Hinblick auf Resektionsausmaß, Tumorprogressionsfreies Intervall, Überlebensrate und Vor- bzw. Nachteile der Farbstoffe.

In diese retrospektive Single Center Kohortenstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die unter 5-ALA oder Fluorescein an einem neu diagnostizierten hirneigenen Tumor von einem Team von insgesamt 4 Neurochirurgen operiert wurden, deren Operation nicht abgebrochen wurde und die für die entsprechenden Nachuntersuchungen mittels MRT zur Verfügung standen. Präoperativ wurden die Bilder von unabhängigen Neurochirurgen daraufhin untersucht, ob eine Totalresektion möglich ist. Außerdem wurden prä- und postoperative MRT Bilder im Hinblick auf das Ausmaß der Resektion untersucht. Das Outcome der Patienten wurde im Hinblick auf Progressionsfreies Intervall und die Überlebenszeit ausgewertet. Die demographischen Daten wurden an Hand der elektronischen Patientenakten erfasst.

An Hand der Kriterien wurden von 483 möglichen Patienten insgesamt 400 für eine Fluoreszenzauswertung ausgewählt, von denen letztendlich 206 ohne Fluoreszenzunterstützung operiert wurden. Von den verbleibenden 194 Patienten wurden 147 mit Hilfe von 5-ALA und 47 mit Natriumfluorescein operiert. Die Größe und Lage der Tumore unterschied sich nicht wesentlich in den beiden Gruppen, ebenso wenig wie die präoperativen Symptome. Die Prozentzahl der makroskopischen Komplettresektion auf Grundlage der RANO Kriterien unterschied sich nicht signifikant (64% in der ALA und 62% in der Natriumfluoresceingruppe), auch dann nicht, wenn die Regressionsanalyse an die Anzahl geplanter Totalresektionen angepasst wurde. Die prozentuale Massenreduktion des Tumors war in der Fluoresceingruppe diskret größer, allerdings ohne statistische Signifikanz. Das Progressionsfreie Intervall zeigte in der Kaplan Meier Kurve 8,7 Monate in der ALA Gruppe und 9,2 Monate in der Fluoresceingruppe. Allerdings waren diese Daten nur signifikant, wenn die Cox-Regressionsanalyse entsprechend für das Fluoreszenzmaterial und die Co-Risikofaktoren angepasst wurde. Die mediane Überlebenszeit war in der ALA Gruppe 14,75 Monate (95% CI 12.58-16.46) und in der Fluoresceingruppe 19,75 Monate (95% CI 11.5-26.45). Allerdings ist dieser Unterschied weder in der angepassten noch in der nicht angepassten Cox Regressionsanalyse statistisch signifikant, mit einer HR von 0,66 zum Vorteil von Fluorescein. In der Auswertung bezüglich neuer neurologischer Defizite zeigte sich bei der ALA Gruppe eine leicht erhöhte Tendenz gegenüber Fluorescein, ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Signifikante Nebenwirkungen der Farbstoffe wurden in keiner der beiden Gruppen gefunden.

Die vorliegende Studie zeigte als erste größere Anwendungsstudie, dass Natriumfluorescein als Alternative zu 5-ALA angewandt werden kann, ohne dass es zu Einbußen der Resektionsraten und des Überlebens kommt, wobei hier die Dauer der Überlebenszeit bei Anwendung von Natriumfluorescein geringfügig länger ist. Natriumfluorescein besitzt neben den vorab genannten Vorteilen auch noch den Vorteil, dass es nicht wie bei 5-ALA zu einem Abfall der Fluoreszenzdichte kommt, je weiter man sich bei der Operation vom Tumorzentrum entfernt, sondern nur der im MRT entsprechende KM-aufnehmende Bereich angefärbt wird. Da sich keine relevanten Unterschiede im Resektionsausmaß, der Überlebensrate und auch dem Progressionsfreien Intervall zwischen den Farbstoffen gezeigt haben, könnte die Verwendung von Natriumfluorescein zu deutlich kostengünstigeren Tumorresektionen führen, da Natriumfluorescein deutlich günstiger ist als 5-ALA. Allerdings sollten die Ergebnisse in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie weiter untersucht werden.

[J Neurosurg](#). 2019 Oct 4:1-8. doi: 10.3171/2019.6.JNS191531. [Epub ahead of print]

**Comparison of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein for intraoperative tumor visualization in patients with high-grade gliomas: a single-center retrospective study**

[Hansen RW](#)<sup>1,2</sup>, [Pedersen CB](#)<sup>1</sup>, [Halle B](#)<sup>1</sup>, [Korshøj AR](#)<sup>1,3</sup>, [Schulz MK](#)<sup>1</sup>, [Kristensen BW](#)<sup>4</sup>, [Poulsen FR](#)<sup>1,2</sup>.

---

### Studie 3:

#### **Neurologische Komplikationen und deren Management unter ECMO-Therapie**

Organersatztherapien stellen sicherlich den technisch komplexesten und tiefgreifendsten therapeutischen Eingriff in die Physiologie des Intensivpatienten dar. Diese Therapien werden bei Patienten angewandt, die entweder eine erhebliche Primärschädigung des betroffenen Organs erlitten oder im Laufe einer intensivmedizinischen Therapie ein (Multi-)Organversagen entwickelt haben. Voraussetzung für eine Organersatztherapie ist, dass der Zustand stabilisierbar oder sogar reversibel ist. Während die Hämodialyse seit vielen Jahrzehnten in der Intensivmedizin etabliert ist, befindet sich die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) weniger lang im Repertoire der Intensivmedizin und ist trotz zunehmender Verwendung nicht gänzlich unumstritten.

Es findet bei kontinuierlicher Verbesserung der Technik und Zugewinn an Expertise nach wie vor ein Lernprozess statt, der die Folgen – Wirkungen und Nebenwirkungen – einer ECMO-Therapie betrifft. Diesem Aspekt widmet sich der Artikel „Neurocritical Care for Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients“, der kürzlich in *Critical Care Medicine* erschien (1). Die Autoren aus den Abteilungen für Neurocritical Care und Cardiac Surgery der Johns Hopkins University School of Medicine fassen in diesem Artikel die verfügbare Literatur zu diesem Thema zusammen. Nach Angaben der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) liegt die Überlebensrate nach ECMO inzwischen bei 58%. Ursache für ein schlechtes funktionelles Outcome sind in erster Linie neurologische Komplikationen, sowohl durch zerebrale Begleiterkrankungen bzw. -verletzungen als auch durch die ECMO-Therapie selbst. Globale zerebrale Ischämien bei hämodynamischer Instabilität, partielle Hypoxämie der oberen Körperhälfte und periphere Vasokonstriktion bei CO<sub>2</sub>-Dysregulation zählen ebenso zu diesem Spektrum wie embolische ischämische Schlaganfälle (insbesondere durch Hyperkoagulabilität), zerebrale Luftembolien und intrakranielle Blutungen. Letztere werden vor allem als Folge der Antikoagulation gesehen.

Obwohl es Berichte über eine heparinfreie ECMO bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten gibt (2), dürfte diese Verfahrensweise im allgemeinen Gebrauch die Ausnahme sein und ist streng gegen das Risiko einer Embolie und Ischämie abzuwägen. Prädisponierende Faktoren für intrakranielle Blutungen unter ECMO-Therapie sind neben der Antikoagulation eine Thrombozytopenie, eine zentrale

Kanülierung, die Dauer der ECMO-Therapie und infektiöse Komplikationen. Die Autoren gehen ausführlich auf das Management der Patienten zur Vermeidung, Diagnostik und Therapie der Komplikationen ein. Dies betrifft einerseits die medikamentöse Therapie eines erhöhten intrakraniellen Drucks und dessen Monitoring, andererseits die neurologische Überwachung, insbesondere bei Patienten, die klinisch nicht beurteilbar sind.

Es wird klar, dass trotz einer inzwischen beträchtlichen Zahl an Literaturstellen für die einzelnen Komplikationen und deren Management noch sehr wenig Daten und Erfahrungen vorliegen, im Wesentlichen Case Reports oder kleine Fallserien. So sieht sich der Artikel als Review der „best practice“, stellt aber klar, dass die Evidenzlage sehr schwach ist und keine Guidelines zum neurologischen Monitoring und zum Management neurologischer Komplikationen gibt. Die Autoren empfehlen bei dieser Patientengruppe ein multidisziplinäres Management und eine Mitbetreuung dieser Patienten durch Neuro-Intensivmediziner.

Dieser Artikel legt gleichzeitig eine weiterführende Literaturrecherche über den Einsatz der ECMO bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und intrakraniellen Blutungen nahe, also bei Patienten mit einem zerebralen Primärschaden. Abgesehen von einer Registerauswertung aus Taiwan mit 46 nicht näher beschriebenen Patienten mit einer traumatischen Hirnschädigung (3) wurden seit 1999 lediglich ein gutes Dutzend Case Reports oder kleinere Fallserien publiziert, die die individuellen Indikationen, Komplikationen und das Outcome von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und ARDS beschreiben, die ein Lungenersatzverfahren benötigten (4). Das Outcome ist gemischt, es überwiegt in den publizierten Serien jedoch eine gute kurzfristige neurologische Erholung. Ein Langzeit-Outcome wurde nur bei den wenigsten Studien beschrieben. Allerdings muss vermutet werden, dass bei der geringen Anzahl an Patienten ein erheblicher Publikations-Bias besteht, eine statistisch verzerrte Darstellung, am ehesten in Richtung einer guten neurologischen Erholung. Die Datenlage ist für grundlegende Empfehlungen hinsichtlich einer Lungenersatztherapie und ihrer Modalitäten bei Neurotrauma-Patienten zu gering, so dass die Therapie zunächst eine Einzelfallentscheidung bleibt. Größere Registerstudien wie die Datenbank der ELSO oder das Schädel-Hirn-Trauma-Modul des DGU-Traumaregisters könnten hier zum Zugewinn an Information beitragen.

[Cho SM](#), [Farrokh S](#), [Whitman G](#), [Bleck TP](#), [Geocadin RG](#). Neurocritical Care for Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. [Crit Care Med](#). 2019 Oct 10

[Muellenbach RM](#)<sup>1</sup>, [Redel A](#), [Küstermann J](#), [Brack A](#), [Gorski A](#), [Rösner T](#), [Roewer N](#), [Wurmb T](#). Extracorporeal membrane oxygenation and severe traumatic brain injury. Is the ECMO-therapy in traumatic lung failure and severe traumatic brain injury really contraindicated? [Anaesthesist](#). 2011 Jul;60(7):647-52.

[Chen CY](#), [Hsu TY](#), [Chen WK](#), [Muo CH](#), [Chen HC](#), [Shih HM](#). The use of extracorporeal membrane oxygenation in trauma patients: A national case-control study. [Medicine \(Baltimore\)](#). 2018 Sep;97(36):e12223.

[Munoz-Bendix C](#), [Beseoglu K](#), [Kram R](#). Extracorporeal decarboxylation in patients with severe traumatic brain injury and ARDS enables effective control of intracranial pressure. [Crit Care](#). 2015 Oct 30;19:381.

---

#### Studie 4:

#### **Therapie von Schädel-Hirn-Trauma-Patienten mit Tranexamsäure – Die CRASH-3 Studie**

Die Effekte der Behandlung von Trauma-Patienten mit Tranexamsäure zur antifibrinolytischen Therapie werden seit mehreren Jahrzehnten untersucht. Eine PubMed-Suche mit den Stichworten „Tranexamic Acid“ und „Trauma“ ergibt über 750 Treffer, die bis in die 1970er Jahre zurückreichen. Die Schlagworte „Tranexamic Acid“ und „Traumatic Brain Injury“ ergeben knapp 60 Treffer. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) soll mit dieser Behandlung verhindert werden, dass

traumatische intrazerebrale Hämatome im weiteren Verlauf zunehmen und die Progression des Sekundärschadens soll gemildert werden. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 kam zu dem Schluss, dass durch die frühe, prophylaktische Gabe von Tranexamsäure die Progression von traumatischen intrakraniellen Hämatomen verringert werden kann, der Nachweis des positiven Effekts auf das klinische Outcome stand jedoch bislang noch aus (1).

Die CRASH-3 Studie wurde im Oktober 2019 im „Lancet“ publiziert und untersuchte dieses Thema prospektiv und randomisiert (2). Zwischen Juli 2012 und Januar 2019 wurden insgesamt 12.737 Patienten in die Studie eingeschlossen und in zwei Studiengruppen aufgeteilt (Tranexamsäure vs. Placebo). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Glasgow Coma Scale (GCS) von 12 oder weniger, bei denen nicht sicher war, ob eine antifibrinolytische Therapie vorteilhaft ist oder nicht.

Zunächst war eine Therapie in den ersten 8 Stunden nach dem Trauma als Zeitintervall festgelegt. Nachdem zwischenzeitliche Erkenntnisse nahelegten, dass das Medikament später als 3 Stunden nach dem Trauma nicht mehr wirksam sein könnte, wurde das Zeitfenster auf 3 Stunden nach Trauma adaptiert. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die SHT-bedingte Mortalität nach 28 Tagen. 9.202 Patienten konnten insgesamt in die Studie eingeschlossen werden, die innerhalb von 3 Stunden behandelt werden konnten. Sie erhielten eine Kurzinfusion von 1 g Tranexamsäure über 10 Minuten, gefolgt von einer Dauerinfusion von 1 g über 8 Stunden.

In der Gesamtanalyse zeigte sich eine Reduktion der SHT-assoziierten Mortalität von 19,8 auf 18,5%. Wenn Patienten mit einer GCS-Scale von 3 und beidseitiger Mydriasis ausgenommen wurden, sank die SHT-assoziierte Mortalität von 14,0 auf 12,5%. Eine Subgruppenanalyse ergab Unterschiede in der Wirksamkeit abhängig von der Schwere des Traumas. Während Patienten mit schwerem SHT – isoliert betrachtet – nicht profitierten (Relatives Risiko (RR) 0,99), zeigte sich ein deutlicher Benefit bei Patienten mit mildem oder moderatem Schädel-Hirn-Trauma (RR 0,78). Während in dieser Patientengruppe der frühe Zeitpunkt der Verabreichung eine positive Korrelation mit dem Outcome zeigte, war dies in der Gruppe mit schwerem SHT nicht der Fall. Eine Betrachtung der Nebenwirkungen zeigte insbesondere keine signifikant erhöhte Rate an thrombotischen Ereignissen.

Es ist anzumerken, dass mit dem primären Endpunkt „Mortalität nach 28 Tagen“ ein relativ kurzfristiger Parameter gewählt wurde. Eine längere Nachbeobachtung wurde nicht durchgeführt. Allerdings wurde eine neurologische Outcome-Analyse mittels modifizierter Rankin Skala (mRS) erhoben, wobei sich zeigte, dass die reduzierte Mortalität nicht auf Kosten einer Zunahme an Behinderungen nach 28 Tagen ging.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei im Rahmen der Studie nachgewiesener Sicherheit der Therapie eine prophylaktische Gabe bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten so früh wie möglich indiziert ist. Das gilt insbesondere für Patienten, bei denen das SHT bei initialer Beurteilung als mildes oder moderates SHT klassifiziert wurde.

- (1) [Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Falzon L, Nishijima DK](#). Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2014, 32(12):1503-9.
- (2) CRASH-3 trial collaborators. [Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury \(CRASH-3\): a randomised, placebo-controlled trial](#). *Lancet*. 2019, 9; 394:1713-1723.