

Aktuelle Veröffentlichungen zur NeuroIntensivmedizin



Zu unserer Arbeit als Ärzte gehört auch das kritische Lesen wissenschaftlicher Artikel. Dies ist notwendig, um auf dem aktuellen Stand des Wissens zu sein und eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Jedoch ist es gar nicht so leicht im Dschungel der Fachliteratur den Überblick zu behalten... Wir haben uns vier aktuelle Veröffentlichungen zur NeuroIntensivmedizin aus der Publikationsflut herausgepickt, die wir Ihnen hier vorstellen möchten:

Patienten mit nicht-perimesencephaler Subarachnoidalblutung ohne Aneurysmanachweis und ohne erkennbare Blutungsquelle haben eine mit der aneurysmatischen SAB vergleichbare Prognose

Bei ca. 5% aller Patienten mit Subarachnoidalblutung (SAB) findet sich eine Aneurysma-negative SAB ohne perimesencephale Blutverteilung und auch ohne anderen Blutungsquellennachweis. Die Prognose und Komplikationshäufigkeit dieses Blutungstyps ist bislang unklar, ebenso wie die daraus resultierende Intensität der Behandlung. Dieser Frage geht die hier vorgestellte prospektive Kohortenanalyse nach. Diese beschäftigt sich mit dem Outcome und den Komplikationen von Patienten mit nicht-perimesencephaler SAB mit fehlendem angiographischen Aneurysmanachweis. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit spontaner SAB nach Ausschluß einer perimesencephalen SAB (isoliert oder mit vorwiegend perimesencephalem Schwerpunkt) und einer sekundären Blutungsursache (Trauma, Vaskulitis, arteriovenöse Malformation) eingeschlossen. Die Diagnose einer nicht-perimesencephalen SAB ohne Aneurysmanachweis (NPAN-SAB) wurde bei typischer Blutverteilung mit SAB-Schwerpunkt primär suprasellär, in der Sylvischen Fissur (basal und lateral) und interhemisphäriell gelegen und nach zweimaliger Angiographie ohne Aneurysmanachweis im Abstand von einer Woche gestellt. Das Outcome nach 90 Tagen, die Komplikationen sowie die Aufenthaltsdauer wurden zwischen NPAN-SAB und aneurysmatischer SAB verglichen. Primärer Endpunkt war die Entwicklung eines schlechten 90-Tage-Outcomes anhand der modified Rankin Scale (mRS 3-6).

1311 Patienten konnten in die prospektive Analyse eingeschlossen werden. Hiervon wiesen 83 Patienten (4,9%) eine NPAN-SAB auf. Im Vergleich wiesen NPAN-SAB-Patienten einen geringeren Anteil von weiblichen Patienten auf (50,6% vs. 71,2%) und einen niedrigeren initialen Hunt und Hess Schweregrad mit 2 vs. 3 auf. Bei Patienten mit NPAN-SAB konnten Vasospasmen in 4,8% und ein Delayed Ischemic Infarction (DCI) bei 13,1% nachgewiesen werden.

Nach Adjustierung für verschiedene Einflussfaktoren (Fisher Grad, Geschlecht, Diabetes, Hunt und Hess-Grad) fand sich eine niedrigere Vasospasmen-Inzidenz bei NPAN-SAB ($p=0.002$) im Vergleich zu aneurysmatischer SAB, jedoch konnte kein Unterschied im Auftreten eines DCIs festgestellt werden. Auch bei den weiteren Komplikationen (Nachblutung, Hirnödem, Hydrocephalus, Anfälle) fand sich kein Unterschied zwischen NPAN-SAB und aneurysmatischer SAB. Vor allem fand sich nach Adjustierung für typische Outcomeprädiktoren der SAB kein Unterschied in der Assoziation mit einem schlechtem Outcome (OR 1.16, 95% CI 0.61-2.20; $p=0.64$) oder Tod (OR 1.22; 95% CI 0.36-4.13; $p=0.74$). Der Studie zufolge haben Patienten mit NPAN-SAB einen vergleichbaren klinischen Verlauf und weisen eine vergleichbare Prognose auf wie Patienten mit aneurysmatischer SAB trotz

einer niedrigeren Vasospasmeninzidenz. Dementsprechend sollten Patienten mit NPAN-SAB das gleiche SAB-Management erhalten wie Patienten mit aneurysmatischer SAB und nicht wie Patienten mit perimesencephaler SAB, die zwar in dieser Studie nicht mituntersucht wurden, jedoch anhand der Literatur eine signifikant bessere Prognose aufwiesen, behandelt werden. Wie es zur NPAN-SAB kommt, und warum der Verlauf dem von aneurysmatischen SAB-Patienten ähnlich ist, bleibt aktuell unklar.

Literatur

Al-Mufti F, Merkler AE, Boehme AK, Dancour E, May T, Schmidt JM, Park S, Connolly ES, Lavine SD, Meyers PM, Claassen J, Agarwal S. Functional outcomes and delayed cerebral ischemia following nonperimesencephalic angiogram-negative subarachnoid hemorrhage similar to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2018; 82(3):359-364

Vitamin D-Status – auch für den NeuroIntensivpatienten ein wichtiger Outcomefaktor

Das fettlösliche Vitamin D ist primär an der Calcium-Homöostase und der Knochenmineralisation beteiligt. In den letzten Jahren werden Vitamin D zunehmend auch relevante pleiotrope immunmodulatorische Effekte und eine Modulation der Immunzellfunktion zugewiesen. In allgemein-intensivmedizinischen Patientenkollektiven konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D Defizit beim kritisch Kranken mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist. Dies trifft möglicherweise auch auf NeuroIntensivpatienten zu. Dieser Frage geht nun die vorliegende Studie nach, die in einer prospektiven Kohortenstudie den Zusammenhang des 3-Monats-Outcomes von NeuroIntensivpatienten mit dem Aufnahme-Vitamin-D-Status analysiert.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit neurochirurgischem oder neurologischem Aufnahmegrund auf die neurologische Intensivstation, bei denen innerhalb von 24h nach Aufnahme der 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel bestimmt werden konnte. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bei einem 6-Monats-Beobachtungsintervall nicht zum 3-Monats-Follow-up zur Verfügung standen. Innerhalb dieses Zeitraumes verstorbene Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. Zur Adjustierung wurden neben der Aufnahmediagnose, dem Alter und dem klinischen Status, die Begleiterkrankung, die Vitamin D-Supplementierung vor und nach der Aufnahme sowie die Intensiverkrankungsschwere anhand des Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) erhoben. Die Patienten wurden anhand des Aufnahme-25-Hydroxy-Vitamin D-Status und anhand von Referenzwerten für die ebenfalls abgenommenen Calcium- und Phosphatwerte in 2 Gruppen dichotomisiert (niedrige vs. hohe Vitamin D Spiegel). Primäres Outcome war der Glasgow Outcome Score (GOS) nach 3 Monaten.

Von 888 Patienten im Beobachtungszeitraum konnten 497 Patienten in die Studie aufgenommen werden. 36,6% der eingeschlossenen Patienten wiesen ein Vitamin D-Defizit auf. In der univariaten Analyse waren Vitamin D defiziente Patienten jünger ($49,5 \pm 16,4$ vs $58,0 \pm 17,9$ Jahre, $p < 0,001$), hatten häufiger einen aktiven Nikotinabusus (22% vs 13%; $p = 0,009$) und zeigten seltener eine Vitamin D-Supplementierung (7,1% vs 31,1%; $p < 0,001$). Darüber hinaus wiesen sie einen höheren BMI auf ($29,2 \pm 7,0$ vs $27,9 \pm 6,1$ kg/m²; $p = 0,035$). Im GOS nach 3 Monaten waren Vitamin D defiziente Patienten schwerer beeinträchtigt und wiesen häufiger einen niedrigen GOS von 1-3 auf (34,6% vs 25,1%; $p = 0,023$). Nach Adjustierung für Einflussfaktoren war ein suffizienter Vitamin D Spiegel >20 ng/dl im Vergleich zu Patienten mit einer Vitamin D-Defizienz häufiger mit einem guten Outcome mit einem GOS von 4 und 5 assoziiert (OR 1,768 [95% CI 1,095–2,852]).

Die vorliegende prospektive Studie zeigt erstmals, dass auch für NeuroIntensivpatienten der Aufnahme-Vitamin-Status einen relevanten Outcomefaktor darstellt und eine Vitamin D-Defizienz unabhängig mit einem schlechten 3-Monats-Outcome assoziiert ist. Pathophysiologisch werden hierfür eine erhöhte Infektionsrate sowie negative Auswirkung auf eine Vielzahl metabolischer Pathways diskutiert. In wie weit eine Vitamin D-Supplementierung während der akuten Erkrankungsphase bei nachgewiesener Defizienz Einfluss auf das Outcome von

NeuroIntensivpatienten hat, ist aktuell unklar und war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Die vorliegende Studie legt aber den Grundstein für zukünftige randomisierte Studien für die Auswirkung einer Vitamin D-Supplementierung auf das Outcome von NeuroIntensivpatienten.

Literatur

Guan J, Karsy M, Brock AA, Eli IM, Manton GM, Ledyard HK, Hawryluk GWJ, Park MS. Vitamin D status and 3-month Glasgow Outcome Scale scores in patients in neurocritical care: prospective analysis of 497 patients. J Neurosurg. 2018; 128:1635–1641

Die Effektivität von hyperosmolarer NaCl-Lösung im Rahmen von intrakranieller Druckerhöhung nach Schädel-Hirn-Trauma und der Einfluss auf das Outcome

Ein schweres Trauma ist für ca. 5 Millionen Tote weltweit verantwortlich und die Anzahl der Todesopfer wird in den nächsten Jahren noch steigen. Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) gehört zu den schwersten Verletzungen, die im Rahmen eines Traumas entstehen, wenn man berücksichtigt, dass etwa 33% der Patienten mit einem schweren SHT im Krankenhaus versterben und weitere 33% ein schlechtes neurologisches Outcome haben. Die intrakranielle Drucksteigerung gehört hierbei zu den wichtigsten Ursachen der Sterblichkeit und des schlechten neurologischen Outcomes nach einem schweren SHT. Zur bisherigen Standardtherapie gehört die Anwendung osmolarer Lösungen wie Mannitol und Glycerosteril. Darüber hinaus wird auch hyperosmolare Natriumchloridlösung zur Therapie verwandt, wofür es bislang eher kontroverse Arbeiten gab.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Effektivität von hyperosmolarem Natriumchlorid (20%) im Rahmen von intrakranieller Druckerhöhung nach SHT und dem Einfluss auf das Outcome.

Hierzu wurden die Daten von 3 gepoolten prospektiven Studien (Corti-TC, BI-VILI und ATLANREA) ausgewertet. Insgesamt wurden Daten von 1086 Patienten mit SHT, von denen bei 545 Patienten eine therapiewürdige intrakranielle Druckerhöhung auftrat, einbezogen. Von diesen Patienten wurden insgesamt 143 an einem der insgesamt beteiligten 19 Zentren mit hyperosmolarer 20% NaCl Lösung über eine Stunde als Kurzinfusion und danach adaptiert an den Serumnatriumwert behandelt. Die Ergebnisse wurden dann mit den Daten von insgesamt 402 Patienten, die an den anderen Häusern konventionell mit Mannitol oder hyperosmolarem NaCl als Bolus therapiert wurden, verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass deutlich mehr Patienten mit Hirndruckkrisen bei kontinuierlicher hyperosmolarer Natriumtherapie (CHT) überlebten als bei konservativer Therapie (angepasste „hazard ratio“ 1,36-2,23). Dies war mit einem $p < 0,001$ statistisch signifikant. 45,2% der Patienten in der CHT Gruppe erreichten ein gutes Ergebnis (GOS 4-5) nach 90 Tagen gegenüber nur 35,8% der Patienten in der konventionellen Gruppe. Auch dieses Ergebnis zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,06$). Hierbei war der mittlere Serumnatriumwert in der CHT-Gruppe 152 mmol/l und in der konservativen Gruppe 143 mmol/l.

Zusätzlich führten die Autoren einen systematischen Literaturreview durch und fanden 8 Studien, in denen sich ebenfalls ein Vorteil der CHT im Überleben gegenüber der Standardtherapie zeigte. Die vorliegende Arbeit zeigt einen eindrucksvollen Effekt der CHT als Therapie für einen erhöhten intrakraniellen Druck (ICP). Kritisch anzumerken ist, dass hier eine systematische Verzerrung vorhanden ist, da nur eines der Zentren überhaupt die CHT angewandt hat. Parallel hierzu hatte genau dieses Zentrum den höchsten Anteil an Patienten mit ICP-Erhöhung, so dass man sagen muss, dass hier eigentlich die lokale Therapiestrategie eines „high volume centers“ mit den anderen verglichen wird. Allerdings bestätigte sich der Vorteil der CHT auch im systematischen Literatur-Review. Daher kann man sagen, dass bei der bislang nur wenig hochwertigen Evidenz bezüglich der Osmotherapie zur Outcome-Verbesserung nach SHT einiges für die Anwendung von hyperosmolarer NaCl-Lösung zur Therapie des erhöhten Hirndrucks spricht.

Die Autoren schließen mit der Aussage, dass eine randomisierte prospektive klinische Studie notwendig ist, um die hier gezeigten Effekte der CHT zu bestätigen. Daher wurde die COBI Studie

(Continuous hyperosmolar therapy for traumatic brain-injured patients) als randomisierte Multizenterstudie mit verblindeter Outcomeauswertung entwickelt, die in Kürze mit dem Einschluss von Patienten beginnt.

Literatur

Asehnoune K et al., Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury- a multicentre prospective cohort study and systematic review, Crit Care Lond Engl. December 2017; 21(1) K.

Optimales Glucosemanagement bei Neurotraumapatienten

Zur Aufrechterhaltung eines Struktur- und Funktionsstoffwechsels benötigt das Gehirn eine ausreichende Glucoseversorgung. Die Verwertung von Ketonkörpern ist im Rahmen eines Hungerstoffwechsels nach mehreren Tagen bis Wochen in der Lage, die Energieversorgung des Gehirns zu übernehmen, jedoch nicht im Akutfall. Eine schnelle Umstellung der Energieversorgung bei akut auftretenden Hypoglykämien ist nicht möglich, so dass in diesem Fall eine unmittelbare Unterversorgung auftritt. Andererseits ist aus experimentellen Schädel-Hirn-Trauma- und Ischämie-Studien bekannt, dass auch ein Überangebot im Sinne einer Hyperglykämie negativen Einfluss auf Outcome und Hirnschaden haben kann, möglicherweise durch eine Azidifizierung des interstitiellen Milieus [1, 2].

In retrospektiven Auswertungen konnte bei heterogenen Kollektiven von Intensivpatienten eine erhöhte Mortalität bei schlechter Glucosekontrolle und hohen Blutzuckerwerten während der Intensivbehandlung festgestellt werden. Mehrere prospektive Studien an gemischten Patientenkollektiven fanden allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Outcome und Mortalität zwischen Patienten, deren Blutzuckerwert niedrig-normal eingestellt wurde (intensive glucose control, IGC), und Patienten, die einer weniger strikten Blutzuckerkontrolle mit einer je nach Studie variierenden, wesentlich höheren Obergrenze unterzogen wurden (conventional glucose control, CGC). Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden, die einen unabhängigen Risikofaktor darstellen, war in den IGC-Gruppen erhöht. Somit könnte eine positive Wirkung einer IGC durch hypoglykämische Episoden nivelliert worden sein. Die Einzelstudien waren unterpower, um verlässliche Aussagen über einzelne Krankheitsbilder treffen zu können. Diesem Aspekt widmeten sich nun zwei kürzlich erschienene Meta-Analysen. Sie beschäftigten sich mit diesem Aspekt beim Subkollektiv der Schädel-Hirn-Trauma Patienten [3, 4]. Es wurden 7 bzw. 10 prospektive, randomisierte Studien in die Analysen eingeschlossen, bei denen Ernährung und Insulingabe mit Blutzucker-Zielbereichen zwischen 70 – 120 mg/dl in der IGC-Gruppe bzw. bis zu einer je nach Studie variierenden Obergrenze zwischen 170 und 220 mm/dl in der CGC-Gruppe erfolgte. Beide Analysen kamen zu dem Schluss, dass hinsichtlich der neurologischen Erholung leichte Vorteile für die IGC bestehen, obwohl die Zahl an moderaten und schweren Hyperglykämien in diese Gruppe um ein Vielfaches erhöht war. Zhu et al. fanden zudem einen Vorteil hinsichtlich infektiösen Komplikationen und einen positiven Effekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei Patienten, die einer IGC unterzogen wurden [4].

Ohne dass bislang eine prospektive Einzelstudie einen signifikanten Vorteil einer IGC bei Schädel-Hirn-Trauma Patienten herausarbeiten konnte, deuten die beiden Meta-Analysen darauf hin, dass eine Blutzuckereinstellung auf niedrig-normale Werte (IGC) grundsätzlich von Vorteil sein könnte. Allerdings scheint mit den üblichen, konventionellen Kontroll- und Überwachungsmethoden ein hohes Risiko zu bestehen, dass teils schwere Hypoglykämien mit desaströsen Folgen auftreten können [5].

Hier könnte der technische Fortschritt Abhilfe leisten. In den letzten Jahren wurden bei Diabetikern Feedback-kontrollierte Insulinpumpen mit kontinuierlicher Messung des Blutzuckerspiegels eingeführt. Bislang werden diese Systeme ambulant bei Typ-1 Diabetikern eingesetzt [6]. Hier könnte auch ein Ansatz für intensivmedizinische Forschung und Anwendung bestehen. So könnten Neurotrauma-Patienten von einer engen Blutzuckereinstellung profitieren, ohne dem Risiko

hypoglykämischer Episoden ausgesetzt zu sein.

Literatur

- [1] Cherian L et al., Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats, Crit Care Med 1997, 25, 1378-1383.
- [2] Gisselsson L et al., Hyperglycemia and focal brain ischemia, J Cereb Blood Flow Metab 1999, 19, 288-297.
- [3] Hermanides J et al., Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis, Crit Care 2018, 22, 11-1883.
- [4] Zhu C et al., Therapeutic effect of intensive glyceimic control therapy in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Medicine (Baltimore) 2018. Jul;97. (30):e11671.
- [5] Finfer S et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients, N Engl J Med 2009, 360, 1283-1297.
- [6] Stone MP et al., Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch, Diabetes Technol Ther 2018, 20, 689-692.

Zusammengefasst wurden die Studien von:

Dr. Sylvia Bele, IFAANS
Oberärztin neurochirurgische Intensivstation
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Uniklinikum Regensburg
sylvia.bele@ukr.de

Dr. Wolf-Dirk Niesen
Oberarzt der Neurologischen und Neurophysiologischen Universitätsklinik Freiburg
Leiter der Neurologischen Intensivstation
wolf-dirk.niesen@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Thomas Westermaier, MHBA
Leitender Oberarzt, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Westermaie_T@ukw.de

Fotonachweis: carloscastilla/fotolia.com