

Anaesthesist 2007 · 56:366–370  
 DOI 10.1007/s00101-007-1158-0  
 Online publiziert: 15. März 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

#### Redaktion

F. Christ, München  
 W. Rößling, Heidelberg

F. Bach · F. Mertzluft

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie  
 (Campus Bethel), Evangelisches Krankenhaus Bielefeld gGmbH (EvKB),  
 Bielefeld, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Münster

# Therapeutische Hypothermie und Säure-Basen-Management

**Die Körperkerntemperatur (KKT) homöothermer Organismen und so auch des Menschen wird physiologisch im Rahmen einer zirkadianen Rhythmik mit einem Temperaturmaximum am Nachmittag in einem engen Bereich von  $36,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$  konstant gehalten. Der Temperaturbereich der Normothermie ist historisch durch den deutschen Mediziner Wunderlich definiert [1]. Temperaturen oberhalb von  $38,0^\circ\text{C}$  werden als Hyperthermie und Temperaturen unterhalb von  $36,0^\circ\text{C}$  als Hypothermie definiert. Die Hypothermie wiederum wird, je nach Temperatur, als milde ( $34,0\text{--}35,9^\circ\text{C}$ ), moderate ( $32,0\text{--}33,9^\circ\text{C}$ ) und tiefe ( $<32^\circ\text{C}$ ) Hypothermie charakterisiert [2]. Bei der Interpretation sind neben alters- und geschlechtsspezifischen Aspekten Tageszeitpunkt und Ort der Temperaturmessung zu berücksichtigen; als Goldstandard zur Bestimmung der KKT gilt die Messung in der A. pulmonalis. Besonders bei speziellen Krankheitsbildern, wie dem Schädel-Hirn-Trauma (SHT), kann die lokale Temperatur erheblich von der KKT abweichen [3]. Normothermie als ein Eckpfeiler der Homöostase homöothermer Organismen ist die Voraussetzung für einen optimalen Ablauf biochemischer und biophysikalischer Reaktionen im menschlichen Organismus. Starke Abweichungen nach oben (Hyperthermie) und unten (Hypothermie) sind mit einem längerfristigen Überleben homöothermer Spe-**

**zies nicht vereinbar. Eine gezielte Absenkung der Körpertemperatur, also eine induzierte Hypothermie, wird in der Medizin seit vielen Jahren als therapeutisches und neuroprotektives Element genutzt. Besonders der Verlauf neuroischämischer Krankheitsbilder kann durch eine hypothermieinduzierte Stoffwechselreduktion und weitere, in der Summe integrativ-gewebeprotektive Vorgänge, positiv beeinflusst werden. So dient beispielsweise die systemische Kühlung seit vielen Jahren als bewährtes organprotektives Prinzip im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation bei kardio- und gefäßchirurgischen Eingriffen [4]. Vorliegend stehen nicht die derzeit diskutierten Indikationen zur therapeutischen Anwendung der Hypothermie und mögliche Nebenwirkungen im Mittelpunkt, sondern die mit der Hypothermie assoziierte komplexe Problematik des Säure-Basen-Managements.**

## Klinische Anwendung der Hypothermie

Die Anwendung der therapeutischen Hypothermie ist, neben der Kardioprotektion im Rahmen der Herzchirurgie, als überwiegend neuroprotektives Verfahren darauf ausgerichtet, neuronale Sekundärschäden nach primär hypoxisch/ischämischen Ereignissen zu verhindern oder zu minimieren oder aber die Ischämietoleranz des zentralen Nervensystems im Rahmen kardiovaskulärer- oder neu-

rochirurgischer Eingriffe zu verlängern. Aktuell wird das Indikationsspektrum der therapeutischen Hypothermie für Krankheitsbilder mit globaler und fokaler neuronaler Hypoxie diskutiert [5].

Für den Einsatz nach globaler Hypoxie, insbesondere beim Kammerflimmern oder bei pulsloser Kammertachykardie und schneller Kreislaufstabilisierung durch eine kardiopulmonale Reanimation, gibt es Klasse-I-Evidenz und internationale Empfehlungen [6, 7, 8]. Der Einsatz der therapeutischen Hypothermie bei Neonaten nach perinataler Asphyxie erweckt nach den Daten einer ersten randomisiert kontrollierten Studie [9] einen ähnlich vielversprechenden Eindruck. Eine endgültige Wertung ist allerdings derzeit nicht möglich.

Weniger eindeutig ist die Datenlage bei Krankheitsbildern mit fokal ischämischen Ereignissen, beispielsweise Schädel-Hirn-Trauma (SHT), ischämischer Schlaganfall („stroke“) und spontane Subarachnoidalblutung (SAB). Während es im Fall des SHT gezielte Indikationen gibt (konservativ nichtbeherrschbarer intrazerebraler Druckanstieg; initial am Unfallort passiv ausgekühlte jüngere Patienten; [10, 11, 12]), erlaubt die Datenlage im Fall des Stroke-Patienten keine generelle Empfehlung zum therapeutischen Kühlen. Das prophylaktische intraoperative Kühlen von SAB-Patienten zeigte keine Vorteile [13] und kann momentan auch un-

In Dankbarkeit und Freundschaft Herrn Prof. Dr. Rolf Zander als „Streitaufforderung“ zum 65. Geburtstag und zur Pensionierung gewidmet.

ter Nutzen-Risiko-Gesichtspunkten nicht ohne Weiteres empfohlen werden.

Um neuronale Sekundärschäden und Negativeffekte der körpereigenen Kältege-  
regulation möglichst effizient zu mini-  
mieren, sollen die Patienten bei gegebener  
Indikation so früh und so schnell wie  
möglich nach dem Primäreignis auf ei-  
ne definierte Zieltemperatur gekühlt wer-  
den. Die moderate Hypothermie (32,0–  
34,0°C) als Zieltemperatur erscheint auf-  
grund der aktuellen Datenlage und histo-  
rischer Erfahrungen als vertretbarer Kom-  
promiss zwischen möglichst großem the-  
rapeutischen Nutzen und beherrschbaren  
Nebenwirkungen [5].

### Spezifische Nebeneffekte der Hypothermie

Wesentlich für den therapeutischen Er-  
folg der Hypothermie sind die Berück-  
sichtigung und das Beherrschen hypo-  
thermieassoziiierter Nebenwirkungen, de-  
ren Schweregrad mit abnehmender Tem-  
peratur zunimmt. Insbesondere ist es in  
der Induktionsphase die physiologische  
Thermoregulation, die mit Sym-  
pathikusaktivierung und Steigerung des  
Sauerstoffverbrauchs zwischen 40 und  
100% einhergehen kann. Die zellulären  
Funktionseinschränkungen manifestieren  
sich klinisch in erhöhter Infektanfälligkeit  
(Pneumonien, Wundinfekte), Störungen  
der plasmatischen und zellulären Gerin-  
nung, erniedrigter Serumelektrolytkon-  
zentration (Kalium, Kalzium, Phosphat,  
Magnesium) und Organfunktionsstörun-  
gen (Niere, Pankreas) [14].

### Blutgase und pH

Mit Anwendung der therapeutischen Hy-  
pothermie sind besonders der Einfluss der  
erniedrigten Temperatur auf die Löslich-  
keit von Blutgasen (Sauerstoff und Koh-  
lenstoffdioxid) und das Dissoziations-  
gleichgewicht von Säuren und Basen zu  
berücksichtigen und in das Therapiere-  
gime miteinzubeziehen. Insbesondere  
gilt dies bei einer längerfristigen Anwen-  
dung über mehrere Tage. Die Konzentra-  
tion von Gasen im Blut wird in der Re-  
gel hilfsweise über den Partialdruck an-  
gegeben, da gemäß dem Gesetz von Hen-  
ry die Menge an Gas, die in einer Flüssig-

**Tab. 1** Partialdrücke in der Luft bei unterschiedlichen Bedingungen

Gaskomponente	Anteil am Gesamtgas [%]	Partialdruck [mmHg]
<i>Luft (pB=760 mmHg)</i>		
O <sub>2</sub>	20,9	159
N <sub>2</sub>	79,0	600
Andere	0,1	1
<i>Ideales Alveolargas (pB=760 mmHg)</i>		
O <sub>2</sub>	13,3	101
N <sub>2</sub>	75,2	572
CO <sub>2</sub>	5,3	40
H <sub>2</sub> O	6,2	47
<i>Luft auf pB=380 mmHg</i>		
O <sub>2</sub>	20,9	79,4
N <sub>2</sub>	79,0	300,2
Andere	0,1	0,4
<i>Ideales Alveolargas auf pB=380 mmHg</i>		
CO <sub>2</sub>	10,6	40
N <sub>2</sub>	73,9	271
O <sub>2</sub>	5,9	22
H <sub>2</sub> O	12,4	47

**Tab. 2** Berechnete Beispiele für pH-, pCO<sub>2</sub>- und pO<sub>2</sub>-Variationen im Normalblut bei  
Temperaturschwankungen. (Vgl. z. B. Murkin [25] und Nunn [26])

Temperatur [°C]	pH	pCO <sub>2</sub> [mmHg]	pO <sub>2</sub> [mmHg]
25	7,58	24	37
30	7,50	30	51
35	7,43	37	70
37	7,41	38	80

*Bei reduzierter Proben-temperatur steigt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins (Linksverlagerung) mit der Folge eines erhöhten O<sub>2</sub>Hb und erniedrigten pO<sub>2</sub>. Klinisch werden arterielle pO<sub>2</sub>-Werte von >60 mmHg und arterielle pCO<sub>2</sub>-Werte von >30 mmHg üblicherweise nicht für Temperaturveränderungen korrigiert, solange die Temperatur 35°C beträgt, darunter hingegen sehr wohl.*

*Zu beachten ist, dass die Temperaturkorrektur des O<sub>2</sub>Hb genauso wichtig ist wie jene für pH, pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub>.*

*Das Plasma-Bikarbonat und der „base excess“ sind unabhängig von der Temperatur, solange pH und pCO<sub>2</sub> bei derselben Temperatur gemessen werden (vgl. z. B. [27]).*

*Sofern die einzige Variable die respiratorische Seite ist (und angenommen ein Basiswert für den pCO<sub>2</sub> von 40 mmHg und von 7,4 für den pH), gilt die klinisch-praktische Regel, dass ein akuter pCO<sub>2</sub>-Anstieg um 10 mmHg zu einer pH-Abnahme von 0,05 Einheiten führt und ein akuter pCO<sub>2</sub>-Abfall von 10 mmHg zu einem pH-Anstieg von 0,01 Einheiten.*

sigkeit gelöst werden kann, proportional dem Partialdruck des Gases ist, dem die Flüssigkeit ausgesetzt ist [in der Regel bei 37°C und bezogen auf den Gesamtgasdruck, der sich nach Daltons Gesetz aus der Summe der Gaspartialdrücke ergibt (■ **Tab. 1**)]. Veränderungen der Bluttemperatur führen bei gleicher Konzentration zu Veränderungen des Partialdrucks von Gasen [15] (■ **Tab. 2**). Eine erniedrigte Körpertemperatur führt zu einer erhöhten Löslichkeit von Gasen im Blut und anderen Flüssigkeiten, demzufolge sinkt bei gleicher Gaskonzentration ihr Partial-

druck mit sinkender Temperatur ab und das Verhältnis von Partialdruck und Gehalt an Sauerstoff sowie Kohlenstoffdioxid verändert sich [15]. Im Fall von Sauerstoff ändert sich zudem auch das Bindungsverhalten von O<sub>2</sub> zum Hämoglobin. Mit abnehmender Temperatur resultiert eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, der pO<sub>2</sub> ist bei gleicher Sauerstoffsättigung unter Hypothermie niedriger als unter Normothermie. Da Blutgase in der klinischen Praxis stets bei 37°C gemessen werden, muss dies bei der Interpretation der Blutgasanalyse hy-

**Tab. 3** Übersicht über den jeweiligen Einstellmodus und die einzustellenden Ventilationsbedingungen für das  $\alpha$ - und pH-stat-Regime. (Mod. nach Singer u. Hellige [4])

Modus	$\alpha$ -stat	pH-stat
Modus der pH-Einstellung in Hypothermie	$\Delta pH:\Delta T = -0,0147/^\circ C$ Scheinbare Alkalose $[H^+]:[OH^-]=\text{Konstant}$	pH=Konstant Relative Acidose $[H^+]=10^{-7,4}\text{mol/l}$
Ventilationsbedingung	$[CO_2]_{\text{Blut}} = \text{Konstant}$ $pCO_2 \downarrow$ Ventilationsminderung (stoffwechselentsprechend)	$[CO_2]_{\text{Blut}} \uparrow$ , $pCO_2 = \text{Konstant}$ Überproportionale Ventilationseinschränkung
Messvorschrift	Messung bei 37°C	Messung bei aktueller Körpertemperatur
Einstellmodus erfüllt	$pH_{(37^\circ C)} = 7,4$	$pH_{(TB)} = 7,4$

**Tab. 4** Klinisches Beispiel für die im Text dargestellten Überlegungen zum  $\alpha$ -stat-Management während systemischer Hypothermie (Cool Gard-System) bei einem Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und malignem Hirndruck

Zeit	$p_{et}CO_2$	Messwerte auf 32°C korrigiert			„Messwerte“ 32°C (Messkammer 37°C)		
		$p_aCO_2$ [mmHg]	pH	BE [mmol/l]	$p_aCO_2$ [mmHg]	pH	BE [mmol/l]
21.00	24	26	7,434	-5,5	34,4	7,353	-5,8
23.00	30	31,6	7,366	-6,4	40,4	7,294	-6,7
00.15	27	30,3	7,386	-5,8	39,9	7,308	-6,1
3.00	30	28,8	7,408	-5,3	37,5	7,331	-5,7
5.00	30	30,6	7,452	-1,7	39,1	7,379	-1,9

*cHb 10,5 g/dl,  $s_aO_2$  98,5%, Hauptstrom-Kapnometer (Dräger, Evita XL) zur Messung des  $p_{et}CO_2$  ( $p_eECO_2$ , [mmHg]), Ventilation gemäß  $\alpha$ -stat-Regime, systemische Kühlung (Fa. ELan, St. Wendel) über zentralen Kühlkatheter (hier V. femoralis), Körperkerntemperatur 32°C, kontinuierliche Temperaturmessung über Blasenkatheeter und kontinuierliches ICP-Monitoring über Parenchymsonde.*

*Messungen sind Doppelbestimmungen (Radiometer ABL 700 Series).*

*Die Tabelle zeigt, dass die mittlere Differenz zwischen  $p_aCO_2$  und  $p_{et}CO_2$  nur +1,3 mmHg beträgt, d. h. der auf die Körpertemperatur korrigierte  $p_aCO_2$  trifft den  $p_{et}CO_2$  sehr gut.*

*Die mittlere Differenz zwischen den BE-Werten bei 32°C und 37°C beträgt nur 0,3 mmol/l, d. h. der BE ist – erwartungsgemäß – unabhängig von der Temperatur.*

*Der bei 32°C unkorrigierte  $pCO_2$  liegt um etwa 10 mmHg unter dem bei 37°C unkorrigierten Wert.*

*Die Beatmung orientierte sich am Kapnometer; die Kontrolle erfolgte über den temperaturkorrigierten  $p_aCO_2$ .*

pothermer Patienten ebenso berücksichtigt werden wie ein unter Hypothermie verminderter Sauerstoffverbrauch [16].

Prinzipiell kommt es, wie im Fall des Kohlenstoffdioxids, in Folge einer Temperaturabsenkung zu einer erhöhten Sauerstofflöslichkeit im Blut, bei gleichbleibender Sauerstoffmenge sinkt der  $pO_2$  im Blut [15]. Allerdings unterscheiden sich beide Gase hinsichtlich der jeweiligen Angebotssituation. Während der Partialdruck des  $CO_2$  im Inspirationsgasgemisch annähernd Null ist, beträgt er im Fall des Sauerstoffs ca. 159 mmHg bei Raumluftatmung (Tab. 1). Bei gleichbleibender Sauerstoffkonzentration im alveolären Kompartiment sowie konstantem atmosphärischen Druck (pB) und respiratorischem Quotienten sowie infolge

der Hypothermie sinkendem  $pO_2$  im Blut muss die Partialdruckdifferenz zwischen Lungen- und Blutkompartiment ( $A_aDO_2$ ) steigen und demzufolge der Sauerstoffgehalt, bei gleichbleibendem inspiratorischen Sauerstoffangebot, im Blut ansteigen. Entsprechend ist der in der Blutgasanalyse bei 37°C gemessene Partialdruck höher, als er es unter normothermen Bedingungen wäre und im Patienten tatsächlich ist. Da für die zelluläre Versorgung jedoch die Partialdruckdifferenz zwischen kapillärem Blut und Mitochondrien die für den Metabolismus entscheidende Größe ist, müsste im Fall hypothermer Patienten allein aus dieser Erwägung heraus der  $pO_2$  ausreichend hoch (im Sinne einer Normoxie) eingestellt werden.

## Säure-Basen-Status

Mit Absinken der Körpertemperatur kommt es zu einer Abnahme der Dissoziation schwacher Basen und Säuren. Wird eine arterielle Blutprobe mit einem pH von 7,40 bei 37°C unter anaeroben Bedingungen gekühlt (der  $CO_2$ -Gehalt bleibt konstant), so sinken proportional  $H^+$ - und  $OH^-$ -Konzentration, der pH-Wert jedoch steigt an (relative Alkalose, der Temperaturkoeffizient beträgt nach Rosenthal 0,0147/°C; [17]).

Daraus ergeben sich für die klinische Praxis prinzipiell zwei Möglichkeiten der pH-Einstellung unter Hypothermie ([4, 15]; Tab. 3):

1. Wird der gesamte  $CO_2$ -Gehalt des Blutes konstant gehalten, d. h., die Ventilation an die temperaturbedingte Stoffwechselreduktion angepasst, so nimmt der tatsächliche, hypotherm gemessene bzw. auf aktuelle Temperaturwerte korrigierte  $pCO_2$  ab und der korrespondierend gemessene pH steigt dementsprechend. Werden beide Werte dagegen auf die Temperatur von 37°C korrigiert (bzw. in der auf 37°C aufgewärmten Blutprobe gemessen), so liegen pH und  $pCO_2$  im physiologischen Normbereich (der  $CO_2$ -Gehalt verändert sich nicht). Bei diesem pH-Einstellungsmuster bleibt der  $H^+/OH^-$ -Quotient unabhängig von der Temperatur konstant und damit der Ionisationsgrad wichtiger Enzyme erhalten. Da hierfür vorrangig die Imidazolringe der Histidinreste verantwortlich sind und deren Ionisationsgrad allgemein durch den Quotienten  $\alpha$  ausgedrückt wird, wird dieser auch von poikilothermen Tieren verwendete Einstellungsmodus als  $\alpha$ -stat bezeichnet.

2. Als Alternative kommt die Aufrechterhaltung des „normalen“ pH-Werts von 7,40 in Betracht, d. h., der pH-Wert bleibt temperaturunabhängig stets bei 7,40 (gemessen bei der jeweils aktuellen Temperatur des Patienten). Gesteuert wird ein derartiges Säure-Basen-Regime durch eine über die Stoffwechselreduktion hinausgehende Einschränkung der alveolären Ventilation, der  $CO_2$ -Gehalt des Blutes steigt, der  $pCO_2$  (bei der jeweils aktuellen hypothermen Temperatur gemessen bzw. temperaturkorrigiert) bleibt ebenso wie der pH-Wert im Normbereich. Eine Messung

F. Bach · F. Mertzluft

### Therapeutische Hypothermie und Säure-Basen-Management

#### Zusammenfassung

Die moderate Hypothermie hat in der letzten Dekade als Therapieoption bei akut neurologischen Krankheitsbildern eine Renaissance erfahren. Bei eindeutigen Therapieerfolgen ist es allerdings ein personal- und kostenintensives Therapieverfahren, das für eine erfolgreiche Anwendung umfangreiche physiologische Kenntnisse und klinische Erfahrung verlangt. Gerade das Erkennen und Beherrschen von Nebeneffekten, die mit fallender Temperatur und steigender Kühldauer zunehmen, entscheiden oftmals über den endgültigen Therapieerfolg.

Eine weitere Besonderheit liegt in der Adaptierung von Homöostaseparametern an eine grundlegend pathophysiologische Temperaturkonstellation. Dies gilt insbesondere für die Steuerung des Säure-Basen-Haushalts. Grundsätzlich kommen dabei zwei Therapieregime zur Anwendung, die sich dahin-

gehend unterscheiden, dass unter Hypothermie in einem Fall der pH (pH-stat) oder aber der  $H^+/OH^-$ -Quotient ( $\alpha$ -stat) konstant bleibt. Beim Fehlen vergleichender klinischer prospektiver Daten hinsichtlich eines neurologischen Gesamtergebnisses erscheint es unter evidenzbasierten Kriterien schwierig, die beiden Regime einer klinischen Wertung zu unterziehen. Allerdings sprechen sowohl experimentelle Daten als auch pathophysiologische Überlegungen für ein entsprechend differenziertes Vorgehen beim Einsatz der therapeutischen Hypothermie. Eine endgültige Bewertung kann allerdings erst beim Vorliegen prospektiver klinischer Studien vorgenommen werden.

#### Schlüsselwörter

Säure-Basen-Haushalt · Homöostase · pH-stat ·  $\alpha$ -stat

### Therapeutic hypothermia and acid-base management

#### Abstract

Moderate hypothermia is being increasingly advocated for acute neurological clinical situations. In case of proved clinical success, however, it is relatively time consuming and requires personal and structural resources. In addition, profound knowledge and a sound understanding of the physiology of hypothermia are necessary prerequisites. In particular, the variety of untoward effects, which increase with decreasing temperature, underline the need for specific diagnostic and therapeutic skills. A further challenge is associated with the adaptation of the parameters of homeostasis to a basically altered temperature. Among these, management of acid-base balance is a managerial cornerstone. In principle, two different regimens may be used, i.e. the pH-stat and the  $\alpha$ -stat regimens. Applying pH-stat during hypothermia means

keeping the pH constant, whereas the  $H^+/OH^-$  quotient is held constant when relying on the  $\alpha$ -stat regime. Because of the lack of prospective clinical data any comparative evaluation of the two alternatives actually remains a matter of speculation. However, experimental data as well as physiological considerations may support an illness-oriented differentiated approach (e.g. increased cerebral pressure vs. cardiac arrest vs. stroke). Prospective studies are required to allow an evidence-based and substantiated clinical decision regarding the management of  $pCO_2$  and pH during therapeutic hypothermia.

#### Keywords

Acid-base management · Homeostasis · pH-stat ·  $\alpha$ -stat

bei 37°C hätte dann einen im Vergleich zum Normwert erhöhten  $pCO_2$ - und erniedrigten pH-Wert zur Folge. Ein solches Säure-Basen-Regime, die typische Strategie hibernierender Spezies, wird wegen der Konstanz des pH-Werts unter Hypothermie als *pH-stat* bezeichnet.

In eigenen klinischen Untersuchungen, die derzeit zur Anwendung der therapeutischen Hypothermie bei SHT-Patienten in Zusammenarbeit mit dem Jubilar durchgeführt werden, zeigte sich beispielsweise die in **Tab. 4** dargestellte Wertekonstellation beim  $\alpha$ -stat-Regime.

Die Bedeutung beider Regime könnte theoretisch wie nachfolgend diskutiert werden. Die zerebrale Durchblutung wird physiologischerweise u. a. durch den  $pCO_2$ -Wert des Blutes dahingehend beeinflusst, dass eine hyperkapnieinduzierte zerebrale Gefäßdilatation die Hirndurchblutung steigert, während diese bei Hypokapnie durch eine entsprechende Vasokonstriktion gesenkt wird [18]. Klinische Daten sprechen dafür, dass eine Hyperventilation bei Patienten mit akut neurologischen Krankheitsbildern, insbesondere bei Patienten mit SHT, das neurologische Langzeitergebnis erheblich verschlechtern könnte [19, 20, 21]. Dies trifft umgekehrt auch für die Hypoventilation insbesondere bei SHT-Patienten in der Initialphase (Hirndrucksteigerung) zu.

Anhand der Daten aus Tierversuchen kann davon ausgegangen werden, dass die Regulationsbeziehung aus  $pCO_2$  und zerebraler Durchblutung zumindest im Bereich moderater Hypothermie erhalten bleibt [22, 23]. Unter tierexperimentellen hypothermen Bedingungen (Hirnfazierung im Rattenversuch bzw. kardiopulmonaler Bypass im Schweineversuch) bewirkte ein „normaler“  $pCO_2$ -Wert im pH-stat-Regime eine im Vergleich zum  $\alpha$ -stat-Regime verbesserte globale und regionale zerebrale Perfusion [22] bzw. eine verbesserte Mikrozirkulation und Gewebeatmung [23]. Neben dem Effekt des  $pCO_2$  auf die Vasoregulation könnte eine höhere  $CO_2$ -Konzentration über eine verstärkte Bindung an Hämoglobin zu einer verstärkten  $O_2$ -Abgabe vom Hämoglobin führen und so die hypothermiebedingte Linksverschiebung der  $O_2$ -Bindungskurve zumindest teilweise kompensieren.

Aus tierexperimentellen Daten und pathophysiologischen Erwägungen könnte bei Hypothermie das pH-stat-Regime im Vergleich zum  $\alpha$ -stat-Regime bei regionaler und globaler Ischämie Vorteile hinsichtlich Perfusion, Gewebeoxygenierung und Größe des Infarktareals bieten. Aufgrund anderer pathophysiologischer Verhältnisse und Therapieziele lassen sich diese Überlegungen jedoch nicht ohne Weiteres auf die insgesamt komplexeren Verhältnisse bei Patienten mit SHT übertragen. Ziel der therapeutischen Hypothermie in diesem Patientenkollektiv ist in der Mehrzahl der Fälle das Senken eines erhöhten intrazerebralen Drucks („intracranial pressure“, ICP). Aus pathophysiologischen Überlegungen erscheint es hier daher vorteilhafter, über einen erniedrigten  $p\text{CO}_2$ -Wert ( $\alpha$ -stat-Regime) eine vergleichsweise erniedrigte Hirnperfusion mit erniedrigtem Hirndruck zu induzieren. Eine mögliche zerebrale Beeinträchtigung infolge der induzierten Hypoperfusion könnte mutmaßlich durch eine simultane hypothermieinduzierte zerebrale Stoffwechselreduktion verhindert werden, unter der Annahme einer Konstanz des Verhältnisses aus  $\text{O}_2$ -Angebot und  $\text{O}_2$ -Verbrauch. Diese Betrachtungen werden durch experimentelle Befunde dahingehend unterstützt, dass es unter den Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses mit Anwendung des  $\alpha$ -stat-Regimes zu einer zerebralen Luxusperfusion kommt, d. h., die Reduktion des zerebralen Metabolismus war relativ größer als die Reduktion des zerebralen Sauerstoffangebots [24, 25].

Aufgrund experimenteller Befunde und pathophysiologischer Überlegungen erscheint für die verschiedenen Krankheitsbilder ein differenziertes pH-Regime unter Hypothermie nahe liegend. Während bei globaler und regionaler Ischämie eine zerebrale Perfusionsverbesserung vorteilhaft sein könnte, wäre es bei gekühlten Patienten mit SHT nahe liegend, den ICP über eine Reduktion der zerebralen Perfusion bei gleichzeitiger Reduktion des zerebralen Metabolismus zu senken. Ob das im Fall des SHT-Patienten betreffend gewählte Regime im zeitlichen Verlauf dann möglicherweise zugunsten einer Steigerung der Perfusion und damit im Sinne eines pH-stat-Regimes zu verändern wäre, bleibt derzeit spekulativ.

## Fazit für die Praxis

**Beim Fehlen prospektiver klinischer Daten, die hinsichtlich des Langzeitergebnisses eindeutige Vorteile für eines der beiden Verfahren bei den verschiedenen Krankheitsbildern belegen, dürfte es aufgrund experimenteller Daten und vorliegend dargestellter Überlegungen derzeit sinnvoll sein, hinsichtlich des pH-Regimes bei therapeutischer Hypothermie differenziert vorzugehen. Es bleibt zu hoffen, dass klinische Studien künftig weitere Einsicht in dieses komplexe Thema gewähren und vielleicht sogar eine endgültige Bewertung möglich werden lassen.**

## Korrespondierender Autor

### Dr. F. Bach

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie (Campus Bethel), Evangelisches Krankenhaus Bielefeld gGmbH (EvKB), Burgsteig 13, 33617 Bielefeld  
Friedhelm.Bach@evkb.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

- Mackowiak PA, Wassermann SS, Levine MM (1992) A critical appraisal of 98,6°F; the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 268: 1578–1580
- Brüx A, Girbes ARJ, Polderman KH (2005) Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. *Anaesthesist* 54: 225–244
- Møllergaard P, Nordström CH (1991) Intracerebral temperature in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 28: 709–713
- Singer D, Hellige G (1991) Vorbereitung und Steuerung der extrakorporalen Zirkulation aus physiologischer Sicht. In: Preuß CJ, Schulte HD (Hrsg) Extrakorporale Zirkulation – Heute. Steinkopff, Darmstadt, S 1–29
- Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the ICU. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 30: 556–575
- The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549–556
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557–563

- European Resuscitation Council (2005) Guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 67: 1–189
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA et al. (2005) Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353: 1574–1584
- Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. (2001) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344: 556–563
- Polderman KH, Joe RTT, Peerdeman SM et al. (2002) Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 28: 1563–1573
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC et al. (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 289: 2992–2999
- Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC (2005) Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 352: 135–145
- Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 30: 757–769
- Bacher A (2005) Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 31: 24–27
- Mitchenfelder JD, Theye RA (1968) Hypothermia: effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* 29: 1107–1112
- Rosenthal TB (1948) The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J Biol Chem* 173: 25–30
- Jabbour PM, Issam AA, Huddle D (2004) Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Layon AJ, Gabrielli A, Friedmann WA (eds) Textbook of neurointensive care. Saunders, Philadelphia, pp 155–160
- Coles JP, Fryer TD, Coleman MR et al. (2007) Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 35: 568–578
- Coles JP, Minhas PS, Fryer TD et al. (2002) Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 30: 1950–1959
- Roberts I, Schierhout G (2003) Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury (Cochrane review). The Cochrane Library 2003, Update software, Oxford
- Kollmar R, Frietsch T, Georgiadis D et al. (2002) Early effects of acid-base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 97: 868–874
- Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T et al. (2002) Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: Alpha-stat versus pH-stat. *Circulation* 106: 103–108
- Murkin JM, Farrar JK, Tweed W et al. (1987) Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during hypothermic cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* 66: 825–832
- Murkin JM (1988) Cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>, brain injury and protection during heart surgery. In: Hilberman M (ed) Nijhoff, Boston, pp 47–66
- Nunn JF (1966) Oxygen tension temperature factor. *Anesthesiology* 27: 204
- Kelman GR, Nunn JF (1966) Nomograms for correction of blood PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH, and base excess for time and temperature. *J Appl Physiol* 21: 1484–1490
- Andrantsch RF, Muravchick S, Gold MI (1981) Temperature correction of arterial blood gas parameters: a comparative review of methodology. *Anesthesiology* 55: 311–316