Hyperthermie, Agitation und Multiorgandysfunktion

Die Leiden der Langstreckenläufer

Beat Sonderegger, Kerstin Günther
Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern

Anamnese

Ein 43-jähriger Mann wurde wegen einer Synkope vor Erreichen des Ziels eines lokalen 12-Kilometerlaufs zugewiesen. Es war ein leicht bewölkter Herbsttag mit Aussentemperaturen um 18 °C. Die Ehefrau berichtete, dass sich ihr Mann am Morgen nicht ganz wohl gefühlt und nur sehr wenig getrunken habe; sein körperlicher Trainingszustand sei gut gewesen.
Die Rettungssanitäter fanden den bisher gesunden Mann in agitiertem Zustand und inadäquat reagierend, Glasgow Coma Scale (GCS) fluktuierend 10–13 Punkte. Die tympanal gemessene Körpertemperatur betrug 40,3 °C.

Eintrittsbefunde

Bei Eintritt sahen wir den sehr agitierten Mann normoton und knapp tachykard mit hyperkinetisch-dystonem Bewegungsmuster der Extremitäten und intermittierender Überstreckung des Körperstammes. Die Pupillen waren isokor und mittelweit, es bestand kein Meningismus. Die Haut war warm bei leichter Diaphorese. Die rektale Temperatur betrug 38,3 °C, der GCS mittlerweile 13 Punkte.
Im Eintrittslabor fielen eine Thrombozytopenie (74 G/l) sowie eine erhöhte Aktivität der Kreatinkinase (CK) (499 U/l; Norm 38–174 U/l) auf. Es zeigten sich pathologische Gerinnungsparameter mit einer Spontan-INR von 1,2, D-Dimeren von 1370 ng/ml (Norm <500 ng/ml) und vermindertem Fibrinogen (1,7 g/l; Norm 2–4 g/l). Daneben waren Kreatinin (138 umol/l, Norm 59–104 umol/l) und ASAT (52 U/l, Norm 10–50 U/l) erhöht. Die Entzündungsparameter und Elektrolyte waren unauffällig.

Verlauf

Aufgrund der neurologischen Symptomatik wurden mittels Computertomographie unter medikamentöser Sedation eine Sinusvenenthrombose und eine intrazerebrale Blutung ausgeschlossen.
Nach physikalischer Kühlung und intravenöser Rehydratation war der Patient knapp drei Stunden nach Eintritt wieder vollständig adäquat und in gutem klinischem Zustand.
Engmaschige Laborkontrollen während der folgenden Stunden und Tage liessen auf eine Beteiligung mehrerer Organsysteme schliessen:
Es zeigte sich ein Anstieg der INR (1,5), der D-Dimere (1700 ng/ml) sowie der aPTT (78 Sekunden; Norm <45 Sekunden). Die Thrombozyten sanken auf minimal 45 G/l, im Differentialblutbild waren keine Fragmentozyten sichtbar. Die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X waren vermindert, einzig Faktor VIII war erhöht (198%, Norm 6–184%). Die ASAT war bei normaler ALAT auf 104 U/l angestiegen und erreichte mit 2700 U/l nach sechs Tagen ihr Maximum. Der höchste Wert der CK lag bei 3770 U/l. Das erhöhte Kreatinin hatte sich bereits am Folgetag normalisiert. Die übrigen hämatologischen sowie Leber- und Skelettmuskelparameter befanden sich nach 14 Tagen wieder im Normbereich.

Definition und Beschrieb

Der Hitzschlag wird in der angelsächsischen Literatur in zwei Formen unterteilt. Beim klassischen Hitzschlag (classic heatstroke) sind bei stark erhöhten Aussentemperaturen vor allem ältere Menschen betroffen. Davon ist der belastungsbedingte Hitzschlag (exertional heatstroke) abzugrenzen, welcher junge, meist gesunde Menschen betrifft.
Die Definition eines Hitzschlages fordert eine Körperkerntemperatur von >40 °C und Abnormalitäten des zentralen Nervensystems wie Delirium, Krampfanfälle oder Koma. Angesichts der unten erwähnten Pathophysiologie schlagen gewisse Autoren eine alternative Definition vor, wie z.B. Hyperthermie mit systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) und konsekutiver Multiorgandysfunktion, bei welcher die Enzephalopathie dominiert [1].
Laborchemisch sind innerhalb von 12 bis 24 Stunden oft die Zeichen eines Leberschadens prominent, zusätzlich finden sich Hinweise auf eine Rhabdomyolyse und Nierenschädigung. Gefährliche hämatologische Auswirkungen zeigen sich als Thrombozytopenie und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC). In schweren Fällen kann ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) auftreten.
Generell führt die Hyperthermie in allen Geweben zu Schwellung und Degeneration der Zellstrukturen sowie multiplen kleinen oder grösseren Hämorrhagien. Autoptisch kommen als Ausdruck des Multiorganversagens ein Ödem der Meningen und des Hirns mit einzelnen kleinen Hämorrhagien als auch Blutungen in Skelettmuskel und Niere zur Darstellung. Die Leber ist zentrilobulär fettig verändert, gestaut und zeigt degenerierte Hepatozyten (ähnlich *Councilman bodies*). Daneben sind typischerweise subendokardiale und gelegentlich gastrointestinale Blutungen beschrieben [3].

Pathophysiologie

Die Pathogenese des belastungsinduzierten Hitzschlags ist ein ausgesprochen kompliziertes Zusammenspiel von

systemischer Entzündungsreaktion, deren Modulation durch die eigene Immunabwehr und direkten thermischen Schäden auf zellulärer Ebene.
Gesichert scheint die Tatsache, dass die Hyperthermie als primärer Trigger den Blutfluss im Splanchnikusgebiet zugunsten der Hautdurchblutung um bis zu 80% reduziert [4]. Gemeinsam mit dem thermischen Schaden der Darmwand resultiert eine Barrierestörung im Bereich der paraepithelialen *tight junctions* des Darms mit Übertritt von Lipopolysacchariden (LPS, Endotoxinen) der gramnegativen Bakterien in die Portalvene und anschliessend gegebenenfalls in den gesamten Blutstrom [5–8]. Die folgende Endotoxämie und die konsekutiv freigesetzten Zytokine (v.a. Interleukin 1-Beta, Tumor-Nekrose-Faktor alpha) halten den systemischen Entzündungsprozess mit Multiorganversagen, Organnekrosen und DIC in Gang. Aufgrund der Ähnlichkeit der klinischen Merkmale wird das Krankheitsbild von gewissen Autoren auch als «Heat Sepsis» bezeichnet [2].
Neuere Arbeiten gehen davon aus, dass das Immunsystem, insbesondere die Menge an gebildeten Anti-LPS-Antikörpern, möglicherweise sogar unabhängig von der initialen Körpertemperatur für das Auftreten eines Hitzschlags entscheidend ist. Da nach intensiver körperlicher Anstrengung sowie während sogar nur subklinischen Infektionen erniedrigte Serumkonzentration von Anti-LPS-Antikörpern bestehen und gleichzeitig die Funktion der Lymphozyten (natural killer cells und T-Helfer-Zellen) eingeschränkt ist, scheint die Gefahr der unkontrollierten Endotoxämie in diesen Fällen erhöht [2].
Nicht zuletzt konnte bei Tierversuchen nachgewiesen werden, dass auch bei einer medikamentösen Behandlung der Endotoxämie ab einer Grenzkörpertemperatur von 44 °C eine direkte, rein thermische Schädigung der Organzellen mit dem klinischen Bild des Hitzschlags eintritt.
Ob die Endotoxämie zu einer Veränderung der normalen Thermoregulation (paradoxerweise verminderte Hautdurchblutung, verminderte Schweissproduktion) und einer Reduktion des Gefässtonus mit konsekutivem Übergang in den Hitzschlag führt, wird kontrovers diskutiert [1, 2].

Kommentar

Unser Fallbeispiel führt das breitgefächerte klinische Bild eines belastungsbedingten Hitzschlags vor Augen. Obwohl bei Eintritt auf unserer Notfallstation nur noch eine Körpertemperatur von 38,3 °C gemessen werden konnte, erlaubt die Klinik mit den beschriebenen Organbeteiligungen und dem Verlauf die Diagnose.
Die ischämisch sowie durch die Endotoxinämie bedingte Leberinsuffizienz konnte durch die Konstellation der Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII wird im Endothel gebildet) von einer disseminierten intravasalen Gerinnung abgegrenzt werden. Teilweise behandelbare Ursachen einer akuten Leberinsuffizienz (virale oder Autoimmunhepatitis, Paracetamol-Intoxikation) konnten serologisch respektive laborchemisch ausgeschlossen werden.
Die leichtgradige Rhabdomyolyse ist bei Hyperthermie ebenfalls gut beschrieben und schwerlich allein durch übermässige körperliche Anstrengung zu erklären. Dies insbesondere, da ein zweiter, im gleichen Lauf etwas später synkopierter Läufer lediglich eine CK-Erhöhung von 200 U/l aufwies.
Da sich unser Langstreckenläufer am Morgen des Lauftags nicht wohl gefühlt hatte, kann darüber spekuliert werden, ob eine leichte Infektion zur Endotoxämie prädisponierte. Ferner würde auch das mehrtägige, dem Lauf vorangehende intensive Training mit konsekutiver transienter Immunsuppression eine Hitzeintoleranz erklären. Die fehlende Flüssigkeitseinnahme während des Laufs mit folgender Dehydratation wird als Risikofaktor für einen Hitzschlag kontrovers diskutiert.
Zusammenfassend sollte bei entsprechender Anamnese oder Klinik ein belastungsbedingter Hitzschlag differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, auch wenn die gemessene Körpertemperatur bei Eintritt nicht mehr den Definitionskriterien entspricht.

Danksagung

Wir danken Herrn PD Dr. Christoph Henzen für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:
Dr. med. Beat Sonderegger
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-6000 Luzern
beat.sonderegger@ksl.ch

Literatur

1 Bouchama A, Knochel J. P. Heat stroke. N Engl J Med. 1978–1988, 2002;346.
2 Lim CL, Mackinnon LT. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: the dual pathway model of heat stroke. Sports Med. 2006;36:39–64.
3 K.J. Collins in: Cook G, Zumla A, Mansons Tropical Diseases, 21st Edition, 549–53.
4 Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, et. Al. Intestinal blood floow. Gastroenterology. 1980;78:837–63.
5 Hall DM, Baumgardner KR, Oberley TD, Gisolfi CV. Splanchnic tissues undergo hypoxic stress during whole body hyperthermia. Am J Physiol. 1999;276:G1195–G1203.
6 Shapiro Y, Alkan M, Epstein Y, Newman F, Magazanik A. Increase in rat intestinal permeability to Endotoxin during hyperthermia. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1986;55:410–2.
7 Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. J Appl Physiol. 1997;82:571–6.
8 Bosenberg AT, Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, Blake GT. Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. J Appl Physiol. 1988;65: 106–8.