

Fieber beim kritisch Kranken: Ignorieren oder therapieren?*

Fever in the critically ill: Ignore it or treat it?

H.J. Theilen und M. Ragaller

Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)



Die Zertifizierung der Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen. Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

► **Zusammenfassung:** Ausgelöst durch Verstellung des Temperatursollwertes im Hypothalamus kommt es beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation mit einer Inzidenz von bis zu 70% zu einer Temperaturerhöhung auf Werte $> 38,3^{\circ}\text{C}$. Als Auslöser wurden zuerst Cytokine identifiziert, die als Reaktion auf einen inflammatorischen Reiz durch verschiedene Zellen des Immunsystems im Organismus freigesetzt werden. Es hat sich zusätzlich herausgestellt, dass Proteine bakterieller oder viraler Herkunft unmittelbar in der Lage sind, über Toll-like-Rezeptoren auf das Temperaturregulationszentrum zu wirken. Neuere Untersuchungen machen zunehmend deutlich, dass diese Rezeptoren eine zentrale Rolle in der Initialisierung der Abwehrreaktion des Organismus auf die Invasion durch ein exogenes Pyrogen spielen. Die Diagnose des Symptoms Fieber beim kritisch kranken Patienten ist schwierig, da sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Ursachen eine Rolle spielen können. Obwohl Fieber durch die Erhöhung des Energiestoffwechsels eine erhöhte Belastung des kardiopulmonalen Systems zur Folge hat, gibt es Hinweise darauf, dass antipyretische Therapiemaßnahmen, ob physikalischer oder medikamentöser Art, Mortalität oder Morbidität der behandelten Patienten ungünstig beeinflussen. Fieber sollte daher nicht unreflektiert einer allgemeinen symptomatischen Therapie unterworfen werden, sondern nur im begründeten Einzelfall durch entsprechende Maßnahmen gesenkt werden. Unbestritten bleiben jedoch die rasche und aggressive Ursachen-suche und die sich daran anschließende kausale Therapie der Grunderkrankung.

► **Schlüsselwörter:** Fieber – Temperaturregulation – Intensivtherapie – Antipyrese – Sepsis.

► **Summary:** Triggered by a change in the thermostat (thermoregulatory centre) in the hypothalamus, an increased body-core temperature of $> 38,3^{\circ}\text{C}$ occurs in up to 70% of critically ill patients on the intensive care unit. Initially, different cytokines released by various cells of the immune system as a

reaction to an inflammatory process were identified as being responsible for this phenomenon. It has recently been shown that microbial proteins can directly affect the thermoregulatory response via toll-like-receptors (TLR). The results of current investigations strongly suggest that the TLR play a key role in initiating the immune response to infection. The interpretation of the symptom fever in the critically ill is difficult, since the underlying disease may be infectious or non-infectious. Although fever stimulates the energy metabolism and puts an additional burden on the cardiopulmonary system, current data suggest that antipyretic measures, whether physical or pharmaceutical, are potentially harmful to the patient in terms of morbidity and mortality. Fever should therefore not elicit an automatic therapeutic response, but requires appropriate measures on an individual basis. There is no question, however, that the underlying cause must be sought aggressively and without delay, and then promptly treated.

► **Keywords:** Fever – Temperature Regulation – Intensive Care – Antifebrile Measures – Sepsis.

Einleitung

Karen Plaisance hat in einer vor kurzem publizierten Übersichtsarbeit Fieber als „...eine komplexe physiologische Reaktion auf eine Erkrankung, die einen Cytokin-medierten Anstieg der Kerntemperatur, eine Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen und die Aktivierung verschiedenster physiologisch-endokrinologischer und immunologischer Systeme nach sich zieht...“ beschrieben [1]. Diese Definition beinhaltet den Begriff der Komplexität der Reaktion des Organismus bei der Entstehung von Fieber. Vor allen Dingen aber weist diese differenzierte Reaktionsweise des Körpers mit Erzeugung einer Hyperthermie als Antwort auf einen inflammatorischen oder infektiösen Reiz darauf hin, dass es sich phylogenetisch um eine von der Natur „wohlüberlegte“ und damit

* Rechte vorbehalten

► positiv selektionierte Antwort zu handeln scheint. Es stellt sich deshalb zwangsläufig die Frage, ob Fieber einen schädigenden oder eher einen protektiven Effekt auf den betroffenen Organismus ausübt. Des Weiteren ist zu klären, ob die Behandlung des Fiebers unter dieser Prämisse überhaupt einen günstigen Einfluss auf die Fieber auslösende Erkrankung haben kann. Dies gilt insbesondere bei kritisch kranken Patienten während der notwendigen Behandlung auf der Intensivstation, da viele intensivmedizinisch behandlungspflichtige Krankheitszustände auch ohne bestehendes Fieber schon eine erhebliche Belastung des Patienten darstellen.

Physiologie der Thermoregulation

Der Regelkreis der Thermoregulation soll hier nur kurz beschrieben werden. Er beginnt mit den Temperaturmessfühlern, die sowohl im Bereich des Zentralnervensystems als auch außerhalb des ZNS nachgewiesen wurden. Im ZNS finden sich die Thermosensoren vor allem in der Regio praeoptica im vorderen Hypothalamus, aber auch mesencephal, sowie in der Medulla oblongata und im Rückenmarksbereich. Außerhalb des ZNS wurden Hinweise auf Thermosensoren in der dorsalen Bauchwand sowie in unterschiedlichen Muskelarealen und in der Haut gefunden. Dabei scheinen die im ZNS liegenden Thermosensoren eher für die Wärme-, die peripher liegenden primär für die Kälterezeption zuständig zu sein [2]. Hypothalamisch setzt sich das Konzept des Gleichgewichts zwischen Kälte- und Wärmeregulation fort. Hier können in vorderen Bereichen Neuronen mit zunehmender Aktivität auf eine steigende Körpertemperatur gefunden werden, zugleich gibt es – wenn auch in geringerer Zahl – Neuronen, die bei sinkender Körpertemperatur eine erhöhte Entladungsrate aufweisen. Aktuell gilt das Konzept als wahrscheinlich, dass, bedingt durch dieses Gleichgewichtssystem, eher ein Temperaturbereich denn eine bestimmte Temperatur als Normbereich anzusehen ist [2]. Dieser Bereich unterliegt zudem tageszeitlichen, aktivitätsbedingten, hormonellen und auch klimatischen Schwankungen. Oberhalb dieses Bereiches induziert die neuronale Aktivität eine vermehrte Wärmeabgabe, was über eine Zunahme der Hautdurchblutung, eine verstärkte Schweißproduktion sowie eine reduzierte Wärmeproduktion durch Modulation des Sympathotonus zentral reguliert wird. Im Gegensatz dazu führt ein vermehrter Wärmeverlust zur Vasokonstriktion und einer erhöhten Wärmeproduktion, die sich wegen der dazu gesteigerten Muskelaktivität auch als Kältezittern bemerkbar macht. Dabei scheint es eine reziproke Verschaltung dieser beiden Regelsysteme zu geben, so dass die Aktivierung des einen Systems durch Kälte- bzw. Wärmerezeptoren eine Reduktion

der neuronalen Aktivität des Gegensystems bedeutet.

(Patho-)Physiologie der Fieberreaktion

Die Körperkerntemperatur, ab der von Fieber gesprochen wird, ist nach wie vor schwer festzulegen. Petersdorf et al. sprachen bei „Fieber unklarer Genese“ 1961 von einem Bereich oberhalb von 38,0°C [3]. In einer 2003 publizierten Zusammenfassung der SCCM/ESICM-Konsensuskonferenz zur Festlegung von Sepsiskriterien muss eine Körperkerntemperatur > 38,3°C gemessen werden, um das Kriterium Fieber zu erfüllen [4]. Dieser Wert hat sich inzwischen als akzeptierter Standard bewährt. Die Messung der Körperkerntemperatur sollte zumindest rektal, im intensivmedizinischen Bereich besser noch mittels invasiver Verfahren (meist Blasenkatheter oder intravasaler Katheter mit integriertem Thermistor) erfolgen. Dabei sollte beachtet werden, dass die rektal gemessene Temperatur wenige Zehntel Grad oberhalb der Körperkerntemperatur liegt [5]. Axilläre Messungen sind für intensivmedizinische Ansprüche bei sich rasch ändernder Hautdurchblutung zu ungenau.

Lange Zeit galt das alleinige Konzept, dass eine Erhöhung der Körpertemperatur durch eine Beeinflussung des Temperatursollwertes im Hypothalamus infolge des Kontaktes mit Cytokinen bewirkt wird. Als auslösende Cytokine, die aus verschiedenen, an der Immunreaktion beteiligten Zellen freigesetzt werden, konnten insbesondere die Interleukine IL-1, IL-6, IL-12 und IL-18 sowie der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) als sogenannte endogene Pyrogene identifiziert werden. Diese Cytokine entfalten ihre Wirkung an speziellen Rezeptoren im organum vasculosum laminae terminalis (OVLT), die dann via Cyclooxygenase-II-Aktivierung und Prostaglandin-E2 auf das Temperaturregulationszentrum Einfluss nehmen.

Die Freisetzung dieser endogenen Pyrogene wird unter anderem auch durch exogene Pyrogene, d.h. durch bakterielle oder virale Bestandteile, induziert. Hier sind vor allem die aus den Bakterienmembranen nachgewiesenen Lipopolysaccharide (LPS) zu nennen. Aufgrund der Tatsache, dass exogene Pyrogene erhebliche Unterschiede in ihrer chemischen/biologischen Struktur aufweisen, galt es als sehr unwahrscheinlich, einen unmittelbaren Einfluss dieser molekularen Strukturen auf das Thermoregulationszentrum anzunehmen. Erstaunlich war jedoch die Tatsache, dass experimentell eine Blockade der Cytokinwirkung die febrile Wirkung exogener Pyrogene kaum beeinflusste. Eine rege Diskussion um die Existenz von unmittelbaren LPS-Rezeptoren begann ab 1973 [6,7], obwohl deren Existenz als Bestandteil des angeborenen Immunsystems schon länger ►

▶ vermutet wurde. Benannt nach dem 1985 für die dorsoventrale Polarisation der Ontogenese entscheidenden und in *Drosophila melanogaster* erstmals identifizierten Toll-Protein wurden 12 Jahre später von Toll-Homologen, sogenannten Toll-like-Rezeptoren, berichtet. Diese bestehen aus einer Gruppe von phylogenetisch sehr alten Transmembranproteinen, die als Bestandteil des angeborenen Immunsystems in der Lage sind, unterschiedliche mikrobielle Bestandteile bakterieller oder viraler Herkunft zu erkennen und nach Aktivierung eine sofortige Immunantwort auf eine Infektion zu initiieren. Es darf sogar inzwischen angenommen werden, dass diese Rezeptoren die gesamte Immunantwort u.a. mit der Aktivierung dendritischer Zellen auf einen infektiösen Reiz und damit auch die phagozytotische Kaskade der Immunantwort auslösen [8]. Diese TLR finden sich auch in Endothelzellen des OVLT, die wiederum wie die dort ebenso auftretenden Cytokinrezeptoren über die Bildung von Cyclooxygenase-2 und nachfolgend von Prostaglandin-E2 eine Fieberreaktion bewirken [9]. Als Auslöser für die TLR-Aktivierung gilt der unmittelbare Kontakt mit Lipopolysacchariden, aber auch viralen Bestandteilen. Dieser Signaltransduktionsweg erklärte die auch nach Blockung der Cytokinkaskade noch auslösbare Fieberreaktion. Letztlich sind also zwei Pfade nachgewiesen worden, die Fieber bei Vorliegen einer Infektion induzieren. Fieber hingegen, das als Folge einer nicht-infektiösen Ursache, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen auftritt, wird in der Regel durch Cytokineinfluss verursacht.

Ursachen des Fiebers

Die Inzidenz des Symptoms Fieber bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation unterliegt in verschiedenen Untersuchungen erheblichen Schwankungen und wird zwischen 28 - 70% angegeben [10,11,12,13]. Dabei gilt, dass das Auftreten des Symptoms „Fieber“ mit einer erheblichen Steigerung von Mortalität, Morbidität und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation einhergeht [11]. Es ist essentiell zu unterscheiden, ob das Symptom Fieber infektiöser oder nicht-infektiöser Genese ist. Dies ist insbesondere bei kritisch kranken Patienten in intensivtherapeutischer Behandlung, bei denen häufig ein inflammatorischer Prozess unterschiedlichster Genese vorliegt, ein mitunter nur schwer zu lösendes diagnostisches Problem. Wie den Überlegungen zur Physiologie der Fieberreaktion zu entnehmen, ist prinzipiell jeder Prozess, der eine inflammatorische Reaktion auslöst, in der Lage, über die Cytokinvermittlung eine Erhöhung der Körpertemperatur auszulösen. Dementsprechend vielfältig sind die möglichen Ursachen nicht-infektiösen Fiebers (Tab. 1). Der klinische Verlauf dieser Patienten verglichen mit

Tab. 1: Ursachen von Fieber nicht-infektiöser Genese

ZNS

- Zerebraler Infarkt
- Intrazerebrale Blutung
- Subarachnoidalblutung
- Schädel-Hirn-Trauma
- Alkohol-/Medikamentenentzugssyndrom

Thorax

- ARDS
- Pneumonitis (post aspirationem)
- Lungenembolie
- Myokardinfarkt

Abdomen

- Darmischämie
- Gastrointestinale Blutung
- Akalkulöse Cholezystitis
- Pankreatitis
- Leberzirrhose
- Peritonealkarzinose

Endokrin

- Nebenniereninsuffizienz
- Hyperurikämie
- Hyperthyreose

Vaskulär

- Phlebitis/Thrombophlebitis
- Vaskulitiden
- Tiefe Venenthrombose

Unspezifisch

- Posttransfusionsfieber
- Postoperatives Fieber (48 Std. postoperativ)
- Medikamentenfieber
- Hämatom
- Neoplastisches Fieber
- Transplantatabstoßung
- Kontrastmittelreaktion

Patienten, die Fieber auf dem Boden einer Infektion entwickeln, ist in Bezug auf Mortalität und Morbidität deutlich günstiger [11].

Wenige klinische Kriterien mögen hilfreich, wenn auch nicht beweisend sein, diese beiden Formen bei kritisch kranken Patienten zu unterscheiden:

1. Eine Temperaturerhöhung bis 3 Tage nach Aufnahme auf der Intensivstation ohne bereits bestehenden Infekt liegt eher an einer nicht-infektiösen Ursache. Dies gilt insbesondere nach operativen Eingriffen [11,12].
2. Bei einer Körperkerntemperatur > 38,9°C ist die Wahrscheinlichkeit eines infektiösen Geschehens deutlich höher [12,14].
3. Fieber > 40°C wiederum ist eher nicht-infektiösen Ursachen zuzurechnen (z.B. Medikamentenfieber, hypothalamische Temperaturregulationsstörung) [15].
4. Eine einzelne Fieberspitze, die spontan nach spätestens 24 Stunden sistiert, ist fast ausnahmslos nicht-infektiöser Genese [16]. ▶

► Als Ursache infektiösen Fiebers dominieren Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes. Dann folgen Harnwegsinfektionen sowie Katheter-assoziierte Bakteriämien [13,17], wobei Harnwegsinfektionen möglicherweise aufgrund der wenig speziellen Kriterien der Infektion zu häufig diagnostiziert werden [18]. Auf einer speziell auf operative Intensivtherapie ausgerichteten Station sind insbesondere abdominale Infektionsquellen zu beachten [12]. Zudem dürfen Sinusitiden beim beatmeten Patienten als Ursache eines infektiös bedingten Fiebers nicht übersehen werden.

Diagnostik bei Fieber

Da die kausale Therapie der zum Fieber führenden Erkrankung in jedem Falle anzustreben ist, muss ein exakter diagnostischer Algorithmus bei Auftreten dieses Symptoms eingehalten werden. Als primär und unerlässlich ist dabei die klinische Untersuchung sowie eine sorgfältige Anamnese anzusehen. Den therapeutischen Begleitumständen ist Rechnung zu tragen, wie beispielsweise einer schon länger bestehenden Beatmung des Patienten, bereits länger liegenden intravasalen Zugängen oder dem Vorhandensein eines Blasenkatheters. Die Society of Critical Care Medicine publizierte diesbezüglich 1998 einen zielorientierten Diagnosealgorithmus bei neu auftretendem Fieber auf der Intensivstation, der diese Notwendigkeiten, aber auch die finanziellen Aspekte manch einer eventuell doch nicht erforderlichen Untersuchung vorstellt [19]. Hierbei sind auf pädiatrischen und neonatologischen Intensivstationen gegebenenfalls andere Prioritäten bei bestimmten Untersuchungsgängen zu berücksichtigen. Nach erfolgter Diagnostik und Sicherstellung der Genese des Fiebers stellt sich nun die Frage, ob eine Einflussnahme auf die Körpertemperatur dem kritisch Kranken hilft oder nicht. Die Antwort gelingt möglicherweise durch eine Abwägung der potenziell positiven und negativen Auswirkungen der erhöhten Körpertemperatur auf den Organismus.

Negative Auswirkungen von Fieber auf den Organismus

Es ist lange bekannt, dass eine Erhöhung der Körpertemperatur mit einer deutlichen Steigerung des Energiemetabolismus und der Stickstoffausscheidung einhergeht [20, 21]. Dementsprechend kommt es im Organismus zu adaptiven Vorgängen, die vor allem bei kritisch Kranken häufig als eine zusätzliche Belastung bei schon eingeschränkter metabolischer Reserve interpretiert werden können. In aller erster Linie sind hierbei die zur Erhöhung der Wärmeproduktion und damit des Energieumsatzes notwendigen Voraussetzungen mit Steigerung der Sauerstoffaufnahme und -extraktion und Erhöhung der

Sauerstofftransportkapazität zu nennen. Das bedeutet, dass sowohl die myokardiale Arbeit als auch die Atemarbeit zunehmen [22]. Zudem kommt es zu einem vermehrten Flüssigkeitsverlust, verursacht durch die vermehrte Atemarbeit sowie durch die temperaturbedingte Erhöhung des äußeren Flüssigkeitsverlustes, was bei nicht adäquatem Ausgleich zu einer zusätzlichen myokardialen Belastung durch kompensatorische Steigerung der Herzfrequenz führt. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass Fieber unmittelbar einen negativ inotropen Einfluss hat, was bedeutet, dass die Steigerung der Herzfrequenz auch zum Ausgleich dieser pathologischen Veränderung dient [28].

Das ZNS ist ein weiteres Organsystem, auf das eine erhöhte Körpertemperatur möglicherweise einen schädigenden Einfluss hat. Dies äußert sich in Veränderungen der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität und einem sich daraus entwickelnden vasogenen Hirnödem. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten sich bei künstlich induzierter Hyperthermie darüber hinaus noch neuronale und gliale Zellveränderungen, deren pathologische Relevanz v.a. bei Fieberentwicklung jedoch noch vollkommen unklar ist [23]. Möglicherweise könnten diese Beobachtungen eine Erklärung für die nachgewiesene Tatsache sein, dass die Entwicklung von Fieber den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Hirnläsionen negativ beeinflusst [24,25]. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass der Umkehrschluss, die Größe der Hirnläsion bestimme das Ausmaß der Hyperthermie, nicht unwahrscheinlich ist [26]. Es lässt sich bisher zumindest bei Fieber < 41°C unter Aufrechterhaltung einer ausreichenden Sauerstoff- und Energie-substratversorgung keine pathologisch relevante neurochemische Veränderung nachweisen [27]. Ein weiteres zentral bedingtes Phänomen bei stark erhöhter Körpertemperatur ist der v.a. bei Kindern auftretende Fieberkrampf, dessen unmittelbare pathologische Relevanz für das zerebrale Gewebe noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren treten also vor allem erhöhte kardiale, pulmonale und zerebrale Belastungen unter Fieber auf. Daraus erwächst die Frage, ob Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Funktionseinschränkung bzw. Hirnschädigung durch Fieber besonders gefährdet sind. Darüber hinaus führt Fieber zu einer deutlichen Einschränkung des körperlichen Wohlbefindens. Antriebslosigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit sind bekanntermaßen häufige Begleiterscheinungen. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass diese Phänomene auch dazu beitragen könnten, den Organismus während der ablaufenden Immunreaktion in gewisser Weise durch Hemmung von unpassenden Aktivitäten vor unnötiger Energieverschwendung zu schützen. ►

► Positive Auswirkungen von Fieber auf den Organismus

Kluger et al. publizierten 1975 und 1976 in Science zwei tierexperimentelle Untersuchungen, die die Zweckmäßigkeit der medikamentösen Senkung einer erhöhten Körpertemperatur als Antwort auf eine Infektion in Frage stellten [29,30]. Eidechsen (*Dipsosaurus dorsalis*), die durch *Aeromonas hydrophilia* – ein für sie pathogenes Bakterium – infiziert wurden, wurden nach Infektion verschiedenen Umgebungstemperaturen ausgesetzt. Erstaunlicherweise korrelierte die Überlebensrate in eindrucksvoller Weise mit der Höhe der Umgebungstemperatur. Bei 42°C überlebten 80% der Tiere, während bei 34°C alle Tiere verstarben. Im 2. Versuchsansatz erhielten 12 Tiere nach Infektion Salicylat, weitere 12 Tiere blieben ohne Therapie. Alle Tiere ohne Therapie, bei denen Fieber nachzuweisen war, überlebten. Zudem verstarb kein Tier, bei dem die antipyretische Therapie nicht wirkte, im Gegensatz zu allen Tieren, bei denen keine fieberhafte Reaktion eintrat. Hier lag die Mortalität bei 100%.

Folgende, als positiv für den Organismus zu interpretierende Veränderungen bei Fieber sind bekannt (Abb. 1):

1. Fieber induziert die „heat-shock-response“ (HSR)

Dies ist eine komplexe Reaktion auf einen Fieberreiz

mit dem Ergebnis, dass der Organismus auf zellulärer Ebene das sogenannte heat-shock-protein (HSP) produziert [31]. Sie wurde erstmals 1962 beschrieben und hat die Funktion, dem Organismus unter anderem eine gewisse Thermotoleranz zu verleihen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die HSR in vielen Organismen mit sehr ähnlicher DNA-Sequenzierung nachweisen lässt, wird davon ausgegangen, dass sie für das Überleben der Zellen bei einigen Stressoreffekten – darunter auch der Hyperthermie – sehr wichtig ist [32]. Das HSP ist bedeutend für die Modulation der inflammatorischen Antwort, insbesondere über eine Inhibition der Aktivität des Nukleären Faktors- κ B (NF- κ B), eines potenten proinflammatorischen Aktivators. NF- κ B kommt in inaktivierter Form an Protein gebunden im Cytosol vor. Die Aktivierung durch Trennung des NF- κ B vom Protein erfolgt durch die Inhibitor- κ B-Kinase (IKK), was es NF- κ B ermöglicht, als DNA-Promotor eine mRNA-Produktion anzuregen, die die vermehrte Bildung inflammatorischer Cytokine bewirkt. Eine vermehrte HSP-Produktion hat eine Inhibition der NF- κ B-Produktion durch Inhibition der IKK-Aktivität zur Folge, was letztlich in einer verringerten proinflammatorische Cytokinproduktion resultiert. Dass eine überschießende NF- κ B-Produktion eher einen schädigenden Einfluss hat, zeigen die Ergebnisse der Untersuchung von Bohrer et al. [33]. Patienten, die einem septischen Schock erlagen, zeigten eine doppelt so hohe NF- κ B-Aktivität im Vergleich zu über-

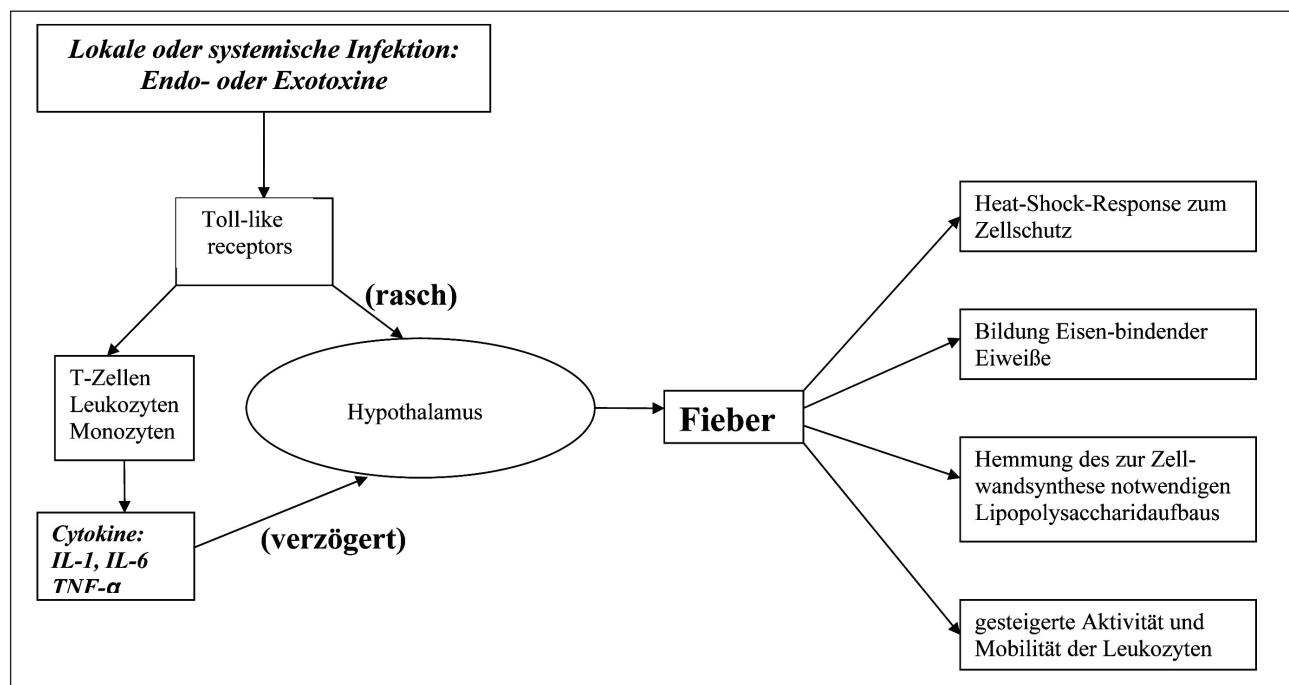


Abb. 1: Durch Fieber induzierte potenzielle zelluläre Schutzmechanismen bzw. antibakteriell ausgerichtete Abwehrmechanismen nach Kontakt der Toll-like-Rezeptoren mit Endo- oder Exotoxinen. Diese Mechanismen werden bereits vor der Initiierung der Zytokinkaskade durch die rasche Fieberentwicklung wirksam. Ob die zweite, durch Cytokine induzierte Fieberantwort der gleichen Intention folgt, kann zur Zeit nicht beantwortet werden.

▶ lebenden Patienten. Ausgehend von diesem Befund wird sogar die Frage aufgeworfen, ob eine hypotherme Sepsis möglicherweise durch therapeutische Anhebung der Körpertemperatur beantwortet werden sollte [32].

Weitere cytoprotektive Mechanismen der HSP werden diskutiert und scheinen einen erheblichen Einfluss auf Stress- und Thermotoleranz der Zelle zu haben [31]. Man könnte spekulieren, dass die Induktion der HSR die körpereigene Zelle bereits vor dem Anfluten inflammatorisch bedingter Cytokinmengen in gewisser Weise schützt, da diese durch Fieber provozierte Zellveränderung über die TLR vermittelt sehr rasch beginnt und in der Regel noch vor der Cytokinausschüttung seine Wirkung entfaltet.

2. Fieber intensiviert die Immunantwort

2.1 Durch erhöhte Temperatur werden Motilität und Phagozytosefähigkeit der polymorphonukleären Zellen verbessert [34,35]. Dies ist jedoch nur in einem Temperaturbereich bis 41°C nachweisbar. Bei Werten oberhalb dieses Bereiches ist die antimikrobielle Kapazität der polymorphonukleären Zellen wieder reduziert [36].

2.2 Die Abwehrleistung der Makrophagen wird durch Fieber gesteigert. Getriggert durch die erhöhte Temperatur wird dies durch eine vermehrte Expression von Fc-Rezeptoren und eine aktivierte Phago- und Pinozytosefähigkeit geleistet. Auch in diesem Zusammenhang wird die Reaktion bei Überschreiten einer Temperatur von 41°C wieder deutlich reduziert [37].

3. Fieber wirkt bakteriostatisch

3.1 Bakterien bilden bei fieberhaft erhöhter Körpertemperatur weniger eisenbindende Chelate. Zusammen mit durch Akut-Phase-Proteine induzierter Bildung Eisen-bindender Eiweiße im betroffenen Organismus wird damit Bakterienwachstum gehemmt. [38].

3.2 Fieber bewirkt eine Hemmung des zur bakteriellen Zellwandsynthese notwendigen Lipopolysaccharidaufbaus, wodurch das Komplementsystem bereits vor Aktivierung des zellulären Abwehrsystems Bakterien angreifen kann [39].

Es muss jedoch bei allen Untersuchungen berücksichtigt werden, dass die Untersuchungsergebnisse, aus denen diese Rückschlüsse gezogen wurden, mit Vorsicht zu interpretieren sind. Es sind in aller Regel Versuchsmodelle, die weitgehend unter standardisierten Bedingungen bzw. sogar an Zellkulturen durchgeführt wurden. Dem komplexen und multifaktoriellen Geschehen der lokalen Infektion und erst recht einer Sepsis werden diese Modelle nur mit Einschränkungen gerecht.

Bei genauer Betrachtung aller Überlegungen zur Entstehung von Fieber und der von Fieber ausgelösten Abwehrmechanismen sowie der etwas verzögerten Antwort des Immunsystems – insbesondere bei Kontakt mit einem für das Immunsystem bisher „unbekannten“ Erreger – kann die Hypothese formuliert werden, dass die Hyperthermie als Erstmaßnahme zur Abwehr eines Pathogens konzipiert ist. Mit Fieber soll dem Organismus Zeit verschafft werden, weitere spezifische Abwehrmaßnahmen wie die Bildung der entsprechenden Antikörper und Migration von Granulozyten sowie deren Aktivierung zu ermöglichen, da die Fieberantwort für den Organismus schneller zu initialisieren ist als die spezifische Immunantwort. Diese These wird durch die Tatsache unterstützt, dass die TLR sowohl einen raschen Einfluss auf die Entwicklung von Fieber haben als auch als Initiator der Cytokinkaskade angesehen werden müssen. Eine Unterdrückung dieses wohl eher als physiologisch anzusehenden Vorgangs würde also bedeuten, dass man die „first-phase-immuno-response“ unterdrückt und damit die angeborene Immunabwehr nachhaltig schwächt.

Methoden zur Senkung des Fiebers

Bevor die Frage beantwortet werden kann, ob die Behandlung des Fiebers unter Berücksichtigung der angesprochenen Vor- und Nachteile für welchen Patienten oder welche Erkrankung förderlich ist, sollte sichergestellt sein, dass mit der Therapie zumindest die als kritisch bewerteten systemischen Veränderungen im positiven Sinne beeinflusst werden können. Es existieren zwei Ansätze zur Behandlung des Fiebers:

- Physikalische Kühlung
- Medikamentöse Therapie
 - a. Paracetamol
 - b. Metamizol
 - c. Nicht-steroidale anti-inflammatorische Pharmaka (NSAID's).

Die physikalische Kühlung ist in der intensivtherapeutischen Praxis ein häufig angewandtes Verfahren zur Senkung von Fieber. Dabei wird die Entscheidung, diese Therapieform anzuwenden, möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass hier kein Medikament angeordnet werden muss, nicht nur durch den behandelnden Arzt, sondern häufig auch durch das Pflegepersonal getroffen [40].

Drei Verfahren sind in Anwendung:

1. forcierte Luftzirkulation (Ventilator), ggf. in Verbindung mit feuchten, auf dem Patienten liegenden Tüchern
2. auf dem Patienten liegende luft- oder flüssigkeitsgefüllte Kühlmatten bzw. Kühlakkus
3. endovaskuläre Wärmeaustauschkatheter. ▶

► Prinzipiell sind alle Verfahren in der Lage, die Körpertemperatur nachhaltig zu senken, solange die Patienten zumindest analgosediert und, besser noch, relaxiert sind [41-43]. Eine etwas höhere Steuerbarkeit scheint in Bezug auf die Kühleffektivität der endovaskuläre Wärmeaustauschkatheter zu bieten [44], allerdings ist das Verfahren deutlich teurer als die nicht invasive Kühlung. Die zentrale Frage ist, ob durch diese Maßnahmen die in Bezug auf Fieber genannten Belastungskriterien im positiven Sinne beeinflusst werden können, d.h. Sauerstoffaufnahme und -verbrauch sowie hämodynamische und zentralnervöse Veränderungen gebessert werden können. Manthous et al. [42] untersuchten die Wirkung einer peripheren physikalischen Kühlung bezüglich Energieumsatz und Veränderung hämodynamischer und pulmonaler Parameter bei 12 kritisch kranken, sedierten und relaxierten Patienten. Alle Patienten in dieser Studie erhielten jedoch vor der peripheren Kühlung Paracetamol, ohne dass beschrieben wird, wie viel Zeit zwischen medikamentöser und physikalischer Intervention lag, was die Ergebnisinterpretation erschwert. In dieser Untersuchung gelang die Reduktion des Energieumsatzes jedoch nur unter der Voraussetzung, dass die Patienten in der Kühlungsphase relaxiert wurden. Eine Relaxation bietet jedoch eine Reihe von Risiken, und es fehlt jeder Beweis, dass der postulierte Vorteil der Temperatursenkung diese Risiken aufwiegt.

Am wachen Patienten scheitern diese Verfahren allerdings, da der zentral verstellte Temperatursollwert regelrecht „verteidigt“ und eine periphere Kühlung mit vermehrter Wärmeproduktion beantwortet wird. Dies bedeutet neben der Tatsache, dass diese Kühlung für den Patienten sehr unkomfortabel ist, dass der Energieverbrauch ansteigt und dass das damit vermehrt beanspruchte kardiopulmonale System eher zusätzlich belastet wird [45].

Die alternative Möglichkeit der Fiebersenkung besteht in Form der medikamentösen antipyretischen Therapie. Es stehen mit der enteralen und der intravenösen Applikationsform zwei Wege der Verabreichung zur Verfügung. Obwohl die enterale Verabreichung bei kritisch Kranken wiederholt mit unkalkulierbarer Resorption wegen gastrointestinaler Funktionseinschränkung in Verbindung gebracht wurde, zeigten unterschiedliche Studien, dass auch bei deutlich eingeschränkter enteraler Motilität eine ausreichende Aufnahmefähigkeit bestand [50]. Jedoch stehen mit Paracetamol und Metamizol sowie mit Paracoxib als COX-2-Inhibitor auch verschiedene Pharmaka zur intravenösen Anwendung zur Verfügung. Einschränkend sollte jedoch bedacht werden, dass die antipyretische Anwendung von Metamizol nur dann zugelassen ist, wenn alle anderen fiebersenkenden Maßnahmen erfolglos angewendet wurden und eine Zulassung von Paracoxib für diese Indikation bisher nicht vorliegt.

Gozzoli et al. [46] untersuchten bei jeweils 10 Patienten mit Fieber die Wirkung von Paracetamol bzw. Metamizol auf die Körpertemperatur und weitere metabolische und hämodynamische Parameter. Trotz nachgewiesener Senkung der Körpertemperatur durch beide Medikamente war nur unter Anwendung von Metamizol eine geringe Reduktion der CO₂-Produktion nachweisbar. Alle anderen Parameter konnten nicht signifikant beeinflusst werden. Eine zusätzlich durchgeführte Untersuchung der Fiebersenkung durch physikalische Kühlung in derselben Studie bestätigte eher die Tendenz zur Zunahme des Energieverbrauchs. Poblete et al. fanden einige Jahre vorher äquivalente Resultate. Die physikalische Kühlung unter Analgosedierung jedoch bewirkte eine deutliche Reduktion von Temperatur und Metabolismus [47]. In einer 1997 publizierten Studie von Bernard et al. [48] wurde demonstriert, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock eine Ibuprofen-Medikation unter Nachweis einer Temperatursenkung auch Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch signifikant senkt. Allerdings wurde bei diesen Patienten keine Fiebertherapie intendiert, sondern die Behandlung der akuten Inflammation. Zudem erhielten 30% der Patienten vor Einschluss in die Studie bereits Paracetamol. Es wurde von den Autoren selbst diskutiert, ob die „Verbesserung“ der kardiopulmonalen Situation nicht sogar auf den dämpfenden Einfluss des Ibuprofens auf die inflammatorische Antwort zurückzuführen ist und nicht auf die Senkung der Körpertemperatur [49].

Zur Anwendung sogenannter „lytischer Cocktails“, deren Zusammensetzung mit Pethidin, Hydergin und Promethazin oder auch Metamizol anstatt Hydergin sowohl in der Wahl der Pharmaka als auch ihrer Dosierung außerordentlich variabel ist, sind keinerlei Untersuchungen publiziert. Es sollte zusätzlich beachtet werden, dass Pethidin insbesondere in Kombination mit weiteren zentral serotonergen Pharmaka (Beispiel Monoaminoxidase-Hemmer) das gefährliche Serotonin-Syndrom auslösen kann, das seinerseits eine heftige Hyperthermie zur Folge haben kann. Aus diesen Überlegungen heraus ist festzustellen, dass „lytische Cocktails“ insbesondere in der Intensivtherapie keinerlei Stellenwert zur fiebersenkenden Therapie besitzen.

Risiken und Nebenwirkungen anti-pyretischer Therapiemaßnahmen

Bei Anwendung physikalischer Kühlungsmaßnahmen durch Hautkühlung wurde bereits die deutlich eingeschränkte Toleranz beim wachen oder leicht sedierten Patienten angesprochen. Zudem ist zumindest bei nicht sedierten und nicht relaxierten Patienten regelmäßig eine deutliche Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen im Serum nach- ►

►weisbar [43], die möglicherweise auch zu unerwünschten Phänomenen der Gefäßregulation beitragen können. So zeigt sich beispielsweise bei vorbestehender Koronarstenose unter Einfluss einer peripheren Kühlung eine weitere gravierende Verringerung des Gefäßdurchmessers der Koronararterien mit der Folge einer im EKG nachweisbaren ST-Streckenänderung im Sinne einer Myokardischämie [51], was seine Anwendung am KHK-Patienten ausschließen sollte.

Antipyretische medikamentöse Therapiemaßnahmen sind, abhängig vom gewählten Medikament, mit unterschiedlichen Nebenwirkungen behaftet, die ein weites Spektrum umfassen, angefangen von gastrointestinalen Komplikationen mit Entwicklung von Magen-Darm-Ulcerationen bis hin zu schwersten Hautveränderungen, wie dem mit einer hohen Letalität behafteten medikamentös induzierten Lyell-Syndrom [52]. Vor allem bei Patienten mit schwerer Sepsis besteht dabei, begründet durch septisch bedingte und bereits vor Einsatz des Antipyretikums bestehende Organdysfunktionen, ein zusätzliches Risiko. So könnte die Anwendung von Paracetamol die Progredienz einer septisch bedingten Leberfunktionsstörung fördern. Metamizol hat wiederholt vor allem bei intravenöser Applikation durch unmittlere Auswirkung auf die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße eine Vasodilatation und dadurch einen Blutdruckabfall zur Folge, was bei einem septischen Patienten zu einer zusätzlichen Störung der Mikrozirkulation oder einer Steigerung des Katecholaminbedarfs beitragen kann [46].

Es lässt sich also feststellen, dass nach jetziger Datenlage sowohl durch physikalische als auch medikamentöse fiebersenkende Maßnahmen eine nachhaltige Senkung des Energieumsatzes nicht oder nur unter Billigung ernster Nebenwirkungen gelingt, auch wenn eine Reduktion der Körpertemperatur erreicht wird. Damit entfällt die wichtigste Argumentationsgrundlage des Vorteils antipyretischer Therapiemaßnahmen. Ob bei der diskutierten Problematik tatsächlich dem Patienten mit Fiebersenkung geholfen werden kann, können nur Studien mit einem entsprechenden Protokoll beantworten.

Studien zum Stellenwert der Fiebertherapie

Man sollte sich immer vor Augen halten, dass die Senkung von Fieber eine rein symptomatische Therapiemaßnahme darstellt. Die einzige kausale Behandlung der Hyperthermie findet bei Korrektur der erhöhten Körpertemperatur bei exogen bedingter Fieberentwicklung, z.B. im Rahmen eines Hitzschlages, statt.

Von den bereits dargestellten Überlegungen ausgehend wäre es also durchaus möglich, dass physikalische oder medikamentöse Fiebersenkung die

Abwehrreaktion des Organismus eher abschwächt. Das würde zur Folge haben, dass beispielsweise die Inzidenz von Infektionen unter antipyretischen Therapiemaßnahmen zunehmen bzw. bestehende Infektionen länger persistieren und komplizierter verlaufen müssten. Hinsichtlich physikalischer Kühlmaßnahmen in Anwendung an gesunden Probanden wurde in einer kürzlich erschienenen Publikation die Schlussfolgerung formuliert, dass eine äußere Kälteexposition in der Tat in der Lage ist, die Inzidenz von Erkältungserscheinungen zu erhöhen [53]. Der Stellenwert einer medikamentösen Therapie bei akutem Infekt wurde mehrfach untersucht. Dabei zeigte sich wiederholt, dass die Applikation von antiinflammatorisch wirksamen Pharmaka eher zu einer Verlängerung der Infektionszeichen beitrug [54,55]. Allerdings konnten Symptome der Infektion deutlich gebessert werden, was eine Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens bedeutet. Ob die damit verbundene erhöhte Mobilität der Erkrankten einen positiven Einfluss auf die Infektion hat, ist jedoch durchaus mit einem Fragezeichen zu versehen [55,56].

Eine Reduktion der Immunantwort bei kritisch kranken Patienten dürfte noch von deutlich höherem klinischem Stellenwert sein. Unter Berücksichtigung der oft vorliegenden Multimorbidität wäre hier unter Annahme der Hypothese sogar mit einer Zunahme von Morbidität und Mortalität zu rechnen. Die erste mit dieser Fragestellung versehene prospektive und randomisierte Studie wurde erst im Dezember 2005 publiziert. Hier wurden auf einer operativen Intensivstation Patienten in zwei Behandlungsgruppen unterteilt. Die erste Gruppe erhielt eine fiebersenkende Therapie mit Paracetamol bei einer Körpertemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$, die zweite Gruppe wurde erst bei Fieber $> 40^{\circ}\text{C}$ therapiert. Nach der ersten Interimsanalyse wurde die Studie abgebrochen, da sich bereits bei 82 Patienten, laut den Autoren, eine ethisch nicht mehr zu vertretende Übersterblichkeit in der Gruppe der frühzeitig mit Paracetamol behandelten Patienten zeigte [57].

Bernard et al. untersuchten in einer großen prospektiven, randomisierten und verblindeten Studie an 455 Patienten, ob die Gabe von Ibuprofen die Überlebensrate bei schwerer Sepsis verbessert [48]. Es gelang ihnen der Nachweis, dass durch Ibuprofen sowohl die Körpertemperatur als auch der Energieumsatz reduziert wird, einen Einfluss auf die Mortalität hatte diese Maßnahme jedoch nicht. Auch diese Studie hat einige gravierende Einschränkungen zur hier diskutierten Frage, ob Fiebertherapie bei infektiösem Geschehen indiziert ist. Zum einen wurden Patienten mit Hyper-, aber auch mit Hypothermie eingeschlossen, so dass das mittlere Temperaturniveau bei Studienbeginn bei 38°C lag. Weiterhin bekamen 44% aller Patienten in der ►

► Placebogruppe und 22% in der Verumgruppe Paracetamol vor Studienbeginn mit dem Ziel, Fieber zu behandeln. Fieber war also nicht der hier untersuchte Parameter. Die einzigen Patienten, die in einer Subgruppenanalyse von der Ibuprofeneinnahme profitierten, fielen durch eine Hypothermie im Rahmen ihrer Sepsis auf. Es stellt sich also die Frage, ob Ibuprofen hier mehr als antiinflammatorischer (Hemmung der Cytokinwirkung) denn als antipyretischer Wirkstoff zu betrachten ist und möglicherweise nur den dämpfenden Einfluss des Fiebers über den Weg der Heat-Shock-Proteine auf die Inflammation (Cytokinproduktion) unterstützt hat [58].

Annähernd 90% aller Patienten mit schwerer Sepsis entwickeln zwar Fieber, bei den übrigen Patienten zeigt sich jedoch wiederholt eine hypotherme (< 35,5°C) Körpertemperatur [10,58,59]. Erstaunlicherweise zeigte sich, dass die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis, die hypotherm reagierten, deutlich höher war als bei Patienten mit einer mit Fieberentwicklung einhergehenden Verlaufsform [10,58]. Dieser Befund wirft die Frage auf, ob eine ausbleibende Fieberreaktion oder die Hypothermie bei Sepsis möglicherweise sogar einen drohenden Zusammenbruch der Immunantwort andeutet. In tierexperimentellen Sepsismodellen zeigte sich, dass die Art und Weise der Temperaturreaktion auf einen septischen Reiz – hier die intraperitoneale Applikation von Lipopolysaccharid (LPS) – von der Reizstärke, also der Dosierung des septischen Toxins abhängt. Je höher die Dosierung des LPS, desto häufiger wurde eine hypotherme Reaktion induziert, was nach Töllner et al. die oben genannte Vermutung stützen würde [60]. Romanovsky et al. formulierten die interessante Hypothese, dass Fieber und Hypothermie zwei unterschiedliche Abwehrstrategien auf einen inflammatorischen Reiz darstellen [61]. Fieber entsteht nur dann, wenn der Organismus über ausreichende Energiereserven verfügt, den hohen Energieumsatz auch gewährleisten zu können. Die Hypothermie ist dann zu erwarten, wenn ein substantielles Energiedefizit vorliegt. Hier wäre also nicht die ausbleibende inflammatorische Reaktion der Grund für die höhere Mortalität, sondern das schon vorliegende Energiedefizit.

Besondere Fragestellungen

Es mag nichtsdestotrotz einige Erkrankungen geben, bei denen Fieber möglicherweise besonders gefährlich und deshalb eine gezielte Temperatursenkung indiziert ist. In der Pädiatrie wurde wiederholt die Frage aufgeworfen, ob prophylaktische antipyretische Therapiemaßnahmen einen Fieberkrampf vermeiden können. Dieser Nachweis konnte bisher nicht erbracht werden [62]. Auch bei alten Menschen könnte eine fiebersenkende Therapie die im Vergleich zum jungen Menschen deutlich geringere kör-

perliche Belastbarkeit ausgleichen und so zu einer günstigeren Prognose bei fieberhafter Sepsis führen [63]. Auch der Nachweis dieser Hypothese konnte bisher nicht erbracht werden. Es ist jedoch auch ein Phänomen der Infektion im Alter, dass die Entwicklung einer Hyperthermie auf den inflammatorischen Reiz im Vergleich zum jungen Menschen wesentlich seltener auftritt. Dies könnte vielleicht ein Ausdruck der bereits besprochenen Hypothese sein, dass hier aufgrund eines schon bestehenden Energiedefizits der Temperaturanstieg bei Infektion ausbleibt.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf Patienten liegen, die bei Vorliegen einer zerebralen Läsion traumatischer oder nichttraumatischer Genese begleitend Fieber aufweisen. Es ist eine häufig beschriebene Tatsache, dass bei Hirnschädigung eine zusätzlich auftretende Hyperthermie die Prognose des Krankheitsverlaufs negativ beeinflusst. Nicht bekannt ist dabei, ob das Fieber die Ursache für eine weitere neuronale Schädigung oder nur ein Symptom für eine umfangreichere Schädigung des Gehirns ist [64]. In einer erst kürzlich publizierten Untersuchung konnten Stocchetti et al. unter Entwicklung von Fieber keine relevanten pathophysiologischen Veränderungen im Gehirn im Sinne eines Sauerstoffantransportdefizits bzw. einer Akkumulation von exzitatorischen Aminosäuren oder sauren Stoffwechselmetaboliten nachweisen. Es zeigte sich dementsprechend kein Hinweis auf eine durch erhöhten Metabolismus systemisch ausgelöste zerebrale Schädigung [27]. Es findet sich eine große Anzahl von Chemokinen mit den entsprechenden Rezeptoren in allen Arten von Zellen des Zentralnervensystems, die bei Schädigung des Gehirns mit begleitendem Zelluntergang zu einer vermehrten Freisetzung und der entsprechend folgenden inflammatorischen Reaktion führen können. Hier könnte gelten: je größer die Zahl der durch Primärschädigung betroffenen Zellen, desto intensiver die inflammatorische Antwort und dementsprechend auch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Fieber. In dieser Hypothese wäre Fieber ein Indikator für das Ausmaß der Schädigung. Es fehlt bisher jeder Nachweis, dass Fiebersenkung die in der Tat bei Fieber erhöhte Morbidität und Mortalität bei Hirnläsionen positiv zu beeinflussen vermag. Da jedoch Fieber mit diesen prognostisch ungünstigen Faktoren einhergeht, gilt die Empfehlung, insbesondere bei bestehendem Hirndruck, antipyretische Therapiemaßnahmen bei Hirnaffektionen einzuleiten [65].

Gibt es Empfehlungen?

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sowie der zunehmenden Erkenntnisse über die Bedeutung der Hyperthermie bei der Abwehr ►

► einer Infektion kann man die routinemäßige Anwendung von Maßnahmen zur Senkung einer über den Normbereich, d.h. über 38,3°C erhöhten Körpertemperatur nicht empfehlen. Es muss letztlich dem Einzelfall überlassen bleiben, ob es sinnvoll erscheint, durch Antipyrese die Immunantwort abzuschwächen. Dies könnte möglicherweise eine Option bei einer hypothermen Reaktion auf eine schwere Infektion sein, obwohl dieser Therapieansatz erst noch eines Nachweises bedarf. Eine „Standard-Operational-Procedure“ lässt sich deshalb kaum formulieren. Es gibt lediglich bei Fieber in Begleitung einer Hirnschädigung die Empfehlung, die Körpertemperatur zu senken. Es hat jedoch bisher keine Studie den Nachweis erbracht, dass die Risiken der antipyretischen Therapie die potenzielle Reduktion der Hirnschädigung und der damit verbundenen Morbidität aufwiegt. Sollte aufgrund der begleitenden systemischen Anpassungsvorgänge auf eine Hyperthermie eine relevante pathologische Veränderung auftreten – beispielsweise eine myokardiale Ischämie, nachgewiesen durch eine ST-Strecken-Senkung im EKG, – muss diese neue Sachlage in die Nutzen-Risiko-Analyse selbstverständlich mit einfließen. Lässt sich die potenziell gefährdende Änderung durch Fiebersenkung bessern, sollte diese Therapie indiziert werden. Das bedeutet auch, dass Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden und die eine vorbestehende Koronarsklerose aufweisen, mit einer ST-Strecken-Analyse überwacht werden sollten.

Literatur

- 1. Plaisance KI, Mackowiak PA.** Antipyretic therapy: physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160:449-456.
- 2. Mekjavic IB, Eiken O.** Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans. *J Appl Physiol* 2006;100:2065-2072.
- 3. Petersdorf RG, Beeson PB.** Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1 – 30.
- 4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al.** For the International Sepsis Definition Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
- 5. Schmitz T, Bair N, Falk M.** A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995;4:286-292.
- 6. Adye JC, Springer GF, Mruthy JR.** On the nature and function of the lipopolysaccharide-receptor from human erythrocytes. *Z Immunitätsforsch Exp Klin Immunol* 1973;144:491-496.
- 7. Springer GF, Adye JC.** Endotoxin-binding substances from human leukocytes and platelets. *Infect Immun* 1975;12:978-986.
- 8. Beutler B.** The toll-like-receptors: analysis by forward genetic methods. *Immunogenetics*. 2005;57:385-92.
- 9. Dinarello CA.** Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004;10:201-22.
- 10. Bota DP, Ferreira FL, Mélot C, Vincent JL.** Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:811-816.
- 11. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR.** Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surg Infect* 2004;5:145-159.
- 12. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J.** A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:668-673.
- 13. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al.** The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
- 14. Cunha BA, Shea KW.** Fever in the intensive care unit. *Infect Clin Dis North Am* 1996;10:185-209.
- 15. Cunha BA.** Fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:648-651.
- 16. Cunha B.** The clinical significance of fever patterns. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:33-44.
- 17. Brunkhorst FM, Engel C, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al.** and the German Competence Network Sepsis (SEPNET). () Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany – Results from the German Prevalence Study. *Infection* 2005;33(Suppl 1):S49.
- 18. Marik PE.** Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-69.
- 19. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al.** Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med*. 1998;26:392-408.
- 20. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS.** Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *J Parenter Enetr Nutr* 1979;3:452-456.
- 21. Frankenfield DC, Smith JS Jr, Cooney RN, Blosser SA, Sarson GY.** Relative association of fever and injury with hypermetabolism in critically ill patients. *Injury* 1997;28:617-21.
- 22. Donaldson GC, Keatinge WR, Saunders RD.** Cardiovascular responses to heat stress and their adverse consequences in healthy and vulnerable human populations. *Int J Hyperthermia* 2003;19:225-235.
- 23. Sharma HS, Hoopes PJ.** Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *Int J Hyperthermia* 2003;19:325-345.
- 24. Grau AJ, Bugge F, Hacke W.** Body temperature and infection in acute stroke. *Lancet*. 1996;347(9012):1415-6.
- 25. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, et al.** Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2002;33:1759-62.
- 26. Boysen G, Christensen H.** Stroke Severity Determines Body Temperature in Acute Stroke. *Stroke* 2001;32:413-417.
- 27. Stocchetti N, Protti A, Lattuada M, Magnoni S, Longhi L, Ghisoni L, et al.** Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1135-9.
- 28. Haupt MT, Rackow EC.** Adverse effects of febrile state on cardiac performance. *Am Heart J* 1983;105:763-768.
- 29. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR.** Fever and survival. *Science* 1975;188:166-168.
- 30. Bernheim HA, Kluger W.** Fever: effects of drug induced antipyresis on survival. *Science* 1976;193:237 – 239.
- 31. Kregel KC.** Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002;92:2177-2186.
- 32. Ryan M, Levy MM.** Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003;7:221-225.
- 33. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, et al.** Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100:972-985.
- 34. Nahas GG, Tannieres ML, Lennon JF.** Direct measurement of leukocyte motility: effect of pH and temperature. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;138:350-352.
- 35. van Oss CJ, Absolom DR, Moore LL, Park BH, Humbert JR.** Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion, and O2 consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothel Soc* 1980;27:561-565.
- 36. Sebag J, Reed WP, Williams RC Jr.** Effect of temperature on bacterial killing by serum and by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1977;16:947-54. ►

37. Yoshioka H, Koga S, Maeta M, Shimizu N, Hamazoe R, Murakami A. The influence of hyperthermia in vitro on the functions of peritoneal macrophages in mice. *Jpn J Surg* 1990; 20:119-22.
38. Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991;71:93-127
39. Green MH, Vermeulen CW. Fever and control of gram-negative bacteria. *Res Microbiol* 1994;145:267-272.
40. O'Donnell J, Axelrod P, Fisher C, Lorber B. Use and Effectiveness of Hypothermia Blankets for Febrile Patients in the Intensive Care Unit. *Clin Infectious Diseases* 1997;24:1208-13.
41. Creechan T, Vollman K, Kravutskie ME. Cooling by convection vs. cooling by conduction for treatment of fever in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2001;10:52-59.
42. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:10-14.
43. Axelrod P. External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):224-229.
44. Keller E, Imhof HG, Gasser S, Terzic A, Yonekawa Y. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med* 2003;29:939-43.
45. Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, Young K, Bastanmehr H, Kim JS, et al. The effects of physical treatment on induced fever in humans. *Am J Med* 1999;106: 550-555.
46. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004;30:401-407.
47. Poblete B, Romand JA, Pichard C, König P, Suter PM. Metabolic effects of i.v. propacetamol, metamizol or external cooling in critically ill febrile sedated patients. *Br J Anaesth* 1997;78:123-127.
48. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997;336:912-918.
49. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med* 1999;27(4):699-707.
50. Sarwari AR, Mackowiak PA. The pharmacological consequences of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:21-33.
51. Friedman PL, Brown EJ Jr, Gunther S, Alexander RW, Bary WH, Mudge GH Jr, et al. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1981;305:1171-1175.
52. Plaisance KI. Toxicities of drugs used in the management of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):219-223.
53. Johnson C, Eccles R. Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Fam Pract* 2005;22:608-613.
54. Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. () Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989;114:1045-1048.
55. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, Debelle P, Davies L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990;162:1277-1282.
56. Grebe W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003;25:444-58.
57. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Alhaddad A, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study.

Surg Infect 2005;6:369-375.

58. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. *Crit Care Med* 1999;27:699-707.

59. Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, Slotman GJ, Metz CA, Thoams FO. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1992;20:1395-1401.

60. Töllner B, Roth J, Störr B, Martin D, Voigt K, Zeisberger E. The role of tumor necrosis factor (TNF) in the febrile and metabolic responses of rats to intraperitoneal injection of a high dose of lipopolysaccharide. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2000;440: 925-932.


61. Romanovsky AA, Szekely M. Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation. *Med Hypotheses* 1998;50:219-226.

62. El-Radhi AS, Barry BW. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003;88:64-642.

63. Werner H, Kuntsche J. Fieber im Alter: Was ist anders? *Z Gerontol Geriat* 2000;33:350-356.

64. Cairns CJS, Andrews PJD. Management of hyperthermia in traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:106-110.

65. Maas R, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, et al. EBIC-Guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:286-294.



ANTWORTEN CME

9 | 06 HEFT 9/2006

Frage 1:	e	Frage 6:	d
Frage 2:	c	Frage 7:	c
Frage 3:	d	Frage 8:	e
Frage 4:	b	Frage 9:	d
Frage 5:	d	Frage 10:	b

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Theilen
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Deutschland
Tel.: 0351 4582785
Fax: 0351 4584336
E-Mail: Hermann.Theilen@uniklinikum-dresden.de ■

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 1/2007)

1. Welche Aussage ist richtig?

Fieber beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation liegt vor,

- wenn die gemessene Körpertemperatur mehr als 1,5°C oberhalb des bei Aufnahme festgestellten Wertes liegt
- wenn es aufgrund einer bakteriellen Infektion eine Veränderung des hypothalamischen Sollwertes im Temperaturregulationszentrum kommt
- wenn die gemessene Körperkerntemperatur > 38,3°C beträgt
- wenn es aufgrund einer infektiösen oder nicht-infektiösen Ursache zu einer systemischen Cytokinausschüttung kommt
- wenn zentrale bzw. periphere Kälterezeptoren aufgrund einer erhöhten Körpertemperatur in ihrer Aktivität inhibiert werden.

2. Welche Aussage ist richtig?

Im Regelkreis der Thermoregulation

- findet sich das Temperaturregulationssystem in ventral gelegenen thalamischen Arealen der Regio praeoptica
- wird durch ein Gleichgewicht zwischen Wärmeabgabe und -produktion ein Temperaturbereich konstant gehalten
- sind Wärmerezeptoren nur im ZNS, Kälterezeptoren nur in peripheren Körperarealen zu finden
- wird bei Kälteexposition durch Vasokonstriktion eine weitere Kälteaufnahme verhindert
- finden sich periphere Kälterezeptoren fast ausschließlich in der Haut, da die Körperkerntemperatur prinzipiell nicht veränderbar ist.

3. Welche Aussage ist falsch?

Fieber entsteht durch die Wirkung der Cytokine

- Interleukin-1
- Interleukin-12
- Prostaglandin E1
- Interleukin-18
- Tumor-Nekrose-Faktor α

4. Welche Aussage ist richtig?

Fieber entsteht infolge

- eines nicht-Rezeptor-vermittelten Cytokineinflusses im Hypothalamus
- eines unmittelbaren Kontaktes von Pyrogenen auf Rezeptoren des Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT)
- einer durch granulozytäre Produktion ausgelösten systemischen Steigerung der Prostaglandin-E2-Produktion
- einer systemischen Steigerung der Cyclooxygenase-II-Aktivität
- der Migration von Leukozyten in die Regio praeoptica Areal des Hypothalamus.

5. Welche Aussagen sind richtig?

Fieber nicht-infektiöser Genese kann entstehen durch

- Subarachnoidalblutung
 - Gastrointestinale Blutung
 - Ovulation
 - Medikamenteneinnahme
 - Nebennierenrindeninsuffizienz
- nur 1 und 2 sind richtig
 - nur 1, 2 und 4 sind richtig
 - nur 1, 2 und 3 sind richtig
 - 1, 2, 4 und 5 sind richtig
 - alle sind richtig.

6. Welche Aussage ist falsch?

Fieber ist Ursache für

- einen erhöhten Sauerstoffverbrauch
- eine erhöhte Stickstoffausscheidung
- eine erhöhte Glucocorticoidproduktion
- eine erhöhte zerebrale Durchblutung
- eine negative Inotropie.

7. Welche Aussage ist falsch?

Fieber bewirkt

- eine Reduktion der Produktion von Heat-Shock-Proteinen (HSP), wodurch die Entwicklung eines septischen Schocks unwahrscheinlicher wird
- eine Reduktion der NF- κ B-Produktion durch Inhibition der IKK-Aktivität
- eine vermehrte Expression von Fc-Rezeptoren auf Makrophagen
- eine Hemmung des zur Zellwandsynthese notwendigen Lipolysaccharidaufbaus
- eine Steigerung der Motilität und Phagozytosefähigkeit der polymorphonukleären Zellen.

8. Welche Aussagen und Verknüpfung sind richtig?

Die physikalische Kühlung des Patienten führt bei relaxierten Patienten oft zu einer nachhaltigen Temperatursenkung, weil die Hauttemperaturfühler die Reduktion der Körperkerntemperatur dem Thalamus übermitteln.

- | | | | |
|----|---------|---------|---------|
| a) | richtig | richtig | richtig |
| b) | richtig | richtig | falsch |
| c) | richtig | falsch | falsch |
| d) | falsch | richtig | falsch |
| e) | falsch | falsch | falsch. |

9. Welche Aussagen sind richtig?

Die Anwendung physikalischer Kühlungsmaßnahmen bewirkt

- immer eine Reduktion der Körpertemperatur
 - über eine Temperatursenkung eine Reduktion der Plasmakatecholaminkonzentration
 - beim nicht sedierten Patienten häufig Muskelzittern
 - möglicherweise eine Konstriktion der Koronararterien
 - eine Reduktion der Hautdurchblutung
- 1 und 2 sind richtig
 - 1, 2 und 3 sind richtig
 - 2, 3 und 4 sind richtig
 - 3, 4 und 5 sind richtig
 - alle sind richtig.

10. Welche Aussagen und Verknüpfung sind richtig?

Eine erhöhte Körpertemperatur bei vorliegender Hirnschädigung ist laut Empfehlungen zu senken, weil mit erhöhter Körpertemperatur eine Verschlechterung des neurologischen Status wahrscheinlicher wird.

- | | | | |
|----|---------|---------|---------|
| a) | richtig | richtig | richtig |
| b) | richtig | richtig | falsch |
| c) | richtig | falsch | falsch |
| d) | falsch | richtig | falsch |
| e) | falsch | falsch | falsch. |

AUSWERTUNGSBOGEN

(CME 1/2007)

▼ An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen.

Name:	<input type="text"/>
PLZ, Ort:	<input type="text"/>

▼ Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei Angabe der Mitgliedsnummer möglich.

Tragen Sie hier Ihre Mitgliedsnummer ein:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

▼ Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile. Hier eine Beispielsabbildung des Aufklebers:

DIOMed Gesellschaft mit beschränkter Haftung	Äußere Sulzbacher Straße 29	DE-90491 Nürnberg
PvSt. DPAG	B2330	Entgeld bezahlt
01 /02	▶ 012345 ◀	000

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert.

Tragen Sie hier Ihre Lösung ein:

	a	b	c	d	e
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls Sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen: <http://cme.anaesthesisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.



Einsendeschluss: 31.03.2007

Bitte senden Sie uns den Fragebogen
online <http://cme.anaesthesisten.de> oder
per Fax **0911 3938195** zurück.

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780
Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de
<http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel	0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A.	0911 9337812
Klaudija Lazovska	0911 9337821
E-Mail: dgai@dgai-ev.de	
E-Mail: bda@dgai-ev.de	

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorn-Glößner (L - Z)	0911 9337817
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)	0911 9337827
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de	

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian	0911 9337816
Karin Rauscher	0911 9337815
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de	
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de	

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niederglassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)

Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.