

AUS DER KLINIK FÜR KARDIOLOGIE, PNEUMOLOGIE UND ANGIOLOGIE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

„Targeted Temperature Management“
in Form der milden therapeutischen Hypothermie -
ein Vergleich prä- und innerklinisch reanimierter Patienten

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jessica Brinkhus

aus Lohne

Magdeburg 2016

Dokumentation

Bibliographische Beschreibung

Brinkhus, Jessica:

„Targeted Temperature Management“ in Form der milden therapeutischen Hypothermie - ein Vergleich prä- und innerklinisch reanimierter Patienten.

- August 2016 - 59 Seiten, 5 Abbildungen, 4 Tabellen, 19 Grafen

Kurzreferat

In dieser Dissertation wurden retrospektiv innerklinisch reanimierte Patienten mit präklinisch reanimierten Patienten am Uniklinikum Magdeburg verglichen, die jeweils mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt wurden. Das Hauptaugenmerk galt dabei der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Es ist die Annahme bestätigt worden, dass am Magdeburger Universitätsklinikum zwischen beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit von der Auslösung des Alarms bis zum Erreichen der Zieltemperatur bestand. Zudem wurden weitere prognostische Parameter miteinander verglichen.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentation	I
Bibliographische Beschreibung.....	I
Kurzreferat	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Verzeichnis für Tabellen, Grafiken und Abbildungen.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Herzstillstandes.....	1
1.2 Das Postreanimationssyndrom	1
1.3 Hypothermie	3
1.3.1 Definition und Einteilung	3
1.3.2 Wirkung der Hypothermie	3
1.3.2.1 Thermoregulation	4
1.3.2.2 Auswirkung auf die Organsysteme.....	4
1.3.2.3 Neuroprotektive Wirkung der Hypothermie.....	5
1.3.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	6
1.4 Milde therapeutische Hypothermie.....	7
1.4.1 Schlüsselstudien.....	7
1.4.1.1 Hypothermia-After-Cardiac-Arrest (HACA) - Multicenterstudie	7
1.4.1.2 Australische Studie von Bernard et al.	8
1.4.2 Leitlinien.....	8
1.4.2.1 Targeted Temperature Management	9
1.4.3 Kühlmethoden.....	10
1.4.3.1 Oberflächliche Systeme.....	10
1.4.3.2 Invasive Systeme	11

1.4.3.3	Selektive Hirnkühlung	12
1.4.4	Phasen der Kühlung	13
1.4.4.1	Einleitung	13
1.4.4.2	Aufrechterhaltung.....	14
1.4.4.3	Wiedererwärmung.....	14
1.5	Ziel der Promotion	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Studiendesign und Einschlusskriterien	15
2.2	Datenerfassung	15
2.2.1	Allgemeine Daten.....	15
2.2.2	Daten zum intensivstationären Aufenthalt	16
2.3	Statistik.....	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Alle Patienten.....	19
3.1.1	Baseline-Charakteristika.....	21
3.2	Prä- und innerklinisch reanimierte Patienten im Vergleich	22
3.2.1	Geschlecht und Alter.....	22
3.2.2	Ursache für den Herzstillstand	23
3.2.3	Behandlung im Herzkatheterlabor.....	24
3.2.4	Daten zur Reanimation	24
3.2.4.1	Primärrhythmus	24
3.2.4.2	Defibrillation	25
3.2.5	Daten zum intensivstationären Aufenthalt	26
3.2.5.1	Beatmungszeit.....	26
3.2.5.2	Milde therapeutische Hypothermie.....	27
3.2.5.3	SAPS II Score.....	31
3.2.5.4	Prognostische Laborparameter.....	32

3.2.6	Krankenhausaufenthaltsdauer	36
3.2.7	Outcome.....	37
3.2.7.1	Kombiniertes Outcome	37
3.2.7.2	Mortalität	38
4	Diskussion.....	40
4.1	Geschlecht und Alter.....	40
4.2	Ursachen des Herzstillstandes	41
4.3	Initialrhythmus und Defibrillation.....	42
4.4	Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)	44
4.5	Neuronenspezifische Enolase	44
4.6	Laktat.....	46
4.7	Milde therapeutische Hypothermie.....	47
4.7.1	Anfangstemperatur	47
4.7.2	Kühlung	48
4.7.3	Wiedererwärmung.....	50
4.7.4	Anwendung der MTH im klinischen Alltag.....	52
4.8	Outcome.....	54
4.8.1	Mortalität	54
4.8.2	Kombiniertes Outcome	55
4.8.3	Nutzen der MTH.....	57
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Danksagung	69
8	Eidesstaatliche Erklärung	70
9	Curriculum vitae	71

Verzeichnis für Tabellen, Grafiken und Abbildungen

Tabelle 1: Einteilung der Hypothermie	3
Tabelle 2: Auswirkungen einer Hypothermie auf die einzelnen Organsysteme	5
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika	21
Tabelle 4: Zeitintervalle der Kühlung im Überblick	29
Grafik 1: Ort der Reanimation	19
Grafik 2: Alter der Patienten	22
Grafik 3: Ursachen für den Herzstillstand	23
Grafik 4: Behandlung im Herzkatheterlabor	24
Grafik 5: Verteilung der Primärrhythmen	25
Grafik 6: Anzahl der defibrillierten Patienten	25
Grafik 7: Beatmungszeit	26
Grafik 8: Anfangstemperatur	27
Grafik 9: Zeit von Alarm bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$	28
Grafik 10: Dauer der Erwärmung bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $\geq 36^{\circ}\text{C}$	30
Grafik 11: Vergleich des SAPS II-Wertes	31
Grafik 12: Maximale NSE Konzentration	32
Grafik 13: Vergleich der max. NSE Konzentration bei Laienreanimierten.....	33
Grafik 14: Erster gemessener Laktatwert bei Aufnahme auf die ITS	34
Grafik 15: Zeit bis zur Normalisierung des Laktatwertes	35
Grafik 16: Gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer	36
Grafik 17: Kombiniertes Outcome.....	37
Grafik 18: Mortalität auf der Intensivstation	38
Grafik 19: Gesamtmortalität im Krankenhaus.....	39

Abbildung 1: EMCOOLS FLEX.PAD™	10
Abbildung 2: „Artic sun“ von Mediavance	11
Abbildung 3: Katheterplatzierung	11
Abbildung 4: Monitor „Collgard 3000“	12
Abbildung 5: RhinoChill-System™	12

Abkürzungsverzeichnis

ILCOR:	International Liaison Committee on Resuscitation
CPC:	Pittsburgh Cerebral Performance Category
ERC:	European Resuscitation Council
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HACA:	Hypothermia-After-Cardiac-Arrest
ITS:	Intensivstation
KKT:	Körperkerntemperatur
MTH:	Milde therapeutische Hypothermie
NNT:	Number needed to treat
NSE:	Neurospezifische Enolase
ROSC:	Return of spontaneous circulation
SAPS:	Simplified Acute Physiology Score
TTM:	Targeted Temperature Management = zielgerichtetes Temperaturmanagement

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Herzstillstandes

Mit Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen steigt auch die Anzahl der Patienten, die auf Grund eines plötzlichen Herzstillstandes reanimiert werden müssen. Genaue Zahlen sind in Deutschland nicht bekannt. Schätzungsweise werden pro Jahr 30.000-40.000 Patienten außerhalb der Klinik reanimiert. Davon überlebt nur etwa jeder zehnte bis zwanzigste Patient bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus [7, 62]. Etwa 80% der Patienten, die die Klinik lebend erreichen, bleiben zunächst komatös und haben eine schlechte Prognose [55]. Intrahospital reanimierte Patienten werden mit 1 bis 5 pro 1000 Krankenhauseinweisungen oder 0,175 pro Krankenhausbett und Jahr angegeben [79].

Die häufigsten Ursachen des plötzlichen Herzstillstandes sind kardial bedingt - ca. 80% koronare Herzerkrankung und ischämische Kardiomyopathie oder primäre Herzrhythmusstörungen [45].

1.2 Das Postreanimationssyndrom

Die hohe Sterblichkeit nach einer primär erfolgreichen Reanimation ist einerseits kardialen Komplikationen zuzuschreiben und zum großen Teil der fehlenden neurologischen Erholung geschuldet. Ende der achtziger Jahre wurde von Vladimir Negovsky das Postreanimationssyndrom oder -krankheit beschrieben [61]. Das Postreanimationssyndrom entsteht durch komplexe pathophysiologische Prozesse verschiedener Organsysteme nach erfolgreicher Reanimation und dem Wiedererlangen des Spontankreislaufes (ROSC= Return of spontaneous circulation). Wird ROSC rasch nach Beginn des Herzstillstandes erreicht, ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass ein Postreanimationssyndrom entsteht. Laut Nolan et al. tragen folgende 4 Schlüsselkomponenten zum Postreanimationssyndrom bei [67]:

1. „Post cardiac arrest brain injury“: zerebraler Neuronenuntergang

Das Gehirn reagiert äußerst sensibel auf eine Unterbindung der Sauerstoffzufuhr.

Bei einer Hypoxie stellt es auf anaerobe Energiegewinnung um. Abgesehen davon, dass diese Art der Energiegewinnung nicht sehr ertragreich ist, führt sie zur Akkumulation von Laktat in den Zellen. Durch den daraus resultierenden Anstieg der Osmolalität kommt es zu einem intrazellulären Wassereinstrom. Es entwickelt sich ein zytotoxisches Hirnödem. Hinzu kommt ein vasogenes Hirnödem, welches durch eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke entsteht [75]. Zusätzlich zu der geringen Ischämiezeit des Gehirns finden in der Reperfusionphase eine Reihe von vielschichtigen Mechanismen statt, die zu einer Verzögerung der neuronalen Regeneration mit Nervenzelluntergang führen. Davon sind besonders vulnerable Hirnregionen wie der Hippocampus, Thalamus und der Cortex betroffen. Durch die Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale, exzitatorischer Neurotransmitter und der Aktivierung von spezifischen Proteasen wird der apoptotische Zelltod aktiviert [71].

2. „Post cardiac arrest myocardial dysfunction“: Dysfunktion des Myokards

Abgesehen davon, dass über 82 % der HerzKreislaufstillstände kardial bedingt sind [72], kann auch eine globale Ischämie als Folge eines Kreislaufstillstandes zu einem „myocardial stunning“ führen. Klinisch wird das „myocardial stunning“ als mechanische Dysfunktion des Myokards definiert, die nach Reperfusion, trotz fehlender irreversibler Schäden und der Wiederherstellung des nahezu normalen Koronarflusses bestehen bleibt [11].

3. „Systemic ischaemia/reperfusion response“: Aktivierung der

Inflamationsantwort

Im Rahmen einer primär erfolgreichen Reanimation kommt es bedingt durch die globale Ischämie zu einer systemischen inflammatorischen Antwort des Organismus. In der Literatur wird dies auch als „sepsis-like“ Syndrome bezeichnet. Studien bestätigen die Aktivierung des Zytokin- und Gerinnungssystems [2, 3, 24].

4. „Peristent precipitating pathology“: Komplikationen der zu Grunde liegenden

Erkrankung

Die Pathophysiologie des Postreanimationssyndroms überschneidet sich häufig mit anhaltenden akuten Pathologien, die zum Herzstillstand geführt oder beigetragen haben. Diagnose und Management werden somit erschwert [67].

1.3 Hypothermie

1.3.1 Definition und Einteilung

Hypothermie ist definiert als ein Stadium, in dem sich die Körperkerntemperatur (KKT) unterhalb des normalen Temperaturbereiches befindet. Dieser ist eng begrenzt und liegt bei $36,6^{\circ}\text{C} \pm 0,38^{\circ}\text{C}$ [41].

Die Einteilung der Hypothermie wird in der Literatur sehr uneinheitlich beschrieben.

Die gebräuchlichste Definition findet man in der angloamerikanischen und angelsächsischen Literatur. Hier wird ein Temperaturbereich von $34-35,9^{\circ}\text{C}$ als milde Hypothermie definiert. Eine Körperkerntemperatur von $32-33,9^{\circ}\text{C}$ wird als moderate Hypothermie bezeichnet und alle Messungen unterhalb von 32°C werden zur tiefen Hypothermie gerechnet. Außerdem lässt sich eine akzidentielle von einer durch kontrollierte Therapiemaßnahmen erreichte Hypothermie unterscheiden. Eine akzidentielle Hypothermie liegt dann vor, wenn die Körperkerntemperatur durch äußerliche Faktoren unbeabsichtigt auf Werte unterhalb von $35,9^{\circ}\text{C}$ sinkt (Tbl. 1) [13].

Hypothermie	Therapeutisch	Akzidentuell
Mild	$34-35,9^{\circ}\text{C}$	$32-35,9^{\circ}\text{C}$
Moderat	$32-33,9^{\circ}\text{C}$	$28-31,9^{\circ}\text{C}$
Tief	$< 32^{\circ}\text{C}$	$< 28^{\circ}\text{C}$

Tabelle 1: Einteilung der Hypothermie laut angloamerikanischer und angelsächsischer Literatur [13].

1.3.2 Wirkung der Hypothermie

Eine Hypothermie wirkt sich vielfältig auf den Körper aus. Sie beeinflusst die Maßnahmen des Körpers, die zur Thermoregulation beitragen und hat Auswirkungen auf die einzelnen Organsysteme sowie auf die zellulären Strukturen.

1.3.2.1 Thermoregulation

Als übergeordnetes Regulationszentrum kontrolliert der Hypothalamus den Temperaturhaushalt und reagiert auf sehr geringe Temperaturwechsel mit Gegenregulationsmaßnahmen. Er ist ein Integrationszentrum für Informationen aus kutanen und zentralen Thermorezeptoren. Die Körperkerntemperatur ist definiert als Bluttemperatur im Hypothalamus. Die Temperaturmessung in der A. pulmonalis gilt als „Goldstandard“. Eine Messung der Harnblasentemperatur mittels Katheter stellt jedoch eine zuverlässige und weniger invasive Methode dar. Somit ist sie für das kontinuierliche Temperaturmonitoring gut geeignet [90]. Hypothermie führt zu einer Vasokonstriktion der Blutgefäße durch einen erhöhten Sympathikotonus. Ein dickes subkutanes Fettgewebe trägt zu einer maximalen Isolationskraft der Körperoberfläche bei. Dadurch wird zwar die Körperschale abgekühlt, jedoch eine Temperatursenkung des Kerns weitgehend vermieden. Ist diese Körpergegenregulation nicht ausreichend um die Körperkerntemperatur aufrecht zu erhalten, so wird eine zusätzliche Wärmeproduktion durch Zittern und durch Erhöhung des Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsels erreicht.

1.3.2.2 Auswirkung auf die Organsysteme

Die folgende Tabelle soll eine kurze Übersicht darüber geben, welche Auswirkungen Hypothermie auf die einzelnen Organsysteme haben kann.

Organsystem	Wirkung der Hypothermie
Gehirn	Senkung der Stoffwechselrate, Reduktion von Mechanismen und Kaskaden, die zum Zelltod führen
Herz	Bradykardie, Abnahme der myokardialen Kontraktilität und des Herzzeitvolumens
Respirationstrakt	Reduzierung der Atemfrequenz, der Compliance, der freien Residualkapazität und der zilliären Clearance
Niere	Abnahme des renalen Blutflusses und der GFR, Elektrolytverlust
Immunsystem	Abnahme der Leukozytenzahl, gestörte Leukozytenfunktion, Hemmung der Zytokinfreisetzung mit gestörter Leukozytenchemotaxis und Phagozytenaktivität

Hämostase	Abnahme der Thrombozytenzahl, gestörte Thrombozytenfunktion, Störung der plasmatischen Gerinnung
Glucose-Stoffwechsel	Abnahme der Insulinsensitivität und Insulinausschüttung, insulinpflichtige Hyperglycämie

Tabelle 2: Auswirkungen einer Hypothermie auf die einzelnen Organsysteme im Überblick [13, 20].

1.3.2.3 Neuroprotektive Wirkung der Hypothermie

Die Temperaturabsenkung des Körpers von einem Grad Celsius führt zu einer Reduktion des Hirnmetabolismus um 5-8%. Es kommt zu einer Senkung des Sauerstoffverbrauches und zur Verminderung der Kohlenstoffdioxidproduktion [5, 80].

Primär wurde davon ausgegangen, dass die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie einzig auf eine Reduktion des zerebralen Stoffwechsels beruht. Im Laufe der Jahre zeigte sich jedoch, dass die schützende Wirkung durch eine Vielzahl von Veränderungen hervorgerufen wird, die in ihrer Gesamtheit den apoptotischen Zelltod drosseln. So wird beispielsweise eine postreanimatorische Ausschüttung von exzitatorischer Aminosäuren im synaptischen Spalt reduziert. Hierdurch wird die Stabilisierung der Zellmembranfunktion zusätzlich gefördert. Des Weiteren werden weniger Sauerstoffradikale gebildet und in ihrer Wirkung abgeschwächt [32]. Tierexperimentell konnte aufgezeigt werden, dass die neuronale Apoptose teilweise schon in einem sehr frühen Stadium reduziert wird. Dies geschieht durch die Hemmung der Immunreaktivität von Caspasen und einer Minimierung der mitochondrialen Dysfunktion mit Translokation des Cytochrom c [29, 98]. Darüber hinaus kommt es zu einer Senkung des post reanimationem gestiegenen Hirndruckes. Dazu tragen bei:

- die Minimierung eines Hirnödems,
- eine geringere Liquorproduktion,
- eine verminderte Störung der Blut-Hirn-Schranke und die Reduktion der schon erwähnten inflammatorischen Prozesse [13, 78]

Dies zeigt, dass eine größtmögliche hirnprotektive Wirkung nicht in erster Linie durch eine möglichst starke Reduktion der Körpertemperatur und der damit verbundenen Senkung des Hirnstoffwechsels erfolgt. Bereits eine milde Hypothermie, die von weniger ausgeprägten Nebenwirkungen begleitet wird, erzielt neuroprotektive Wirkungen.

1.3.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Von den beschriebenen Wirkungen der Hypothermie auf die einzelnen Organsysteme lässt sich auf die Nebenwirkungen schließen. Das Ausmaß dieser und die damit einhergehenden Komplikationen sind vom Grad der Hypothermie abhängig. Das Kältezittern („shivering“) ist die häufigste Nebenwirkung und zählt zu den frühen Komplikationen. Die wichtigste Langzeitkomplikation stellt eine erhöhte Infektionsrate dar. In der Regel handelt es sich dabei um Infektionen des Respirationstraktes und von Wunden [74].

In der Anfang 2013 veröffentlichten Arbeit von Xiao G. et al. kommen die Autoren zu dem Schluss, dass viele der unerwünschten Nebenwirkungen vermieden oder durch Interventionen abgemildert werden könnten. Somit seien schwere Komplikationen selten und die Milde Hypothermie ein sicheres therapeutisches Verfahren bei entsprechender Indikation. Die Arbeit analysiert 1742 Abstracts und 63 Studien einschließlich der „Hypothermia-After-Cardiac-Arrest (HACA)- Multicenterstudie“ [97].

Die Multicenterstudie HACA trug 2003 zur Empfehlung der milden Hypothermie in die ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) -Leitlinien bei [66].

Damals zeigte sich, dass es bei der milden Hypothermie im Gegensatz zur Normothermie zu keiner signifikant höheren Komplikationsrate kam [46]. Schick et al. stellten fest, dass die Kenntnisse um mögliche Nebenwirkungen für den behandelnden Arzt unerlässlich seien, jedoch solle und dürfe sie nicht dazu führen, dass eine therapeutische Hypothermie unterlassen werde. Relative Kontraindikationen sind manifeste Blutungen oder Traumata und therapierefraktäre Gerinnungsstörungen. Diese müssen allerdings im Einzelfall betrachtet werden und stellen keine absolute Kontraindikation dar [80].

1.4 Milde therapeutische Hypothermie

Da zu Beginn der Forschung über Hypothermie allein die Verminderung der Stoffwechselrate des Gehirns für die neuroprotektive Wirkung verantwortlich gemacht wurde, konzentrierte man sich anfänglich auf eine sehr tiefe Form der Hypothermie ($< 30^{\circ}\text{C}$). Die klinische Anwendung der tiefen Hypothermie in den 40er Jahren ging allerdings mit sehr schweren und schlecht kontrollierbaren Nebenwirkungen einher, sodass von dieser Art der Anwendung wieder Abstand genommen wurde. Tierexperimentelle Forschung und das bessere Verständnis für die Wirkmechanismen einer milden Hypothermie ($32\text{-}33,9^{\circ}\text{C}$) führten Ende der 80er und Anfang der 90er Jahren zu einem *Comeback* der Hypothermie [26, 82, 91].

1.4.1 Schlüsselstudien

Einen klinischen Durchbruch erbrachten die beiden unabhängigen Schlüsselstudien aus Europa und Australien im Jahre 2002 [8, 46]. Sie sind die Basis für die Empfehlung der milden therapeutischen Hypothermie nach Herzstillstand in den ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) -Leitlinien seit 2003 [66].

1.4.1.1 Hypothermia-After-Cardiac-Arrest (HACA) - Multicenterstudie

Die europäische randomisierte Multicenterstudie HACA, durchgeführt von der „The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“, schloss insgesamt 275 Patienten ein. Voraussetzung war ein stattgefundener Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses mit erfolgreicher Reanimation und Kammerflimmern oder pulsloser Kammertachykardie als Primärrhythmus. 137 der 273 Patienten wurden auf der Intensivstation mittels eines Spezialbettes mit Kühlzelt auf eine Harnblasentemperatur von $32\text{-}34^{\circ}\text{C}$ für 24h gekühlt. Sowohl das neurologische Outcome ($p=0,009$) als auch das Gesamtüberleben ($p=0,02$) war in der Hypothermiegruppe signifikant besser. Die Beurteilung des neurologischen Outcomes wurde durch die Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) innerhalb der ersten 6 Monate nach Herzstillstand festgelegt. Ein gutes Outcome entsprach CPC 1 oder 2. Dieses erreichten in der Hypothermiegruppe 55% (75/137) der Patienten versus (54/138) 39% der Patienten in der Normothermiegruppe.

Die Mortalität nach 6 Monaten in der Hypothermiegruppe fiel mit 41% (56/137) geringer aus als in der Normothermiegruppe mit 55% (76/138) [46].

1.4.1.2 Australische Studie von Bernard et al.

In der australischen randomisierten, kontrollierten klinischen Studie von Bernard et al. wurden 77 Patienten eingeschlossen. Auch bei diesem Patientenkollektiv handelte es sich um präklinisch reanimierte Patienten nach defibrillierbarem Initialrhythmus und erfolgreicher Reanimation. Die Kühlung der 43 Patienten in der Hypothermiegruppe wurde bereits im Rettungswagen begonnen und erfolgte mit Eisbeuteln. Eine Zieltemperatur von 33°C wurde über 12h aufrechterhalten. Als Maßstab für das neurologische Outcome galt der Entlassungsstatus. Die Entlassung nach Hause oder in ein Rehabilitationszentrum wurde als gutes neurologisches Outcome verstanden. Das Versterben während des Krankenhausaufenthalts oder die Entlassung in ein Langzeitpflegeheim hingegen wurde als schlechtes Outcome betrachtet. Ein gutes neurologisches Outcome war in der Hypothermiegruppe mit 49% höher als in der Normothermiegruppe mit 26%. Bei der Mortalitätsrate zeigten sich keine Unterschiede ab [8]. Ausgehend von den Daten dieser beiden Studien, errechnete Holzer et al. eine „number needed to treat“ (NNT) für die Anwendung der therapeutischen milden Hypothermie bei dieser Patientengruppe. Damit ein Patient von der Therapie profitiert müssen 6 (NNT) Patienten behandelt werden [42].

1.4.2 Leitlinien

Auf Basis dieser Studien empfahl das ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) erstmals im Oktober 2003 eine milde therapeutische Hypothermie bei einer Temperatur von 32 bis 34°C über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden zur Neuroprotektion komatöser, erwachsener Patienten nach defibrillierbarem Herzstillstand und präklinischer Reanimation. Für die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie bei Patienten mit nicht defibrillierbaren Initialrhythmen oder mit einem innerklinischen Herzstillstand fehlte zu diesem Zeitpunkt die Evidenz, so dass die Empfehlung sehr vage formuliert wurde: „ ... Überlebende Patienten mit anderen Ursachen... nach innerklinischem Kreislaufstillstand könnten von therapeutischer Hypothermie profitieren“ [66]. Im Jahre 2005 übernahm das European Resuscitation

Council (ERC) die Empfehlungen des ILCORs [20]. In den drauf folgenden Leitlinien des ERC im Jahre 2010 zur Kühlung von Patienten nach Herzstillstand und erfolgreicher Reanimation wurde die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie auf nicht defibrillierbare Initialrhythmen ausgeweitet. „Ein niedriges Evidenzlevel für den Nutzen...wird anerkannt“. Eine explizite und klare Empfehlung zum Kühlen von innerklinisch reanimierten Patienten blieb nachwievor aus. In diesem Zusammenhang erwähnten Deakin et al. lediglich, dass die Ergebnisse zweier randomisierte Studien auf einen möglichen Nutzen für Patienten mit einem innerklinisch und präklinisch Herzstillstand infolge aller Herzrhythmen hinweisen könnte. [6, 20, 43].

1.4.2.1 Targeted Temperature Management

Neue Erkenntnisse führten im Jahre 2015 zu einer erheblichen Erweiterung der aktuellen Leitlinien. [68] Aus einer im November 2013 veröffentlichten Studie des New England Journal of Medicine von Nielsen et al. geht hervor, dass eine Gruppe von gekühlten Patienten mit einer Zieltemperatur von 33° C keinen Vorteil gegenüber einer Gruppe mit einer Zieltemperatur von 36°C genießt. Sowohl in der Todesrate (all cause death) nach 256 Tagen und nach 180 Tagen, als auch im neurologischen Outcome (CPC und Rankin Scale) stellten sich keine Unterschiede dar [65]. Dies führte dazu, dass der Begriff der milden Hypothermie in den Leitlinien von 2015 als solcher in den Hintergrund geriet und nunmehr die Rede von einem „zielgerichteten Temperaturmanagement“ (Targeted Temperature Management =TTM) ist. Das TTM schließt die milde Hypothermie (Kühlung 32-34°C) nicht aus, sondern erweitert die Zieltemperatur auf 32-36°C. Mittlerweile widmet sich ein komplett neues Kapitel in den Leitlinien der postreanimatorischen Behandlung von Patienten, welches auch die Anwendung des TTM bei innerklinisch reanimierten Patienten empfiehlt [68].

1.4.3 Kühlmethoden

Auf Basis des Grundverständnisses von Konvektion, Konduktion, Strahlung und Verdunstung gibt es vielfältige Möglichkeiten Patienten zu kühlen.

Die Wahl des Kühlverfahrens geht stets einher mit dem Kompromiss aus Effektivität und Invasivität. Im Folgenden sollen einige gebräuchliche Methoden ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt werden.

1.4.3.1 Oberflächliche Systeme

Von einer ausschließlichen Kühlung des Kopfes (Kühlrate von $0,3^{\circ}\text{C}/\text{h}$), der Anwendung von Eispacks (Kühlrate $0,9^{\circ}\text{C}/\text{h}$), bis hin zum Eiswasserbad (Kühlrate $6,6^{\circ}\text{C}/\text{h}$), sind der Fantasie zur lokalen Kälteapplikation keine Grenzen gesetzt [81]. Der Nachteil dieser Methoden ist, dass bei direkter Applikation von Eis die Gefahr der Hautschädigung mit Nekrosen besteht.

Neuere Entwicklungen sind beispielsweise aufklebbare Kühlpads gefüllt mit Hydrocarbongel (eine Mischung aus Wasser und Graphit) von der Firma EMCOOLS. (Abb. 1) Sie erreichen eine vielfach höhere thermische Leitfähigkeit als Wasser oder Eis. Die Kühlrate beträgt $3^{\circ}\text{C}/\text{h}$ und es werden keine Hautläsionen beschrieben [85, 89].



Abbildung 1: EMCOOLS
FLEX.PAD™

Eine gezielte Abkühlung und eine kontrollierte Wiedererwärmung ermöglicht das System „Artic sun“ der Firma Mediavance. (Abb.2) Dieses System nutzt aufklebbare Pads, die mit kaltem Wasser durchspült werden.



Abbildung 2: „Artic sun“ von Mediavance

1.4.3.2 Invasive Systeme

Ein einfaches Verfahren zur internen Kühlung ist die Infusion kalter Flüssigkeiten, auf die in Kapitel 1.4.6.1 noch genauer eingegangen wird.

Für die Klinik sind spezielle Katheter zur endovaskulären Kühlung entwickelt worden. Diese Katheter werden mittels Seldinger Technik wie ein zentraler Venenkatheter in die Vena femoralis platziert (Abb.3). Die Katheter besitzen je nach Modell unterschiedliche Kühlkammern in denen Natriumchlorid in einem geschlossenen System zirkuliert. Dieses wird durch ein externes Gerät gekühlt. Es wird also keine Flüssigkeit infundiert. Das Blut fließt lediglich in der Vene am Katheter vorbei und wird somit gekühlt.

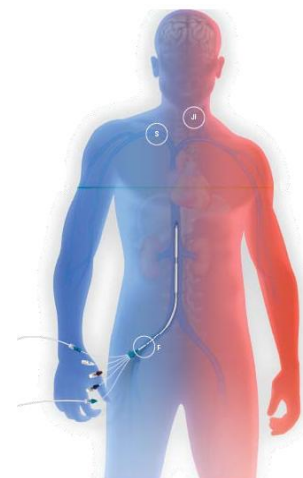


Abbildung 3: Katheterplatzierung

Durch einen Temperaturdauerkatheter kann die gemessene Körpertemperatur über eine Schnittstelle in das Kühlgerät eingespeist werden. Aufgrund der Invasivität birgt dieses Verfahren gewisse Risiken und ist nur im innerklinischen Bereich anwendbar.



Abbildung 4: Monitor „Collgard 3000“

1.4.3.3 Selektive Hirnkühlung

Einen völlig anderen Ansatz verfolgt die selektive Hirnkühlung. Angestrebt wird eine direkte Temperatursenkung des Gehirns, bei der die systemische Temperaturabsenkung nur sekundäre Folge der zerebralen Kühlung ist [4, 33].

Neben der selektiven Hirnkühlung mittels Helmen ist die transnasale Kühlung die derzeit für den klinischen und präklinischen Einsatz am weitesten entwickelte Methode.

Eine besondere Form der transnasalen Kühlung stellt das RhinoChill-System™ dar (Abb. 5)

Dieses patentierte System zeichnet sich dadurch aus, dass bei Raumtemperatur gelagertes Perfluorahexan auf Grund seiner geringen Oberflächenspannung in den Nasen-Rachen-Raum zerstäubt werden kann.

Der Nasenrachenraum ist so angelegt, dass er die eingeatmete Luft auf Körpertemperatur erwärmt. Dies führt dazu, dass das leicht flüchtige Perfluorhexan von der flüssigen in die gasförmige Phase übergeht. Bei dieser Phasenumwandlung wird

Wärme entzogen. Angesichts der Nähe zum Gehirn gelingt die Absenkung der Hirntemperatur durch

Konduktion, die eine Kühlung unabhängig von der Blutzirkulation ermöglicht [96]. Eine zusätzliche indirekte Abkühlung erfolgt über die gut durchbluteten Schleimhäute des Nasen- Rachen-Raumes, so dass eine Kühlgeschwindigkeit von 2,3 °C/h erreicht werden kann [14].

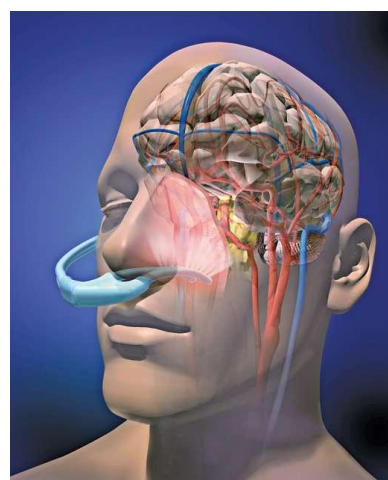


Abbildung 5: RhinoChill-System™

1.4.4 Phasen der Kühlung

Die milde therapeutische Hypothermie kann in drei Phasen unterteilt werden:

1.4.4.1 Einleitung

Bei der Einleitung handelt es sich um die erste Phase der therapeutischen Hypothermie bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Eine neuromuskuläre Blockade und eine Sedierung erleichtern den Beginn der Kühlung. Sie sollen das „shivering“ (Muskelzittern) verhindern. Durch die Muskelrelaxation ist eine Verschleierung von etwaigen epileptischen Anfällen denkbar. Dies kann durch ein erweitertes Monitoring mit kontinuierlichen Elektroencephalogramme vermieden werden [80].

Zur Induktion der Hypothermie im präklinischen Bereich eignen sich transportfähige Methoden der Oberflächenkühlung sowie die Infusion kalter Flüssigkeiten. Das ERC (European Resuscitation Council) empfiehlt die Infusion von 30 ml/kgKG + 4°C kalte Infusionslösung. Allerdings verweist das ERC auf die Studie von Kim et al. aus dem Jahre 2014. Es handelt sich hierbei um eine präklinisch randomisierte Kontrollstudie bei der Patienten mit 2 Litern Kochsalzlösung gekühlt wurden und eine erhöhte Komplikationsrate für einen erneuten Herzstillstand ($P = .008$) aufwiesen. Auch eine erhöhte Anwendung von Diuretika innerhalb der ersten 24 Stunden und öfter diagnostizierte Lungenödemem in der ersten Röntgenthoraxaufnahme wurden für diese Gruppe beschrieben [68, 49].

Alternativ eignet sich für eine präklinische Kühlung die Applikation Kühlpads von der Firma EMCOOLS oder ein transnasale Verfahren mittels eines nasopharyngealen Applikationssystemes (RhinoChill-System™).

Über den Zeitpunkt der Temperatursenkung nach Reanimation besteht noch kein Konsens in den Leitlinien. Es wird von einem erhöhten Nutzen einer möglichst schnellen Kühlung ausgegangen, der allerdings nicht bewiesen ist und nur auf tierexperimentellen Daten basiert [68, 18, 51]. Neuere Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigten, stellen solch eine Annahme in Frage. [34, 47, 49, 68].

1.4.4.2 Aufrechterhaltung

Ist die Zieltemperatur erreicht, beginnt die Phase der Temperaturerhaltung. Hierzu eignen sich am besten steuerbare Systeme mit aktiver Temperaturüberwachung. Durch eine Temperaturrückkopplung können so Temperaturschwankungen vermieden werden. Dies ist sowohl mit oberflächlichen Systemen, als auch in mit internen, endovaskulären Systemen möglich. Bisher ist noch nicht belegt, ob eine spezifische Kühlmethode der anderen überlegen ist, was das Outcome der Patienten anbelangt [68]. Es wurde allerdings gezeigt, dass intravaskuläre Systeme im Hinblick auf die Temperaturkontrolle verlässlicher sind als oberflächliche Systeme [40].

1.4.4.3 Wiedererwärmung

Nach maximal 24h beginnt die Phase der Wiedererwärmung. Während dieser Phase können sich die Konzentration der Plasmaelektrolytwerte, das effektive intravasale Volumen und die Metabolisierungsrate rasch ändern. Um diese Veränderungen besser kontrollieren zu können, muss die Wiedererwärmung langsam erfolgen. Eine optimale Geschwindigkeit ist nicht bekannt. Zurzeit hat man sich auf 0,25 – 0,5°C-Erwärmung/Stunde geeinigt [6, 68].

1.5 Ziel der Promotion

Diese Dissertation widmet sich der Gegenüberstellung von präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten, die mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt wurden. Hauptziel ist der Vergleich beider Gruppen bezüglich der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Es wird davon ausgegangen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit von Auslösung des Alarms bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 34°C oder niedriger zwischen präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten des Universitätsklinikums Magdeburg besteht. Zusätzlich werden die klinischen Daten der nach Herzstillstand behandelten Patientengruppen gegenübergestellt und das Outcome der beiden Gruppen miteinander verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Die Untersuchung erfolgte retrospektiv innerhalb eines Zeitraumes von 3 ½ Jahren (Oktober 2009 – März 2013). In dieser Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die in dem genannten Zeitraum auf der internistischen Intensivstation des Magdeburger Uniklinikums einer milden therapeutischen Hypothermie nach Herzstillstand unterzogen wurden. Sowohl die präklinisch reanimierten Patienten als auch die innerklinisch reanimierten Patienten befanden sich nach erfolgreicher Reanimation in einem komatösen Zustand und wurden intubiert. Voraussetzung für den Einschluss der innerklinisch reanimierten Patienten war ein unbeobachteter Herzstillstand.

2.2 Datenerfassung

Die Datenerhebung fand anhand von digitalen Patientenakten der internistischen Intensivstation und den Entlassungsbriefen der Patienten statt. Des Weiteren erfolgte eine Auswertung der Notarztprotokolle der präklinisch reanimierten Patienten aus dem Archiv der Notfallaufnahme und bei bereits digitalisierten Akten aus dem Zentralarchiv des Uniklinikums. Insgesamt wurden in dieser Studie die Daten von 98 Patienten erhoben. Von diesen Patienten wurden 64 präklinisch und 34 innerklinisch reanimiert.

2.2.1 Allgemeine Daten

Für alle Patienten wurden Angaben zu dem Reanimationsort, dem Alter, dem Geschlecht, der Ursache für den Herzstillstand, der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer und zu dem Verlegungsort erfasst. Zusätzlich erfolgte eine Dokumentation darüber, ob die Patienten vor der Aufnahme auf die Intensivstation im Herzkatheterlabor behandelt wurden. Die Daten hinsichtlich der Reanimation erschlossen sich aus den Notarztprotokollen, Krankenakten und den Entlassungsbriefen. Zunächst wurde der Zeitpunkt des eingegangenen Notrufes festgehalten.

Des Weiteren wurde erfasst, ob eine Laienreanimation stattgefunden hat, welcher Initialrhythmus vorgefunden wurde und ob die Patienten defibrilliert wurden.

Kombiniertes Outcome

Anhand der Entlassungsbriefe konnte der grobe gesundheitliche Zustand der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben werden. Die Einteilung erfolgte in vier Gruppen:

1. Entlassung ohne neurologische Defizite
2. Entlassung mit Rehabilitationspotential
3. Entlassung mit Pflegebedürftigkeit
4. Verstorben

Die Betrachtung eines kombinierten Outcomes erfolgte in zwei Gruppen.

Als „gutes kombiniertes Outcome“ galt eine Entlassung ohne neurologisches Defizit und die Entlassung mit Rehabilitationspotential. Eine Entlassung mit Pflegebedürftigkeit und der Tod eines Patienten wurden als „schlechtes kombiniertes Outcome“ zusammengefasst.

Mortalität

Es wurden sowohl die Krankenhausmortalität als auch die Anzahl der Todesfälle auf der Intensivstation (ITS-Mortalität) erfasst. Ebenso wurde erfasst, ob bei den auf der ITS verstorbenen Patienten zuvor die Therapie im Konsens mit den Hinterbliebenen und im Sinne des mutmaßlichen Patientenwillens eingestellt wurde oder nicht.

2.2.2 Daten zum intensivstationären Aufenthalt

Beatmungszeit auf der Intensivstation

Die Berechnung der Beatmungszeit erfolgte anhand der digitalen Aufzeichnungen in den intensivmedizinischen Akten. Als Startpunkt diente der Beginn der Beatmung auf der ITS. Der Endpunkt wurde entweder durch das Beatmungsende, den Entlassungszeitpunkt (bei Verlegung von beatmeten Patienten in einer Rehabilitationsklinik) oder bei verstorbenen Patienten durch den Todeszeitpunkt bestimmt.

Daten zur therapeutischen Hypothermie

Die Kühlung der Patienten fand überwiegend mit dem endovaskulären System „Coolgard 3000®“ der Firma Zoll statt. Auf Grund von Kapazitätsengpässen musste bei 6 Patienten der präklinisch reanimierten Gruppe und bei 3 Patienten der innerklinisch reanimierten Gruppe auf das oberflächliche System „Artic sun®“ der Firma Mediavance zurückgegriffen werden. Die Kühlung erfolgte über 24 Stunden bei einer programmierten Zieltemperatur von 33°C.

Als Anfangstemperatur galt die erste auf der Intensivstation dokumentierte Körperkerntemperatur vor Beginn der Kühlung. Die Temperaturmessung erfolgte zumeist mit Hilfe eines Blasenkatethers.

Die Anfangspunkte für die Zeitintervallmessungen der Kühlung waren erstens der Alarmzeitpunkt und zweitens der Beginn der Kühlung zu einem späteren Zeitpunkt. Bei den präklinisch reanimierten Patienten wurde der Zeitpunkt in dem der Notruf in der Rettungsstelle einging als Alarmzeitpunkt definiert. Bei den innerklinisch reanimierten Patienten diente der Notruf an das intrahospitale Reanimationsteam als Alarmzeitpunkt. Der Beginn der Kühlung erschloss sich aus den digitalen Patientenakten.

Als Endpunkt und Zieltemperatur der Betrachtung galt das Erreichen einer Temperatur von 34°C oder niedriger. Wurde diese Temperatur schon am Anfang der Temperaturmessung erreicht, entsprach der Zeitpunkt der ersten Messung dem Beginn der Kühlung.

Daraus ergaben sich drei zu berechnende Zeitintervalle für die Kühlung:

1. Zeitintervall: Alarmzeitpunkt → Beginn der Kühlung
2. Zeitintervall: Beginn der Kühlung → Zieltemperatur ($\leq 34^{\circ}\text{C}$)
3. Zeitintervall: Alarmzeitpunkt → Zieltemperatur ($\leq 34^{\circ}\text{C}$)

Für die Analyse der Erwärmungsphase wurden zwei Zeitintervalle untersucht. Der erste Zeitintervall erfasste die Dauer von dem Beginn der Erwärmung bis zu dem Erreichen einer Körpertemperatur von 34°C oder höher. Der zweite Zeitintervall erfasste die Dauer von dem Beginn der Erwärmung bis zu dem Erreichen einer Körpertemperatur von 36°C oder höher. Der Beginn der Erwärmung erfolgte 24 Stunden nach dem Erreichen der Kühlungszieltemperatur.

SAPS II Score

Der SAPS II Score ist ein intensivmedizinischer Score und wird regulär alle 24 Stunden berechnet. Er dient als vergleichbare Maßzahl für den physiologischen Zustand der

Patienten und wird als Prognoseparameter für die Mortalität herangezogen. Für diese Studie erfolgte die Analyse des ersten berechneten SAPS II Scores nach dem ersten Behandlungstag.

Prognostische Laborparameter

Als Laborparameter wurden die neuronenspezifische Enolase (NSE) und die Laktatkonzentration im Blut der Patienten untersucht. Die NSE gilt in der Intensivmedizin bei Patienten nach erfolgter Reanimation als Marker für einen hypoxischen Hirnschaden und dient als neurologischer Prognosefaktor. Bei dem dokumentierten NSE-Wert handelt es sich um den höchsten gemessenen Wert innerhalb der ersten drei Tage nach Reanimation.

Der Laktatwert entsprach dem ersten gemessenen Wert mittels Blutgasanalyse bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Bei den Patienten, die einen erhöhten Laktatwert aufwiesen, wurde die Zeit bis zu der Normalisierung des Laktatspiegels ($< 2,44$ mmol/L) errechnet. Patienten, die vorher verstarben, wurden von dieser Berechnung ausgeschlossen.

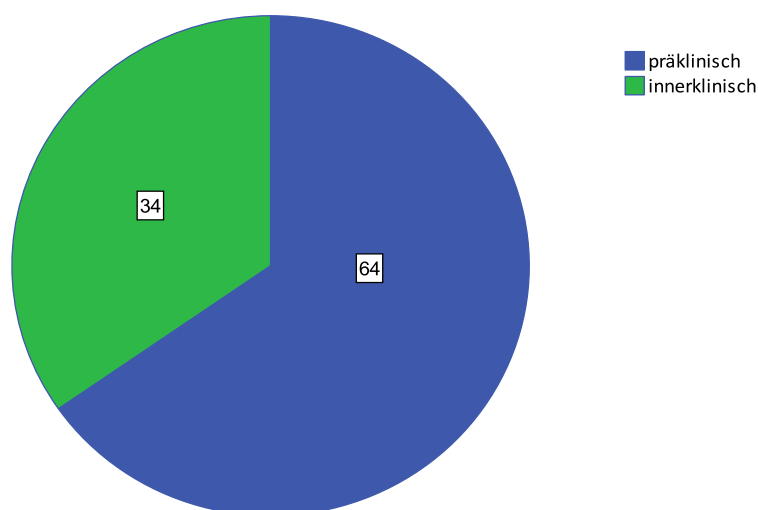
2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte über das Statistikprogramm „SPSS für Windows Version 18“. Die deskriptive Analyse bediente sich des Medians und der Quartile (Q1-Q3). Zur Darstellung von stetigen Merkmalen kamen Boxplots zum Einsatz. Bei der Darstellung von prozentualen Verteilungen wurde auf Kreisdiagramme zurückgegriffen. Es wurde von einer metrischen Verteilung aller Merkmale ausgegangen. Bei der Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (präklinisch und innerklinisch reanimierte Patienten) in Bezug auf stetige Merkmale kam der Welsch-Test bei ungleichen Varianzen zum Einsatz. Für den Vergleich der beiden Patientengruppen hinsichtlich Gruppenvariablen wurde der exakte Test nach Fischer gewählt. Sämtliche Tests erfolgten zweiseitig. Alle statistischen Entscheidungen basierten auf $\alpha = 5\%$. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wird als statistisch signifikant betrachtet. Die Ergebnisse sind rein explorativ und es erfolgte keine Adjustierung des globalen α -Niveaus.

3 Ergebnisse

3.1 Alle Patienten

Während des Untersuchungszeitraumes wurden auf der internistischen Intensivstation des Magdeburger Uniklinikums 98 Patienten nach einem Herzstillstand der therapeutischen milden Hypothermie unterzogen. Außerhalb des Krankenhauses wurden 64 Patienten reanimiert und durch den Notarzt eingewiesen. 34 Patienten erlitten einen Herzstillstand im Krankenhaus und sind durch das Reanimationsteam des Hauses versorgt worden. (Graf. 1) Von dieser innerklinisch reanimierten Patientengruppe kamen 25 Patienten von internistischen Stationen und 9 Patienten von nicht internistischen Stationen.



Grafik 1: Ort der Reanimation (Anzahl der Patienten [n])

Die Patienten waren im Durchschnitt 66 Jahre alt (53-73). Es handelte sich in 83% (n=81) der Fälle um männliche und in 17% (n=17) um weibliche Patienten.

Ursächlich für den Herzstillstand waren in 63% (n=62) ein Myokardinfarkt, in 16% (n=16) ein primäres Rhythmusereignis und in 20% (n=20) andere Ereignisse. Durchschnittlich wurden 59% (n=51/86) der Patienten vor der Übernahme auf die Intensivstation im Herzkatheterlabor behandelt. Im Mittel verbrachten die Patienten 17 Tage (7-25) im

Krankenhaus und davon wiederum 11 Tage (6-18) auf der Intensivstation.

Im Hinblick auf die Reanimationsmaßnahmen wurden 37% (n= 20/54) der präklinisch reanimierten Patienten von Laien wiederbelebt. Bei 52% (n=44/85) der untersuchten Patienten lag ein defibrillierbarer Primärrhythmus vor. Eine Defibrillation wurde im Rahmen der Reanimation in 59% (n=51/86) der Fälle durchgeführt.

Während der intensivstationären Behandlung wurden die Patienten im Durchschnitt über einen Zeitraum von 183 Stunden (88-359) beatmet. Die milde therapeutische Hypothermie erfolgte bei 85 Patienten mit Hilfe eines invasiven Kühlungssystems und bei den restlichen 9 Patienten durch ein oberflächliches Kühlungssystem. Die Anfangstemperatur der Patienten betrug im Schnitt 35,2°C (34,3-36,2). Gemessen ab dem Zeitpunkt des Alarmes wurde die Zieltemperatur von 34°C oder niedriger durchschnittlich innerhalb von 349 Minuten (285-424) erreicht. Ab Beginn der Kühlung betrug die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur im Schnitt 124 Minuten (50-217). Von Auslösung des Alarmes bis zum Beginn der Kühlung vergingen im Durchschnitt 240 Minuten (179-301). Die Wiedererwärmung wurde nach 24 Stunden Kühlung eingeleitet. Bis zum Erreichen einer Körpertemperatur von 34°C oder höher bedurfte es im Schnitt 166 Minuten (116-214). Eine Körpertemperatur von $\geq 36^\circ\text{C}$ oder höher wurde durchschnittlich nach 487min (387-634) erreicht. Bei Ankunft auf der Intensivstation betrug der errechnete SAPS II-Wert der Patienten im Mittel 49 Punkte (43-58). Der gemessene Laktatwert der Patienten lag durchschnittlich bei 5,9 mmol/L (3,3-8,6). Bei 17 Patienten war keine Erhöhung festzustellen und bei 61 Patienten normalisierte sich der Laktatwert durchschnittlich innerhalb von 14 Stunden (3-39). Bei den verbleibenden 20 Patienten konnte keine Berechnung der Zeit bis zur Laktatnormalisierung durchgeführt werden, da diese entweder schon vorher verstarben oder die Erstbestimmung nicht auf der Intensivstation stattfand. Der maximal gemessene NSE-Wert der Patienten innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme lag im Schnitt bei 39,9 $\mu\text{g/L}$ (27,4-92,9). Eine Entlassung mit gutem kombinierten Outcome erfolgte in 44% (n=42/96) der Fälle. Demnach wurden 56 % (n=54/96) der Patienten mit einem schlechten kombinierten Outcome entlassen. Von den 98 untersuchten Patienten verstarben 47, sodass die Gesamtmortalität insgesamt bei 48% (n=47/98) lag. Die Mortalität auf der Intensivstation betrug 43% (n=42/98). Bei 21% der Fälle (n= 21/98) wurde die Intensivtherapie auf Wunsch der Betreuer im Sinne des mutmaßlichen Willens des Patienten eingestellt und die Patienten verstarben unter palliativer Behandlung.

3.1.1 Baseline-Charakteristika

	Alle Patienten	n	Präklinisch Reanimierte	Innerklinisch Reanimierte	P value
Alter (in Jahren)	66 (53-73)	[64,34]	64 (51-71)	70 (62-77)	0,03
Geschlecht: Frauen	17%	[64,34]	14%	24%	<i>n.s.</i>
Geschlecht: Männer	83%	[64,34]	86%	76%	<i>n.s.</i>
Ursache für Herzstillstand		[64,34]			0,03
- Akute Myokardischämie	63%		75%	41%	
- Primäres Rythmusereignis	16%		12,5%	24%	
- Andere Ursachen	20%		12,5%	35%	
Laienreanimation	/	[54]	37%	/	/
Defibri. Initialrythmus	52%	[60,25]	57%	40%	<i>n.s.</i>
Erfolgte Defibrillation	59%	[57,29]	72%	34%	0,01
Herzkatheterlabor	59%	[64,34]	69%	35%	0,02
ITS Aufenthalt (in Tagen)	11 (6-18)	[64,34]	13 (7-18)	10 (3-19)	<i>n.s.</i>
KH Aufenthalt (in Tagen)	17 (7-25)	[64,34]	17 (13-26)	17 (3-25)	<i>n.s.</i>
Anfangstemperatur (in °C)	35,2 (34,3-36,2)	[62,34]	34,9 (33,9-36,1)	35,6 (34,6-36,5)	0,023
Zeit bis Zieltemperatur (in Minuten)	349 (285-424)	[35,26]	342 (261-428)	375 (308-423)	<i>n.s.</i>
Beatmungszeit (in Stunden)	183 (88-359)	[64,34]	206 (97-360)	162 (65-353)	<i>n.s.</i>
NSE Max (in µg/L)	39,9 (27,4-92,9)	[60,29]	42,3 (25,9-112,9)	39,3 (29,2-80,6)	0,038
Laktatnormalisierung (in Stunden)	14 (3-39)	[44,17]	14 (3-39)	16 (5-42)	<i>n.s.</i>
Laktat (in mmol/L)	5,9 (3,3-8,6)	[63,34]	5,4 (3,1-8,2)	6,6 (3,7-10)	<i>n.s.</i>
SABS II Score (Punkte)	49 (43-58)	[63,32]	47 (41-54)	55 (47-64)	0,003
Mortalität gesamt	48%	[64,34]	42%	59%	<i>n.s.</i>
Mortalität ITS	43%	[64,34]	41%	47%	<i>n.s.</i>
Therapieeinstellungen	21%	[64,34]	23%	18%	<i>n.s.</i>
Gutes kombi. Outcome	44%	[62,34]	52%	29%	0,034

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika

[] = n Anzahl Patienten [präklinisch , innerklinisch]

stetige Merkmale = Median

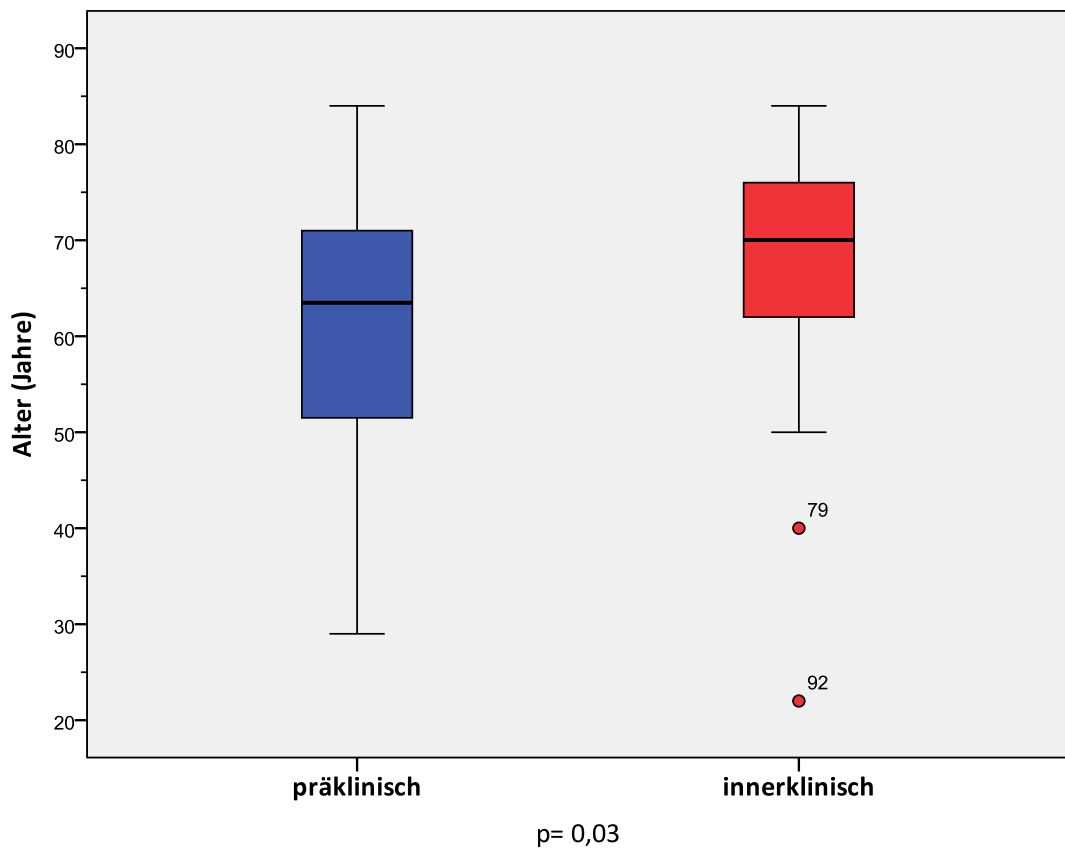
() = Quartile (Q1-Q3)

n.s. = nicht signifikant

3.2 Prä- und innerklinisch reanimierte Patienten im Vergleich

3.2.1 Geschlecht und Alter

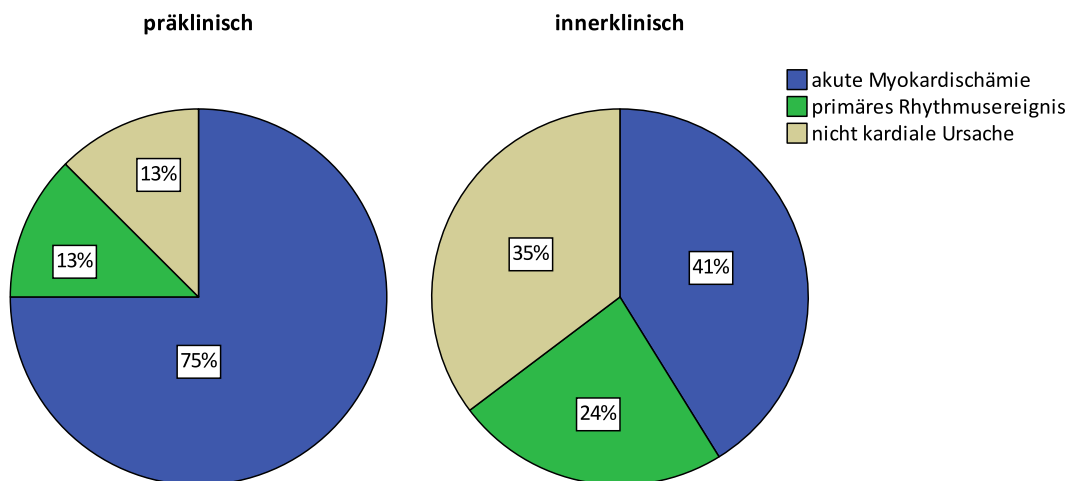
In der präklinischen reanimierten Gruppe betrug der Anteil an Männern 86% (55/64). Bei den innerklinisch reanimierten Patienten lag der Männeranteil bei 76% (26/34). Dies stellt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar. Bezüglich des Alters unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander ($p=0,03$). Das Durchschnittsalter der präklinischen Gruppe war zum Zeitpunkt der Reanimation mit 64 Jahren (51-71) niedriger als das der innerklinisch reanimierten Gruppe. Hier waren die Patienten durchschnittlich 70 Jahre (62-77) alt. (Graf. 2)



Grafik 2: Alter der Patienten in Jahren

3.2.2 Ursache für den Herzstillstand

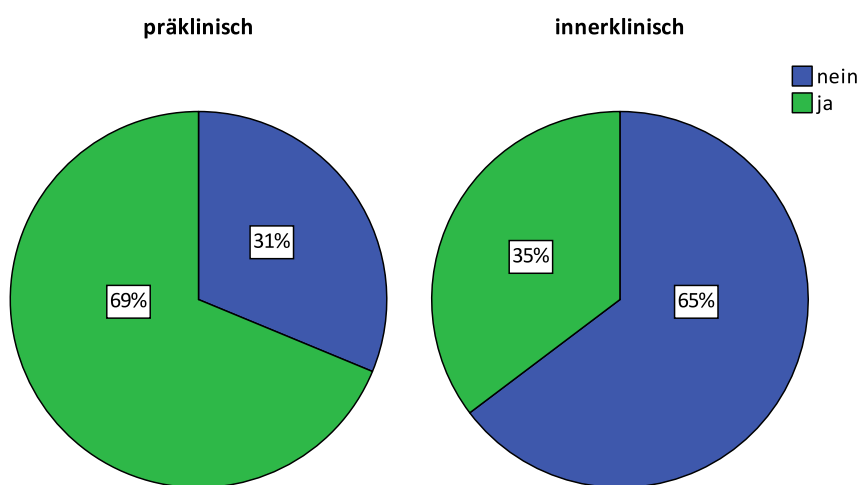
Präklinisch reanimierte Patienten litten mit 75% (48/64) überwiegend an einer akuten Myokardischämie. Primäre Rhythmusereignisse mit 12,5% (8/64) und nicht kardiale Gründe mit 12,5% (8/64) waren seltener ein Auslöser für den Herzstillstand. Bei den innerklinisch reanimierten Patienten kam es zu einer gleichmäßigeren Verteilung der Ursachen. Auch hier waren akute Myokardischämien der häufigste Grund, jedoch betrug der prozentuale Anteil 41% (14/34). An zweiter Stelle folgten nicht kardiale Ursachen mit 35% (12/34) und anschließend die primären Rhythmusereignisse mit 24% (8/34). Bei dem Vergleich der prozentualen Verteilung der Ursachen für einen Herzstillstand wichen beide Gruppen signifikant voneinander ab ($p=0,03$). (Graf. 3)



Grafik 3: Ursachen für den Herzstillstand

3.2.3 Behandlung im Herzkatheterlabor

Auch bei der Fragestellung, ob die Patienten vor der Aufnahme auf die Intensivstation im Herzkatheterlabor behandelt wurden, ergab die Gegenüberstellung beider Gruppen eine signifikante Diskrepanz ($p=0,02$). Mit 69% (44/64) lag der Anteil an im Herzkatheterlabor behandelten Patienten bei der prähospital reanimierten Gruppe höher als bei der innerhospital Reanimierten mit 35% (12/34). (Graf. 4)

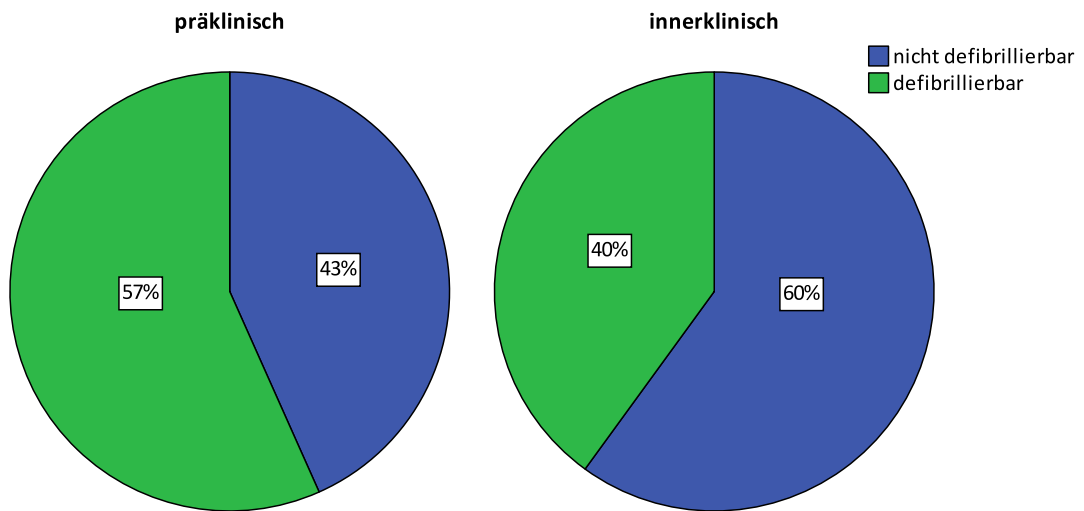


Grafik 4: Behandlung im Herzkatheterlabor

3.2.4 Daten zur Reanimation

3.2.4.1 Primärrhythmus

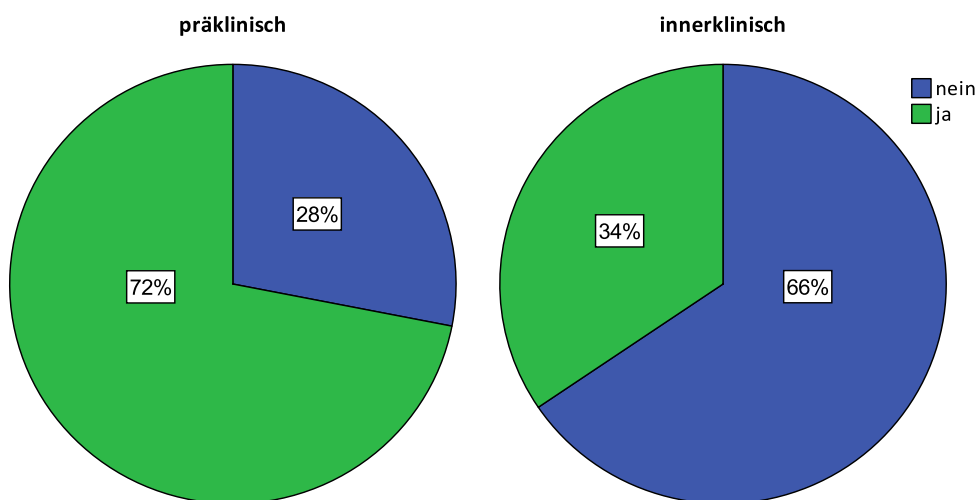
Der Anteil an defibrillierbaren Initialrhythmen lag in der präklinisch reanimierten Patientengruppe bei 57% ($n=34/60$). Bei der innerklinisch reanimierten Gruppe waren es 40% ($n=10/25$) der Patienten, die einen defibrillierbaren Initialrhythmus vorwiesen. (Graf. 5) Der Vergleich der Primärrhythmen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



Grafik 5: Verteilung der Primärrhythmen

3.2.4.2 Defibrillation

Die statistische Auswertung der Frage, ob die Patienten während der Reanimation defibrilliert wurden oder nicht, ergab eine signifikante Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen ($p=0,01$). Mit 72% ($n=41/57$) wurden bei der präklinisch reanimierten Gruppe mehr Patienten defibrilliert, als bei der innerklinisch reanimierten Vergleichsgruppe mit lediglich 34% ($n=10/29$). (Graf. 6)

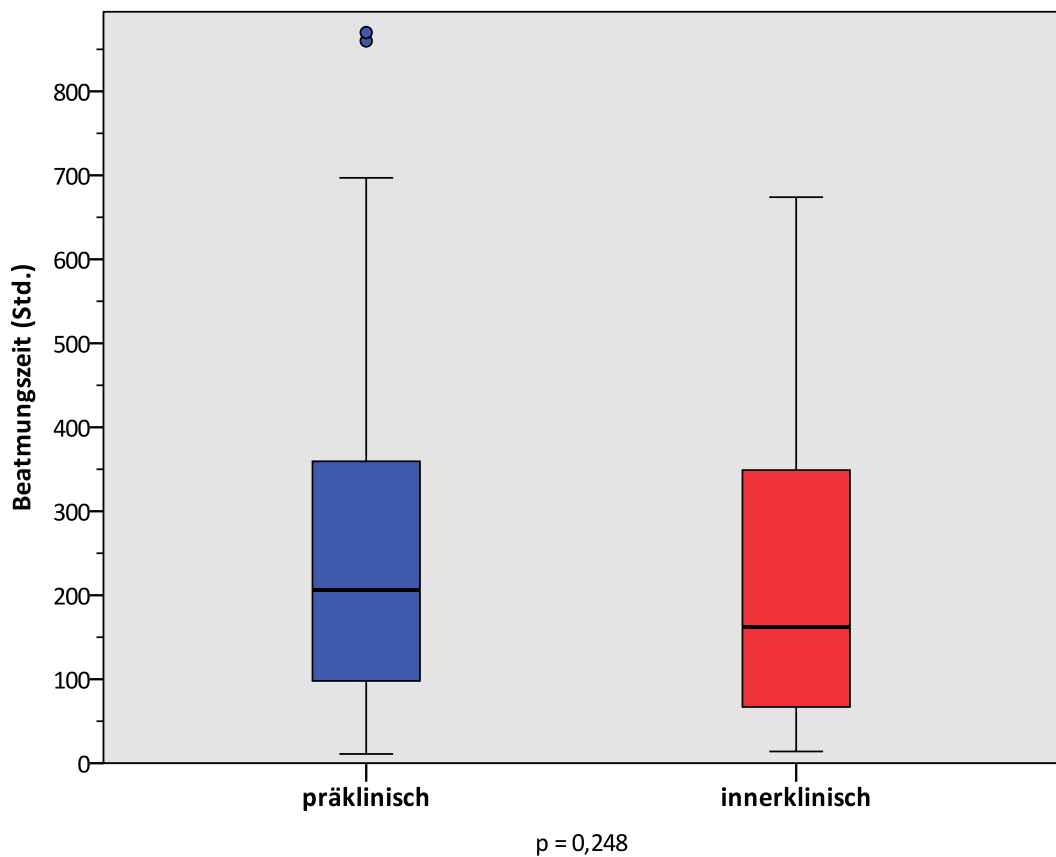


Grafik 6: Anzahl der defibrillierte Patienten

3.2.5 Daten zum intensivstationären Aufenthalt

3.2.5.1 Beatmungszeit

Die präklinisch reanimierten Patienten wurden auf der Intensivstation im Mittel 206 Stunden (97-360) beatmet, während die intrahospital reanimierten Patienten durchschnittlich 162 Stunden (65-353) beatmet wurden. Bei dem Vergleich der Beatmungszeiten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,248$). (Graf. 7)



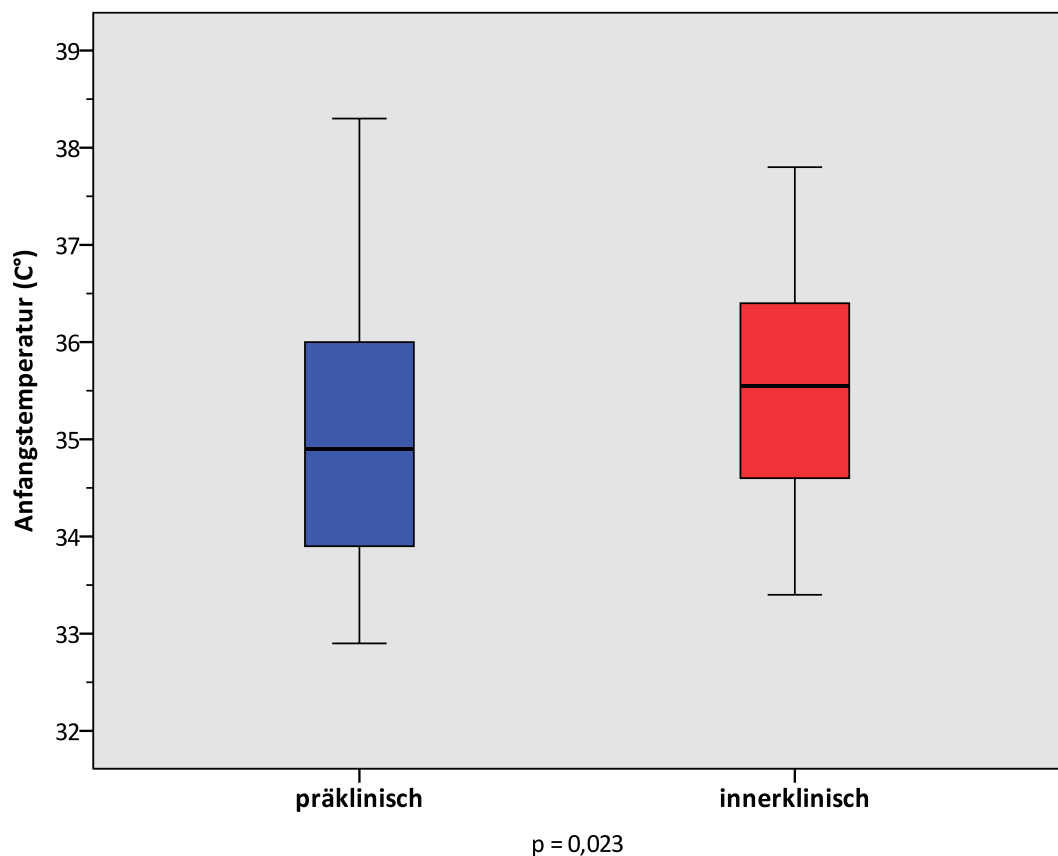
Grafik 7: Beatmungszeit in Stunden

3.2.5.2 Milde therapeutische Hypothermie

In der Gruppe der präklinisch reanimierten Patienten verstarben 5 Personen vor der Wiedererwärmung ($> 36^{\circ}\text{C}$). Bei 2 Patienten dieser Gruppe war keine suffiziente Kühlung möglich. Das heißt, dass eine Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ nicht erreicht werden konnte. Des Weiteren wurden 3 Patienten initial auf der herzthoraxchirurgischen Intensivstation gekühlt, wobei genaue Angaben hierzu nicht zugänglich waren. In der innerklinisch reanimierten Patientengruppe konnte bei 6 Patienten keine suffiziente Kühlung durchgeführt werden.

3.2.5.2.1 Anfangstemperatur

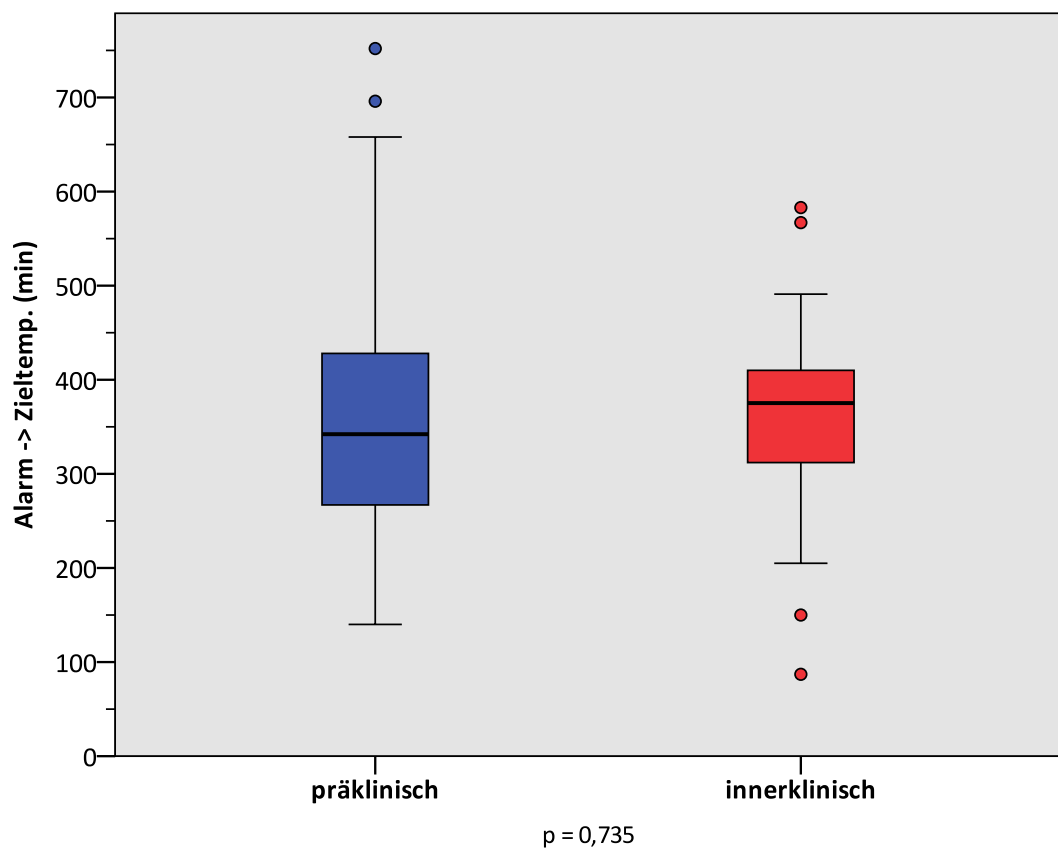
Die Körpertemperatur der innerklinisch reanimierten Patienten lag mit $35,6^{\circ}\text{C}$ ($34,6\text{-}36,5$) höher als bei der präklinisch reanimierten Patientengruppe mit $34,9^{\circ}\text{C}$ ($33,9\text{-}36,1$). Dieser Unterschied ist als statistisch signifikant zu bewerten ($p=0,023$) (Graf. 8)



Grafik 8: Anfangstemperatur in Grad Celsius

3.2.5.2.2 Kühlung

Gemessen ab dem Zeitpunkt des Alarmes wurde eine Zieltemperatur von 34°C oder niedriger bei den präklinisch reanimierten Patienten durchschnittlich innerhalb von 342 Minuten (261-428) erreicht und bei den innerklinisch Reanimierten innerhalb von 375 Minuten (308-423). (Graf. 9) Zur besseren Veranschaulichung werden in der Grafik zwei Ausreißer nicht dargestellt. Ein Patient der prähospital reanimierten Gruppe erreichte die Zieltemperatur erst 1865 Minuten nach Eingang des Alarmes in der Rettungsleitstelle. Bei den intrahospital Reanimierten war bei einem Patienten die Zieltemperatur erst 1111 Minuten nach Alarmieren des Reanimationsteams erreicht.



Grafik 9: Zeit von der Auslösung des Alarmes bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ in Minuten

Der Vergleich der beiden Gruppen in Bezug auf die Zeit von Auslösung des Alarmes bis zum Erreichen der Zieltemperatur ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,735$).

Die Zeit zwischen Alarmierung und Beginn der Kühlung belief sich bei den präklinisch reanimierten Patienten auf 240 Minuten (199-290) und bei der innerklinisch reanimierten Patientengruppe auf 237 Minuten (55-460). Ab Beginn der Kühlung betrug die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur bei der präklinisch reanimierten Behandlungsgruppe im Schnitt 118 Minuten (63-224) und bei den innerklinisch reanimierten Patienten 130 Minuten (0-202). (Tab. 4)

	Präklinisch Reanimierte		Innerklinisch Reanimierte		P value
	n	Median	n	Median	
Alarmzeit → Zieltemperatur (min)	35	342	26	375	0,735
Alarmzeit → Beginn der Kühlung (min)	36	240	26	237	0,49
Beginn der Kühlung → Zieltemp. (min)	60	118	34	130	0,223

Tabelle 4: Zeitintervalle der Kühlung im Überblick

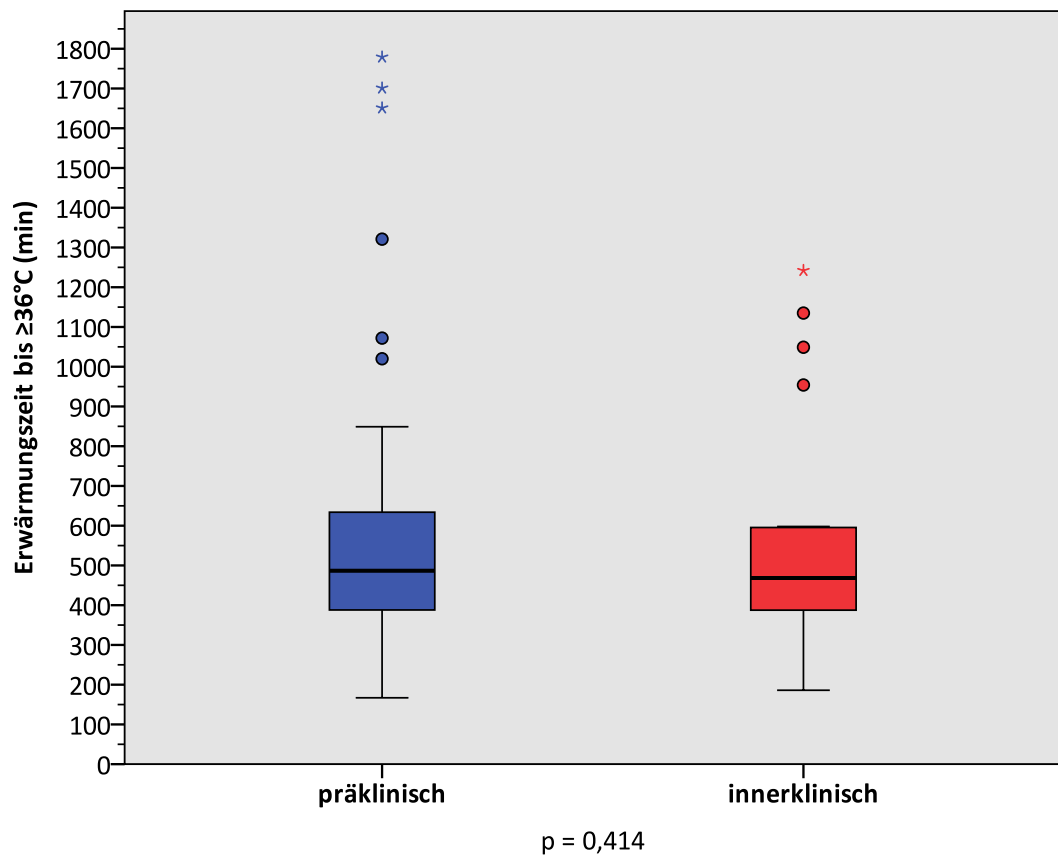
Sowohl bei dem Vergleich der Zeit von der Auslösung des Alarmes bis zum Beginn der Kühlung ($p=0,49$), als auch der Vergleich der Zeit von Beginn der Kühlung bis zum Erreichen der Zieltemperatur ($p=0,223$) unterschieden sich beide Gruppen statistisch nicht voneinander.

3.2.5.2.3 Wiedererwärmung

Die präklinisch reanimierten Patienten erreichten eine Körpertemperatur von 34°C oder höher im Schnitt innerhalb von 167 Minuten (120-217) und die innerklinisch reanimierten Patienten nach einer Wiedererwärmungszeit von durchschnittlich 165 Minuten (102-207).

Zum Erreichen einer Körpertemperatur von 36°C oder höher benötigten die präklinisch reanimierten Patienten im Mittel 487 Minuten (386-635) im Vergleich zu der innerklinisch reanimierten Patientengruppe, die im Durchschnitt 469 Minuten (387-597) bedurfte.

(Graf. 10) In der Grafik werden zwei Patienten der innerklinisch reanimierten Behandlungsgruppe nicht dargestellt. Ein Patient erreichte eine Temperatur von 36°C und höher erst nach 3096 Minuten und ein anderer wiederum nicht vor 2572 Minuten.



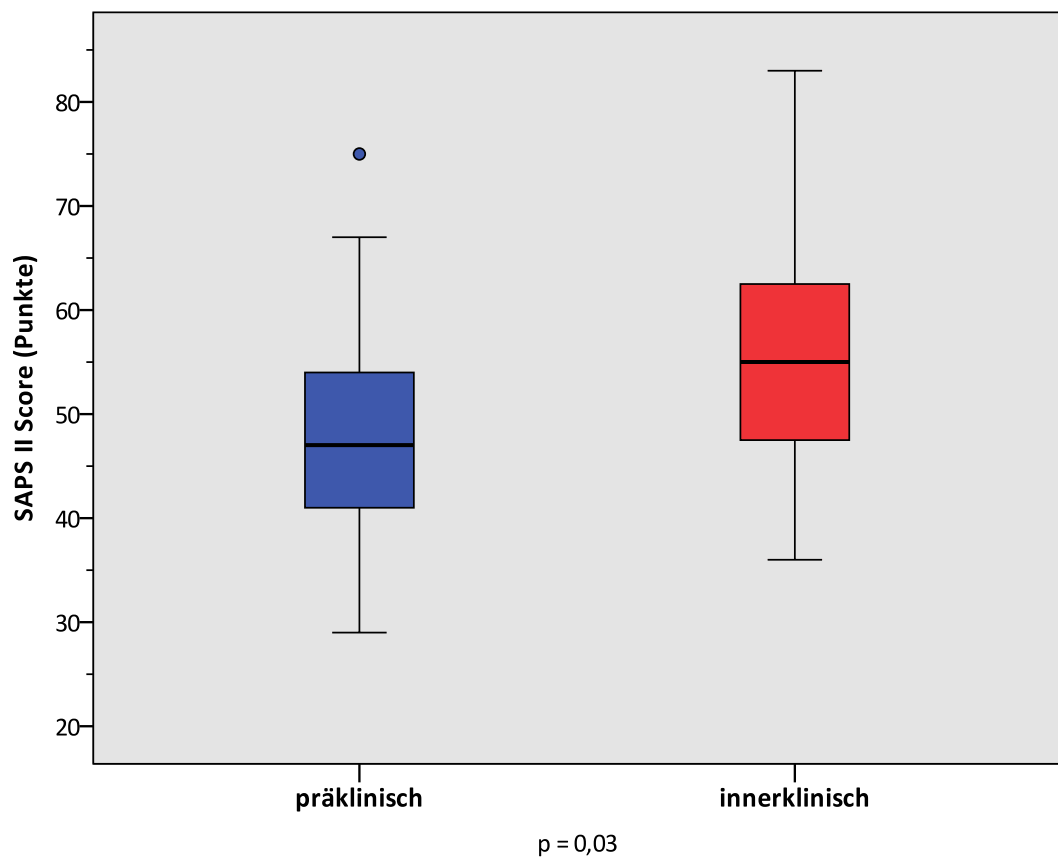
Grafik 10: Dauer der Erwärmung bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $\geq 36^{\circ}\text{C}$ in Minuten

Sowohl bei der Gegenüberstellung der Zeiträume von Beginn der Erwärmung bis zum Erreichen von 34°C oder höher, als auch bis zum Erreichen von 36°C oder höher, wichen beide Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander ab.

3.2.5.3 SAPS II Score

Die präklinisch reanimierte Patientengruppe hatte mit 47 Punkten (41-54) im Schnitt einen niedrigeren SAPS II-Wert als die innerklinisch reanimierten mit 55 Punkten (47-64).

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,003$). (Graf. 11)

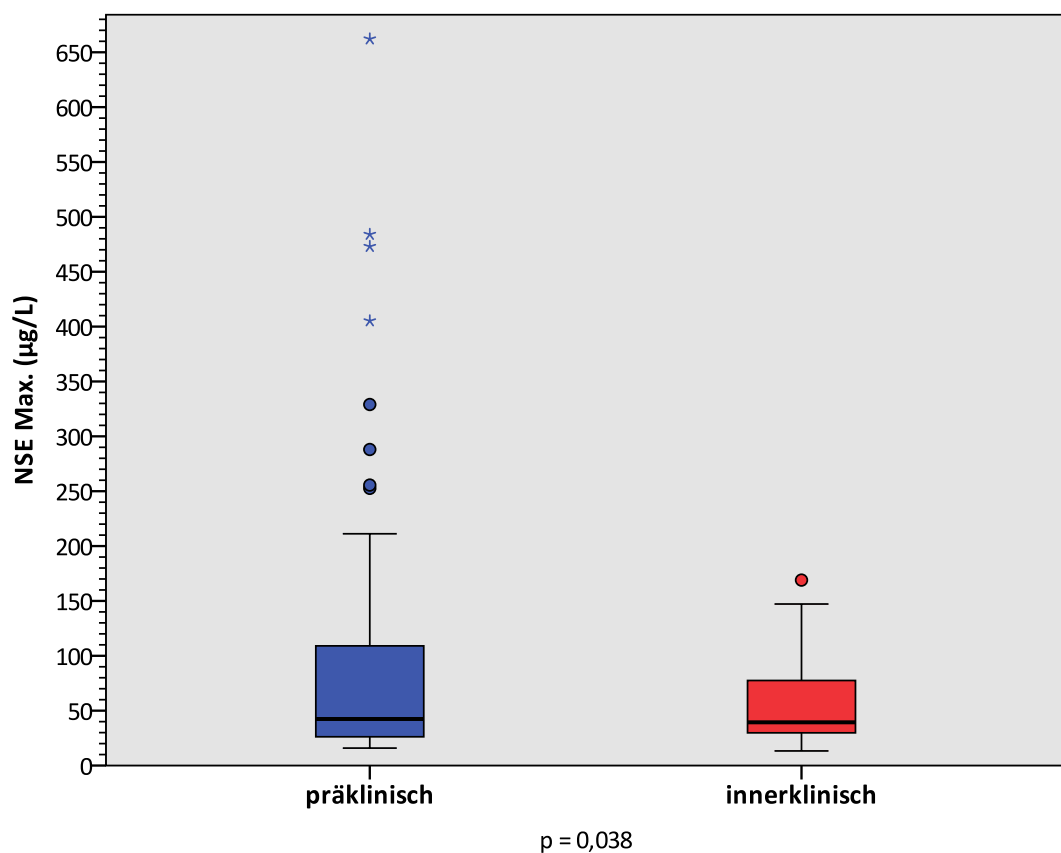


Grafik 11: Vergleich des SAPS II-Wertes (Punktescore)

3.2.5.4 Prognostische Laborparameter

3.2.5.4.1 Neuronenspezifische Enolase

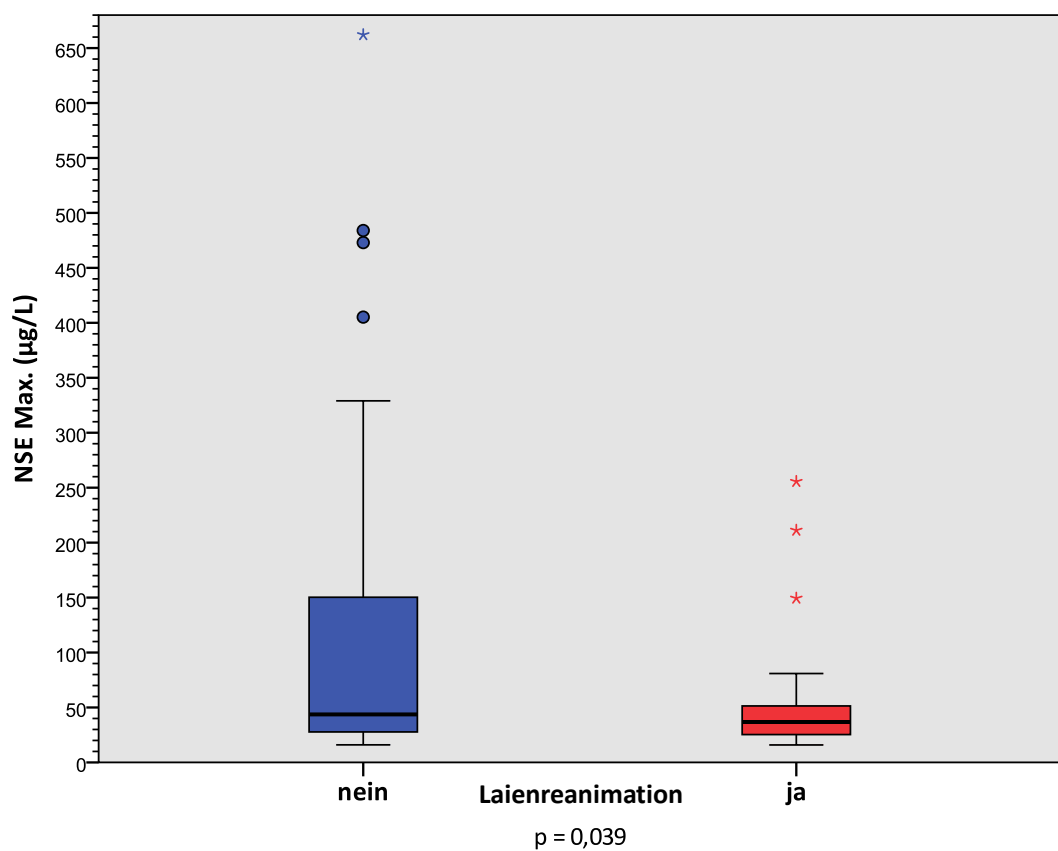
Der Mittelwert des maximalen NSE-Wertes der präklinisch reanimierten Patientengruppe lag mit 42,3 µg/L (25,9-112,9) höher als bei den innerklinisch reanimierten Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 39,3 µg/L (29,2-80,6). Statistisch betrachtet ist dieser Unterschied signifikant ($p= 0,038$). Auffällig ist die große Streubreite innerhalb der präklinisch reanimierten Patientengruppe. (Graf. 12)



Grafik 12: Maximale NSE Konzentration im Blut in µg/L

Vergleicht man innerhalb der präklinisch reanimierten Patientengruppe die Patienten, welche von Laien reanimiert wurden mit denen, die nicht vor dem Eintreffen des Notarztes reanimiert wurden hinsichtlich des NSE-Wertes, so stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dar ($p=0,039$). Von Laien reanimierte Patienten wiesen im Median mit $37 \mu\text{g/L}$ ($25,1-53,4$) einen niedrigeren maximalen NSE-Wert auf, als Patienten die erst später reanimiert wurden mit $43,7 \mu\text{g/L}$ ($27,3-151,5$). (Graf. 13)

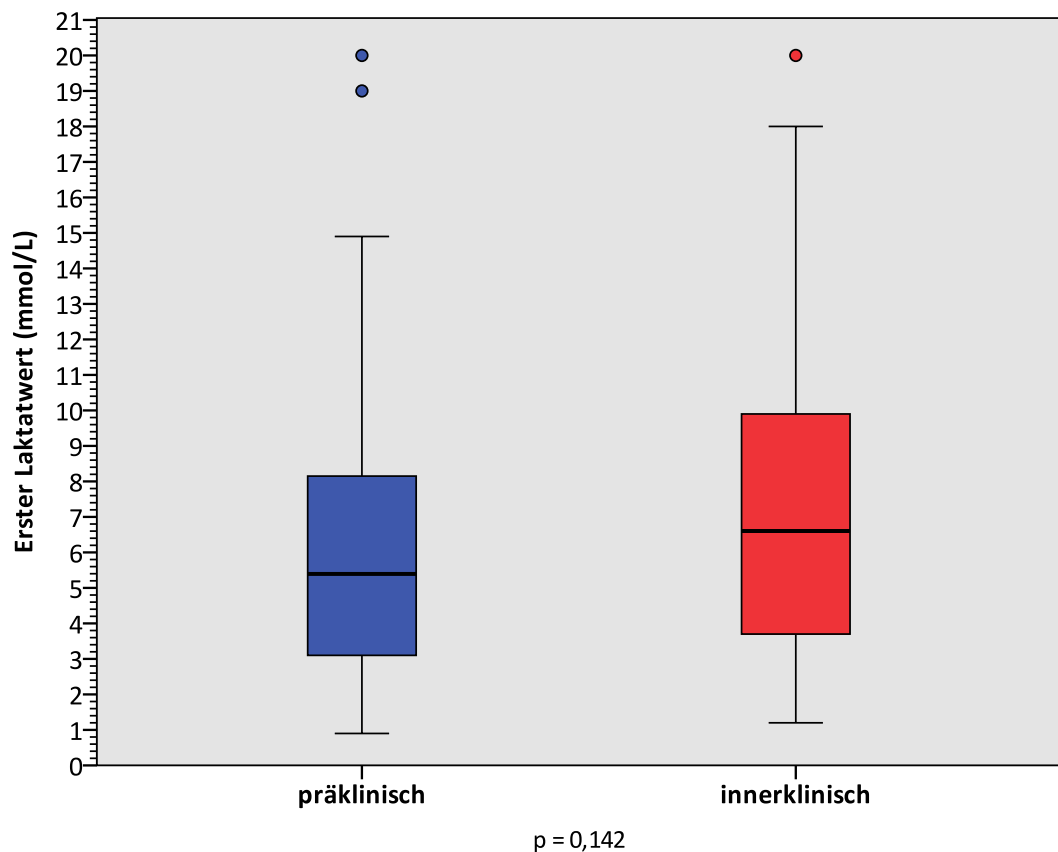
Der höchste NSE-Wert eines Patienten, der ohne neurologische Defizite in die Häuslichkeit entlassen wurden, lag bei $43 \mu\text{g/L}$.



Grafik 13: Vergleich der max. NSE Konzentration im Blut bei von Laienreanimierten Patienten in $\mu\text{g/L}$

3.2.5.4.2 Laktat

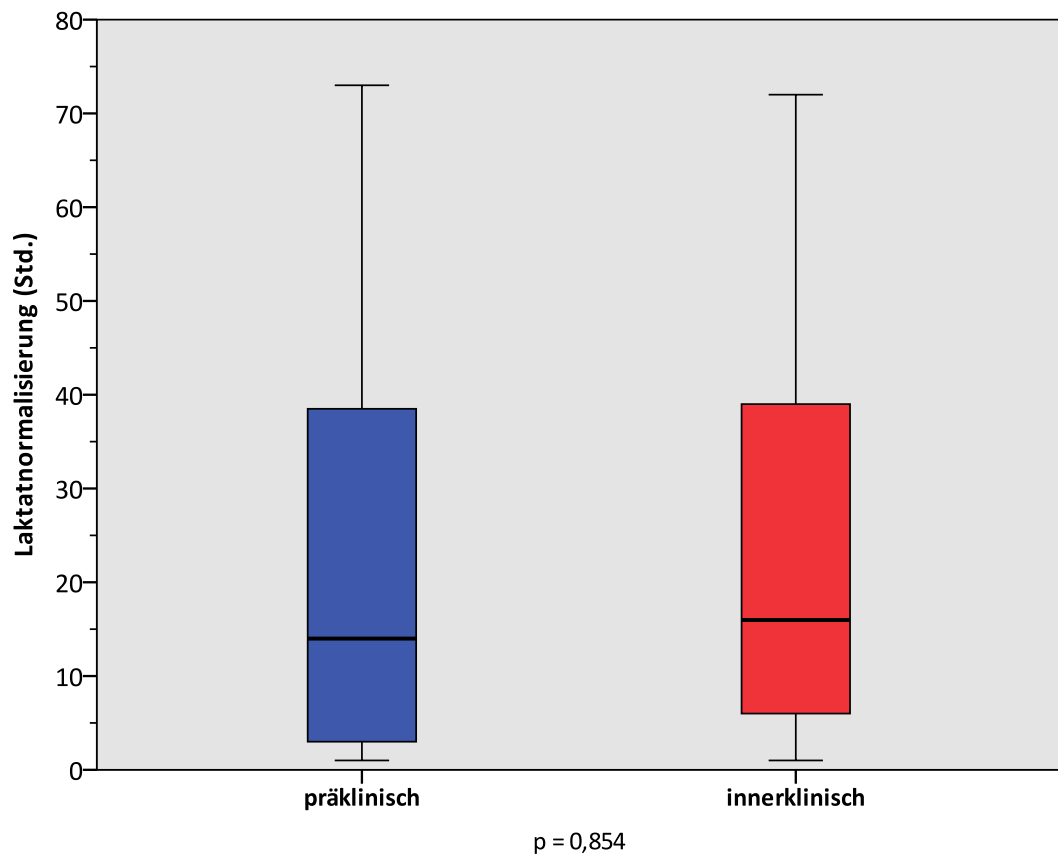
Präklinisch reanimierte Patienten hatten bei Aufnahme auf die Intensivstation einen durchschnittlichen Laktatwert von 5,4 mmol/L (3,1-8,2). Die innerklinisch reanimierte Behandlungsgruppe wies einen Wert von 6,6 mmol/L (3,7-10) auf. Eine Gegenüberstellung beider Gruppen ergab in Bezug auf die Laktatwerte bei Aufnahme auf die Intensivstation keinen signifikanten Unterschied ($p=0,142$). (Graf. 14)



Grafik 14: Erster gemessener Laktatwert bei Aufnahme auf die Intensivstation in mmol/L

Auch bei der Betrachtung des Zeitraumes bis zur Normalisierung des Serumlaktatwertes bestand keine statistisch signifikante Differenz ($p=0,854$) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei der präklinisch reanimierten Patientengruppe normalisierte sich der Laktatwert durchschnittlich innerhalb von 14 Stunden (3-39) und bei den innerklinisch reanimierten Patienten betrug die Zeit im Schnitt 16 Stunden (5-42).

(Graf. 15)

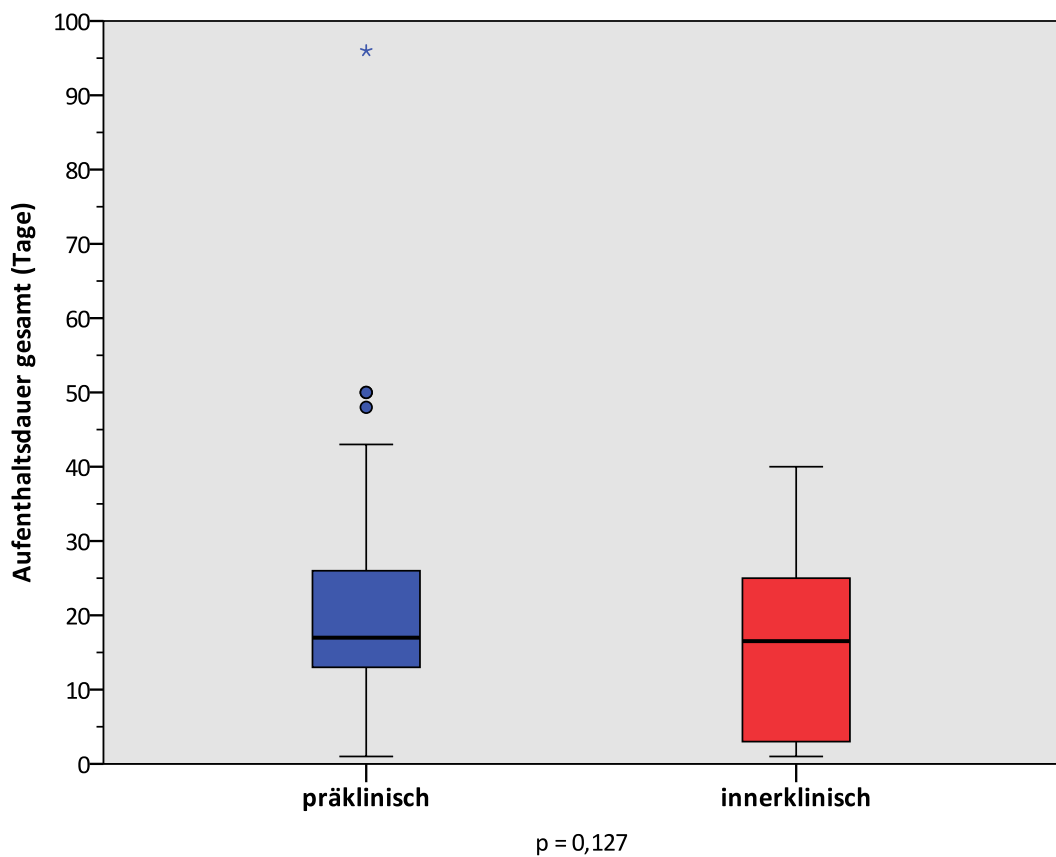


Grafik 15: Zeit bis zur Normalisierung des Laktatwertes in Stunden

3.2.6 Krankenhausaufenthaltsdauer

Im Durchschnitt verbrachte die präklinisch reanimierte Gruppe mit insgesamt 17 Tagen (13-26) genauso viele Tage im Krankenhaus, wie die intern reanimierte Vergleichsgruppe mit ebenfalls 17 Tagen (3-25). (Graf. 16) Bei der Betrachtung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war festzustellen, dass die durchschnittliche Liegezeit bei den innerklinisch reanimierten Patienten mit 13 Tagen (7-18) etwas höher lag als bei der extern reanimierten Vergleichsgruppe mit 10 Tagen (3-19).

Sowohl bei der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer, als auch bei der intensivstationären Verweildauer der Patienten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

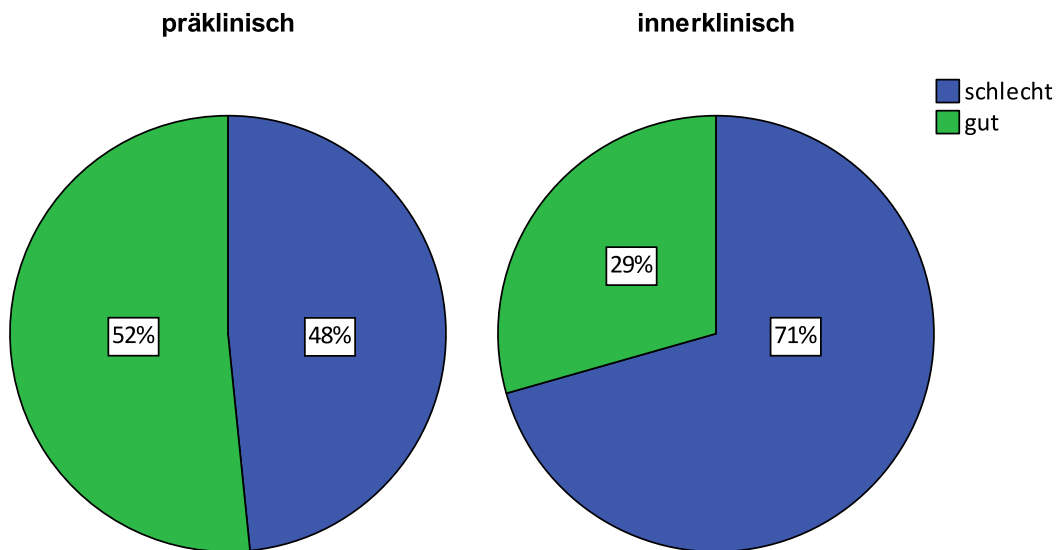


Grafik 16: Gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen

3.2.7 Outcome

3.2.7.1 Kombiniertes Outcome

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des kombinierten Outcomes ist statistisch signifikant ($p=0,034$). Mit 52% (32/62) wurden bei der präklinisch reanimierten Gruppe mehr Patienten mit einem guten Outcome entlassen als bei der innerklinisch reanimierten Behandlungsgruppe. Hier wurden lediglich 29% (10/34) mit einem guten Outcome entlassen. (Graf. 17)

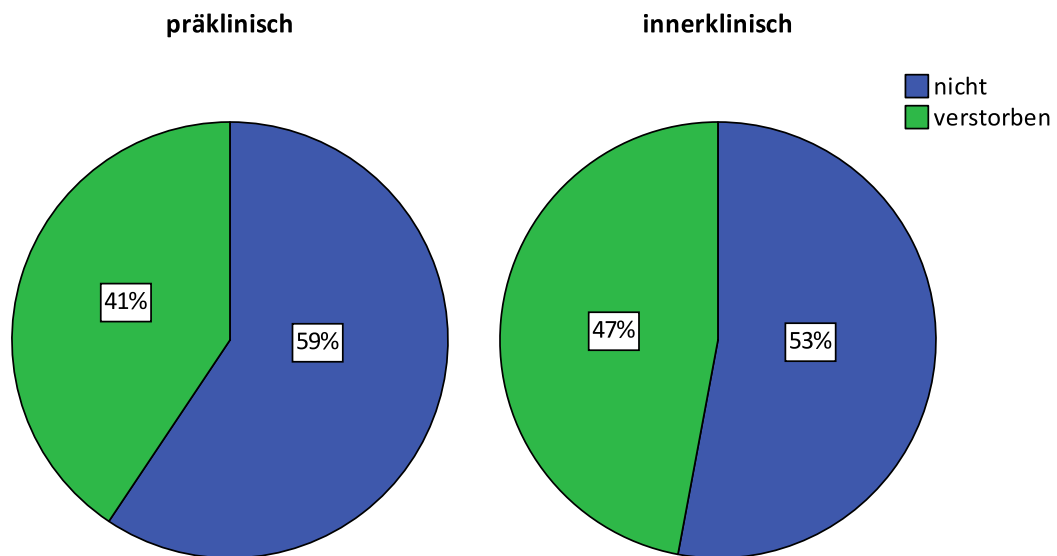


Grafik 17: Kombiniertes Outcome

3.2.7.2 Mortalität

3.2.7.2.1 ITS-Mortalität

Die intensivstationäre Mortalität der präklinisch reanimierten Patienten lag bei 41% (26/64). Von den innerklinisch reanimierten Patienten verstarben 47% (16/34) auf der Intensivstation. Diese Diskrepanz ist statistisch nicht signifikant ($p=0,54$). (Graf. 18)

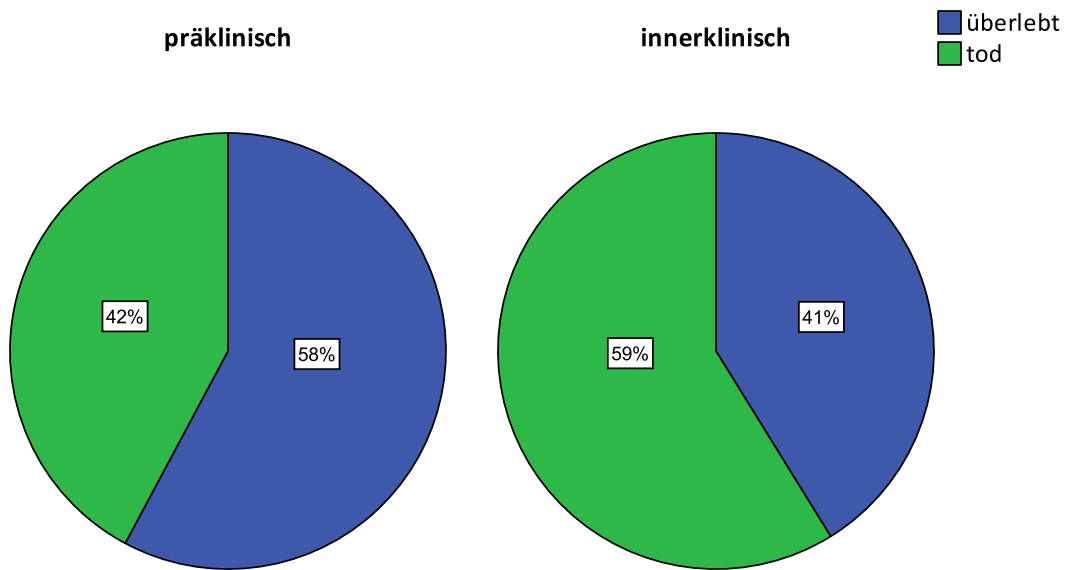


Grafik 18: Mortalität auf der Intensivstation

Bei 23% (15/64) der präklinisch Reanimierten und bei 18% (6/34) der innerklinisch reanimierten Patienten wurde die Intensivtherapie auf Wunsch der Betreuer im Sinne des mutmaßlichen Willens des Patienten eingestellt und die Patienten verstarben unter palliativer Behandlung. Auch dieser Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,506$).

3.2.7.2.2 Krankenhaus-Mortalität

Die Gegenüberstellung der Gesamtmortalität beider Gruppen führte zu keinem signifikanten Unterschied ($p=0,14$). Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes verstarben innerhalb der prähospital reanimierten Gruppe 42% (27/64) der Patienten und bei der innerhospital reanimierten Gruppe 59% (20/34) der Patienten. (Graf. 19)



Grafik 19: Gesamtmortalität im Krankenhaus

4 Diskussion

4.1 Geschlecht und Alter

Männer erleiden häufiger einen Herzstillstand als Frauen [27]. Auch in dieser Studie waren in der präklinisch reanimierten Patientengruppe über 80% der Betroffenen Männer und in der innerklinisch reanimierten Gruppe lag der prozentuale Anteil an Männern bei über 70%.

Die präklinisch reanimierten Patienten zeigten mit 64 Jahren im Mittel ein statistisch signifikant geringeres Alter als die innerklinisch Reanimierten mit durchschnittlich 66 Jahren. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Studie von Fredriksson et al.

Die Autoren verglichen Patienten mit einem präklinischen Herzstillstand mit Patienten, die einen Herzstillstand innerhalb des Krankenhauses erlitten. Auch hier waren präklinisch reanimierte Patienten jünger als die innerklinisch Reanimierten [28].

Stellt sich nun die Frage nach einer prognostischen Relevanz des Lebensalters. Laut Engdahl et al. steigt die Inzidenz von präklinischen Herzstillständen mit dem Alter [27]. Zwei weitere Studien zeigen, dass das Lebensalter kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Ergebnis darstellt. Laut Rogove et al. beeinflusst ein zunehmendes Alter allerdings die Mortalitätsrate der reanimierten Patienten [77, 88]. Da es sich bei diesen beiden älteren Studien um Patienten handelt, die nicht gekühlt wurden, lassen sich diese Ergebnisse nicht direkt mit denen dieser Arbeit vergleichen.

Nach den aktuellen Leitlinien sollte das Alter der reanimierten Patienten bei der Entscheidung zur Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermie keine Rolle spielen [68]. Mikkil et. al beobachteten in ihrer Studie zur Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten allerdings, dass das Lebensalter bereits die Entscheidungsfindung zu beeinflussen scheint. Patienten, die einer milden therapeutischen Hypothermie unterzogen wurden, waren signifikant jünger als die, bei denen man sich gegen eine Kühlung entschied. [59].

4.2 Ursachen des Herzstillstandes

In den ersten Schlüsselstudien zur Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie wurden ausschließlich präklinisch reanimierte Patienten mit kardial bedingtem Herzstillstand aufgenommen [8, 46]. Erst später wurden in den Studien auch Patienten mit Herzstillständen nicht kardialen Ursprungs eingeschlossen. In der Arbeit von Storm et al. wurden präklinisch reanimierte Patienten unabhängig von der Ursache des Herzstillstandes eingeschlossen. Mit 59,6% waren akute Myokardinfarkte die häufigste Ursache für einen Herzstillstand. Darauf folgten primäre Rhythmusereignisse mit 25% und andere Ursachen mit 15,4% [83].

In dieser Studie macht sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ursache eines Herzstillstandes zwischen präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten bemerkbar. Der Anteil an nicht kardialen Gründen in der präklinisch reanimierten Gruppe spielt mit 12,5% eine kleinere Rolle, als bei den innerklinisch reanimierten Patienten mit einem Anteil von 35%.

Eine britische Studie erfasste mehr als 2100 Patienten mit außerklinischen Herzstillständen. In 82% der Fälle waren Herzstillstände kardial und in 18% nicht kardial bedingt. Ein Vergleich mit anderen Studien führt zu ähnlichen Ergebnissen. Der Anteil an nicht kardialen Ursachen bei präklinisch reanimierten Patienten lag hier zwischen 21%-36% [25, 38, 39]. Bei den innerklinisch reanimierten Patienten hingegen lag der Anteil an nicht kardialen Ursachen zwischen 42%-68% [12, 52]. Laut Huikuri et al. sind die koronare Herzerkrankung, ischämische Kardiomyopathien oder andere kardiale Erkrankungen wie primäre Herzrhythmusstörungen die häufigsten Ursachen eines plötzlichen Herzstillstandes [45].

Trotz der Verteilungsunterschiede und des höheren Anteils an nicht kardialen Grunderkrankungen in der innerklinisch reanimierten Patientengruppe, stellen auch in dieser Arbeit kardiale Ereignisse die Hauptursache für die Entstehung eines Herzstillstandes dar. Betrachtet man die kardialen Ursachen der Herzstillstände fällt der Anteil an Myokardischämien mit 75% bei den präklinisch reanimierten Patienten stärker ins Gewicht, als bei der innerklinisch reanimierten Patientengruppe mit 41%. Die signifikant höhere Behandlungsrate im Herzkatheterlabor der präklinisch reanimierten Patienten ist somit ein folgerichtiges Resultat dessen. Für die Interpretation der Ergebnisse sei noch zu erwähnen, dass eine exakte Ursache des Herzstillstandes nicht immer genau geklärt werden konnte.

Wiederholt verstarben Patienten vor Abschluss der Diagnostik. Hinzu kam, dass sich die Pathologie eines Postreanimationssyndroms häufig mit anhaltenden akuten Pathologien überschneidet, die zu einem Herzstillstand führten oder dazu beigetragen hatten. Somit wurde eine Diagnose erschwert [67].

4.3 Initialrhythmus und Defibrillation

In dieser Studie war der Anteil an defibrillierbaren Initialrhythmen bei den präklinisch reanimierten Patienten tendenziell höher als bei den innerklinisch reanimierten Patienten. Daraus resultiert jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Betrachtet man allerdings die Anzahl der Patienten, die während der Reanimation tatsächlich defibrilliert wurden, zeichnet sich ein eindeutigeres Bild ab. Die Zahl der defibrillierten Patienten war mit 72 % in der Gruppe der präklinisch Reanimierten signifikant höher, als bei der innerklinisch reanimierten Behandlungsgruppe mit 34%. Die Begründung für die abweichenden Ergebnisse zwischen dem Initialrhythmus und der Anwendung von Defibrillation könnte das Verwenden von verschiedenen Bezugsquellen sein. Es wurden sowohl Informationen aus Vermerken in den digitalen Patientenakten als aus den Arztbriefen aufgenommen. Bei den präklinisch reanimierten Patienten kamen noch die Notarztprotokolle hinzu, die bezüglich der Defibrillation zuverlässige Informationen lieferten.

Ein Vergleich unterschiedlicher Studien ergab, dass die Wahrscheinlichkeit im Rahmen einer präklinischen Reanimation einen defibrillierbaren Herzrhythmus vorzufinden sehr stark variieren kann. Bei den von Prull et al. verglichenen Studien lag die Wahrscheinlichkeit zwischen 9% und 79% [76]. Bei der Gegenüberstellung von Studien mit innerklinisch reanimierten Patienten durch Sandroni et al. hingegen, schien es eine deutlichere Tendenz zu geben. Hier lag die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines defibrillierbaren Primärrhythmus zwischen 20% und 35%. Innerklinisch reanimierte Patienten wiesen offenbar einen geringen Prozentsatz an defibrillierbaren Initialrhythmen auf [7]. Auch in einer amerikanischen Multicenterstudie über die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten belief sich der Anteil an defibrillierbaren Initialrhythmen bei den gekühlten Patienten auf 24% (332/1367) [59]. In der Studie von Kory et al. hatte lediglich 1 Patient von 17 innerklinisch reanimierten und gekühlten Patienten einen defibrillierbaren Primärrhythmus (6%) [50].

Diese Feststellung stützt die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, dass innerklinisch reanimierte Patienten weniger defibrillierbare als nicht defibrillierbare Initialrhythmen aufweisen. Die genaue Dokumentation eines Primärrhythmuses wurde sowohl in dieser Studie als auch im Allgemeinen durch die Tatsache erschwert, dass die Patienten häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt gefunden wurden. Somit entspricht der besagte Primärrhythmus nur dem, was das Reanimationsteam zum Zeitpunkt der Intervention feststellte. Theoretisch könnte sich ein anfängliches Kammerflimmern mit der Zeit in eine Asystolie umgewandelt haben. In der Literatur wird eine Asystolie als Faktor für eine schlechte Prognose beschrieben [37, 57, 73]. Vielleicht ist dies der Grund dafür, dass Patienten mit nicht defibrillierbaren Primärrhythmen in den ersten Studien zur milden therapeutischen Hypothermie nicht berücksichtigt wurden [8, 46].

Mittlerweile wird in den aktuellen Leitlinien zu den erweiterten Reanimationsmaßnahmen für erwachsene Patienten mit jeglichem Primärrhythmus die Anwendung eines zielgerichteten Temperaturmanagements beispielsweise in Form der milden therapeutischen Hypothermie empfohlen. Allerdings nur mit der Anerkennung eines niedrigeren Evidenzlevels für den Nutzen dieser Therapie bei Patienten mit nicht defibrillierbaren Primärrhythmen [60, 68]. Die Basis für diese Empfehlung bilden sechs Studien mit historischen Kontrollgruppen, die den Nutzen einer milden therapeutischen Hypothermie bei allen Initialrhythmen nachweisen [9, 15, 23, 70, 83, 84].

4.4 Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)

Der SAPS II-Wert ist ein Punktwert, der zur Einschätzung des medizinischen Status des Patienten dient. Er wird überwiegend in der Intensivmedizin verwendet. In die Berechnung des SAPS II fließen unter anderem Parameter wie Alter, Aufnahmezustand, Blutdruck, Herzfrequenz, Beatmung und verschiedene Blutserumkonzentrationen wie zum Beispiel Natrium, Kalium und Bilirubin in die Bewertung ein. Es gilt: je höher der Punktwert des SAPS II Scores, desto schlechter ist der klinische Zustand und umso höher ist das Sterberisiko des Patienten [54]. In dieser Arbeit lag der SAPS II-Wert bei Aufnahme der präklinisch reanimierten Patientengruppe mit 47 Punkten signifikant niedriger, als bei der innerklinisch reanimierten Gruppe mit 55 Punkten. Daraus lässt sich schließen, dass der klinische Zustand der innerklinisch reanimierten Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation kritischer war und sie ein höheres Risiko hatten zu versterben. Dieses Ergebnis wird einerseits von der Beobachtung unterstrichen, dass bei den innerklinisch reanimierten Patienten der Anteil an nicht kardialen, bisweilen gravierenden Grunderkrankungen mit stationärem Therapiebedarf, sowie der nicht kardialen Gründen für die Reanimation größer war. Auf der anderen Seite konnte die Prognose der präklinisch reanimierten Patienten mit einem höheren Anteil an kardiologischen Patienten beispielsweise durch Lyse, perkutane Koronarintervention und durch die Implantation von Kardioverter-Defibrillatoren deutlich verbessert werden. Obwohl es im Vergleich der Mortalität keinen signifikanten Unterschied gab, verstarben die innerklinisch reanimierten Patienten tendenziell häufiger als die präklinisch Reanimierten.

4.5 Neuronenspezifische Enolase

Die NSE ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels und kommt in Neuronen und neuroendokrinen Zellen vor. Im Rahmen der Schädigung von Nervenzellen steigt die Serumkonzentration dieses Enzyms an. In der Arbeit von Tiainen et al. aus dem Jahre 2003 zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Verlaufswerten der NSE und einer milden therapeutischen Hypothermie. Die hypotherm behandelten Patienten wiesen einen deutlich rascheren Abfall des NSE-Wertes auf als die normotherm behandelten Patienten. Die durch eine milde therapeutische Hypothermie sinkenden NSE-Werte waren signifikant

prädikativ für ein gutes neurologisches Outcome und dem Überleben von mindestens 6 Monaten [87]. Weitere Studien konnten diese Beobachtung im Laufe der Jahre untermauern [19, 58].

Bei unserem Gesamtkollektiv lag der maximale NSE-Wert innerhalb der ersten drei Tage nach Reanimation bei 39,9 µg/L. Mit 43 µg/L war der durchschnittliche NSE-Spiegel der präklinisch reanimierten Patienten signifikant höher als bei den innerklinisch reanimierten Patienten mit 39 µg/L.

Diese Ergebnisse werfen folgende Fragen auf:

1. Wie kommen diese hohen Durchschnittswerte zustande und wie lassen sie sich in Einklang bringen mit der weit verbreiteten Annahme, dass 33 µg/L den Grenzwert für eine infauste Prognose darstellen?
2. Warum weisen die präklinisch reanimierten Patienten einen höheren Wert auf als die innerklinisch reanimierten Patienten?

Um sich der ersten Fragestellung annähern zu können, gilt es zunächst den allgemein bekannten Grenzwert für eine infauste Prognose zu hinterfragen. Dieser basiert letztlich auf einer einzigen prospektiven Klasse I-Studie von normothermen Patienten [86, 99]. Thömke et al. beanstanden, dass in anderen Studien vereinzelt Grenzwerte von über 60 µg/L beobachtet wurden. Diese seien in einigen Arbeiten zur prognostischen Bedeutung außer Acht gelassen worden, sodass der falsche Eindruck eines Grenzwertes von 33 µg/L entstanden sei. In ihrer Arbeit verglichen die Autoren sowohl Studien mit normothermen Patienten, als auch Untersuchungen von hypothermen Patienten. Sie beobachteten, dass bei beiden Gruppen die Grenzwerte für eine infauste Prognose insgesamt im selben Bereich lagen. Erhöhte Werte der neurospezifischen Enolase für sich allein genommen zeigten gemäß Thömke et al erst bei mehr als 97 µg/L sicher eine infauste Prognose an. Dabei beriefen sie sich auf den bislang höchsten berichteten NSE-Wert bei Patienten mit günstigem Verlauf [19, 56, 86].

In dieser Studie lag der höchste NSE-Wert von Patienten mit einer guten Prognose bei 43,4 µg/L. Hierfür wurden ausschließlich die Patienten einbezogen, bei denen die Entlassung in die Häuslichkeit ohne neurologische Defizite sicher war. Demnach ist nicht auszuschließen, dass Patienten, die in eine Rehabilitation entlassen wurden und im Nachhinein einen

günstigen Verlauf erkennen ließen, anfänglich einen noch höheren Wert aufwiesen. Wie schon erwähnt lag in dieser Arbeit bei präklinisch reanimierten Patienten ein signifikant höherer NSE-Wert vor als bei innerklinisch reanimierten Patienten. Auffällig ist auch, dass in der präklinisch reanimierten Gruppe teilweise extrem hohe Werte erreicht wurden. Grund hierfür könnte eine längere Hypoxiezeit bei den präklinisch reanimierten Patienten sein. Der Anteil an Patienten, die durch Laien wiederbelebt wurden, war mit 37% sehr gering. Ein Vergleich der präklinisch reanimierten Patienten untereinander zeigt, dass von Laien wiederbelebte Patienten einen signifikant niedrigeren NSE-Wert aufwiesen, als Patienten, die erst bei Eintreffen des Rettungsteams reanimiert wurden. Andererseits handelte es sich bei den innerklinisch Reanimierten dieser Studie um Patienten, die einen unbeobachteten Herzstillstand erlitten. Demnach müsste auch bei den innerklinisch reanimierten Patienten eine längere Hypoxiezeit vorgelegen haben. Eine genaue Dokumentation der Zeit bis zum Wiedererlangen des Spontankreislaufes bei den Patienten beider Gruppen und deren Vergleich könnte in weiteren Studien zu eindeutig interpretierbaren Ergebnissen führen.

4.6 Laktat

Menschliche Zellen sind bei einer Hypoxie gezwungen auf eine anaerobe Energiegewinnung umzustellen. Dies führt zu einer Akkumulation von Laktat im Serum. Sowohl ein Vergleich der Laktatwerte bei Aufnahme der beiden Patientengruppen auf die Intensivstation, als auch der Vergleich der Zeit bis zur Laktatnormalisierung während des intensivstationären Aufenthaltes ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten. Diese Beobachtung spricht jedoch lediglich dafür, dass die Laktatkonzentration vor der Aufnahme auf die Intensivstation durchschnittlich in beiden Gruppen auf ein ähnliches Niveau gebracht werden konnte. Dafür spricht auch der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Normalisierung des Laktatwertes. Um als Parameter für das Ausmaß der Hypoxie dienen zu können, hätte theoretisch ein Vergleich des Laktatwertes vor der Reanimation und den weiteren Behandlungsmaßnahmen stattfinden müssen. Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass die Bildung von Laktat nicht nur durch eine Hypoxie ausgelöst wird. Auch eine Adrenalinausschüttung oder ein verminderter Metabolismus in der Leber, wie es bei kritisch kranken Patienten mit Leberinsuffizienz

häufig der Fall ist, führt zu einer Erhöhung des Laktatspiegels [48]. Somit scheint Laktat als Hypoxieparameter eine geringe Spezifität und Sensitivität aufzuweisen und daher nicht geeignet zu sein [44].

4.7 Milde therapeutische Hypothermie

4.7.1 Anfangstemperatur

Nach Reanimation und Wiedererlangen des Spontankreislaufes sinkt normalerweise die Körpertemperatur in den ersten Stunden, sodass eine Induktion der milden therapeutischen Hypothermie erleichtert wird [20].

In dieser Studie lag die durchschnittliche Körpertemperatur aller Patienten vor Beginn der Kühlung bei 35,2°C. Laut Definition handelt es sich bei diesem Durchschnittswert um eine milde akzidentielle Hypothermie [13]. Diese Beobachtung korrespondiert weitestgehend mit den Ergebnissen von Hartog et al. Hier lag die Körpertemperatur der Patienten zum Zeitpunkt der intensivstationären Aufnahme bei 35,1°C [21].

Bei der Gegenüberstellung der beiden Gruppen war die Anfangstemperatur der präklinisch reanimierten Patienten signifikant niedriger als bei den innerklinisch reanimierten Patienten. Grund hierfür könnte eine durchschnittlich höhere Körpertemperatur der innerklinisch reanimierten Patienten sein, die beispielsweise durch Infektionen bedingt sein könnte. Ebenso ist eine schnellere Auskühlung der präklinisch reanimierten Patienten aufgrund der äußeren Umstände (z.B. Außentemperatur) denkbar. Auch vereinzelt eingeleitete Kühlung (z.B. durch kalte Infusionen oder Kühlpackungen) durch den Notarzt, in der zentralen Notaufnahme oder im Herzkatheterlabor konnte nicht gänzlich als Ursache ausgeschlossen werden.

4.7.2 Kühlung

In den beiden Schlüsselstudien, die zur Einführung der MTH in die Leitlinien führte, waren die Zeiträume bis zum Erreichen der Zieltemperatur nach Kreislaufstillstand sehr unterschiedlich. In der australischen Studie von Bernard et al. erreichten die Patienten innerhalb von 2 Stunden eine Körpertemperatur von 33°C. Bei der HACA- Studie hingegen bedurfte es 8 Stunden bis zum Erreichen einer Zieltemperatur von 32-34°C [8, 46].

In der vorliegenden Arbeit erreichten alle Patienten im Schnitt innerhalb von 349 Minuten eine Körpertemperatur von 34°C oder geringer. Die Werte zweier Patienten wiesen allerdings eine extrem verlängerte Kühlungszeit auf. Bei einem Patienten konnte die Verlängerung der Gesamtzeit auf einen verspäteten Beginn der Kühlung zurückgeführt werden. Bei dem anderen Patienten handelte es sich um eine Verzögerung zwischen dem Beginn der Kühlung und dem Erreichen der Zieltemperatur. Da es sich im ersten Fall um einen präklinisch reanimierten Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt handelte, ist ein späterer Beginn der Kühlung auf der Intensivstation durch einen längeren Aufenthalt im Herzkatheterlabor denkbar. Im zweiten Fall handelte es sich um einen innerklinisch reanimierten Patienten mit nicht kardialer Ursache des Herzstillstandes und einem sehr hohem SAPS II -Wert, welcher noch während der Wiedererwärmungsphase verstarb.

Ob und inwiefern der Zeitraum bis zur Kühlung prognostisch eine Rolle spielt wird in jüngerer Literatur kontrovers diskutiert. Die Gegenüberstellung der beiden historischen Schlüsselstudien mit sehr unterschiedlichen Zeitspannen zeigte keinen Unterschied im klinischen Outcome und im Gesamtüberleben der Patienten [8, 46]. Auch in der Arbeit von Nielsen et al. war kein deutlicher Zusammenhang zwischen Outcome und Verzögerung der Kühlung erkennbar [64]. Pathophysiologische Überlegungen und tierexperimentelle Arbeiten konstatieren jedoch den Nutzen einer möglichst raschen Kühlung [1, 69, 71]. Wolff et al. berichten, dass eine frühe endovaskuläre Kühlung zu einem guten neurologischen Outcome beizutragen scheint [93]. Ferner beschreibt eine klinische Studie, dass ein größerer Defibrillationserfolg und eine höhere Gesamtrate des primären Reanimationserfolges zu erwarten sind, wenn eine Hypothermie schon während der Reanimation eingeleitet wird [16].

Aktuellere Studien hinterfragen allerdings den Nutzen einer frühen Kühlung. Deren Ergebnissen nach zu urteilen hat eine frühe Kühlung nicht nur keine positive Auswirkung auf

das Outcome der Patienten, sondern könnte sogar negative Konsequenzen nach sich ziehen. Die Arbeit von Haugk et al. beschreibt, dass ein schnelles Erreichen der Zieltemperatur nach Wiederherstellung des Spontankreislaufes mittels oberflächlicher Kühlung ein ungünstiges neurologisches Outcome zur Folge hatte [34]. Eine italienische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die schnelle Einleitung einer Kühlung zwar keine Auswirkung auf das neurologische Outcome hatte, sich jedoch negativ auf die Mortalitätsrate auszuwirken scheint. Die Autoren geben allerdings selbst zu bedenken, dass in Anbetracht der fehlenden Möglichkeit mehrere mutmaßliche Störfaktoren zu kontrollieren, diese Ergebnisse als vorläufige Beobachtungen festgehalten werden sollten, um diesbezüglich weitere Studien zu initiieren [47].

In der Arbeit von Kim et al. aus dem Jahre 2014 geht hervor, dass eine prähospitaler Kühlung durch die Gabe von 2 Litern Kochsalzlösung keinen signifikanten Vorteil bietet, was die Überlebensrate und das neurologische Outcome der Patienten angeht. Darüber hinaus wird eine erhöhte Komplikationsrate für erneute Herzstillstände und eine erhöhte Rate an Lungenödemen in den ersten 24 Stunden beschrieben [49]. Diese Ergebnisse scheinen zunächst nicht prinzipiell gegen eine präklinische Kühlung zu sprechen. Es besteht allerdings der Bedarf die aktuellen Empfehlungen des ERC bezüglich einer präklinischen Kühlung mittels kalter Infusionslösung kritisch zu hinterfragen und die Vor- und Nachteile anderer Methoden demgegenüber noch genauer zu erforschen.

Da die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Beginn der Kühlung und bis zum Erreichen der Zieltemperatur der präklinisch und der innerklinisch reanimierten Patienten des Magdeburger Uniklinikums in dieser Studie nicht signifikant voneinander abwichen, sind im Vergleich weder Vorteile noch Nachteile für eine der beiden Gruppen zu erwarten. Allerdings gilt zu bedenken, dass die fehlende Signifikanz in der vorliegenden Arbeit auch der kleinen Kohorte geschuldet sein könnte. Außerdem ist zu beobachten, dass innerklinisch reanimierte Patienten tendenziell länger brauchten, um die Zieltemperatur von 34°C zu erreichen. Dies könnte damit zu erklären sein, dass diese auch eine statistisch relevante höhere Anfangstemperatur aufwiesen. Desweiteren gilt es zu bedenken, dass es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt. Eine retrospektive Studie kann nur zur Erstellung einer Hypothese dienen, jedoch keinen Beweis liefern. Es bleibt daher abzuwarten, wie sich die Studienlage hierzu entwickelt, um den Zeitpunkt der Kühlung für beide Gruppen optimieren zu können.

4.7.3 Wiedererwärmung

Obgleich die Wiedererwärmungsphase die letzte Phase der milden therapeutischen Hypothermie darstellt, ist sie nicht minder bedeutend für das Outcome der Patienten und birgt ganz eigene Gefahren in der klinischen Anwendung. Dennoch fehlen klinische Daten und Studien, die sich dieser Thematik ausschöpfend widmen. Abgeleitete Daten von tierexperimentellen Studien, klinischen Studien nach Aortenoperationen und Studien über Patienten nach Hirnischämie zeigen, dass eine schnelle Wiedererwärmung nach Kühlung zur Beeinträchtigung der Hirndurchblutung führen kann [30, 31, 53].

Die Wiedererwärmungsphase hat Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt, auf das intravasale Volumen und auf die Metabolisierungsrate. Dieses Wissen bildet in den aktuellen Leitlinien die Basis für die Empfehlung einer langsamen Wiedererwärmung von 0,25°C-0,5°C pro Stunde [68].

In dieser Arbeit wurden die Patienten 24 Stunden nach Erreichen der Zieltemperatur aktiv erwärmt. Dabei wurde bei der Betrachtung aller Patienten eine Körpertemperatur von 36°C oder höher durchschnittlich innerhalb von 487 Minuten (387-634 Minuten) erreicht. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hypothermia-After-Cardiac-Arrest (HACA) - Multicenterstudie. Hier wurden die Patienten passiv erwärmt und wiesen im Durchschnitt nach 480 Minuten (480-720 Minuten) eine Körpertemperatur von über 36°C auf [46]. Die Arbeit von Arrich et al. betrachtete unter anderem die Zeitdauer einer kontrollierten, aktiven Erwärmung durch die Anwendung eines endovaskulären Kühlungssystems. Hier benötigten die Patienten im Schnitt 480 Minuten (408-660 Minuten) bis zum Erreichen einer Körpertemperatur von höher als 36°C [6].

Wie schon erwähnt wird zurzeit eine Wiedererwärmungsrate von 0,25°C- 0,5°C pro Minute empfohlen [68]. Daher gehen wir davon aus, dass einige Patienten dieser Studie mit 0,25°C pro Minute und andere wiederum mit 0,5°C pro Minute erwärmt wurden, was im Nachhinein nicht gänzlich nachzuvollziehen war. Dieser Umstand und die Tatsache, dass 9 Patienten zwar kontrolliert aber durch ein oberflächliches System erwärmt wurden, birgt eine gewisse Ungenauigkeit in den Ergebnissen und somit auch im Vergleich zur Literatur. Auch die Art der Wiedererwärmung kann zu unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zur Literatur führen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte in der Regel eine aktive Wiedererwärmung durch ein endovaskuläres System.

Die Gegenüberstellung der innerklinisch und präklinisch reanimierten Patienten ergab in Hinblick auf die Dauer der Erwärmung keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Auswirkung der Erwärmungsphase auf das Outcome der Patienten ist noch weitgehend ungeklärt. Aus der Zeit vor der Anwendung der milden Therapeutischen Hypothermie ist bekannt, dass eine Hyperthermie in den ersten Stunden nach Herzstillstand (12-24 Stunden) mit einem schlechteren Outcome und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden ist [22, 100]. Bisschops et al. beschreiben eine Komplementaktivierung und die Erhöhung des proinflammatorischen Interleukin 6 im Verhältnis zur Erhöhung der Körpertemperatur während der Wiedererwärmungsphase [10].

Zwei Studien schildern gegensätzliche Ergebnisse bezüglich des Outcomes von Patienten im Hinblick auf die Wiedererwärmungsphase. Cocchi et al. beschreiben, dass über die Hälfte der untersuchten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Wiedererwärmung Fieber entwickelten. Dies führte allerdings bei diesen Patienten zu keinem signifikanten Unterschied des Outcomes im Vergleich zu denen, die kein Fieber vorwiesen [17]. Winters et al. hingegen konstatieren, dass eine überschießende Temperaturerhöhung „rebound hyperthermia“ nach Wiedererwärmung als Marker für eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres neurologisches Outcome dient. Risikofaktoren für eine „rebound hyperthermia“ konnten nicht festgestellt werden [92].

Diese gegensätzlichen Ergebnisse verdeutlichen, dass weitere Studien hinsichtlich des Einflusses der Wiedererwärmungsphase auf das Outcome von gekühlten Patienten erforderlich sind. Insbesondere Untersuchungen zum Phänomen der überschießenden Temperaturerhöhung und der Erhöhung des Interleukin 6 sollten angestrebt werden, um eine bestmögliche Behandlung der Patienten gewährleisten zu können.

4.7.4 Anwendung der MTH im klinischen Alltag

Die milde therapeutische Hypothermie nach Reanimation ist ein erfolgsversprechendes und einfach einzusetzendes Verfahren, welches nachweislich sowohl das neurologische Outcome verbessert als auch die Mortalitätsrate senkt [8, 20, 46, 60].

Seit 2003 ist die MTH fest in den internationalen Leitlinien für erweiterte Reanimationsmaßnahmen verankert [66]. Eine im Jahre 2012 veröffentlichte Studie zur „Umsetzung der ILCOR-Leitlinien zur therapeutischen Hypothermie nach Reanimation auf deutschen Intensivstationen“ zeigt, dass die Einführung der milden therapeutischen Hypothermie in die klinische Praxis ein langwieriger Prozess ist. Zehn Jahre nach der Implementierung der milden therapeutischen Hypothermie in die Leitlinien nutzten lediglich 69% der befragten Intensivstationen dieses Verfahren. Demzufolge wurden in einem Drittel der deutschen Intensivstationen reanimierte Patienten nicht gekühlt. Zusätzlich sollte man dabei bedenken, dass 43% der deutschen Krankenhäuser mit Intensivstation gar nicht erst an dieser Befragung teilnahmen. In den vergangenen Jahren war allerdings ein positiver Trend zu verzeichnen. Im Jahre 2007 kühlten nur 24% der befragten Intensivstationen ihre Patienten nach erfolgreicher Reanimation [94, 95].

In den bis 2015 geltenden Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) und des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) zu den erweiterten Reanimationmaßnahmen bei erwachsenen Patienten wurden die Empfehlungen zur milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten im Gegensatz zu den präklinisch reanimierten Patienten zurückhaltender formuliert [20, 35]. Wie eine amerikanische Kohortenstudie aus dem Jahre 2013 über die Anwendung der milden Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten zeigte, spiegelte sich dies auch in dem klinischen Einsatz dieses Verfahrens wieder. Patienten nach einer Reanimation im Klinikum, die intubiert wurden und bei denen eine Herzdruckmassage länger als 5 Minuten durchgeführt wurde, kam nur in 2,35% (746/ 31.804) der Fälle eine milde therapeutische Hypothermie zu Gute [59]. Betrachtet man die am Anfang schon erwähnte deutsche Studie von Wolfrum et al. wurden immerhin in 84% der Intensivstationen, die im Allgemeinen eine milde therapeutische Hypothermie anwenden, auch innerklinisch reanimierte Patienten gekühlt [95]. Bezieht man das auf die Gesamtheit aller befragten Intensivstationen verbleiben noch 58%. Bei dieser Überlegung wird allerdings außer Acht gelassen, welche

und wie viele innerklinisch reanimierte Patienten letztendlich wirklich gekühlt wurden. Desweiteren stellten Mikkelsen et al. fest, dass die Zahl der gekühlten Patienten in akademischen Krankenhäusern signifikant höher war als in nicht lehrenden Krankenhäusern. Ebenso verhält es sich mit der Größe des Krankenhauses: in Krankenhäusern mit höherer Bettenkapazität wurden mehr Patienten gekühlt als in kleinen Krankenhäusern [59].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine milde therapeutische Hypothermie bei Patienten nach Reanimation und insbesondere bei innerklinisch reanimierten Patienten insgesamt noch nicht ausreichend angewandt wird. Außerdem scheint es sehr stark davon abzuhängen, in welchem Krankenhaus sich der Patient befindet bzw. eingeliefert wird und welche Rahmenbedingungen dort vorzufinden sind. Bei dem Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie nach Reanimation folgen die deutschen Intensivstationen den entsprechenden Leitlinien [95].

Wie schon in der Einleitung erwähnt führten neuere Erkenntnisse im Jahre 2015 zu einer erheblichen Erweiterung der aktuellen Leitlinien [68]. Unter anderem wird das TTM in Form der milden therapeutischen Hypothermie nunmehr auch für innerklinisch reanimierte Patienten empfohlen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Anwendungsempfehlung im Laufe der Jahre im klinischen Alltag besser etablieren wird.

4.8 Outcome

Das Outcome der Patienten ist ein allumfassendes Thema und wurde schon teilweise in den vorherigen Kapiteln in Bezug auf prognostische Parameter behandelt. In diesem Kapitel sollen die Mortalität und das in dieser Arbeit determinierte „kombinierte Outcome“ beleuchtet werden. Auch wird der Nutzen einer MTH im Allgemeinen diskutiert.

4.8.1 Mortalität

Die erste Studie, die eine Verbesserung der Mortalität von gekühlten Patienten gegenüber ungekühlten nachwies, betrachtete lediglich präklinisch reanimierte Patienten. In dieser groß angelegten Multicenterstudie zeigte die hypotherme Gruppe eine Gesamtmortalität von 41% [46]. Dieses Ergebnis entspricht weitestgehend der Beobachtung der präklinisch reanimierten Patienten dieser Arbeit, die eine Mortalität von 42% aufwiesen. Die Zusammenfassung der beiden Gruppen ergab eine Gesamtmortalität von 48%. Arrich et al. betrachteten präklinisch und innerklinisch reanimierte Patienten und zeigten eine Mortalitätsrate von 43% [6].

Ein statistischer Vergleich der präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten dieser Studie ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was auch an der kleinen Kohorte liegen könnte. Dennoch ist die Tendenz zu einer höheren Mortalität bei innerklinisch reanimierten Patienten erkennbar. Diese Beobachtung steht jedoch im absoluten Widerspruch zur Literatur. Im Jahre 2000 beschäftigten sich Herlitz et al. mit dem Vergleich von präklinisch reanimierten Patienten und innerklinisch reanimierten Patienten vor der Einführung der milden therapeutischen Hypothermie. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass innerklinisch reanimierte Patienten eine viermal höhere Überlebenschance hatten als präklinisch reanimierte Patienten [36]. Eine weitere Studie, die im Jahre 2010 veröffentlicht wurde und deren Betrachtungszeitraum sich über zwölf Jahre erstreckte, kam zu ähnlichen Ergebnissen [28].

Um die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Literatur zu durchleuchten, bedarf es einer näheren Betrachtung der Einschlusskriterien und somit auch der Zielvorgabe dieser Arbeit. Ziel war es bei der Auswahl der innerklinisch reanimierten Patienten vergleichbare Voraussetzungen zu den präklinisch reanimierten Patienten zu

schaffen. Einerseits fand bereits durch die Tatsache, dass laut Leitlinien nur komatöse Patienten gekühlt werden sollen, eine klinische Vorabselektion statt. Andererseits trug die Bedingung eines unbeobachteten Herzstillstandes zu einer weiteren Eingrenzung bei.

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv stellt somit eine Untergruppe der innerklinisch reanimierten Patienten dar. Die erwähnten Vergleichsstudien schlossen jedoch alle innerklinisch reanimierten Patienten ein. [28, 36].

Die Beobachtung, dass im Durchschnitt alle innerklinisch reanimierten Patienten eine geringere Mortalität als die präklinisch reanimierten Patienten zeigten, sollte somit nicht zu der Annahme führen, dass diese Gruppe im Allgemeinen keiner Kühlung bedarf. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen daher die Notwendigkeit einer differenzierten Diskussion über die Kühlung von innerklinisch reanimierten Patienten.

Der Vergleich des Outcomes von präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten kann allerdings keine Aussage über den Nutzen einer milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch Reanimierten machen. Dies vermag lediglich die Gegenüberstellung von normothermen und hypothermen innerklinisch reanimierten Patienten idealerweise im Rahmen einer prospektiven Studie.

4.8.2 Kombiniertes Outcome

Das in der vorliegenden Studie so genannte kombinierte Outcome stellt den Versuch dar eine Betrachtung über die Mortalität hinaus zu ermöglichen. Es bezieht sich auf den Entlassungsstatus der Patienten und schließt die Mortalität mit ein. So wurden Patienten, die entweder ohne neurologisches Defizit oder mit Rehabilitationspotential entlassen wurden, zu einer Gruppe mit gutem kombinierten Outcome zusammengefasst. Patienten mit Pflegebedürftigkeit oder solche die verstorben waren, wurden der Gruppe mit einem schlechten kombinierten Outcome zugerechnet. Dies entspricht der Vorgehensweise zur Ermittlung des neurologischen Outcomes der Studie von Bernard et al., welche zur Einführung der MTH in die Leitlinien beigetragen hat. Hierbei wurden allerdings nur präklinisch reanimierte Patienten mit defibrillierbaren Initialrhythmus betrachtet und untereinander verglichen. [42]

Der Vergleich von präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten der vorliegenden Arbeit ergab eine signifikante Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Outcomes. Die innerklinisch reanimierte Patientengruppe wies mit 71% mehr Patienten mit einem schlechten kombinierten Outcome auf als die präklinisch reanimierte Behandlungsgruppe mit 48%. Wie die Betrachtung des SAPS II Punktwertes zeigte, lässt sich bei den innerklinisch reanimierten Patienten schon zu Beginn der intensivstationären Behandlung ein kritischerer Zustand erkennen als bei den präklinisch Reanimierten. In Anbetracht dessen erscheint ein schlechteres Outcome der innerklinisch reanimierten Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung plausibel. Diese Betrachtungsweise des Outcomes ist allerdings sehr limitiert. Ob ein Patient in eine rehabilitative Einrichtung entlassen wird, ist von vielen Faktoren abhängig und scheint teilweise auch subjektiver Natur zu sein. Einerseits obliegt die Entscheidung dem untersuchenden Neurologen und seiner Einschätzung, andererseits werden Angehörige ebenfalls mit in die Entscheidungsfindung einbezogen. Da die innerklinisch reanimierten Patienten durchschnittlich älter und multimorbider waren, kann diese Entscheidung häufiger zu Gunsten der präklinisch reanimierten Patienten getroffen worden sein. Auch besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit vermeintlich rehabilitativen Potenzial sowohl bei den präklinisch Reanimierten als auch bei den innerklinisch reanimierten Patienten im Nachhinein verstarben oder pflegebedürftig wurden. Aus Pietätsgründen wurde darauf verzichtet bei den Angehörigen Erkundigungen über den Gesundheitszustand der Patienten einzuholen. Somit ist der auf die Entlassung des Krankenhauses limitierte Zeitpunkt zur Bestimmung des kombinierten Outcomes eine sehr beschränkte Betrachtungsweise. Der Vergleich des Outcomes von präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten kann keine Aussage über die Zweckdienlichkeit einer milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch Reanimierten liefern. Dies vermag lediglich die Gegenüberstellung von normothermen und hypothermen innerklinisch reanimierten Patienten. Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass die Darstellung des kombinierten Outcomes nicht mit dem neurologischen Outcome, wie man ihn in jüngerer Literatur vorfindet, vergleichbar ist. Um ein neurologisches Outcome bestimmen zu können, bedarf es einer prospektiven Studie mit besserer Datenlage zum neurologischen Status der Patienten in einer dementsprechend engen Zusammenarbeit mit der neurologischen Abteilung des Magdeburger Uniklinikums und einer weiterführenden Beobachtung der Patienten nach Abschluss der Rehabilitationsmaßnahmen.

4.8.3 Nutzen der MTH

Der Nutzen einer milden therapeutischen Hypothermie nach Reanimation bei präklinisch reanimierten Patienten war bis vor einiger Zeit noch unumstritten. Eine im Jahre 2013 veröffentlichte Studie des im New England Journal of Medicine von Nielsen et al. sorgte allerdings für Furore. Dabei handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie mit 939 Patienten. Aus ihr geht hervor, dass eine Gruppe von gekühlten Patienten mit einer Zieltemperatur von 33°C keinen Vorteil gegenüber einer Gruppe mit einer Zieltemperatur von 36°C genießt. Sowohl in der Todesrate (all cause death) nach 256 Tagen und 180 Tagen, als auch im neurologischen Outcome (CPC und Ranking Scale) stellten sich keine Unterschiede dar [65]. Diese Ergebnisse führten letztlich zur Unterordnung des Begriffes der "milden therapeutischen Hypothermie" unter dem neuen Oberbegriff "Targeted Temperature Management". Der Fokus liegt nunmehr auf einem zielgerichteten Temperaturmanagement mit einer Zieltemperatur von 32°C-36°C [68].

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Gegenüberstellung von präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten. Wie schon in Kapitel 1.4.2 erläutert wird seit 2015 auch die Anwendung des TTM bei innerklinisch reanimierten Patienten empfohlen, die nach Reanimation „nicht reagierend“ bleiben. Diese Empfehlung wurde als schwach bei sehr geringer Evidenz eingestuft [68].

Zwei Studien beschäftigten sich mit dem Outcome von innerklinisch reanimierten Patienten nach der Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermie. Eine retrospektive Studie mit historischer Kontrollgruppe zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des neurologischen Outcomes zwischen innerklinisch reanimierten Patienten mit einem nicht defibrillierbaren Primärrhythmus die gekühlt wurden und denen, die nicht gekühlt wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen hinterfragen die Autoren den Nutzen einer milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten mit nicht defibrillierbarem Primärrhythmus. Kory et al. konnten sich bei ihrer Ergebnisinterpretation lediglich auf diese Patienten beziehen, da 91% der innerklinisch reanimierten Patienten einen nicht defibrillierbaren Primärrhythmus aufwiesen. Das Ergebnis beruht auf einer sehr geringen Stichprobe von 17 hypothermen und 16 normothermen Patienten [50]. Eine Anfang 2013 veröffentlichte Multicenterstudie zeigte ebenfalls, dass die Induktion einer milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten weder zu einer

Verbesserung des neurologischen Outcomes noch zu einer niedrigeren Mortalität führte. Des Weiteren wurde beobachtet, dass nur 40% der gekühlten Patienten die Zieltemperatur erreichten und somit 60% nicht suffizient gekühlt wurden. Diese Patienten wurden nicht in die Statistik einbezogen. Dennoch erweckt es den Eindruck einer defizitären Behandlungsstrategie. Nichol et al. stellten fest, dass der fehlende Beweis des Nutzens einer Kühlung von innerklinisch reanimierten Patienten vielleicht auf eine fehlende Effektivität, eine ineffiziente Anwendung oder auf restliche Störfaktoren zurückzuführen ist [63].

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war der retrospektive Vergleich innerklinisch reanimierter Patienten mit präklinisch reanimierten Patienten, die mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt wurden. Das Hauptaugenmerk galt dabei der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Es wurde die Annahme bestätigt, dass am Magdeburger Universitätsklinikum zwischen beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit von Auslösung des Alarms bis zum Erreichen der Zieltemperatur bestand. Allerdings erreichten die innerklinisch reanimierten Patienten die gewünschte Zieltemperatur tendenziell langsamer als die präklinisch reanimierten Patienten. Dies könnte auf die signifikant höhere Anfangstemperatur vor Beginn der Kühlung zurückzuführen sein.

Bei der Gegenüberstellung von weiteren klinischen Daten wurde beobachtet, dass innerklinisch reanimierte Patienten älter waren, seltener defibrilliert wurden, häufiger einen Herzstillstand mit nicht kardialer Ursache erlitten und einen höheren SAPS II-Wert aufwiesen, als präklinisch reanimierte Patienten. Diese Beobachtung spricht für eine schlechtere Grundvitalität der innerklinisch reanimierten Patienten, die sich auch im signifikant schlechteren kombinierten Outcome widerspiegelte. Hinsichtlich der Mortalität wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen präklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten festgestellt. Vergleichsstudien beschreiben eine niedrigere Mortalitätsrate bei innerklinisch reanimierten Patienten als bei präklinisch reanimierten Patienten. Der Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur sind die Einschlusskriterien der innerklinisch reanimierten Patienten. Es wurden nur die innerklinisch reanimierten Patienten eingeschlossen, die einen unbeobachteten Herzstillstand erlitten, intubiert wurden und sich nach erfolgreicher Reanimation in einem komatösen Zustand befanden. Die erwähnten Vergleichsstudien schlossen allerdings alle innerklinisch reanimierten Patienten ein. Angesichts der dürftigen Studienlage über den Nutzen einer milden therapeutischen Hypothermie bei innerklinisch reanimierten Patienten besteht die Notwendigkeit von weiteren Studien. Diese Studien sollten an die neuen Leitlinien angelehnt sein und auch auf den Nutzen eines normothermen zielgerichteten Temperaturmanagements eingehen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB: Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 22. 2786–2791 (2004)
- [2] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraise F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut J, Cavaillon J: Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 5. 562–568 (2002)
- [3] Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut J, Spaulding C: Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr. Opin. Crit. Care*. 3. 208–212 (2004)
- [4] Allers M, Boris-Möller F, Lunderquist A, Wieloch T: A new method of selective, rapid cooling of the brain: an experimental study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2. 260–263 (2006)
- [5] Alzaga AG, Cerdan M, Varon J: Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 3. 369–380 (2006)
- [6] Arrich J: Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit. Care Med*. 4. 1041–1047 (2007)
- [7] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD: Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 1. 75–80 (2005)
- [8] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med*. 8. 557–563 (2002)
- [9] Bernard SA, Jones BM, Horne MK: Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med*. 2. 146–153 (1997)
- [10] Bisschops LLA, Hoedemaekers CWE, Mollnes TE, van der Hoeven JG: Rewarming after hypothermia after cardiac arrest shifts the inflammatory balance. *Crit. Care Med*. 4. 1136–1142 (2012)
- [11] Bolli R: Myocardial 'stunning' in man. *Circulation*. 6. 1671–1691 (1992)
- [12] Brady WJ, Gurka KK, Mehring B, Peberdy MA, O'Connor RE: In-hospital cardiac arrest: Impact of monitoring and witnessed event on patient survival and neurologic status at hospital discharge. *Resuscitation*. 7. 845–852 (2011)

- [13] Brûx A, Girbes ARJ, Polderman KH: Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. *Anaesthesist*. 3. 225–244 (2005)
- [14] Busch H, Eichwede F, Födisch M, Taccone F, Wöbker G, Schwab T, Hopf H, Tonner P, Hachimi-Idrissi S, Martens P, Fritz H, Bode C, Vincent J, Inderbitzen B, Barbut D, Sterz F, Janata A: Safety and feasibility of nasopharyngeal evaporative cooling in the emergency department setting in survivors of cardiac arrest. *Resuscitation*. 8. 943–949 (2010)
- [15] Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K: Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 10. 1277–1283 (2006)
- [16] Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pacht J, Guerisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch H, Inderbitzen B, Barbut D: Intra-Arrest Transnasal Evaporative Cooling: A Randomized, Prehospital, Multicenter Study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 7. 729–736 (2010)
- [17] Cocchi MN, Boone MD, Giberson B, Giberson T, Farrell E, Saliccioli JD, Talmor D, Williams D, Donnino MW: Fever After Rewarming: Incidence of Pyrexia in Postcardiac Arrest Patients Who Have Undergone Mild Therapeutic Hypothermia. *J. Intensive Care Med*. 29. 365–369 (2013)
- [18] Colbourne F, Corbett D: Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J. Neurosci*. 11. 7250–7260 (1995)
- [19] Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, Valette X, Parienti J, Prevost F, Ramakers M, Terzi N, Charbonneau P, Du Cheyron D: Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 11. 48 (2011)
- [20] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 10. 1305–1352 (2010)
- [21] Den Hartog AW, Pont AJM de, Robillard LBM, Binnekade JM, Schultz MJ, Horn J: Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation: an observational cohort study. *Crit. Care*. 3. R121 (2010)
- [22] Diringier MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC: Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit. Care Med*. 7. 1489–1495 (2004)

- [23] Don CW, Longstreth WT, Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, Kupchik N, Deem S, Copass MK, Cobb LA, Kim F: Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit. Care Med.* 12. 3062–3069 (2009)
- [24] Donadello K, Favory R, Salgado-Ribeiro D, Vincent J, Gottin L, Scolletta S, Creteur J, Backer D de, Taccone FS: Sublingual and muscular microcirculatory alterations after cardiac arrest: a pilot study. *Resuscitation.* 6. 690–695 (2011)
- [25] Dumas F, Rea TD: Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. *Resuscitation.* 8. 1001–1005 (2012)
- [26] Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P: Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet.* 343. 1055–1059 (1994)
- [27] Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J: The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation.* 3. 235–245 (2002)
- [28] Fredriksson M, Aune S, Bång A, Thorén A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J: Cardiac arrest outside and inside hospital in a community. *Amm. Heart J.* 5. 749–756 (2010)
- [29] Gong P, Hua R, Zhang Y, Zhao H, Tang Z, Mei X, Zhang M, Cui J, Li C: Hypothermia-induced neuroprotection is associated with reduced mitochondrial membrane permeability in a swine model of cardiac arrest. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33. 928–934 (2013)
- [30] Gordan ML, Kellermann K, Blobner M, Nollert G, Kochs EF, Jungwirth B: Fast rewarming after deep hypothermic circulatory arrest in rats impairs histologic outcome and increases NF B expression in the brain. *Perfusion.* 5. 349–354 (2010)
- [31] Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, Landolfo KP, Reves JG, Blumenthal JA, Newman MF: The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 1. 4-10 (2002)
- [32] Hachimi-Idrissi S, van Hemelrijck A, Michotte A, Smolders I, Sarre S, Ebinger G, Huyghens L, Michotte Y: Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res.* 1019. 217–225 (2004)
- [33] Hagioka S, Takeda Y, Takata K, Morita K: Nasopharyngeal cooling selectively and rapidly decreases brain temperature and attenuates neuronal damage, even if initiated at the onset of cardiopulmonary resuscitation in rats. *Crit. Care Med.* 10. 2502–2508 (2003)

- [34] Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, Herkner H: Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit. Care.* 2. R101 (2011)
- [35] Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, Caen AR de, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D: Part 1: Executive Summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 122. 250-275 (2010)
- [36] Herlitz J, Bång A, Ekström L, Aune S, Lundström G, Holmberg S, Holmberg M, Lindqvist J: A comparison between patients suffering in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest in terms of treatment and outcome. *J. Intern. Med.* 1. 53–60 (2000)
- [37] Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S: Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *Resuscitation.* 1. 27–36 (1994)
- [38] Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, Silfverstolpe J: Characteristics and outcome in out-of-hospital cardiac arrest when patients are found in a non-shockable rhythm. *Resuscitation.* 1. 31–36 (2008)
- [39] Hess EP, Campbell RL, White RD: Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation.* 2. 200–206 (2007)
- [40] Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG: Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit. Care.* 4. R91 (2007)
- [41] Holzer M, Behringer W: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2. 163–168 (2005)
- [42] Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M: Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2. 414–418 (2005)
- [43] Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN: Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke.* 7. 1792–1797 (2006)
- [44] Hotchkiss RS, Karl IE: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 11. 1503–1510 (1992)
- [45] Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 20. 1473–1482 (2001)

- [46] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* 8. 549–556 (2002)
- [47] Italian Cooling Experience (ICE) Study Group: Early- versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units. *Resuscitation.* 7. 823–828 (2012)
- [48] James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 9177. 505–508 (1999)
- [49] Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT, Olsufka M, Cobb LA: Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest. *JAMA.* 1. 45 (2014)
- [50] Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, Singh B, Szainwald L, Mosak J, Marks M, Berg D, Saadia M, Katz A, Mayo PH: Outcomes of Mild Therapeutic Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest. *Neurocrit. Care.* 3. 406–412 (2012)
- [51] Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H: Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* 9. 1348–1358 (1993)
- [52] Larkin GL, Copes WS, Nathanson BH, Kaye W: Pre-resuscitation factors associated with mortality in 49,130 cases of in-hospital cardiac arrest: A report from the National Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 3. 302–311 (2010)
- [53] Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, Hutchinson PJ, Matta BF, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M: Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br. J. Anaesth.* 2. 237–244 (2007)
- [54] Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D: A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit. Care Med.* 11. 975–977 (1984)
- [55] Madl C, Holzer M: Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr. Opin. Crit. Care.* 3. 213–217 (2004)
- [56] Martens P, Raabe A, Johnsson P: Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for Prediction of Regaining Consciousness After Global Cerebral Ischemia. *Stroke.* 11. 2363–2366 (1998)
- [57] Martens PR, Mullie A, Buylaert W, Calle P, van Hoeyweghen R: Early prediction of non-survival for patients suffering cardiac arrest—a word of caution. The Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. *Intensive Care Med.* 1. 11–14 (1992)

- [58] Miao W, Li H, Wang H, Wang J, Liu H, Ren H, Lin H: Role of neuron specific enolase and S100 protein in evaluation of brain damage in patients resuscitated from cardiac arrest. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 12. 749–752 (2007)
- [59] Mikkelsen ME, Christie JD, Abella BS, Kerlin MP, Fuchs BD, Schweickert WD, Berg RA, Mosesso VN, Shofer FS, Gaieski DF: Use of Therapeutic Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest. *Crit. Care Med*. 6. 1385–1395 (2013)
- [60] Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TLV, Bottiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP: Part 8: Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 16. 345-421 (2010)
- [61] Negovsky VA: Postresuscitation disease. *Crit. Care Med*. 10. 942–946 (1988)
- [62] Nichol G: Regional Variation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Incidence and Outcome. *JAMA*. 12. 1423 (2008)
- [63] Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M, Sorenson T, Callaway CW: Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation*. 5. 620–625 (2013)
- [64] Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H: Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta. Anaesthesiol. Scand*. 7. 926–934 (2009)
- [65] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H: Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med*. 23. 2197–2206 (2013)
- [66] Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 3. 231–235 (2003)
- [67] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 3. 350–379 (2008)

- [68] Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert V, Deakin C, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C: Postreanimationsbehandlung. *Notfall Rettungsmed.* 8. 904–931 (2015)
- [69] Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Kostelnik S, Radovsky A, Tisherman S, Kochanek PM: Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 23. 2690–2696 (2006)
- [70] Oddo M, Schaller M, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L: From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 7. 1865–1873 (2006)
- [71] Padosch SA, Vogel P, Böttiger BW: Neuronale Apoptose nach zerebraler Ischämie. Grundlagen, Pathophysiologie und Interventionsmöglichkeiten. *Anaesthesist.* 12. 905–920 (2001)
- [72] Pell JP: Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart.* 8. 839–842 (2003)
- [73] Pepe PE, Levine RL, Fromm RE, JR, Curka PA, Clark PS, Zachariah BS: Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillation: contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Crit. Care Med.* 12. 1838–1843 (1993)
- [74] Polderman KH, Herold I: Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.* 3. 1101–1120 (2009)
- [75] Prange HW: Pathophysiologie, Therapie und Prognose des hypoxisch-ischämischen Hirnschadens. *Z. Kardiol.* 83. 127–134 (1994)
- [76] Prull M, Bittlinsky A, Christ M, Liebeton J, Sasko B, Butz T, Plehn G, Trappe H: Milde therapeutische Hypothermie. *Kardiologe.* 4. 264–269 (2011)
- [77] Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS: Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups. *Crit. Care Med.* 1. 18–25 (1995)
- [78] Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F: Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 4. 140-4 (2002)
- [79] Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M: In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med.* 2. 237–245 (2007)
- [80] Schick V, Padosch S, Böttiger B: Hypothermie nach Reanimation. *Notfall Rettungsmed.* 8. 681–688 (2011)

- [81] Sterz F, Holzer M, Roine R, Zeiner A, Losert H, Eisenburger P, Uray T, Behringer W: Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr. Opin. Crit. Care.* 3. 205–210 (2003)
- [82] Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K: Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit. Care Med.* 3. 379–389 (1991)
- [83] Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jörres A, Hasper D: Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit. Care.* 3. R78 (2008)
- [84] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 1. 29–39 (2007)
- [85] Testori C, Sterz F, Behringer W, Spiel A, Firbas C, Jilma B: Surface cooling for induction of mild hypothermia in conscious healthy volunteers - a feasibility trial. *Crit. Care.* 5. R248 (2011)
- [86] Thömke F.: Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia - a critical discussion of recent studies. *Dtsch. Arztebl. Int.* 110 (9). 137–143 (2013)
- [87] Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O: Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke.* 12. 2881–2886 (2003)
- [88] Tweed WA, Thomassen A, Wernberg M: Prognosis after cardiac arrest based on age and duration of coma. *Can. Med. Assoc. J.* 9. 1058–1060 (1982)
- [89] Uray T, Malzer R: Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation.* 3. 331–338 (2008)
- [90] Varon J, Acosta P: Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest.* 5. 1267–1274 (2008)
- [91] Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A: Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke.* 10. 1454–1462 (1992)
- [92] Winters S, Wolf K, Kettinger S, Seif E, Jones J, Bacon-Baguley T: Assessment of risk factors for post-rewarming “rebound hyperthermia” in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 9. 1245–1249 (2013)

- [93] Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D: Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int. J. Cardiol.* 2. 223–228 (2009)
- [94] Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V: Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest—A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation.* 2. 207–213 (2007)
- [95] Wolfrum S., Napp F., Radke P.W, Schunkert H., Kurowski V.: Umsetzung der ILCOR-Leitlinien zur therapeutischen Hypothermie nach Reanimation auf deutschen Intensivstationen. *Intensiv- und Notfallbehandlung.* 4. 172–180 (2012)
- [96] Wolfson MR, Malone DJ, Wu J, Hoffman J, Rozenberg A, Shaffer TH, Barbut D: Intranasal Perfluorochemical Spray for Preferential Brain Cooling in Sheep. *Neurocrit. Care.* 3. 437–447 (2008)
- [97] Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, Wan C: Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg. Med. J.* 2. 91–100 (2013)
- [98] Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG: Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1. 21–28 (2002)
- [99] Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, Hart AAM, Vos PE, Verbeek MM, Haan RJ de: Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 1. 62–68 (2006)
- [100] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN: Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch. Intern. Med.* 16. 2007–2012 (2001)

7 Danksagung

Die Dissertation wurde an der der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt. Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Allen voran möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Ivan Tanev für die Bereitstellung des Themas und der Daten sowie für die Hilfestellung im Laufe der Jahre danken.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rüdiger Braun-Dullaes der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Vielen Dank für die Anregungen, blitzschnellen Korrekturen und Lebensweisheiten.

Herausragender Dank gebührt meinen Eltern Angelita und Hermann Brinkhus, die mir diesen Lebensweg ermöglichten. Vielen Dank für Euer Vertrauen und Eure Unterstützung.

Ich widme diese Arbeit meinem Ehemann, Freund und Vertrauten Florian Brinkhus in tiefer Dankbarkeit für seinen unermüdlichen Beistand vor allem im vergangenen Jahr.

8 Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich Jessica Brinkhus, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**„Targeted Temperature Management“
in Form der milden therapeutischen Hypothermie –
ein Vergleich prä- und innerklinisch reanimierter Patienten.**

in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie mit Unterstützung durch:

Prof. Dr. med. Rüdiger Braun-Dullaeus, Dr. med. Ivan Tanev

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Bremen, im August 2016



Jessica Brinkhus

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name Jessica Brinkhus
Geburtsdatum 20.04.1982 (Lohne)
E- Mail jessicabrinkhus@yahoo.de

Berufliche Laufbahn

Seit 10/2014 Assistenzärztin für Allgemeinmedizin in der Gemeinschaftspraxis
Dr. Spatz und Partner, Bremen
10/2013-06/2014 Assistenzärztin für Innere Medizin im Diakoniekrankenhaus
Gröpelingen, Bremen

Praktisches Jahr

04/ 2012–07/ 2012 Innere Medizin, Johanniter- Krankenhaus,
Stendal
12/ 2011–03/ 2012 Chirurgie, Hospital GmO Grant Benavente,
Concepción, Chile
08/ 2011–11/ 2011 Gynäkologie, Städtisches Klinikum, Lüneburg

Studium

10/ 2007–11/ 2012 Otto- von- Guericke- Universität, Magdeburg
11/ 2012 2. Staatsexamen (Medizin)
08/ 2008 1. Staatsexamen (Medizin)
10/ 2002–10/ 2007 Ernst- Moritz- Arndt- Universität, Greifswald

Schulbildung

08/ 1999–02/ 2002 Gymnasiale Oberstufe Horn, Bremen (Abitur)
08/ 1998–08/ 1999 Gymnasiale Oberstufe, Zaragoza, Spanien
08/ 1994–06/ 1998 Realschule St. Johannis, Bremen
(qualifizierter Realschulabschluss)



Jessica Brinkhus

Bremen, im August 2016