

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. M. Noutsias)

**Zusammenhang zwischen Körpertemperatur, dem
Blutspiegel der Neuronenspezifischen Enolase und dem
klinischen Verlauf bei Patienten nach prähospitaler
Reanimation – eine retrospektive Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stefanie Meißner

geboren am 17.06.1985 in Lutherstadt Wittenberg

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. H. Ebelt
Gutachter: 1. Univ.-Prof. P. Kahlert (Essen)
2. Prof. F. Thömke (Worms)

26.06.2018

02.07.2019

Referat und bibliographische Angaben

Entsprechend der Empfehlungen der ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) von 2003 wird die Anwendung der therapeutischen Hypothermie bei bewusstlosen erwachsenen Patienten empfohlen, die einen Kreislaufstillstand unabhängig vom initial registrierten Herzrhythmus überlebt haben. Hierbei wird ein Herunterkühlen des Patienten auf 32°C – 34°C Körpertemperatur für insgesamt 12 – 24 Stunden angestrebt. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Auswertung von Krankenhausunterlagen sollte überprüft werden, inwieweit es einen Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem klinischen Verlauf bei Patienten nach präklinischer Reanimation gibt. Ebenfalls sollte der Einfluss der milden therapeutischen Hypothermie auf die Freisetzungskinetik und die prognostische Aussagekraft der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) untersucht werden.

In die Auswertung werden die Daten von allen Patienten einbezogen, die im Zeitraum von Mai 1999 bis September 2009 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III nach stattgehabter prähospitaler Reanimation behandelt wurden. Insgesamt fließen 149 Datensätze in die Studie ein.

Die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie hat einen positiven Einfluss auf den klinisch-neurologischen Verlauf bei Patienten, die einen Herz-Kreislaufstillstand überlebt haben. Das Gesamtüberleben wird davon jedoch nicht beeinflusst. Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf haben deutlich höhere NSE-Werte im Serum als Patienten mit besserem neurologischem Ergebnis. Bei gekühlten Patienten ist der mittlere NSE-Werte im Mittel deutlich niedriger als bei ungekühlten Patienten. Zudem zeigen gekühlte Patienten einen geringeren Anstieg des mittleren NSE-Wertes innerhalb der ersten vier Tage nach erfolgreicher Reanimation. Da die eigenen Daten dafürsprechen, dass die milde therapeutische Hypothermie die prognostische Aussagekraft der NSE im Serum für die Vorhersage des neurologischen Verlaufs beeinflusst, sind die in der Vergangenheit publizierten NSE-Grenzwerte bei Einsatz der therapeutischen Hypothermie differenziert und mit Vorsicht anzuwenden.

Meißner, Stefanie: Zusammenhang zwischen Körpertemperatur, dem Blutspiegel der Neuronenspezifischen Enolase und dem klinischen Verlauf bei Patienten nach prähospitaler Reanimation – eine retrospektive Analyse. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 67 Seiten, 2018.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Vorbemerkungen.....	1
1.2 Herz-Kreislaufstillstand	2
1.2.1 Allgemeines	2
1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie.....	2
1.2.3 Pathophysiologie	4
1.2.4 Klinisches Erscheinungsbild	6
1.2.5 Therapiekonzepte	7
1.3 Therapeutische Hypothermie.....	9
1.3.1 Allgemeines	9
1.3.2 Historische Entwicklung.....	11
1.3.3 Kühltechniken und Temperatur-Monitoring	12
1.3.4 Therapiephasen.....	13
1.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen.....	15
1.4 Prognoseparameter.....	16
2 AUFGABEN- UND ZIELSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNG	19
3 MATERIAL UND METHODIK	20
3.1 Patientengruppen, Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
3.2 Erfassung der Patientendaten	21
3.3 Statistische Auswertung.....	24
4 ERGEBNISSE	26
4.1 Demographische Daten.....	26
4.2 Reanimationsbezogene Daten.....	28
4.3 Daten zu Temperaturverlauf und hämodynamische Parameter.....	29
4.4 Einfluss demographischer Faktoren auf das Überleben.....	32
4.5 Zusammenhang zwischen milder Hypothermie, klinischem Verlauf und Serumspiegel der Neuronenspezifischen Enolase.....	32
4.5.1 Zusammenhang zwischen milder Hypothermie und klinischem Verlauf	32

4.5.2	Zusammenhang zwischen dem OHCA-Score und dem klinischen Verlauf.....	38
4.5.3	Zusammenhang zwischen milder Hypothermie und Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase	40
4.5.4	Zusammenhang zwischen Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase und klinischem Verlauf	41
5	DISKUSSION.....	52
5.1	Klinische und therapiebezogene Daten	53
5.2	Neuronenspezifische Enolase (NSE)	56
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	59
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	61
8	THESEN	67
	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	1
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	2
	DANKSAGUNG.....	3

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Advanced Life Support
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under Curve (Fläche unter der Kurve)
BLS	Basic Life Support
BMI	Bodymass-Index
CPC	Cerebral Performance Category
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DAP	Diastolic Arterial Pressure (diastolischer arterieller Blutdruck)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
GOS	Glasgow Outcome Scale
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
IL-1	Interleukin-1
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
MRS	Magnetresonanztomographie
NSE	Neuronenspezifische Enolase

OHCA	Out-of-Hospital Cardiac Arrest
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PET	Positronenemissionstomographie
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
SAP	Systolic Arterial Pressure (systolischer arterieller Blutdruck)
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potential
SV	Schlagvolumen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TTM	Targeted Temperature Management (engl. für gezieltes Temperaturmanagement)
VF	Ventrikuläre Fibrillation (Kammerflimmern)
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZVD	Zentralvenöser Druck

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen in Deutschland mit 38,9 % die häufigste Todesursache dar, wobei insbesondere ältere Menschen (65 Jahre und älter) betroffen sind (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014). Die hierbei am häufigsten auftretende tödliche Manifestationsform ist der plötzliche Herzstillstand. So erleiden in Deutschland circa 100.000 Menschen pro Jahr einen Herzstillstand.

Mit Zunahme der Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems steigt das Risiko für einen akuten Herzstillstand und somit die Zahl der Personen, die primär reanimationspflichtig werden. Eine besondere Herausforderung stellen dabei die Personen dar, die außerhalb des Krankenhauses einen Herzstillstand erleiden. Durch die stetige Wissenszunahme über die Pathophysiologie und Pharmakotherapie des Herz-Kreislaufstillstandes und den damit verbundenen Therapiemöglichkeiten, aber auch durch den Ausbau des Rettungs- und Notarztsystems hat sich über die Zeit eine immer schnellere und optimierte Versorgung der außerklinisch reanimationspflichtigen Personen entwickelt. Infolge dessen kam es zu einem stetigen Anstieg der Zahl an Personen, bei denen ein Spontankreislauf wiederhergestellt werden konnte und damit zu einem Anstieg der Zahl an Personen, die nach einem Herzstillstand das Krankenhaus lebend erreichen und hier weiterbehandelt werden.

Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie spielt neben der Kreislaufstabilisierung vor allem die Begrenzung der Hypoxie-induzierten Hirnschädigung eine zentrale Rolle, da dies von entscheidender Bedeutung für die Prognose der betroffenen Patienten ist. Die Bandbreite der hypoxischen Hirnschädigung reicht dabei prinzipiell von der vollständigen Wiederherstellung der neurologischen und physiologischen Funktionen über gering- bis schwergradige neurologische Defizite bis hin zum apallischen Syndrom und dem Tod.

Auf der Suche nach neuroprotektiven Therapiekonzepten zur Verbesserung des neurologischen Verlaufs erwies sich die Einführung der milden therapeutischen Hypothermie als aussichtsreiches neuroprotektives Therapiekonzept und gehört daher seit 2003 zu den Empfehlungen der ILCOR. Bewusstlosen Patienten soll demnach unabhängig vom initial registrierten Herzrhythmus nach erfolgreicher Reanimation eine Hypothermietherapie mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer Körperkerntemperatur von 32°C bis 34°C für 12 bis 24 Stunden zugeführt werden (Nolan et al., 2003).

Hat der Patient nach außerklinischer Reanimation das Krankenhaus lebend erreicht und wurden hier die ersten therapeutischen Maßnahmen eingeleitet, so stellt sich relativ schnell die Frage nach der möglichst frühzeitigen Einschätzung der klinisch-neurologischen Prognose. Auf der Suche nach zuverlässigen prognostischen Parametern zeigte sich der Blutspiegel des Enzyms Neuronenspezifische Enolase (NSE) in einer Reihe von klinischen Studien als besonders vielversprechend. Eine erhöhte Serumkonzentration erwies sich demnach als prognostisch ungünstig für den neurologischen Verlauf (Fogel et al., 1997; Schoerhuber et al., 1999; Rosen et al., 2001). Einschränkend muss jedoch konstatiert werden, dass ein Großteil dieser Untersuchungen in der Prä-Hypothermie-Ära durchgeführt wurde und ein Einfluss der therapeutischen Hypothermie auf die Serum-Kinetik der NSE nicht auszuschließen ist.

1.2 Herz-Kreislaufstillstand

1.2.1 Allgemeines

Unter einem Herz-Kreislaufstillstand versteht man den plötzlichen und unerwarteten Ausfall einer effizienten Herzfunktion und der damit verbundenen Blutzirkulation. Diese können dabei kardialer (>90%), primär zirkulatorischer (<10%) oder primär respiratorischer Genese sein (Block, 2006). Infolge dessen kommt zu einer Störung der Perfusion von Organen, Geweben und Zellen. Da nicht alle Strukturen gleichermaßen auf eine solche Hypoxie/ Anoxie reagieren, ergeben sich verschiedene Wiederbelebungszeiten für die einzelnen lebenswichtigen Organe. Die Wiederbelebungszeit ist die Zeit bis zum Einsetzen irreversibler Zellschäden (Zelltod) und kann je nach Organ Minuten bis Stunden betragen (Schmidt et al., 2004). Da das Gehirn das vulnerabelste Gewebe mit der kürzesten Wiederbelebungszeit ist, stellt es den limitierenden Faktor für das Überleben des Patienten beziehungsweise für das Ausmaß des neurologischen Defizits nach einem überlebten Herz-Kreislaufstillstand dar. Negovsky prägte in 1960er Jahren den Begriff „postresuscitation disease“ (Postreanimationskrankheit) und erklärte, dass das Überleben nicht nur vom Ausmaß des Organ- und Gewebeschadens infolge globaler Ischämie, sondern auch vom Sekundärschaden durch die anschließende Reperfusion abhängig ist (Negovsky, 1972, 1988).

1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie

Als häufigste Ursache (siehe Tabelle 1) für einen Herz-Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses ist mit 82 % eine kardiale Genese anzunehmen. Andere Ursachen können

mit 9 % nicht-kardiale innere Erkrankungen, wie Lungenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Krebserkrankungen sein, und mit ebenfalls 9 % lässt sich ein außerklinischer Herz-Kreislaufstillstand durch nicht-kardiale äußere Ursachen, wie Trauma, Asphyxie, Vergiftung, Suizid, Ertrinken oder Elektroschock begründen (Pell et al., 2003).

Tabelle 1: Ätiologie der außerklinischen Herz-Kreislaufstillstände (nach Pell et al., 2003)

N (%) (n = 21175)	
Kardiale Erkrankungen	17451 (82,4)
Nicht-kardiale innere Erkrankungen	1814 (8,6)
Lungenerkrankungen	901 (4,3)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	457 (2,2)
Maligne Tumorerkrankungen	190 (0,9)
Gastrointestinale Blutungen	71 (0,3)
Geburtshilflich/ pädiatrisch	50 (0,2)
Lungenembolien	38 (0,2)
Epilepsie	36 (0,2)
Diabetes mellitus	30 (0,1)
Nierenerkrankungen	23 (0,1)
Andere innere Erkrankungen	18 (0,1)
Nicht-kardiale äußere Ursachen	1910 (9,0)
Trauma	657 (3,1)
Ersticken	465 (2,2)
Medikamentenüberdosierung	411 (1,9)
Ertrinken	105 (0,5)
Elektroschocks/ Blitzschlag	28 (0,1)
Suizid	194 (0,9)
Andere äußere Ursachen	50 (0,2)

In Europa liegt die jährliche Inzidenz der von den Rettungsdiensten behandelten und außerhalb des Krankenhauses (Out-of-Hospital Cardiac Arrest, OHCA) stattgefundenen Herz- Kreislaufstillstände bei 38 pro 100.000 Einwohner, davon sind 17 pro 100.000 Einwohner durch ein Kammerflimmern begründet. Das Überleben bis zur Entlassung aus

dem Krankenhaus beläuft sich auf 10,7 % für alle Ausgangsrhythmen und auf 21,2 % für Herz-Kreislaufstillstände infolge eines Kammerflimmerns (Atwood et al., 2005).

Die innerklinische Inzidenz von Kreislaufstillständen variiert zwischen 1,3 pro 1000 Aufnahmen (Norwegen) und 3,3 pro 1000 Krankenhausaufnahmen (England), wobei in dieser Statistik Patienten mit einer DNR-Verfügung (Do Not Resuscitate, nicht wiederbeleben) und Patienten in der Notaufnahme ausgeschlossen sind. Die Rate für das Überleben bis zur Entlassung liegt für alle Ausgangsrhythmen zwischen 10 % (England) und 18 % (Norwegen) und bei 40 % (Norwegen), wenn der initiale Rhythmus ein Kammerflimmern war (Skogvoll et al., 1999; Hodgetts et al., 2002).

Haupttodesursachen nach einem überlebten Herz-Kreislaufstillstand sind mit 46 % neurologischer und mit 25 % kardiovaskulärer Genese, in 29 % der Fälle ist das Versterben der Patienten auf ein Multiorganversagen zurückzuführen (Laver et al., 2004).

1.2.3 Pathophysiologie

Bei einem Herz-Kreislaufstillstand kommt es zur Unterbrechung des effektiven Blutflusses und dadurch zur Minderversorgung des Organismus mit sauerstoffreichem Blut. Bei anhaltender Hypoxie/ Anoxie führt dies zur Ganzkörperischämie mit resultierenden Gewebe- und Organschäden. Wird dieser Zustand durchbrochen und die Durchblutung der Organe und Gewebe wieder hergestellt, kann es während und nach der Reperfusion zu sekundären Schädigungen des Organismus kommen (Opie, 1989; Sanderson et al., 2012). Die englisch sprachige Literatur spricht in diesem Fall vom Auftreten eines „post cardiac arrest syndrome“ (Postreanimationssyndrom) (Neumar et al., 2008). Im Folgenden soll auf die durch globale Ischämie und Reperfusion bedingten Schädigungsmuster eingegangen werden. Da es im Wesentlichen zur Schädigung von Geweben mit hohem Sauerstoffbedarf kommt, sollen ausgewählte Organe wie Gehirn und Herz als Beispiel dienen.

Anoxisch-hypoxische Hirnschädigung:

Da das Gehirn einen hohen Bedarf an Sauerstoff und Energie besitzt, reagiert es besonders empfindlich auf eine Unterbrechung der zerebralen Durchblutung. Nach bereits acht bis zwölf Sekunden andauernder Anoxie (vollständiges Fehlen von Sauerstoff-Nachschub) kommt es zum Erlöschen der Organfunktion und damit zur Bewusstlosigkeit. Ein irreparabler Schaden der Neuronen tritt nach etwa zehn Minuten auf (Schmidt et al., 2004). Bei einem Herz- Kreislaufstillstand spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle, die zu einem zerebralen Schaden führen können:

Hirnödem: Bei einer globalen Ischämie kommt es infolge einer mangelnden Zufuhr von Sauerstoff und Substraten zum raschen Erliegen der Energieversorgung und Erschöpfung der ATP-(Adenosintriphosphat) Reserven. Es resultiert das Versagen der ATP-abhängigen Ionenpumpen (Na^+ - K^+ -ATPase). Natrium- und Chloridionen reichern sich im Zytoplasma und Kaliumionen im Extrazellularraum an. In Folge der gestörten Ionenhomöostase kommt es zum osmotischen Wassereinstrom und zum Anschwellen der Zelle. Es bildet sich ein zytotoxisches Hirnödem aus (Tomita and Gotoh, 1992). Zu einem späteren Zeitpunkt der zerebralen Ischämie kommt es schließlich auch zum Zusammenbruch der Blut-Liquor-Schranke. Durch die gesteigerte Permeabilität der Hirngefäße treten osmotisch aktive Plasmabestandteile in das Hirngewebe über. Durch den Flüssigkeitsübertritt aus der Blutbahn ins Interstitium kommt es zur Ausbildung eines vasogenen Hirnödems (vgl. Mumenthaler und Mattle, 2002).

Postischämische Neurodegeneration: Durch den Ischämie bedingten Zusammenbruch des Zellstoffwechsels und den damit verbundenen Energiemangel kommt es zudem zum Versagen der ATP-abhängigen Calciumkanäle und infolge dessen zur Störung der Calciumhomöostase. Zudem kommt es zur verstärkten Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat, was zum Einstrom von Calcium in die Zelle und zu dessen Freisetzung aus intrazellulären Speichern führt. Der erhöhte intrazelluläre Calciumgehalt (zytosolische und mitochondriale Calciumerhöhung) bewirkt eine Schädigung der Plasmamembran durch Lipo- und Proteolyse und eine erhöhte Produktion von freien Radikalen. Letztere lösen in Verbindung mit dem erhöhten Calciumeinstrom und der Hypoxie neben der Fragmentierung der DNA eine Hochregulierung von Inflamationsprozessen aus. Diese beinhalten sowohl die Aktivierung von Mikrogliazellen als auch die Leukozyten- und Makrophageninfiltration (Hickey et al., 1991; Chan, 1996; Neumar, 2000). Das Ausmaß der Produktion von freien Radikalen scheint dabei proportional zur Dauer der Ischämie zu sein (Sakamoto et al., 1991). Am Ende all dieser Mechanismen stehen der programmierte Zelltod (Apoptose) und damit der verzögerte Untergang der Neuronen und Gliazellen.

Myokardiale Dysfunktion:

Die globale myokardiale Ischämie während eines Herz-Kreislaufstillstandes führt im Herzen bereits nach vierzig Minuten zu irreversiblen zellulären Schäden (Jennings and Steenbergen, 1985). Dabei kommt es durch den Sauerstoffmangel zum Versagen der oxidativen Phosphorylierung (ATP-Gewinnung) und damit zur Unterbrechung des aeroben Energiestoffwechsels. Es resultiert die zelluläre Umstellung auf anaerobe Glykolyse zur

Energiegewinnung, die jedoch gerade einmal 10 % der oxidativen Phosphorylierung ausmacht. Zudem reichern sich Wasserstoffionen im Zellinneren an (Azidose), und es kommt zur Akkumulation von Laktat und anderen metabolischen Endprodukten, die als osmotisch aktive Teilchen zur Zellschwellung führen. Infolge der aufgebrauchten Energiereserven resultiert der Funktionsausfall der ATP-abhängigen Ionenkanäle und der Aktin-Myosin-ATPase im Myokard und es kommt zum Sistieren der Muskelkontraktilität (Jennings and Steenbergen, 1985). Im Rahmen der hyperämischen Reperfusion kommt es zur verstärkten myokardialen Zellschädigung durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen und die damit verbundene gesteigerte Expression von proinflammatorischen Mediatoren (Jennings and Steenbergen, 1985).

Systemische Ischämie und Reperfusionsantwort:

Nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation und Wiederherstellung der Zirkulation kann es aufgrund einer fortbestehenden myokardialen Dysfunktion und hämodynamischen Instabilität zu einer andauernden inadäquaten Versorgung der Gewebe mit sauerstoffreichem Blut kommen. Eine weitere Rolle spielt dabei das „no-reflow“-Phänomen, bei dem es trotz wiederhergestellter Zirkulation nach einem Herz-Kreislaufstillstand aufgrund überschießender Blutgerinnung, Endothelzellschwellung und Ödembildung zu Mikrozirkulationsstörungen kommt (Fischer et al., 1977; Fischer and Hossmann, 1995). Die anhaltende Hypoxie führt durch Endothelaktivierung zur vaskulären Hyperpermeabilität und damit zum Übertreten von gelösten Stoffen, Proteinen und Leukozyten ins umliegende Gewebe. Zudem bewirkt sie eine Vasokonstriktion, erhöhte vaskuläre Koagulabilität des Blutes und das verstärkte Freisetzen von proinflammatorischen Zytokinen (Il-1, TNF- α), wodurch es unter anderem zum Einwandern von Leukozyten kommt. All diese durch Hypoxie ausgelösten Pathomechanismen erhöhen das Risiko für das Auftreten einer systemischen Entzündungsreaktion und für ein Multiorganversagen (Karimova and Pinsky, 2001).

1.2.4 Klinisches Erscheinungsbild

Es werden zwei Formen des Herz-Kreislaufstillstandes unterschieden: zum einen den tachysystolischen (hyperdynamen) Herzstillstand (80 %), welcher in Form eines Kammerflimmerns, -flatterns oder als pulslose ventrikuläre Tachykardie auftreten kann, und zum anderen den asystolischen (hypodynamen) Herzstillstand (20 %), in Form einer Asystolie oder einer pulslosen elektrischen Aktivität (Herold et al., 2014). Beiden

Herzrhythmen ist gemein, dass es zum Ausfall einer effektiven Pumpfunktion des Herzen kommt und somit zum Sistieren der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn und zu anderen Organen.

Als sichere Zeichen des Kreislaufstillstandes gelten die Pulslosigkeit der großen Arterien (Arteria carotis communis und Arteria femoralis), die nach circa dreißig Sekunden auftretende Schnappatmung und der nach dreißig bis sechzig Sekunden einsetzende Atemstillstand. Neben den sicheren können auch unsichere Zeichen während eines Herz-Kreislaufstillstand in Erscheinung treten. Zu diesen zählen die Bewusstlosigkeit, die Zyanose (grau-blaue Hautfarbe), weite oder lichtstarre Pupillen und Krämpfe.

Kann die Pumpfunktion des Herzens nicht innerhalb von wenigen Minuten wiederhergestellt werden, resultieren infolge globaler Ischämie irreversible Organschäden oder sogar der Tod. Besonders empfindlich auf die Minderversorgung mit sauerstoffreichem Blut reagiert das Gehirn. Die durch Hypoxie entstandene Hirnschädigung manifestiert sich klinisch als neuropsychologische Störung (Merk- und Konzentrationsstörung) bis hin zur transitorischen oder permanenten neurokognitiven Dysfunktion, die sich im schlimmsten Fall als apallisches Syndrom oder als Hirntod darstellt.

1.2.5 Therapiekonzepte

Nach einem stattgefundenen Herz-Kreislaufstillstand hängen das Überleben eines Patienten und sein späterer neurologischer Verlauf im Wesentlichen vom Beginn der kardiopulmonalen Reanimation ab. Daher sollte diese so schnell wie möglich eingeleitet werden, um so die Zeitspanne zwischen Herz-Kreislaufstillstand und Beginn der Wiederbelebung so kurz wie möglich zu halten. In den 1970ern erkannte Dr. Vladimir Negovsky jedoch, dass sich nach dem Wiedereinsetzen einer spontanen Zirkulation (engl. return to spontaneous circulation, ROSC) eine zweite Phase der Organschädigung anschließt. Negovsky bezeichnete diesen Schaden als „postresuscitation disease“ (engl. für Postreanimationsschaden) (Negovsky, 1972). In Anlehnung daran prägte die ILCOR 2008 den Begriff „Post-Cardiac Arrest Syndrom“ (Neumar et al., 2008). Nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand ist der Behandlungserfolg beziehungsweise das endgültige klinische Ergebnis somit nicht nur von der schnellen Einleitung einer kardiopulmonalen Reanimation, sondern auch von der Behandlung in der Postreanimationsphase abhängig (Langhelle et al., 2005). Der nachfolgende Abschnitt soll dazu dienen, um einen allgemeinen Überblick über Therapiekonzepte während und nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation zu geben.

Reanimationsphase: Die Reanimationsphase beginnt mit dem Einsetzen eines Herz-Kreislaufstillstandes und endet mit dem Wiedererlangen einer spontanen Zirkulation. Therapeutische Strategien während dieser Phase basieren auf der „Chain of Survival“ (engl. für Überlebenskette) (Nolan, 2005).



Abbildung 1: ERC- Überlebenskette (nach Nolan, 2005)

Entscheidend für das Überleben eines Patienten ist der unverzügliche Beginn der kardiopulmonalen Reanimation. Neben der frühzeitigen Defibrillation, indiziert bei Kammerflimmern oder bei einer pulslosen ventrikulären Tachykardie, spielt die frühe Einleitung der Herzdruckmassage eine zentrale und wichtige Rolle.

Folgende Punkte sind in der Reanimationsphase für das Überleben eines Patienten von Bedeutung:

1. Einleitung der Basismaßnahmen (engl. Basic Life Support, BLS) durch Laien und professionelle Helfer:
 - Frühes Erkennen des Herz-Kreislaufstillstandes und schnelles Alarmieren des Rettungsdienstes
 - Sicherung der Atemwege/ Beatmung und schnellstmöglicher Beginn der kardiopulmonalen Reanimation
 - Anwendung eines automatisierten externen Defibrillators (AED)
2. Einleitung der erweiterten Maßnahmen (engl. Advanced Life Support, ALS) durch den Rettungsdienst, Notarzt oder medizinisches Fachpersonal:
 - Pharmakologische Therapie, Intubation, Defibrillation (bei Kammerflimmern, pulsloser ventrikulärer Tachykardie)
 - Postreanimationstherapie

Postreanimationsphase: Die Postreanimationsphase schließt sich der Reanimationsphase an und beginnt mit dem ROSC. Von entscheidender Bedeutung sind in dieser Phase die

Stabilisierung des Patienten und der Beginn einer intensivmedizinischen Therapie auf einer geeigneten Intensivstation. Diese Therapie beinhaltet nach ERC- Leitlinie die:

- Sicherung der Atemwege und der Beatmung (Sauerstoffmaske oder endotracheale Intubation)
- Förderung der Zirkulation und hämodynamische Stabilisierung (Optimierung der Vor-/ Nachlast, des arteriellen Sauerstoffgehaltes, der Kontraktilität, des Elektrolythaushaltes)
- Verbesserung der zerebralen Perfusion (MAD (Mean Arterial Pressure, engl. für mittlerer arterielle Blutdruck) auf normalem Niveau)
- Sedierung und neuromuskuläre Blockade (bei nach ROSC fortbestehender Bewusstlosigkeit und während der therapeutischen Hypothermie)
- Behandlung von Krampfanfällen
- Behandlung einer Hyperpyrexie
- Behandlung von Blutzuckerentgleisungen
- Behandlung von anderen relevanten Pathologien
- Durchführung einer therapeutischen Hypothermie

1.3 Therapeutische Hypothermie

1.3.1 Allgemeines

Bei der therapeutischen Hypothermie wird die Körpertemperatur durch das kontrollierte Einwirken von Kälte in einen Zustand der Unterkühlung versetzt. Nach dem Absenken der Körpertemperatur auf eine gewünschte Zieltemperatur wird dieser Zustand für eine definierte Zeit beibehalten und im Anschluss durch kontrollierte Wiedererwärmung wieder beendet. Je nach Literatur werden drei Stufen der therapeutischen Hypothermie unterschieden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Stufen der therapeutischen Hypothermie (nach Brüx et al., 2005; Polderman und Herold, 2009)

	akzidentiell	kontrolliert therapeutisch
Tiefe therapeutische Hypothermie	< 28°C	< 32°C
Moderate therapeutische Hypothermie	28°C – 31,9°C	32 – 33,9°C
Milde therapeutische Hypothermie	32°C – 35,9°C	34°C – 35,9°C

Nach den Empfehlungen der ILCOR sollen alle bewusstlosen erwachsenen Patienten mit spontaner Zirkulation nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses für 12 – 24 h auf 32°C – 34°C Körpertemperatur heruntergekühlt werden, wenn diese als initialen Rhythmus ein Kammerflimmern zeigten. Von der therapeutischen Hypothermie sollen laut diesen Empfehlungen auch Patienten, die einen anderen initialen Rhythmus aufweisen und Patienten mit überlebtem Herz-Kreislaufstillstand innerhalb des Krankenhauses profitieren (Nolan et al., 2003).

Ziel der therapeutischen Hypothermie ist die Senkung der Mortalität beziehungsweise die Verlängerung der Überlebenszeit und die Neuroprotektion. So hat die kontrollierte Kühlung nach einem hypoxischen oder ischämischen Ereignis einen positiven Einfluss auf den neurologischen Verlauf, indem sie den verursachten neuronalen Schaden minimiert und seine Progredienz verhindert.

Die therapeutische Hypothermie wirkt dabei über verschiedene Mechanismen neuroprotektiv. Ein Effekt der Kühlung ist die Reduktion des zerebralen Blutflusses und das Herabsetzen der Metabolisierungsrate, woraus eine Senkung des Glucose- und Sauerstoffverbrauchs und die Schonung der Energiereserven resultiert (Schaller and Graf, 2003). So bewirkt eine Verminderung der Hirntemperatur um 1°C eine Reduktion des zerebralen Sauerstoffmetabolismus um 6 % (Steen et al., 1983). Bedingung hierfür ist, dass das durch Hypothermie ausgelöste Kältezittern medikamentös unterbunden werden kann. Weitere pathophysiologische Effekte, die zu einer Verminderung des Reperfusionsschadens führen, sind die Stabilisierung der Membranfunktion infolge verminderter Permeabilität von Zellmembranen, Gefäßwänden und der Blut-Hirn-Schranke und die Inhibition des programmierten Zelltodes durch Hemmung der Produktion von freien Radikalen, die verminderte Akkumulation von exzitatorischen Neurotransmittern (Glutamat und Aspartat) sowie die Minimierung des „Calcium-Shift“ (engl. für Einstrom von Calcium in die Zelle) (Busto et al., 1989; Huang et al., 1999; Schaller and Graf, 2003).

1.3.2 Historische Entwicklung

Die Hypothermie als therapeutisches Verfahren beruht auf einer langen Entwicklungsgeschichte. Bereits in den 1950er Jahren demonstrierte Bigelow in einer experimentellen Tierstudie den Nutzen der tiefen Hypothermie für die Herzchirurgie. Bigelow zeigte, dass Kühlung (20°C) den Sauerstoffverbrauch, den Blutdruck und die Herzrate senkt und sich so die Zeit, in der ein Tier eine Unterbrechung von der Zirkulation toleriert, verlängert (Bigelow et al., 1950). Dem schlossen sich in den folgenden Jahren zahlreiche Publikationen und erste klinische Studien an. Williams und Spencer untersuchten den klinischen Nutzen der Hypothermie (30°C – 34°C für 72 Stunden) nach erfolgtem Herz-Kreislaufstillstand an einer kleinen Fallserie von insgesamt vier Patienten. Aufgrund des Erfolges der Studie schlossen die Autoren eine weitere klinische Studie mit einer größeren Fallzahl und einer Kontrollgruppe an. Auch hier konnte gezeigt werden, dass Kühlung nach erfolgtem Herz-Kreislaufstillstand das neurologische Ergebnis verbessert und die Überlebensrate gesteigert werden kann (Benson et al., 1959). Im selben Jahr führten Zimmerman und Spencer eine Tierstudie an Hunden durch. Die Studie führte zu ähnlichen Ergebnissen und konnte demonstrieren, dass Kühlung (31°C – 33°C) nach Reanimation die Mortalitätsrate senkt (Zimmerman und Spencer, 1958). In den fünfziger Jahren zeigte Rosomoff ebenfalls den positiven Effekt der Hypothermie an Hunden, die aufgrund der Okklusion (Verschluss) einer zerebralen Arterie einen Hirnschaden erlitten (Rosomoff, 1959). Im Kontrast zu diesen Studien zeigte Steen 1979 in einer Tierstudie an Affen und Katzen, dass die Hypothermietherapie nach fokaler Hirnschädigung infolge Okklusion mit einer hohen Letalität verbunden ist (Steen et al., 1979). Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und zahlreicher Nebenwirkungen rückte das Verfahren der Hypothermie in den folgenden Jahren in den Hintergrund. Erst in den 1980er Jahren wuchs das Interesse für die Hypothermie als Therapieform und für dessen Einsatz zur Neuroprotektion wieder. Besondere Beachtung wurde dabei der milden Hypothermie geschenkt. So demonstrierten Tierstudien und später auch Humanstudien, dass bereits eine moderate bis milde Kühlung (32°C - 35°C) einen günstigen Einfluss auf den neurologischen Verlauf nach einem Herz-Kreislaufstillstand hat (Leonov et al., 1990; Sterz et al., 1991; Safar et al., 1996; Zeiner et al., 2000; Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Basierend darauf sprach sich die ILCOR im Jahre 2003 erstmals für den Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie als Teil der Postreanimationsbehandlung aus. Demnach sollen (nach Nolan et al., 2003) bewusstlose erwachsene Patienten mit spontaner Zirkulation nach außerklinischem Herz-Kreislaufstillstand auf 32°C bis 34°C für 12 bis 24 h gekühlt werden, wenn sie initial ein Kammerflimmern zeigen. Es wird außerdem

aufgeführt, dass von einer derartigen Kühlung auch Patienten mit anderen initialen Rhythmen und nach innerklinischem Herz-Kreislaufstillstand profitieren.

2005 wurden die Empfehlungen der ILCOR (CPR-Richtlinien) überarbeitet und 2010 die neuen Reanimationsrichtlinien veröffentlicht. Die letzte Aktualisierung erfolgte durch die ERC im Oktober 2015.

1.3.3 Kühltechniken und Temperatur-Monitoring

Für die Einleitung und Erhaltung einer Hypothermie kommen verschiedene Methoden zum Einsatz. Es kann dabei zwischen nichtinvasiven (peripheren) und invasiven (zentralen) Methoden unterschieden werden.

Zu den nichtinvasiven Methoden gehört die Kühlung der Körperoberfläche mittels Kühldecke, Kaltwassermatte, Kühlzelt, Kühlhelm oder die Applikation von Eispackungen an Kopf, Nacken, Torso und Extremitäten des Patienten. Die Oberflächenkühlmethoden sind durch ihre einfache Handhabung und schnelle Einsetzbarkeit gekennzeichnet und damit auch für den prähospitalen Einsatz geeignet. Sie benötigen jedoch relativ viel Zeit bis zum Erreichen der gewünschten Kerntemperatur, sind schlechter steuerbar und mit einem höheren pflegerischen Aufwand verbunden (Bernard et al., 2003). Ein weiterer Nachteil ist das häufige Auftreten von Hautreaktionen, die von trockener Haut bis zu lokalen Erfrierungen und Durchblutungsstörungen mit erhöhtem Risiko für Hautnekrosen reichen (Brüx et al., 2005).

Zu den invasiven Methoden gehört zum einen die zentrale Kühlung mit Hilfe eines intravenösen Kühlkatheters. Dabei wird ein Kathetersystem mit integriertem Wärmeaustauschballon über eine zentrale Vene (z. B. rechte oder linke Vena femoralis) in die untere Hohlvene (Vena cava inferior) platziert und mit einer kalten Flüssigkeit gespült (geschlossenes System). Vorteile dieses Systems sind das schnelle und genaue Erreichen der gewünschten Zieltemperatur und ein geringer pflegerischer Aufwand (Flemming et al., 2006; Hoedemaekers et al., 2007). Patienten, die mittels intravenösem Katheter gekühlt wurden, zeigten zudem ein stabiles Temperaturprofil, was für eine gute Steuerbarkeit während der Erhaltungsphase spricht (Knapik et al., 2011). Die Invasivität dieser Kühlmethode und die damit verbundenen Risiken, wie Infektionen, Blutungen und die Ausbildung von venösen Thromben, stellen jedoch ein Hindernis für den routinemäßigen Gebrauch von endovaskulären Kühlkathetern dar (Delhayé et al., 2012). Gleiches gilt für den Einsatz eines venovenösen, extrakorporalen Kreislaufes zur Induktion einer Hypothermie. Eine weitere Möglichkeit zum raschen Absenken der Körpertemperatur bietet die Infusion

von großen Mengen (30 ml/kg) einer kalten (4°C), kristalloiden Lösung (z. B. Ringerlaktat) innerhalb von 30 Minuten. Die Befürchtung, dass sich bei herzinsuffizienten Patienten durch die Substitution großer Volumenmengen ein Lungenödem ausbildet, bestätigte sich dabei nicht (Bernard et al., 2003). Darüber hinaus kommt es bei dieser Methode durch die Flüssigkeitssubstitution zu einem Anstieg des MAD, was sich positiv auf das neurologische Outcome nach ROSC auswirken kann (Safar and Kochanek, 2000; Bernard et al., 2002). Andere Kühlmethoden, wie die nasale und gastrale Lavage mit Eiswasser und die kalte Peritoneallavage sind zwar effektiv, aber auch sehr invasiv und konnten sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen.

Bei all diesen Kühlmethoden ist auf ein kontinuierliches Temperatur-Monitoring zu achten, da sowohl die Hyperthermie als auch die überschießende Kühlung vermieden werden sollten. Die Temperatur kann hierbei über die Bluttemperatur (bei Liegendem Pulmonalarterienkatheter), die Blasen-temperatur oder die tympanische Temperatur gemessen werden.

1.3.4 Therapiephasen

Die Therapie mit milder Hypothermie wird in drei Phasen eingeteilt: Induktion (Einleitung), Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung.

Induktion: Für die Einleitung der Hypothermie nach ROSC stehen verschiedene Kühlmethoden zur Auswahl, die sich in Invasivität, Effektivität, Steuerbarkeit und pflegerischem Aufwand unterscheiden. Die Leitlinien liefern dabei keine spezielle Empfehlung über die Art der Kühlung nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand, empfehlen aber die Kühlung an sich. Tabelle 3 soll einen vergleichenden Überblick über die einzelnen Kühlmethoden bieten. Bei der Auswahl der geeigneten Methode spielt die Zeitspanne bis zum Erreichen der gewünschten Zieltemperatur eine wichtige Rolle. Die Dauer dieser Zeitspanne ist dabei abhängig von der Kühltechnik, vom Alter, Geschlecht, BMI, Art und Schwere der Erkrankung und vom Einsatz gefäßerweiternder Medikamente (Brüx et al., 2005). Prinzipiell gilt, dass nach ROSC so früh wie möglich mit der Kühlung begonnen und der Körper schnellstmöglich in den Zustand der therapeutischen Hypothermie versetzt werden soll.

Tabelle 3: Kühlmethoden im Vergleich (nach Bernard et al., 2003; Poldermann, 2004; Popp et al., 2004)

Kühlmethode	Kühlrate (°C/h)	Vorteile	Nachteile
Nicht-invasiv			
Kaltluft	0,4 - 0,8	günstig, geringer Pflegeaufwand	langsam, Erreichen der Zieltemperatur nicht im Zeitintervall von 4h
Eispacks	0,9	günstig, einfache Handhabung	hoher Pflegeaufwand, schlechte Steuerbarkeit, eingeschränkte Effektivität, lokale Erfrierungen möglich
Kältematten	0,9	günstig, einfache Handhabung	schlechte Steuerbarkeit, eingeschränkte Effektivität
invasiv			
Infusion kalter Flüssigkeiten	3,2	günstig, schnell, geringer Pflegeaufwand, effektiv, präklinisch einsetzbar, hämodynamisch stabilisierend	Risiko des Lungenödems
Endovaskulärer Kühlkatheter	4,7	schnell, geringer Pflegeaufwand, gute Steuerbarkeit	teuer, sehr invasiv
Extrakorporale Zirkulation	12	schnell, gute Steuerbarkeit	teuer, sehr invasiv

Aufrechterhaltung: Nach Induktion der Hypothermie empfiehlt die ILCOR seit Oktober 2002 die Aufrechterhaltung der Kühlung (Zieltemperatur 32°C – 34°C) für 12 – 24 h. Zur Verfügung stehen dabei ebenfalls externe und interne Kühlmethoden. In dieser Phase sollten starke Temperaturschwankungen vermieden werden, da sich Risiken infolge Hyperthermie (Zeiner et al., 2001; Sharma and Hoopes, 2003) oder überschießender Kühlung (Nolan et al., 2003; Polderman, 2004) negativ auf den klinischen Verlauf nach ROSC auswirken. Die kontinuierliche Temperaturüberwachung nimmt daher einen hohen Stellenwert bei der Aufrechterhaltung der therapeutischen Hypothermie ein.

Wiedererwärmung: Im Gegensatz zur Induktionsphase sollte die Wiedererwärmung der gekühlten Patienten langsam erfolgen. Obwohl die optimale Wiedererwärmungsgeschwindigkeit noch nicht bekannt ist, empfiehlt die ERC-Leitlinie eine Wiedererwärmungsrate von 0,25°C - 0,5°C pro Stunde bis zum Erreichen einer

Körpertemperatur von 37°C. Bei der Wiedererwärmung des Körpers kommen dabei die gleichen externen und internen Methoden wie bei der Kühlung zum Einsatz. Eine Hyperthermie sollte auch in dieser Phase und nach dem Erreichen der Normothermie unbedingt vermieden werden, da jedes Grad Celsius über 37°C Körpertemperatur das Risiko eines ungünstigen neurologischen Verlaufs erhöht (Zeiner et al., 2001). Durch Hyperthermie resultierende Komplikationen gefährden demnach den positiven klinischen Einfluss und die neuroprotektiven Effekte der therapeutischen Hypothermie.

1.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Nicht nur die einzelnen Kühlmethoden, sondern auch die Hypothermie an sich ist mit Nebenwirkungen und Komplikationen assoziiert. Während die möglichen Folgen invasiver und nichtinvasiver Kühlmethoden bereits in einem vorhergehenden Abschnitt dargelegt wurden, soll im Folgenden auf die Nebenwirkungen und Komplikationen der Hypothermie eingegangen werden.

Zu den typischen Folgen, insbesondere in der Induktionsphase und bei zu tiefer Hypothermie, zählt das Kältezittern („Shivering“). Infolge der gesteigerten Muskelaktivität, welche als physiologische Reaktion der Thermogenese dient, resultiert ein erhöhter Sauerstoff- und Energieverbrauch (Badjatia et al., 2008). Dies wiederum wirkt den positiven Effekten der therapeutischen Hypothermie entgegen. Zahlreiche Studien zur Hypothermie nehmen daher von Muskelrelaxantien Gebrauch (Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002) und Leitlinien geben entsprechende Empfehlungen für den Einsatz einer adäquaten Sedierung und Muskelrelaxation, um das Kältezittern zu behandeln. Weitere mögliche Folgen der Hypothermie sind eine erhöhte Infektanfälligkeit durch Schwächung des Immunsystems, eine erhöhte Blutungsneigung infolge einer gestörten Koagulation und Elektrolytentgleisungen (Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie) durch verstärkte Diurese und Hypovolämie, welche wiederum das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Aus kardiovaskulärer Sicht führt insbesondere die tiefe Hypothermie zu Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmien, Vorhof- oder Kammerflimmern) (Sessler, 2001; Brück et al., 2005; Polderman, 2009). Die Hypothermie bedingt zudem eine verminderte Insulinsensitivität, -sekretion und infolge dessen ein erhöhtes Risiko für Hyperglykämien, eine erhöhte Serumamylase als Ausdruck einer Funktionsstörung des Pankreas und einen veränderten Medikamentenmetabolismus (Bernard et al., 2002; Brück et al., 2005).

1.4 Prognoseparameter

Nach einer kardiopulmonalen Reanimation ist die Prognoseabschätzung in Bezug auf das Überleben, das Ausmaß des neurologischen Schadens infolge der Hypoxie und das Ausmaß des Sekundärschadens infolge der Reperfusion von zentralem Interesse. Als vulnerables Organ reagiert das Gehirn sehr empfindlich und schnell auf einen Sauerstoffmangel und je nach Länge dieses Mangels reichen die späteren neurologischen Defizite von leichten kognitiven Dysfunktionen bis hin zum apallischen Syndrom („Wachkoma“) oder sogar zum Hirntod. Der Umfang des Hirnschadens entscheidet somit nicht nur über das Überleben eines Patienten, sondern auch über die Qualität des Überlebens und spielt daher in der Prognoseabschätzung eine entscheidende Rolle. Insgesamt ist die Prognose nach einem überlebten Herz-Kreislaufstillstand jedoch eher schlecht. So schwankt die Überlebensrate bei Krankenhausentlassung je nach Studie zwischen 6 % und 45 % und von den Patienten, die das Krankenhaus lebend verlassen, entwickeln 18 % bis 38 % eine schwere Behinderung mit starken zerebralen Funktionseinschränkungen oder verbleiben in einem vegetativen Zustand (apallisches Syndrom) (Herlitz et al., 1999; Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Pell et al., 2003; Atwood et al., 2005). Obwohl durch die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie nicht nur die Überlebensrate, sondern auch der neurologische Verlauf verbessert werden konnte, ist die Prognose des überlebten Herz- Kreislaufstillstandes bis heute verhältnismäßig schlecht. Geeigneten Prädiktoren (siehe Tabelle 4) mit einem günstigen oder ungünstigen Vorhersagewert kommt daher eine immer größer werdende Bedeutung zu. Der folgende Abschnitt soll einen tabellarischen Überblick über mögliche Prädiktoren für einen ungünstigen neurologischen Verlauf nach einem Herz-Kreislaufstillstand geben.

Tabelle 4: Prädiktoren für eine ungünstige Prognose

Prädiktor	Interpretation	Quelle
Vor dem Herz-Kreislaufstillstand:		
Alter des Patienten	Überlebensrate bei > 70 Jahre niedriger als bei < 70 Jahre	de Vos et al., 1999; Cooper und Evans, 2003
Geschlecht des Patienten	Überlebensrate bei Männern niedriger als bei Frauen	Cooper und Cade, 1997
Komorbiditäten	Prognostisch ungünstig: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, metastasiertes Karzinom, Schlaganfall	Rogove et al., 1995; Skrifvars et al., 2007; Ebell und Afonso, 2011; de Vos et al., 1999
Ätiologie	Herzstillstand nicht-kardialer Genese prognostisch schlechter als kardiale Genese	Cooper und Cade, 1997; Pell et al., 2003
Während des Herz-Kreislaufstillstandes		
Initialer EKG- Rhythmus	Asystolie oder PEA prognostisch schlechter als VF/ VT	Herlitz et al., 1999; Sasson et al., 2010
Zeitintervall zwischen Herzstillstand und ROSC	Zeitintervall < 20 min prognostisch besser als > 20 min	Aguila et al., 2010
Zeitintervall zwischen Herzstillstand und Start der CPR	Zeitintervall von > 5 min höhere Mortalitätsrate als < 5 min	Rogove et al., 1995
Nach dem Herzstillstand:		
Klinisch- neurologische Untersuchung - Bewusstseinsstörung - Atmung - Hirnstammreflexe - Spontanmotorik und Reaktion auf Schmerzreize - Myoklonien	Prognostisch ungünstig: fortbestehendes Koma, verzögerte spontane Atmung, fehlende Pupille-Licht-Reaktion, Kornealreflex und motorische Antwort auf Schmerzreize, Auftreten von generalisierte Myoklonien über den dritten Erkrankungstag hinaus	Bertini et al. 1989; Edgren et al. 1994; Zandbergen et al., 1998

Neurophysiologische Tests - SSEP - EEG	Prognostisch ungünstig: beidseitiger SSEP-Ausfall (N20-Komponente) und malignes EEG-Muster (Niederspannung (< 20 µV), Null-Linien, „Burst-Suppression“	Zandbergen et al., 1998, 2006; Fugate et al., 2010
Neuronale Bildgebung - CT - MRS - PET	Prognostisch ungünstig: globales Hirnödem, Abnahme des zerebralen Blutflusses und verminderter Sauerstoffverbrauch	
Biochemische Parameter - Blutzucker - Laktat - NSE - S100β	Prognostisch ungünstig: erhöhter Blutzucker/ Laktat, NSE Cut-Off-Wert für schlechtes Prognose zwischen > 33 µg/l und > 71 µg/l, S100β Cut-Off-Wert für schlechtes Prognose > 1,2 µg/l	Müllner et al., 1997; Zandbergen et al., 2006; Grubb et al., 2007
Durchführung einer milden therapeutischen Hypothermie	Milde therapeutische Hypothermie verbessert das neurologische Outcome	Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002
OHCA- Score	Prognostisch ungünstig: erhöhter OHCA-Score	Adrie et al., 2006

Trotz zahlreicher klinischer und apparativer Untersuchungsverfahren zur Erstellung einer neurologischen Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation gibt es derzeit keine absolut zuverlässigen Befunde oder Biomarker, um eine eindeutige Prognose in der Frühphase zu stellen. Hochspezifische Indikatoren können jedoch bei der Einschätzung des späteren neurologischen Ergebnisses helfen. Dazu gehört die Bestimmung der NSE (NSE > 33 µg/l) und die Erfassung von somatosensorisch evozierten Potenzialen (SSEP) am ersten bis dritten Erkrankungstag und ab dem dritten Erkrankungstag die Erhebung des klinisch-neurologischen Befundes (Wijdicks et al., 2006). Zusätzlich empfiehlt sich die Kombination aus mindestens zwei unabhängigen Prognoseparametern. Im Gegensatz hierzu können diese Parameter nicht dazu genutzt werden, um verlässlich eine günstige Prognose vorherzusagen.

2 Aufgaben- und Zielstellung der eigenen Untersuchung

Nach der Empfehlung der ILCOR von 2003 ist die milde therapeutische Hypothermie bei komatösen Patienten, welche einen Kreislaufstillstand nach Reanimation unabhängig vom initialem Herzrhythmus überlebt haben, anzustreben (Nolan et al., 2003). Eine aktuelle Erweiterung dieser Empfehlung erfolgte im Oktober 2015 durch den ERC. Demnach steht weiterhin das zielgerichtete Temperaturmanagement im Vordergrund, es besteht jedoch die Möglichkeit eine Körpertemperatur von 36°C statt wie bisher von 32 bis 34°C anzustreben (Nolan et al., 2015). Ziel dieser Arbeit soll es sein, den Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem klinischen Verlauf bei Patienten nach erfolgter außerklinischer kardiopulmonaler Reanimation zu analysieren. Von weiterem Interesse ist die frühe Beurteilung der Prognose der außerklinisch reanimierten Patienten, da dies eine große medizinische, aber auch ethische und ökonomische Herausforderung darstellt. Es soll daher ebenfalls untersucht werden, ob die Anwendung der milden Hypothermie die prognostische Aussagekraft des Serumspiegels der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) beeinflusst.

Folgende Arbeitshypothesen sollen in der vorliegenden Untersuchung überprüft werden:

1. Die milde therapeutische Hypothermie verbessert den klinischen Verlauf (Glasgow Outcome Scale (GOS), OHCA-Score) bei außerklinisch reanimierten Patienten und überlebtem plötzlichen Herztod.
2. Die milde therapeutische Hypothermie hat einen Einfluss auf die Freisetzungskinetik der NSE bei außerklinisch reanimierten Patienten.
3. Die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie beeinflusst die prognostische Aussagekraft des NSE-Serumspiegels nach außerklinischer Reanimation.

3 Material und Methodik

3.1 Patientengruppen, Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand der Aufnahmebücher der internistischen Intensivstation der Klinik für Innere III des Universitätsklinikums Halle (Saale) werden alle Patienten, welche in der Zeit zwischen Mai 1999 und September 2009 erfolgreich kardiopulmonal reanimiert und dort weiterbehandelt wurden, identifiziert. Von den insgesamt 458 Patienten (siehe Abbildung 2), die mit der Diagnose „CPR“ stationär aufgenommen wurden, erfolgte bei 271 (59,2 %) eine intrahospitale (innerklinische) und bei 187 (40,8 %) eine prähospital (außerklinische) Reanimation. Eingeschlossen in die vorliegende retrospektive Studie werden alle Patienten, die im besagten Zeitraum einen nicht-traumatischen Herz-Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses erlitten und erfolgreich kardiopulmonal reanimiert wurden. Dieser konnte dabei beobachtet oder nicht-beobachtet sein. Ausgeschlossen werden Patienten, die innerhalb von acht Stunden verstarben ($n = 24$; 12,8 %), mit fehlenden Angaben zum Temperaturverlauf ($n = 14$; 7,5 %) oder die unter 18 Jahre waren ($n = 0$). Abzüglich dieser Patienten besteht die Analyse aus den Daten von insgesamt 149 Patienten. Ausgehend von diesem Patientengut werden zwei zu vergleichende Patientengruppen gebildet. Die erste Gruppe besteht aus neunzig Patienten (60,4 %), welche intensivmedizinisch mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Das mittlere Alter dieser Hypothermiegruppe beträgt 65,2 (± 14) Jahre und sie besteht aus 32 (35,6 %) Frauen und 58 (64,4 %) Männer. Eine zweite Gruppe zählt insgesamt 59 Patienten (39,6 %), welche intensivmedizinisch ohne milde therapeutische Hypothermie behandelt wurden. Das mittlere Alter dieser Vergleichsgruppe beträgt 61,9 ($\pm 14,4$) Jahre und es befinden sich 26 (44,1 %) Frauen und 33 (55,9 %) Männer darunter.

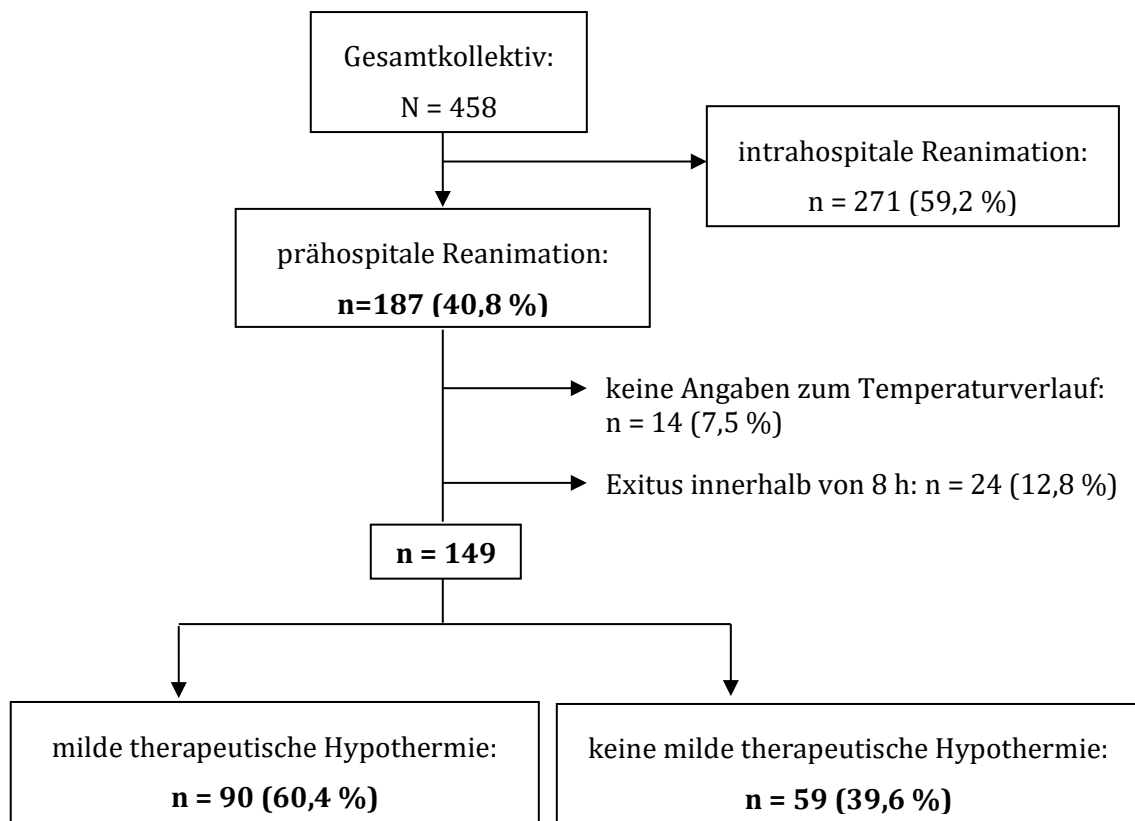


Abbildung 2: Flussdiagramm über die Zusammensetzung der Patientengruppen

3.2 Erfassung der Patientendaten

Anhand der Krankenakten werden folgende Daten für die ersten vier Tage nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation retrospektiv erhoben:

Demographische Daten:

Zu den demographischen Daten gehören Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und die Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Dialysebehandlung, stattgefundenener Myokardinfarkt oder Schlaganfall und bestehende Tumorerkrankung.

Daten zur kardiopulmonalen Reanimation:

Die Reanimationsdaten beinhalten das Datum der Reanimation, den Ort der Reanimation (prä- oder intrahospital), Zeitpunkt des Alarms (Notrufes) und der Übergabe auf die Intensivstation, Dauer der Reanimation, erfolgte Intubation und den initialen EKG-Rhythmus. Die Erhebung der soeben genannten Variablen erfolgt anhand des Notarztprotokolls und gegebenenfalls mit Hilfe des Entlassungs- oder Verlegungsbriefes.

Therapievariablen (tägliches Status):

Zu den Therapievariablen zählt zum einen der Temperaturverlauf, der für gekühlte und nicht gekühlte Patienten gleichermaßen alle zwei Stunden über 48 Stunden hinweg entsprechend der Standard-Kurvendokumentation der Intensivstation dokumentiert wurde. Zudem wird festgehalten, ob eine therapeutische Hypothermie im Rahmen der Intensivbehandlung durchgeführt wurde oder nicht. Gekühlt wird hierbei durch den kombinierten Einsatz aus der Infusion von kalten Flüssigkeiten und mit Hilfe eines invasiven Kühlkatheters (CoolGuard). Die Erfassung der Körpertemperatur (in °C) erfolgt mittels intravasaler Messung (Pulmonalarterienkatheter) oder über die Messung der Blasen- beziehungsweise der tympanischen Temperatur.

In den ersten vier Tagen nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation werden verschiedene Parameter (NSE, Laktat, Kreatinin), des routinemäßig am Morgen abgenommenen Labors, erfasst.

Die Erfassung der Hämodynamikparameter (Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), Herzindex (HI)) erfolgt im Gegensatz dazu in den ersten 48 Stunden nach erfolgter Reanimation alle zwei Stunden und in den folgenden 48 Stunden alle sechs Stunden mit Hilfe der auf der Intensivstation routinemäßig verwendeten Hämodynamikprotokolle und der dokumentierten Tagesprofile.

Angaben zum klinisch-neurologischen Verlauf:

Die Einschätzung des klinisch-neurologischen Bewusstseinszustandes der Patienten nach primär überlebtem Kreislaufzustand erfolgt anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS). Diese wird unter Zuhilfenahme von Verlaufsberichten beziehungsweise von Verlegungs- und Entlassungsbriefen retrospektiv bestimmt. Angaben zum Todeszeitpunkt und die Todesursache können dem gegebenenfalls vorliegenden Totenschein entnommen werden.

Die GOS wurde erstmals im Jahre 1975 von Jennett und Bond beschrieben und dient der Beurteilung des neurologischen Ergebnisses und Wiedererlangung mentaler und physikalischer Fähigkeiten nach einer Hirnschädigung (Jennett und Bond, 1975; Jennett et al., 1981). Die Einordnung erfolgt dabei in eine Skala mit fünf Kategorien (GOS1 bis 5), wobei die erste Kategorie das ungünstigste Ergebnis (Tod des Patienten) und die fünfte Kategorie das günstigste Ergebnis (vollständige Erholung des Patienten) widerspiegelt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Glasgow Outcome Scale.

Tabelle 5: Glasgow Outcome Scale (GOS) (nach Jennett und Bond, 1975)

Glasgow Outcome Scale	
1 Tod	Schwerste Hirnschädigung ohne Wiedererlangung des Bewusstseins und Todesfolge
2 Persistierender vegetativer Zustand (Syn.: apallisches Syndrom)	Schwerste Schädigung mit Funktionsausfall der Großhirnrinde, andauernder Reaktionslosigkeit bei fortbestehendem Schlaf- Wach- Rhythmus; keine Erholung der kognitiven Funktionen
3 Schwere Behinderung	Wach, schwere neurologische Defizite, kontinuierliche Unterstützung bei Tätigkeiten des täglichen Lebens, fähig zu kommunizieren
4 Mäßiger Behinderung	Wach, geringe neurologische Defizite (z. B. Gedächtnis-, Persönlichkeitsstörungen, Dysphasie, Hemiparese, Ataxie), kommen im Alltag ohne Hilfsmittel zurecht, gelegentlich auf fremde Hilfe angewiesen
5 Geringe oder keine Behinderung	Gute Erholung mit minimalen oder keinen neurologischen und psychologischen Defiziten, auf keine fremde Hilfe angewiesen, Wiedereingliederung in den Beruf, keine Minderung der Lebensqualität

Für die statistischen Analysen werden die Patienten auf der Grundlage der GOS zudem in 2 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 6). Die erste Gruppe (Gruppe I) beinhaltet alle Patienten mit schwersten neurologischen Defiziten, das heißt mit einem GOS1 oder GOS2 (Tod, persistierender vegetativer Zustand). Die zweite Gruppe (Gruppe II) umfasst alle Patienten mit GOS3 bis GOS5, d.h. mit gutem bis mäßigem neurologischem Ergebnis ein.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung entsprechend des neurologischen Ergebnisses

Gruppe I (schlechtes neurologisches Ergebnis)	GOS1, GOS2
Gruppe II (mäßiges bis gutes neurologisches Ergebnis)	GOS3, GOS4, GOS5

3.3 Statistische Auswertung

Es handelt sich bei den vorliegenden Auswertungen um eine retrospektive Beobachtungsstudie aus den Daten von Patienten, die im Beobachtungszeitraum von Mai 1999 bis September 2009 auf Grund eines plötzlichen Herzstillstandes reanimationspflichtig wurden und im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation eine spontane Zirkulation wiedererlangten. Dabei werden die Daten der Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren haben, mit den Daten der Patienten, die ohne milde Hypothermie therapiert wurden, verglichen. Die Erfassung der Patientendaten erfolgt mittels Microsoft Excel in tabellarischer Form und die statistische Auswertung mit Hilfe des Statistikprogramms „SPSS 18 für Windows“.

Für die erhobenen Daten werden die arithmetischen Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen berechnet, Häufigkeiten von kategorialen Variablen werden als absolute Anzahl oder als Prozentwert angegeben. Zur Prüfung der metrischen Variablen auf Normalverteilung wird der Test nach Kolmogorov und Smirnow angewendet. Im Falle einer Nicht-Normalverteilung kommt der Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung, bei Normalverteilung zum Vergleich der Mittelwerte der t-Test. Für kategoriale (nominal oder ordinal skaliert) Merkmale kommt der Chi-Quadrat- Test nach Pearson und für kleine Häufigkeiten der exakte Test nach Fischer zum Einsatz. Um die diagnostische Güte (Spezifität, Sensitivität) eines Parameters zu bestimmen, erfolgen ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) und die Bestimmung von Spezifität und Sensitivität (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität

	schlechtes neurologisches Ergebnis (GOS1 und 2)	mäßiges bis gutes neurologisches Ergebnis (GOS3 bis 5)
> Cut-Off-Wert	richtig positiv (RP)	falsch positiv (FP)
< Cut-Off-Wert	falsch negativ (FN)	richtig negativ (RN)

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP + FN}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN + FP}$$

Zur Beurteilung der Überlebensraten werden Kaplan-Meier-Schätzung eingesetzt und zensierte Überlebenszeiten mitberücksichtigt. Die Überlebensrate ist der Anteil der Patienten mit einer Überlebenszeit von größer oder gleich 28 Tage in der Hypothermie- und Vergleichsgruppe. Die Zeitspanne, nach der 50 % der Patienten verstorben sind, heißt mediane Überlebenszeit. Zur Prüfung, ob es signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit in beiden Gruppen gibt, wird der Log-Rank-Test angewendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wird dabei als statistisch signifikanter Unterschied betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Tabelle 8 zeigt die im Rahmen der retrospektiven Analyse erhobenen demographischen Daten der Hypothermiegruppe (n = 90; 60,4 %) im Vergleich zu den Daten der Patienten ohne durchgeführte milde therapeutische Hypothermie (n = 59; 39,6 %).

In beiden Gruppen ist das männliche Geschlecht mit 64,4 % in der Hypothermiegruppe und 55,9 % in der Vergleichsgruppe stärker vertreten. Das mittlere Alter beträgt bei den Patienten mit durchgeführter therapeutischer Hypothermie 65,2 (± 14) Jahre. Mit 61,9 ($\pm 14,4$) Jahren liegt dieses in der Vergleichsgruppe etwas niedriger (nicht signifikant). In Bezug auf den Bodymaß-Index (BMI) kann im Vergleich beider Gruppen kein bedeutsamer Unterschied gefunden werden. Es zeigt sich jedoch, dass der BMI-Mittelwert mit 27,5 \pm SD kg/m² und 27,3 \pm SD kg/m² in beiden Gruppen deutlich über dem Normalwert von 18 bis 24,9 kg/m² liegt und nach WHO-Klassifikation als „Übergewicht“ definiert wird.

Die Komorbiditäten unterscheiden sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht maßgeblich. Es kann jedoch dargelegt werden, dass ein Großteil der Patienten an arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus leidet und diese mit 66,7 % sowie 42,2 % in der Hypothermiegruppe und 54,2 % sowie 40,7 % in der Vergleichsgruppe, die am häufigsten aufgetretenen Begleiterkrankungen sind.

Tabelle 8: Demographische Daten der prähospital reanimierten Patienten

	Gesamt (n = 149; 100 %)	milde Hypothermie (n = 90; 60,4 %)	keine milde Hypothermie (n = 59; 39,6 %)	p
Geschlecht (n; %)				
weiblich	58; 38,9	32; 35,6	26; 44,1	0,297
männlich	91; 61,1	58; 64,4	33; 55,9	0,297
Mittleres Alter (Jahre; MW ± SD)				
gesamt	63,9 ± 14,2	65,2 ± 14	61,9 ± 14,4	0,175
Frauen	63,3 ± 16,6	66,8 ± 17,1	59,0 ± 15,2	0,075
Männer	64,2 ± 12,4	64,2 ± 11,9	64,2 ± 13,4	1,000
BMI (kg/m ² ; MW ± SD)				
	27,5 ± 6,6	27,5 ± 5,7	27,3 ± 8	0,872
Komorbiditäten (n; %)				
Hypertonie	92; 61,7	60; 66,7	32; 54,2	0,260
Diabetes mellitus	62; 41,6	38; 42,2	24; 40,7	0,637
chronische Dialyse	3; 2	1; 1,1	2; 3,4	0,384
Myokardinfarkt	26; 17,4	15; 16,7	11; 18,6	0,311
Schlaganfall	12; 8,1	7; 7,8	5; 8,5	0,332
Tumorerkrankung	7; 4,7	5; 5,6	2; 3,4	0,763

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten,
p = Signifikanzniveau

Teilt man wie in Abbildung 3 alle reanimierten Patienten unabhängig von der Therapieform in verschiedene Altersgruppen (< 60 Jahre, 60 – 79 Jahre oder > 79 Jahre) ein, so findet sich mit 49 % der größte Anteil in der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren wieder, gefolgt von der Altersgruppe < 60 Jahre (38 %). Betrachtet man dies in Abhängigkeit von der Therapieform (milde Hypothermie versus keine milde Hypothermie) so zeigt sich ein ähnliches Verteilungsbild, wobei die Hypothermiegruppe in der Altersgruppe > 79 Jahre einen höheren Anteil an Patienten aufweist als die Vergleichsgruppe (17 % versus 8 %).

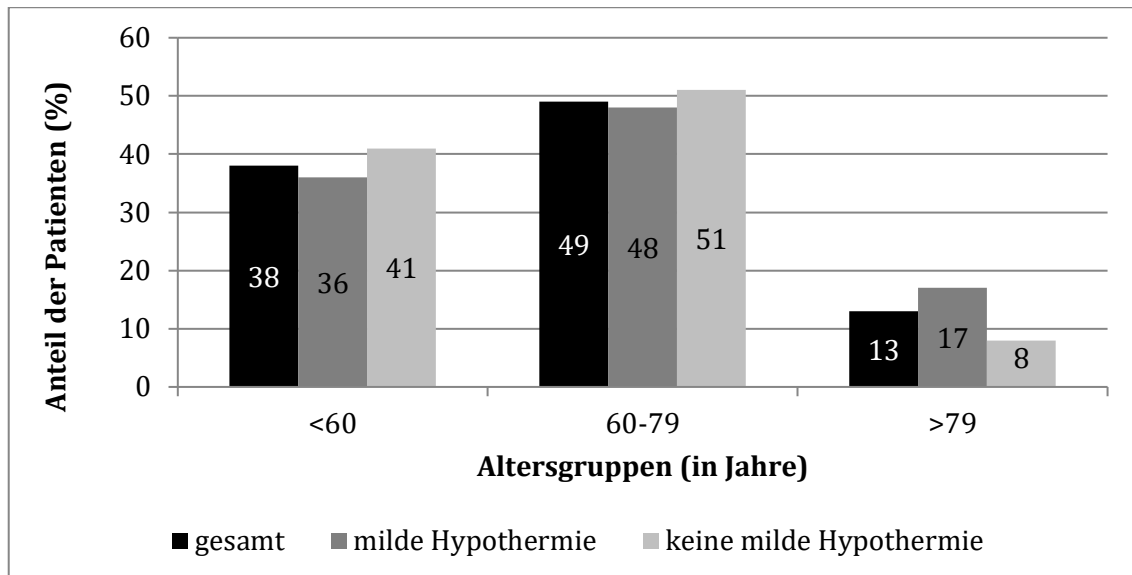


Abbildung 3: Anteil (%) der prähospital reanimierten Patienten an verschiedenen Altersgruppen (n = 149)

4.2 Reanimationsbezogene Daten

Die Erfassung des initialen EKG-Rhythmus (siehe Tabelle 9) bei den außerklinisch reanimierten Patienten zeigt, dass Kammerflimmern/ ventrikuläre Tachykardie (VF/ VT) mit 43 % (n = 64) die am häufigsten registrierte primäre Rhythmusstörung ist, wobei diese in der Hypothermiegruppe mit 45,6 % (n = 41) öfters aufgezeichnet wurde als in der Vergleichsgruppe mit 39 % (n = 23). Der am zweithäufigsten aufgezeichnete EKG-Rhythmus ist mit 39,6 % (n = 59) die Asystolie, die wiederum mit 44,1 % (n = 26) in der Vergleichsgruppe häufiger vertreten ist als in der Hypothermiegruppe mit 36,7 % (n = 33). Die am dritthäufigsten registrierte Rhythmusstörung ist die pulslose elektrische Aktivität (PEA) mit 10,7 % (n = 16), welche in der Hypothermiegruppe häufiger erfasst wird (14,4 %) als bei den Patienten, die keine Kühlung erfahren (5,1 %). Alle Unterschiede stellen sich jedoch als nicht signifikant dar ($p > 0,05$). Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Sterblichkeit in Bezug auf den initial registrierten EKG-Rhythmus, so zeigt sich, dass von den insgesamt 69 verstorbenen Patienten numerisch mehr Patienten eine Asystolie/ PEA (n = 41; 59,4 %) als eine VT/ VF (n = 24; 34,8 %) aufweisen ($p = 0,119$). Bei vier der verstorbenen Patienten (5,8 %) bleibt der initiale EKG-Rhythmus unklar.

Die Reanimationszeit beträgt im Mittel 23 ($\pm 17,6$) Minuten, und es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Hypothermiegruppe (24 $\pm 18,4$ Minuten) und der Vergleichsgruppe (22 $\pm 16,7$ Minuten). Zudem lässt sich sagen, dass fast alle Patienten in beiden Gruppen initial intubiert und beatmet werden (98,9 % versus 94,9 %).

Tabelle 9: Reanimationsbezogene Daten der prähospital reanimierten Patienten (n = 149)

	Gesamt (n = 149; 100 %)	milde Hypothermie (n = 90; 60,4 %)	keine milde Hypothermie (n = 59; 39,6 %)	p
Initiale EKG-Diagnose (n; %)				
VF/ VT	64; 43	41; 45,6	23; 39	0,428
Asystolie	59; 39,6	33; 36,7	26; 44,1	0,366
PEA	16; 10,7	13; 14,4	3; 5,1	0,071
Unklar	10; 6,7	3; 3,3	7; 11,9	0,051
Reanimationszeit (min; MW ± SD) (n = 100)	23 ± 17,6	24 ± 18,4	22 ± 16,7	0,418
Intubation (n; %)	145; 97,3	89; 98,9	56; 94,9	0,142

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten,
p = Signifikanzniveau

4.3 Daten zu Temperaturverlauf und hämodynamische Parameter

Die Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Körpertemperatur der untersuchten Patienten. Die Ausgangstemperatur der Hypothermiegruppe liegt im Mittel bei 35,8°C (+/- SD), und zwölf Stunden nach erfolgter Reanimation ist die Körpertemperatur im Mittel auf unter 34°C (MW +/- SD) gesenkt. Der niedrigste Mittelwert in dieser Gruppe wird in der 18. Stunde erreicht (33,6°C (+/- SD)) und 34 Stunden nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation entspricht die Körpertemperatur mit 35,7°C (+/- SD) etwa wieder dem Ausgangswert. Die Ausgangstemperatur der Vergleichsgruppe liegt mit 37,1°C (+/- SD) etwas höher als die der Hypothermiegruppe. Nachdem sie anfänglich etwas fällt, steigt sie bis zur zehnten Stunden nach erfolgter Reanimation bis auf 37,5°C (+/- SD) an und bleibt den Rest des Beobachtungszeitraums im Mittel stets über 37°C.

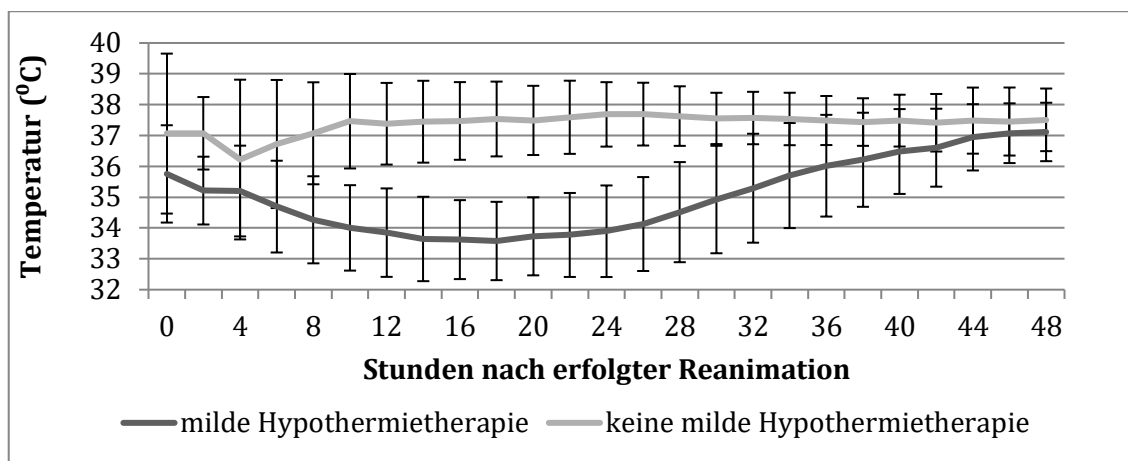


Abbildung 4: Temperaturverlauf in °C (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute für alle Patienten, die mit milder Hypothermie behandelt wurden, getrennt vom Verlauf für alle ungekühlten Patienten. Zu Beginn der Beobachtung liegt die HF in beiden Gruppen bei > 90 Schläge pro Minute. Während sich die mittlere HF bei den ungekühlten Patienten im Beobachtungszeitraum konstant zwischen 92 und 99 Schläge pro Minute bewegt, verzeichnet die Hypothermiegruppe einen Abfall der HF. Diese erreicht in der 16. Stunde nach erfolgter Reanimation mit 73 (+/- SD) Schlägen pro Minute ihren Tiefpunkt und steigt im Verlauf wieder bis auf das Ausgangsniveau an (93 (+/- SD) Schläge pro Minute in der 40. Stunde).

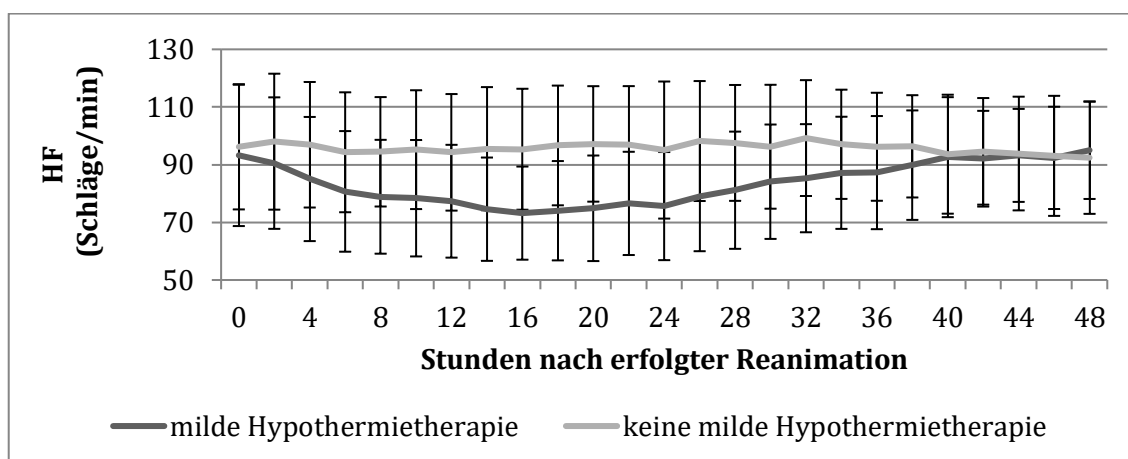


Abbildung 5: Herzfrequenz (HF) in Schläge pro Minute (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform

Abbildung 6 stellt den graphischen Verlauf der Mittelwerte des mittleren arteriellen Blutdrucks (Mean Arterial Pressure, MAP) in mmHg dar und Abbildung 7 visualisiert den

Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD). Die Werte bewegen sich in beiden Gruppen innerhalb eines jeweils vergleichbaren Bereichs, wobei die Verlaufskurve der Hypothermiegruppe in Bezug auf den MAP meist unterhalb der Verlaufskurve der nicht gekühlten Patienten liegt.

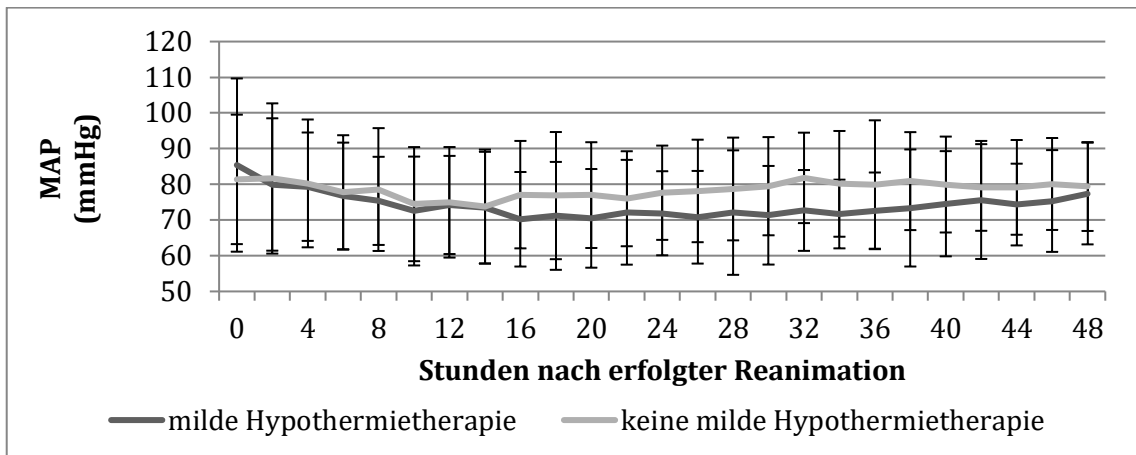


Abbildung 6: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) in mmHg (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform

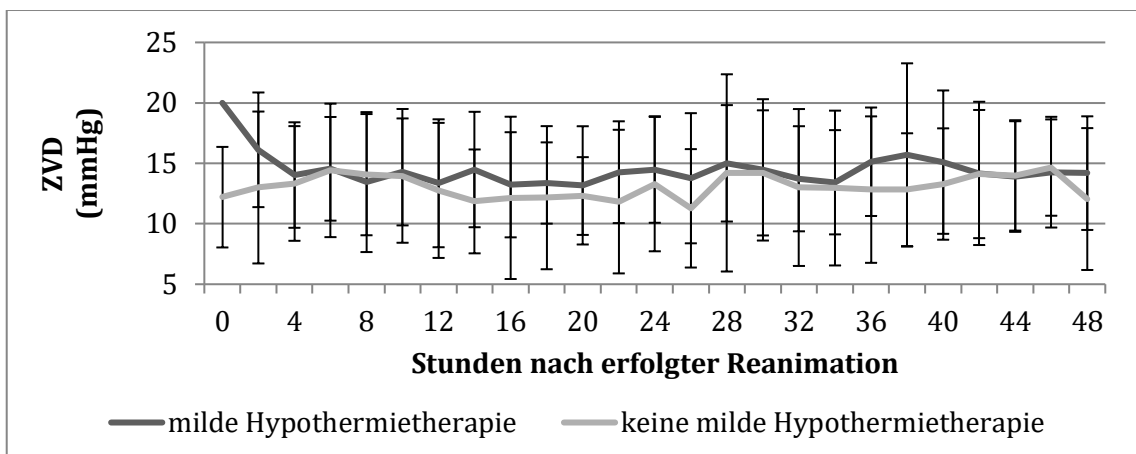


Abbildung 7: Zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform

Der Herzindex (HI) dient zur Abschätzung der kardialen Leistung und spielt somit eine wichtige Rolle im Monitoring der Hämodynamik. Während sich die Mittelwerte des HI bei den Patienten, die keine milde therapeutische Hypothermie erfahren, im gesamten Beobachtungszeitraum im Referenzbereich (normal: 2,5 – 4 l/min/m² KOF) bewegen, liegen die Mittelwerte der Patienten aus der Hypothermiegruppe in den ersten 24 Stunden

nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation überwiegend unterhalb des genannten Referenzbereiches (siehe Abbildung 8).

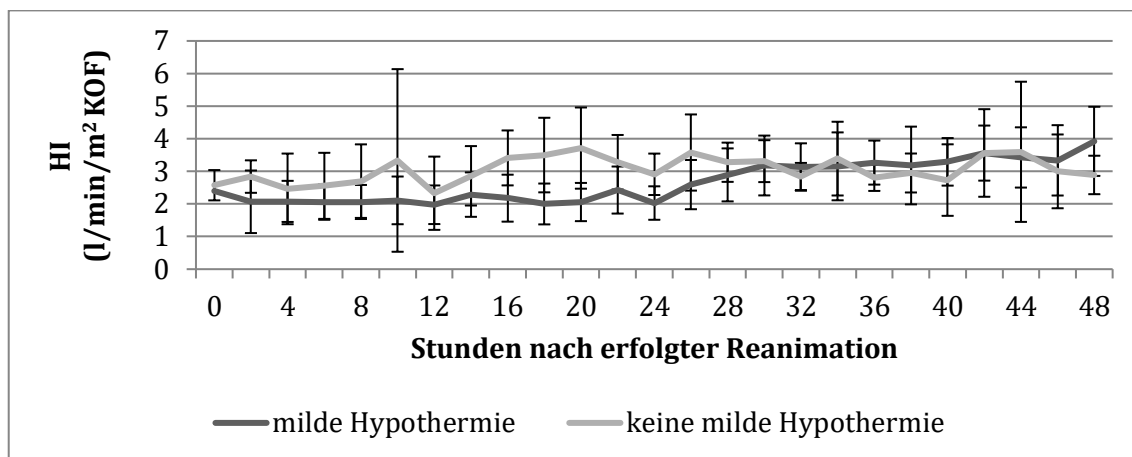


Abbildung 8: Herzindex (HI) in l/min/m² (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform.

4.4 Einfluss demographischer Faktoren auf das Überleben

Betrachtet man das Überleben aller außerklinisch reanimierten Patienten unabhängig davon, ob eine milde therapeutische Hypothermie erfolgte oder nicht, so zeigt sich, dass Patienten im Alter > 70 Jahre signifikant öfters versterben (n = 35 versus n = 18, p = 0,000). Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (n = 34 versus n = 28, p = 0,039). Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, ein stattgehabter Schlaganfall oder eine Tumorerkrankung in der Anamnese, haben hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach primär überlebtem Kreislaufstillstand.

4.5 Zusammenhang zwischen milder Hypothermie, klinischem Verlauf und Serumspiegel der Neuronenspezifischen Enolase

4.5.1 Zusammenhang zwischen milder Hypothermie und klinischem Verlauf

Die Glasgow Outcome Scale (GOS) ist ein Fünf-Punkte-Skala, um den neurologischen Verlauf (zerebrale Funktionsweise und neurologische Genesung) bei Patienten, die eine Hirnschädigung erlitten, einzuschätzen. Auf Grundlage dieser Einteilung wird jeder Patient retrospektiv anhand der Aktenlage einer Kategorie des GOS (GOS1 bis 5) zugeordnet,

außerdem werden zwei GOS-Gruppen gebildet. Tabelle 10 soll den Einfluss der milden therapeutischen Hypothermie auf den neurologischen Verlauf demonstrieren. Ein ungünstiges neurologisches Ergebnis (Gruppe I (GOS1 – 2)) weisen demnach 60 % (n = 54) der gekühlten Patienten auf, wobei die Mortalität in dieser Gruppe bei 48,9 % (n = 44) liegt. In der Gruppe der ungekühlten Patienten verzeichnen hingegen 71,2 % (n = 42) einen schlechten neurologischen Verlauf und die Sterblichkeit beläuft sich auf 42,4 % (n = 25). Ein mäßiges bis gutes neurologisches Ergebnis (Gruppe II (GOS3 - 5)) erzielen währenddessen 40 % (n = 36) der Hypothermiegruppe und 28,8 % (n = 17) der Patienten ohne milde therapeutische Hypothermie. Insgesamt sind die genannten Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 10: Glasgow Outcome Scale (GOS) bei Patienten nach erfolgter außerklinischer Reanimation

	Gesamt (n = 149; 100 %)	milde Hypothermie (n = 90; 60,4 %)	keine milde Hypothermie (n = 59; 39,6 %)	p
GOS (n; %)				0,089
1	69; 46,3	44; 48,9	25; 42,4	
2	27; 18,1	10; 11,1	17; 28,8	
3	18; 12,1	13; 14,4	5; 8,5	
4	16; 10,7	10; 11,1	6; 10,2	
5	19; 12,8	13; 14,4	6; 10,2	
GOS-Gruppen (n; %)				0,163
Gruppe I (GOS1 – 2)	96; 64,4	54; 60	42; 71,2	
Gruppe II (GOS3 – 5)	53; 35,6	36; 40	17; 28,8	
Mortalität (n; %)	69; 46,3	44; 48,9	25; 42,4	0,435

GOS = Glasgow Outcome Scale, 1 = Tod, 2 = persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung, 4 = mäßige Behinderung, 5 = geringe bis keine Behinderung, Gruppe I = ungünstiges neurologisches Ergebnis, Gruppe II = mäßiges bis gutes neurologisches Ergebnis, n = Anzahl der Patienten, p = Signifikanzniveau

In der folgenden Abbildung (Abbildung 9) werden ausschließlich diejenigen Patienten (n = 90) aufgeführt, die mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt werden. Sie demonstriert die Verteilung der gekühlten Patienten in den Gruppen I (GOS1 und 2) und II

(GOS3 bis 5) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens einer Körpertemperatur $\leq 34^{\circ}\text{C}$. Es zeigt sich, dass insgesamt nur bei 63,4% der Patienten ($n=57$) die angestrebte Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ in den ersten zwölf Stunden erreicht wird. 59,6% dieser Patienten ($n=34$) können dabei der GOS-Gruppe I und 40,4% der Patienten ($n=23$) der GOS-Gruppe II zugewiesen werden. Von den insgesamt neunzig Patienten erreichen 16,7% ($n=15$) zu keinem Zeitpunkt eine Körpertemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$.

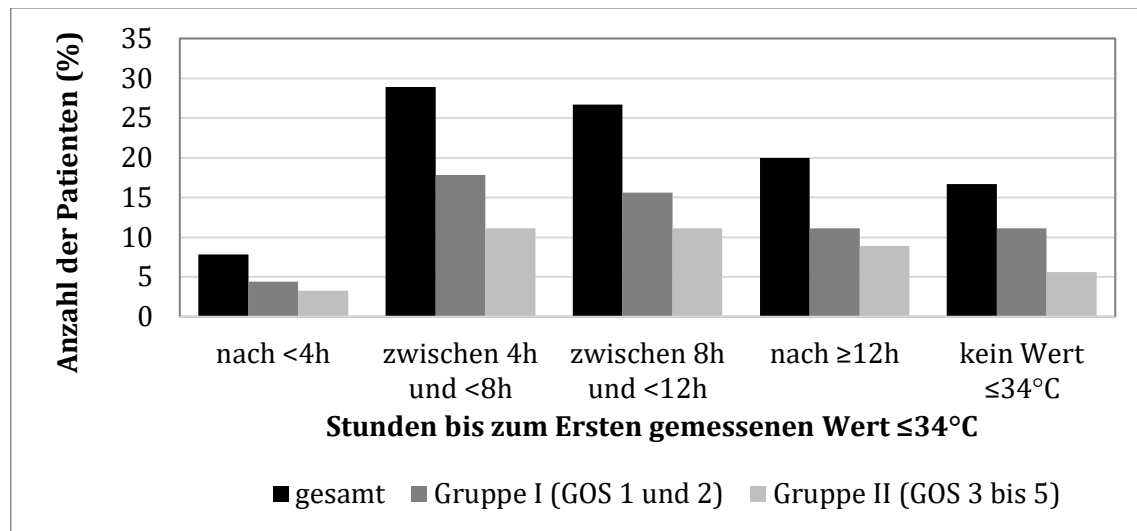


Abbildung 9: Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens einer Körpertemperatur $\leq 34^{\circ}\text{C}$ bei gekühlten Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand

Bei den Patienten, bei denen im Rahmen der Anwendung der milden Hypothermie eine Körpertemperatur $\leq 34^{\circ}\text{C}$ erreicht wurde ($n = 75$), lag die mittlere Zeit vom Wiedereinsetzen einer spontanen Zirkulation (engl. Resumption of spontaneous circulation, ROSC) bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ bei $8,6 \pm \text{SD}$ Stunden. Während bei den Patienten mit einem ungünstigen neurologischem Ergebnis (GOS-Gruppe I) eine mittlere Zeit von $8,9 \pm \text{SD}$ Stunden verging, beträgt die mittlere Zeit bei den Patienten mit mäßigem bis gutem neurologischem Ergebnis (GOS-Gruppe II) $8,3 \pm \text{SD}$ Stunden. Dieser Unterschied stellt sich als nicht signifikant dar.

Anhand der Kaplan-Meier-Schätzung, welche die zensierten Überlebenszeiten miteinbezieht, wird zudem die Überlebensrate der Patientengruppen bestimmt. Für die Hypothermiegruppe ergibt sich für die Zeitspanne zwischen Reanimation und Tod/ Ende des Beobachtungszeitraums eine geschätzte Überlebensrate von 0,35 und für die Vergleichsgruppe von 0,39. Die Überlebensrate der gekühlten Patienten nach 28 Tagen liegt demnach numerisch unterhalb der Überlebensrate der Patienten, die nicht mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Abbildung 10 stellt die Kaplan-Meier-

Überlebenskurven der Patientengruppen graphisch dar. Es wird ersichtlich, dass beide Kurven zu Beginn parallel verlaufen, jedoch nach kurzer Zeit tendenziell zu Gunsten der Hypothermiegruppe divergieren und sich im weiteren Verlauf schließlich wieder kreuzen. Die geschätzte mediane Überlebenszeit (Zeitspanne, nach der 50 % der Patienten verstorben sind) beträgt für die Hypothermiegruppe 22 +/- 2,1 Tage und für die Vergleichsgruppe 28 +/- 6,6 Tage.

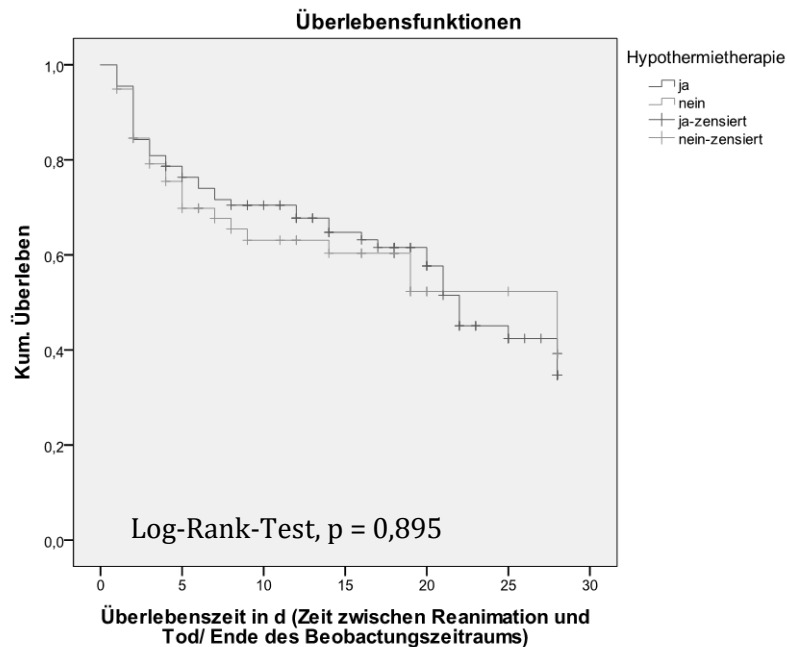


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für prähospital reanimierte Patienten

Abbildung 11 demonstriert den Temperaturverlauf von prähospital reanimierten Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf (GOS-Gruppe I) und getrennt davon den Temperaturverlauf von reanimierten Patienten mit einem mäßigen bis guten neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe II). Dabei wird über einem Zeitraum von 48 Stunden nach erfolgter kardiopulmonaler Reanimation die alle zwei Stunden gemessene mittlere Körpertemperatur in °C und die Standardabweichung abgebildet. Die mittlere Ausgangstemperatur der Gruppe I liegt bei 35,7 +/- SD °C und die der Gruppe II bei 35,9 +/- SD °C. Im besagten Zeitraum zeigen die mittleren Körpertemperaturen in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Dieser ist im ersten Drittel des Beobachtungszeitraums durch ein Absinken der mittleren Temperatur gekennzeichnet und erreicht in der 14. Stunde nach erfolgter Reanimation seinen kleinsten Wert (Gruppe I: 35,1 +/- SD °C, Gruppe II: 34,7 +/- SD °C). Im weiteren Verlauf kommt es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der

Mittelwerte, wobei ab der 44. Stunde sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II mittlere Temperaturen $> 37^{\circ}\text{C}$ erreicht werden.

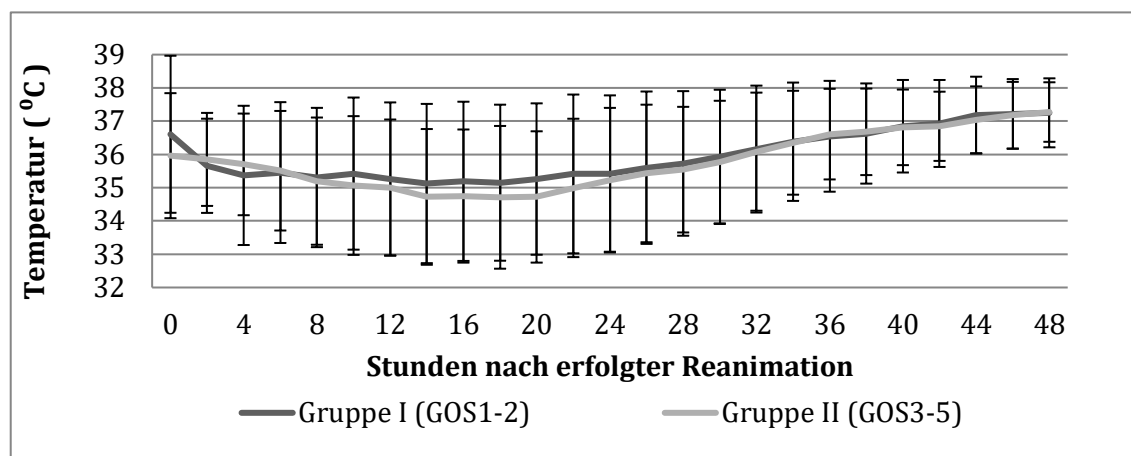


Abbildung 11: Temperaturverlauf in $^{\circ}\text{C}$ (Mittelwert und Standardabweichung) bei prähospital reanimierten Patienten unterschieden nach dem neurologischen Verlauf (GOS-Gruppen I und II). GOS: Glasgow Outcome Scale

In der Tabelle 11 soll eine weitere Analyse zum Einfluss der Körpertemperatur auf den neurologischen Verlauf gezeigt werden. Diese Auswertung erfolgt dabei unabhängig von der Behandlung mit milder therapeutischer Hypothermie, sondern betrachtet die Auswirkung der abgesenkten Körpertemperatur (Mittelwert $\leq 34^{\circ}\text{C}$) 8, 12 und 24 h nach erfolgter außerklinischer Reanimation auf das neurologische Ergebnis. Zudem wird demonstriert, welchen Einfluss es hat, wenn 4, 8, 12 und 24 h nach erfolgter Reanimation mindestens ein Temperaturwert $\leq 34^{\circ}\text{C}$ liegt.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, findet sich zu keinem Zeitpunkt ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit ungünstigem bzw. günstigerem neurologischen Ergebnis.

Tabelle 11: Anteil der Patienten an den Gruppen I (GOS1 und 2) und II (GOS3 bis 5) in Abhängigkeit von der Temperatur (Mittelwert $\leq 34^{\circ}\text{C}$ und mindestens ein Wert $\leq 34^{\circ}\text{C}$) 4, 8, 12 und 24 h nach erfolgter Reanimation

	Gesamt	Gruppe I (GOS1 und 2)	Gruppe II (GOS3 bis 5)	p
	n = 149 (100 %)	n = 96 (64,4 %)	n = 53 (35,6 %)	
Mittelwert der Temperatur $\leq 34^{\circ}\text{C}$				
(n; %)				
in den ersten 8 h:				0,476
ja	30; 20,1	21; 21,9	9; 17	
nein	119; 79,9	75; 78,1	44; 83	
in den ersten 12 h:				0,960
ja	39; 26,2	25; 26	14; 26,4	
nein	110; 73,8	71; 74	39; 73,6	
in den ersten 24 h:				0,877
ja	55; 36,9	35; 36,5	20; 37,7	
nein	94; 63,1	61; 63,5	33; 62,3	
mindestens ein Wert $\leq 34^{\circ}\text{C}$				
(n; %)				
in den ersten 4 h:				0,954
ja	20; 13,4	13; 13,5	7; 13,2	
nein	129; 86,6	83; 86,5	46; 86,8	
in den ersten 8 h:				0,660
ja	50; 33,6	31; 32,3	19; 35,8	
nein	99; 76,4	65; 67,7	34; 64,2	
in den ersten 12 h:				0,534
ja	68; 45,6	42; 43,8	26; 49,1	
nein	81; 54,4	54; 56,2	27; 50,9	
in den ersten 24 h:				0,371
ja	77; 51,7	47; 49	30; 56,6	
nein	72; 48,3	49; 51	23; 43,4	

n = Anzahl der Patienten, p = Signifikanzniveau

4.5.2 Zusammenhang zwischen dem OHCA-Score und dem klinischen Verlauf

Eine etablierte Möglichkeit, den klinischen Verlauf nach einem überlebten Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses vorherzusagen, bietet der OHCA-Score (engl. Out-of-Hospital Cardiac Arrest, OHCA) (Adrie et al., 2006). Dieser berechnet sich nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} & - 13 \text{ (wenn der initial registrierte Rhythmus ein VF/ VT ist)} \\ & + 6 \times \ln (\text{no-flow Intervall (min)}) \\ & + 9 \times \ln (\text{low-flow Intervall (min)}) \\ & - 1434 / (\text{Serum-Kreatinin } (\mu\text{mol/l})) \\ & + 10 \times \ln (\text{arterielles Laktat (mmol/l)}) \end{aligned}$$

Dabei wird das „no-flow“ Intervall als Zeit zwischen Kollaps und Einleitung einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) und das „low-flow“ Intervall als Reanimationsdauer definiert. Um in der vorliegenden retrospektiven Analyse den OHCA-Score trotz fehlenden Angaben zum „no-flow“ Intervall zu bestimmen, erfolgt eine Berechnung unter der allgemeinen Annahme eines „no-flow“ Intervalls von zehn Minuten (siehe Tabelle 12). Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Outcome (GOS-Gruppe I) erreichen demnach einen mittleren Wert von 41,4 +/- SD. Dieser liegt signifikant über dem mittlerem Wert der Patienten mit einem mäßigen bis guten neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe II: OHCA-Score 31,1 +/- SD).

Tabelle 12: OHCA (Out-of-Hospital Cardiac Arrest)-Score in den GOS-Gruppen I und II nach erfolgter außerklinischer Reanimation

Parameter	Gesamt (n = 149)	Gruppe I (GOS1 und 2) (n = 96; 64,4 %)	Gruppe II (GOS3 bis 5) (n = 53; 35,6 %)	p
VF/ VT als initialen Rhythmus (n; %)	64; 43	37; 38,5	27; 50,9	0,143
no-flow Intervall (min)	10	10	10	
low-flow Intervall (min; MW ± SD)	23,1 ± 17,6	24,1 ± 15,6	21,2 ± 21,2	0,086
Laktat (mmol/l; MW ± SD)	6 ± 4,9	6,4 ± 5,1	5,0 ± 4,3	0,051
Kreatinin (µmol/l; MW ± SD)	152,7 ± 105	157,4 ± 114	144,6 ± 87,5	0,436
OHCA-Score (MW ± SD)				
gesamt	37,9 ± 14,8 (n = 80)	41,4 ± 13	31,1 ± 15,9	0,007
mit milder Hypothermie	38,4 ± 14,8 (n = 45)	40,6 ± 14,0	34,4 ± 15,8	0,218
ohne milde Hypothermie	37,3 ± 14,9 (n = 35)	42,4 ± 11,8	26,4 ± 15,6	0,008

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung,
p = Signifikanzniveau

Um eine Aussage über die Sensitivität und die Spezifität des OHCA-Scores zu treffen, wird eine ROC-Analyse durchgeführt. Demnach können alle Patienten, welche nach erfolgter Reanimation eine Kühlung erfahren (siehe Abbildung 12), bei Erreichen oder Überschreiten eines Cut-Off-Wertes von 54,4 Punkten mit einer Spezifität 100 % (Voraussetzung um falsch-positive Ergebnisse auszuschließen) und einer Sensitivität von 20,7 % der Gruppe I (ungünstiges neurologisches Ergebnis) zugeordnet werden (AUC: 0,731; 95 % - KI: 0,579 - 0,882). Nicht-gekühlte Patienten (siehe Abbildung 13) können währenddessen schon ab einem Cut-Off-Wert von 42,8 mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 54,2 % der Gruppe I zugeordnet werden (AUC: 0,879; 95 % - KI: 0,765 - 0,993).

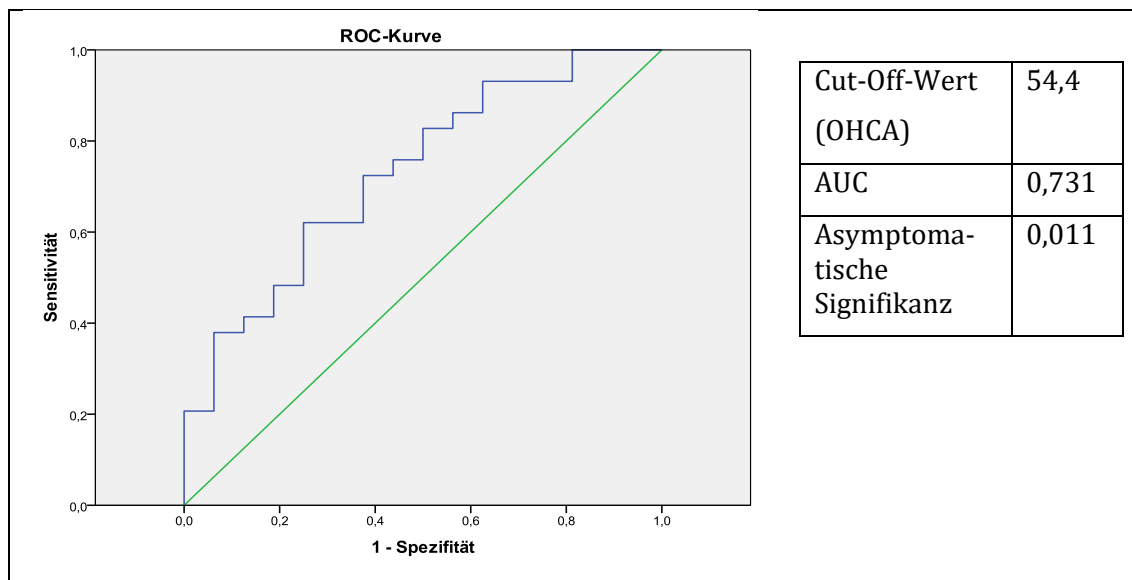


Abbildung 12: ROC-Kurve und ROC-Analyse: OHCA-Score (in Punkten) für gekühlte Patienten, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve

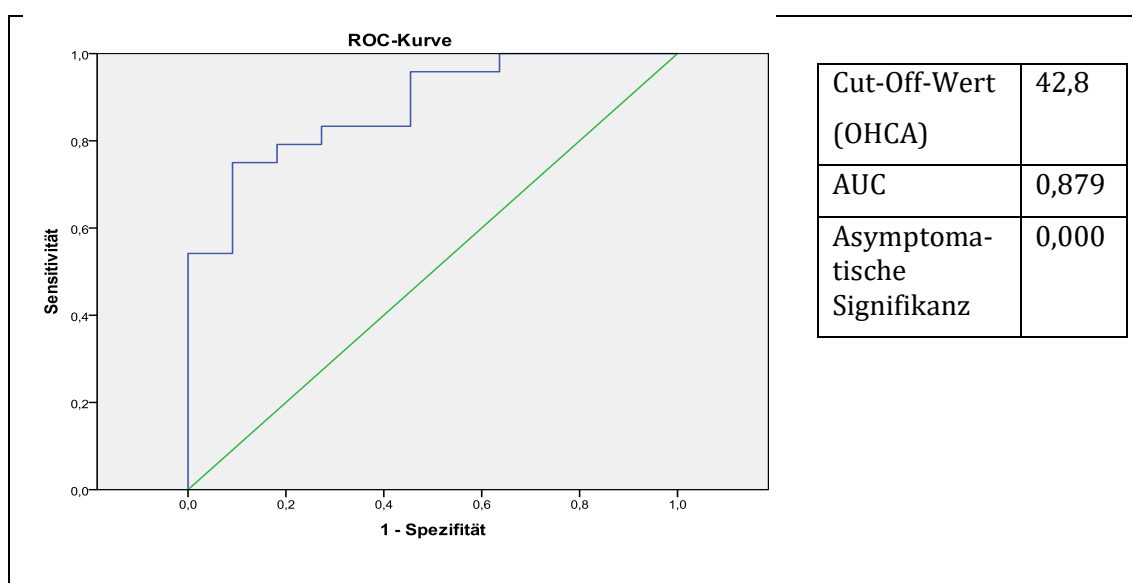


Abbildung 13: ROC-Kurve und ROC-Analyse: OHCA-Score (in Punkten) für ungekühlte Patienten, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve

4.5.3 Zusammenhang zwischen milder Hypothermie und Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase

Die Abbildung 14 zeigt die am ersten bis vierten Tag nach erfolgter Reanimation erhobenen Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE). Angegeben werden dabei der Mittelwert und die Standardabweichung. Beide Gruppen weisen zu Beginn des Beobachtungszeitraum, mit 25,2 ng/ml für die Hypothermiegruppe und 49,9 ng/ml für die Vergleichsgruppe, einen über die Norm (Normbereich: < 12,5 ng/ml) erhöhten Mittelwert

auf. Während sich der mittlere NSE-Wert in der Hypothermiegruppe innerhalb der ersten vier Tage nur gering erhöht (55,9 ng/ml an Tag 4), steigt der Mittelwert in der Vergleichsgruppe bis auf 129,9 ng/ml an. Die Unterschiede stellen sich als nicht signifikant dar.

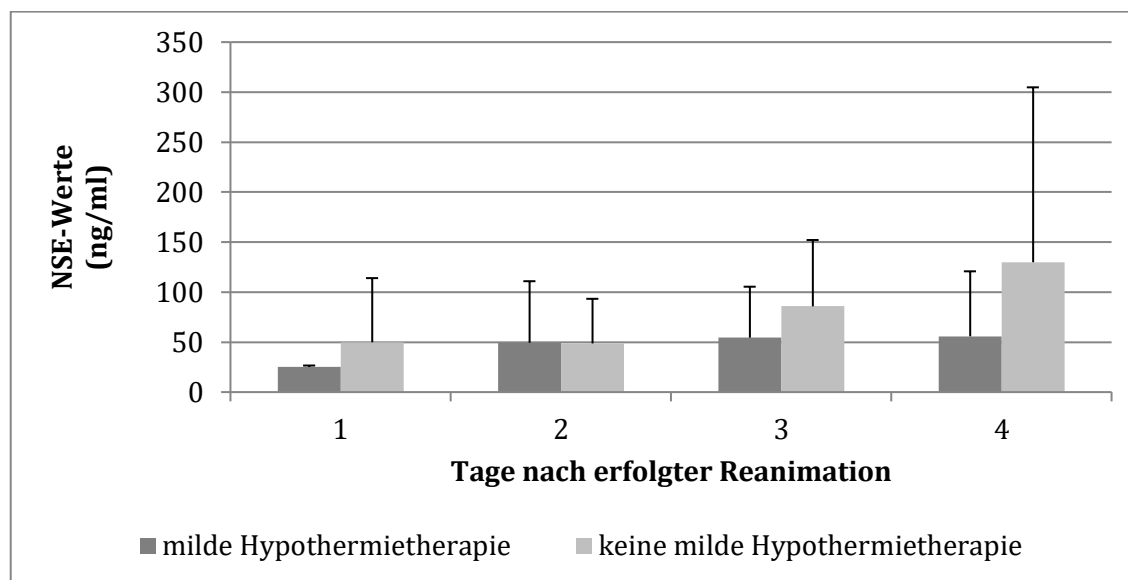


Abbildung 14: NSE-Werte in ng/ml (Mittelwert und Standardabweichung) am ersten bis vierten Tag nach erfolgter außerklinischer Reanimation bei gekühlten und nicht gekühlten Patienten, an Tag 1 - 4 $p > 0,05$, $p =$ Signifikanzniveau

4.5.4 Zusammenhang zwischen Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase und klinischem Verlauf

In den folgenden Abbildungen (Abbildungen 15 - 17) soll der Verlauf der Mittelwerte der NSE an vier aufeinanderfolgenden Tagen nach einer erfolgten außerklinischen kardiopulmonalen Reanimation dargestellt werden. Abgebildet werden dabei Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe I) getrennt von den Patienten mit einem mäßigen bis guten neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe II).

Abbildung 15 zeigt den Verlauf bei Patienten ungeachtet der Tatsache, ob eine milde therapeutische Hypothermie erfolgte oder nicht (Gesamtkollektiv, $n = 149$). Am ersten Tag nach erfolgter Reanimation verzeichnen beide Subgruppen einen über die Norm (Normbereich: $< 12,5$ ng/ml) erhöhten Mittelwert für die NSE, wobei der Mittelwert der Gruppe I bei $46,2 \pm$ SD ng/ml und der Mittelwert der Gruppe II bei $25,9 \pm$ SD ng/ml liegt. Während sich die Mittelwerte der Gruppe II in den ersten vier Tagen nach erfolgter außerklinischer Reanimation nur wenig verändern, steigen die Mittelwerte der Gruppe I für die NSE stetig an und erreichen am vierten Tag einen Wert von $108,7$ ng/ml. Zudem wird

ersichtlich, dass die Patienten mit einem nachteiligen neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe I) am dritten und vierten Tag signifikant höhere Mittelwerte für die NSE aufweisen als die Patienten mit einem mäßigen bis guten neurologischen Ergebnis (GOS-Gruppe II). Bei der Betrachtung des innerhalb von vier Tagen maximal erreichten NSE-Wertes (ng/ml) findet sich im untersuchten Patientenkollektiv in der Gruppe I im Mittel ein signifikant höherer Maximalwert als in der GOS-Gruppe II (102,6 +/- SD ng/ml versus 31,7 +/- SD ng/ml).

Abbildung 16 zeigt den Verlauf bei Patienten, die nach einem Herz-Kreislaufstillstand reanimiert und im Anschluss daran mit milder Hypothermie behandelt werden (n = 90). Während sich hier bei beiden GOS-Gruppen ein etwa gleich hoher Ausgangswert findet (GOS-Gruppe I: 23,9 +/- SD ng/ml und Gruppe II: 25,9 ng/ml), weisen die Patienten der GOS-Gruppe I im Verlauf stets höhere Werte auf als die Patienten der GOS-Gruppe II und erreichen am vierten Tag einen mittleren NSE-Wert von 70,7 +/- SD ng/ml versus 28,7 +/- SD ng/ml in der GOS-Gruppe II. Die Unterschiede stellen sich als nicht signifikant dar. Bei der Betrachtung des innerhalb von vier Tagen maximal erreichten NSE-Wertes (ng/ml) findet sich in der GOS-Gruppe I ein signifikant höherer Wert als in der GOS-Gruppe II (81,4 +/- SD ng/ml versus 33,7 +/- SD ng/ml).

Abbildung 17 zeigt den Verlauf bei Patienten, die nach einem Herz-Kreislaufstillstand reanimiert und im Anschluss daran nicht mit milder Hypothermie behandelt werden (n = 59). Während die Mittelwerte der GOS-Gruppe II im Verlauf nahezu konstant bleiben, steigen die Mittelwerte der GOS-Gruppe I bis zum vierten Tag stetig an. Zudem verzeichnet die GOS-Gruppe I am dritten und vierten Tag signifikant höhere Mittelwerte als die Gruppe II. Der innerhalb von vier Tagen maximal erreichte NSE-Wertes beträgt in der GOS-Gruppe I 132,1 +/- SD ng/ml und ist damit signifikant höher als in der GOS-Gruppe II mit 25,2 +/- SD ng/ml.

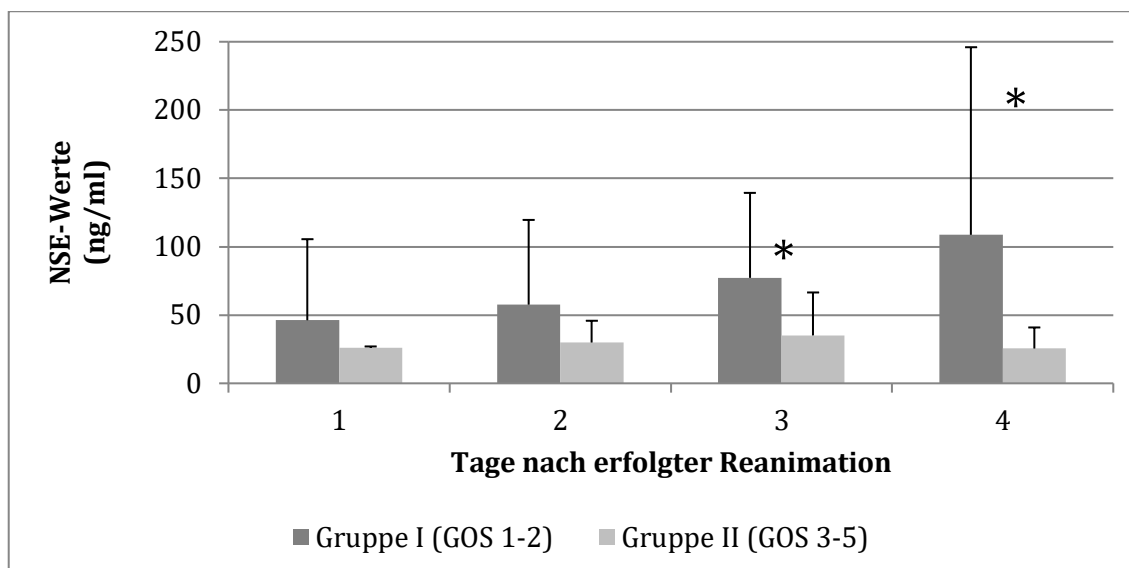


Abbildung 15: NSE-Werte in ng/ml (Mittelwert und Standardabweichung) am ersten bis vierten Tag nach erfolgter außerklinischer Reanimation in Abhängigkeit von der GOS-Gruppe. Gesamtes Studienkollektiv (N=149), * $p < 0,05$

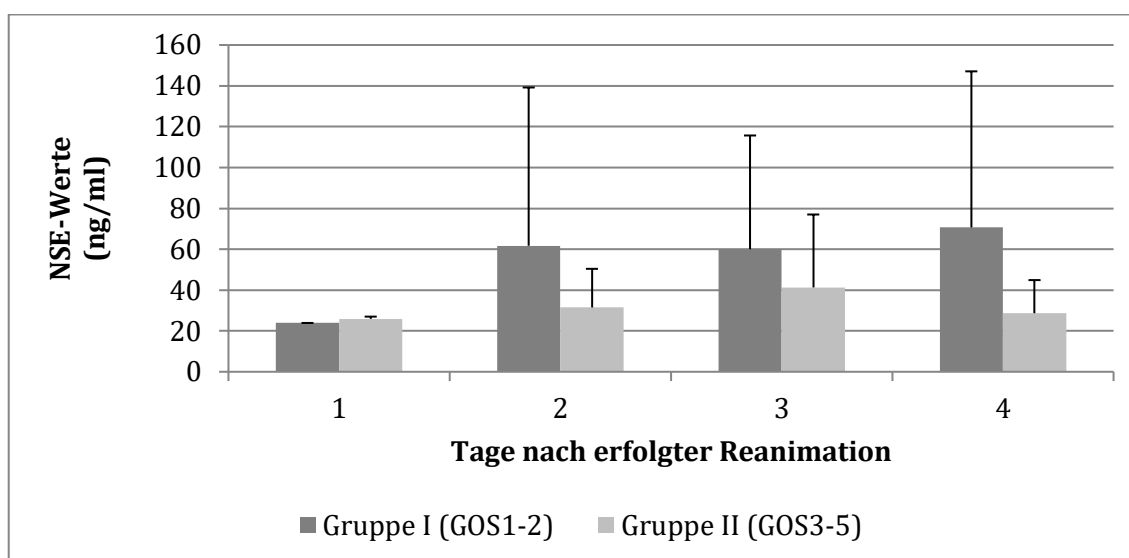


Abbildung 16: NSE-Wert in ng/ml (Mittelwert und Standardabweichung) am ersten bis vierten Tag nach erfolgter prähospitaler Reanimation bei Patienten mit durchgeführter milder Hypothermietherapie (N= 90) (Unterschiede nicht signifikant)

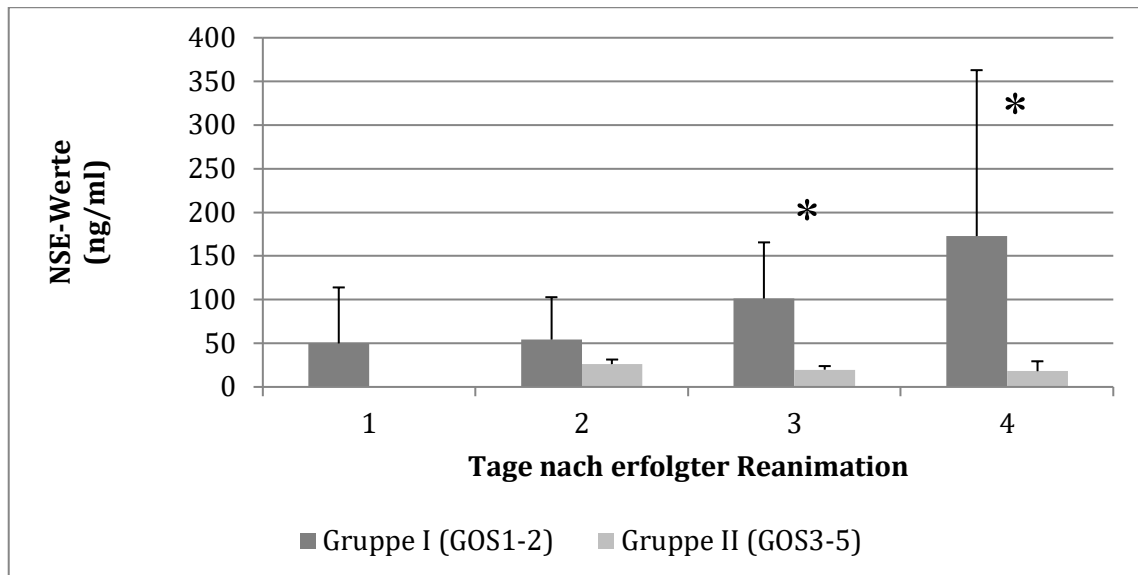


Abbildung 17: NSE-Wert in ng/ml (Mittelwert und Maximum/Minimum) am ersten bis vierten Tag nach erfolgter prähospitaler Reanimation bei Patienten ohne milde Hypothermietherapie (N= 59), *p <0,05

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 18 - 20) zeigen die ROC-Analysen für die Patientenkollektive: Gesamtkollektiv, Patienten mit milder therapeutischer Hypothermie und Patienten ohne milde therapeutische Hypothermie. Dabei werden jeweils diejenigen Cut-Off-Werte berechnet, die eine Spezifität von 100 % für die Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Ergebnisses (GOS-Gruppe I) gestatten.

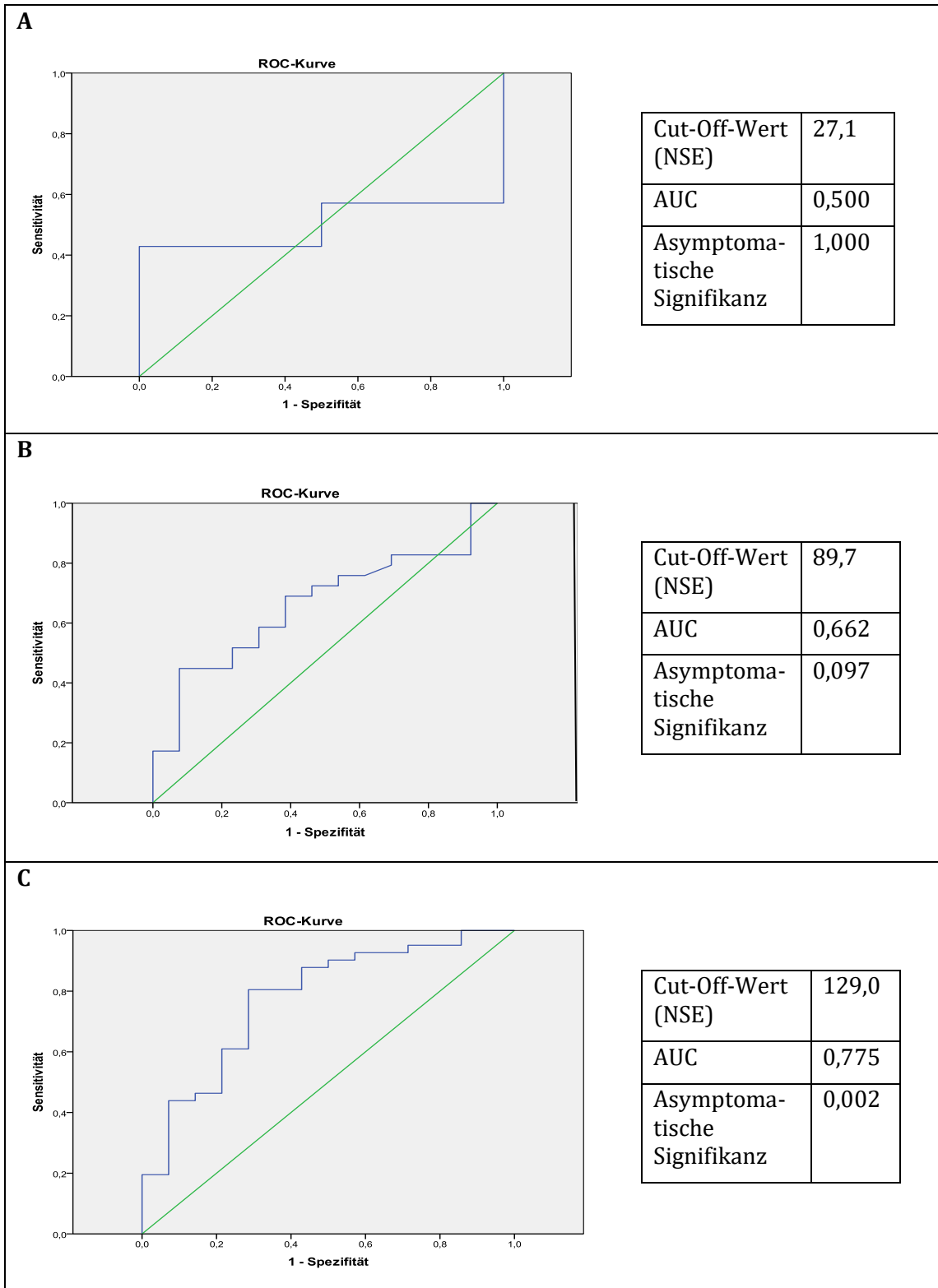
Die Abbildung 18 (A bis E) zeigt die ROC-Analysen und -Kurven für die Festlegung des Cut-Off-Wertes bei Patienten ungeachtet der Tatsache, ob eine milde therapeutische Hypothermie erfolgte oder nicht (Gesamtkollektiv). Die höchste Sensitivität für diesen Parameter wird mit 48,6 % am vierten Tag nach erfolgter Reanimation erzielt. Demnach können alle Patienten, welche am vierten Tag einen NSE-Wert von 74,2 ng/ml erreichen oder überschreiten mit 48,6 % Sensitivität und 100 % Spezifität der GOS-Gruppe I (ungünstiges neurologisches Ergebnis) zugeordnet werden. Die größte Trennschärfe wird hingegen am dritten Tag nach erfolgter Reanimation (AUC an Tag 3 = 0,775; 95 % - KI: 0,63 - 0,92) und durch die Betrachtung des NSE-Peaks (AUC für NSE-Peak = 0,826; 95 % - KI: 0,741 - 0,911) erreicht.

Abbildung 19 (A bis E) zeigt die ROC-Analysen und -kurven der NSE-Werte für diejenigen Patienten, die mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt werden. Die höchste Sensitivität wird hier mit 40,9 % ebenfalls am vierten Tag nach erfolgter Reanimation erreicht. Demnach können gekühlte Patienten am vierten Tag bei Erreichen oder Überschreiten eines NSE-Wertes von 74,2 ng/ml mit einer Sensitivität von 40,9 % und einer

Spezifität von 100 % der GOS-Gruppe I zugeordnet werden. Die größte Trennschärfe wird hingegen am zweiten Tag nach erfolgter Reanimation (AUC an Tag 2 = 0,692; 95 % - KI: 0,460 - 0,925) und durch die Betrachtung des NSE-Peaks (AUC für NSE-Peak = 0,788; 95 % - KI: 0,670 - 0,906) erreicht.

Die Abbildung 20 (A bis D) zeigt die ROC-Analysen und -kurven der NSE-Werte für diejenigen Patienten, die nicht mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt werden. Die höchste Sensitivität wird hier mit 88,2 % am dritten Tag nach erfolgter Reanimation erreicht. Demnach können ungekühlte Patienten am dritten Tag bei Erreichen oder Überschreiten eines NSE-Wertes von 25,5 ng/ml mit einer Sensitivität von 88,2 % und einer Spezifität von 100 % der Gruppe I zugeordnet werden. Die größte Trennschärfe wird hingegen am dritten Tag nach erfolgter Reanimation (AUC an Tag 3 = 0,941; 95 % - KI: 0,000 - 1,000) und am vierten Tag (AUC an Tag 4 = 0,915; 95 % - KI: 0,000 - 1,000) erreicht.

Zudem wird ersichtlich, dass die Cut-Off-Werte bei gekühlten Patienten im Vergleich zu Patienten, die keine Kühlung erfahren, höher liegen (NSE Tag 2: 89,7 ng/ml versus 32,2 ng/ml; NSE Tag 3: 161,3 ng/ml versus 25,5 ng/ml; NSE Tag 4: 74,2 ng/ml versus 64,5 ng/ml).



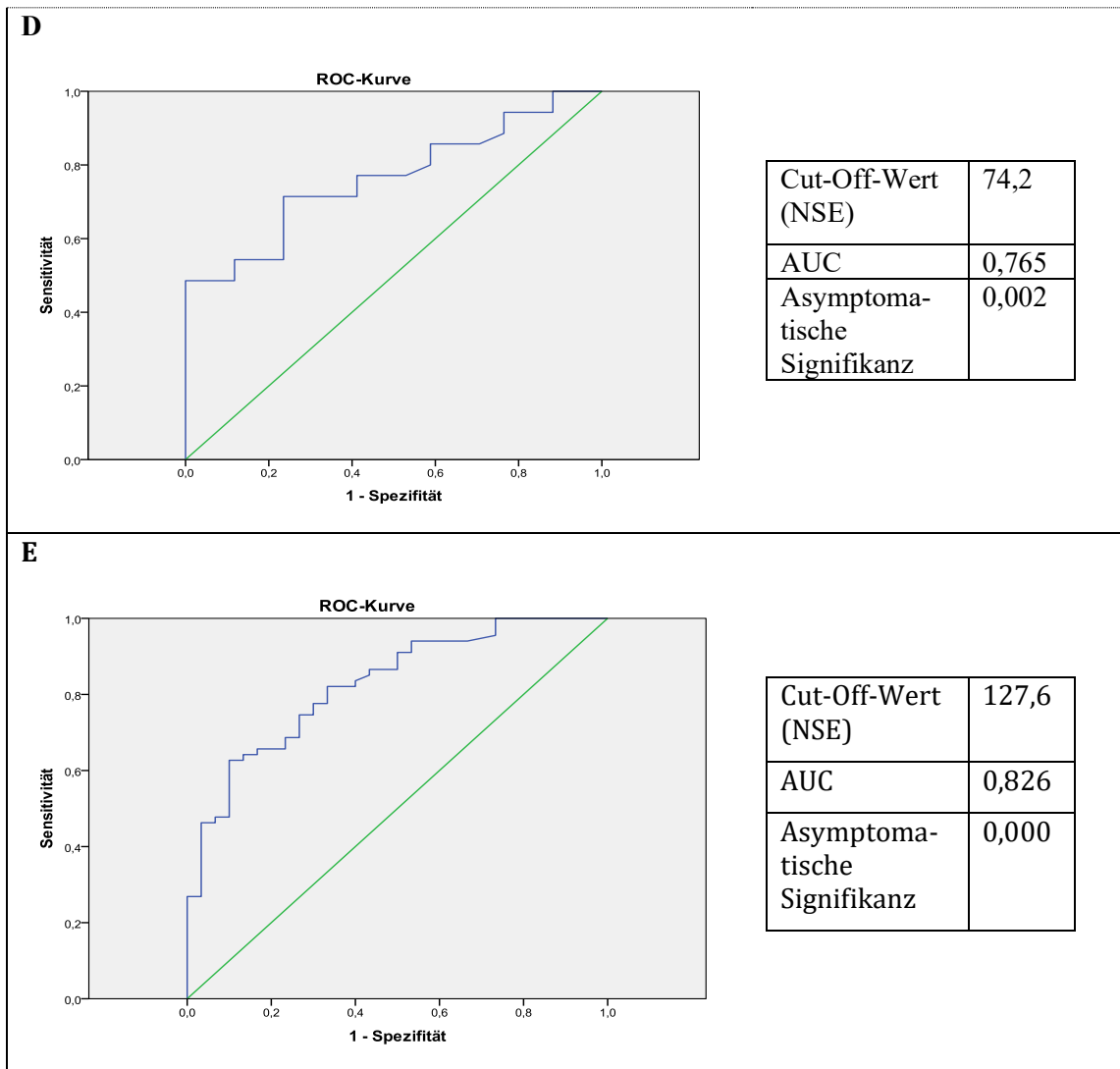
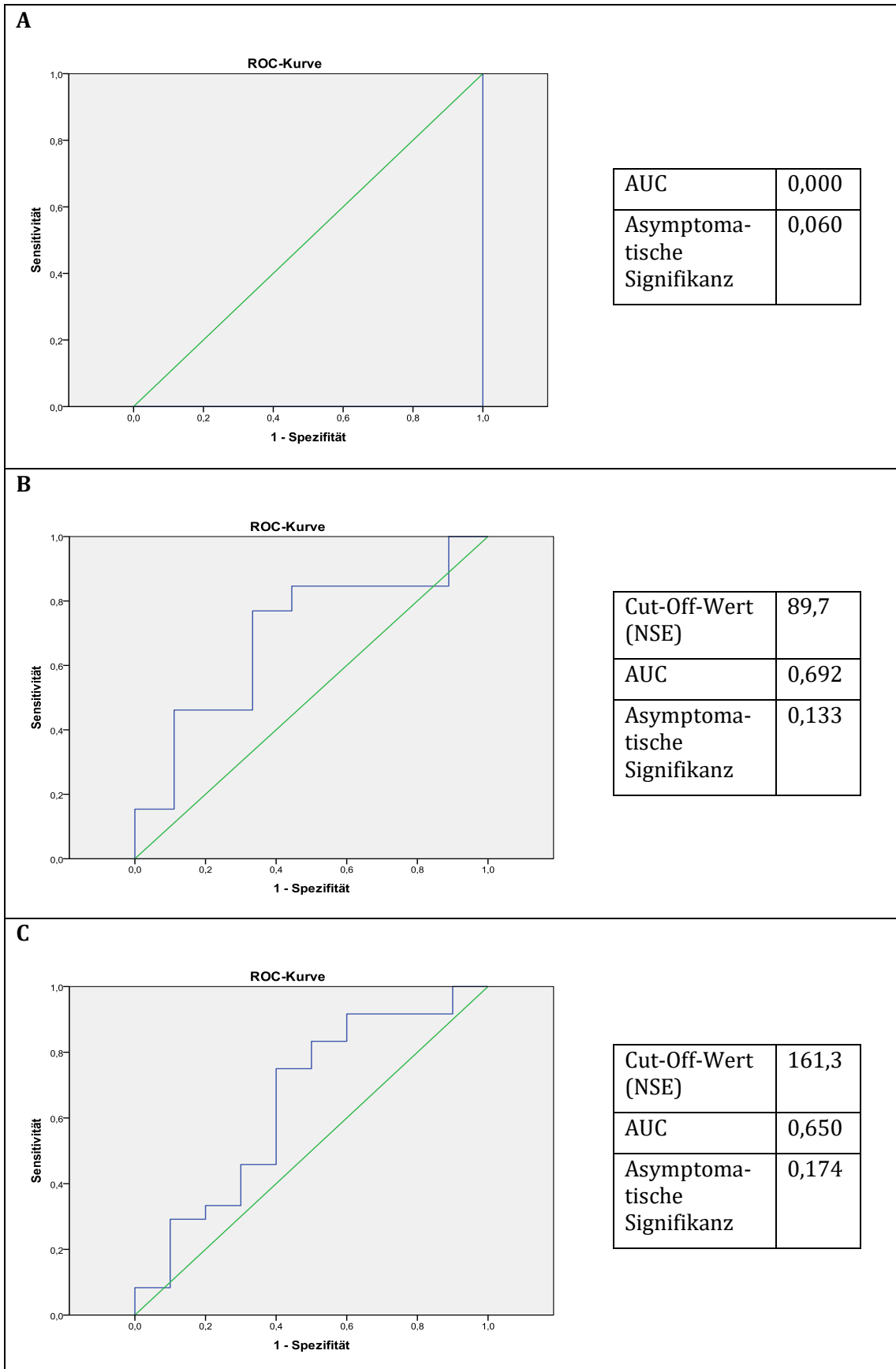


Abbildung 18: ROC-Kurven und ROC-Analysen: NSE (ng/ml) an den Tagen 1 (**A**), 2 (**B**), 3 (**C**), bzw. 4 (**D**) sowie für den Maximalwert (**E**) für gekühlte und ungekühlte Patienten. AUC = Fläche unter der ROC-Kurve



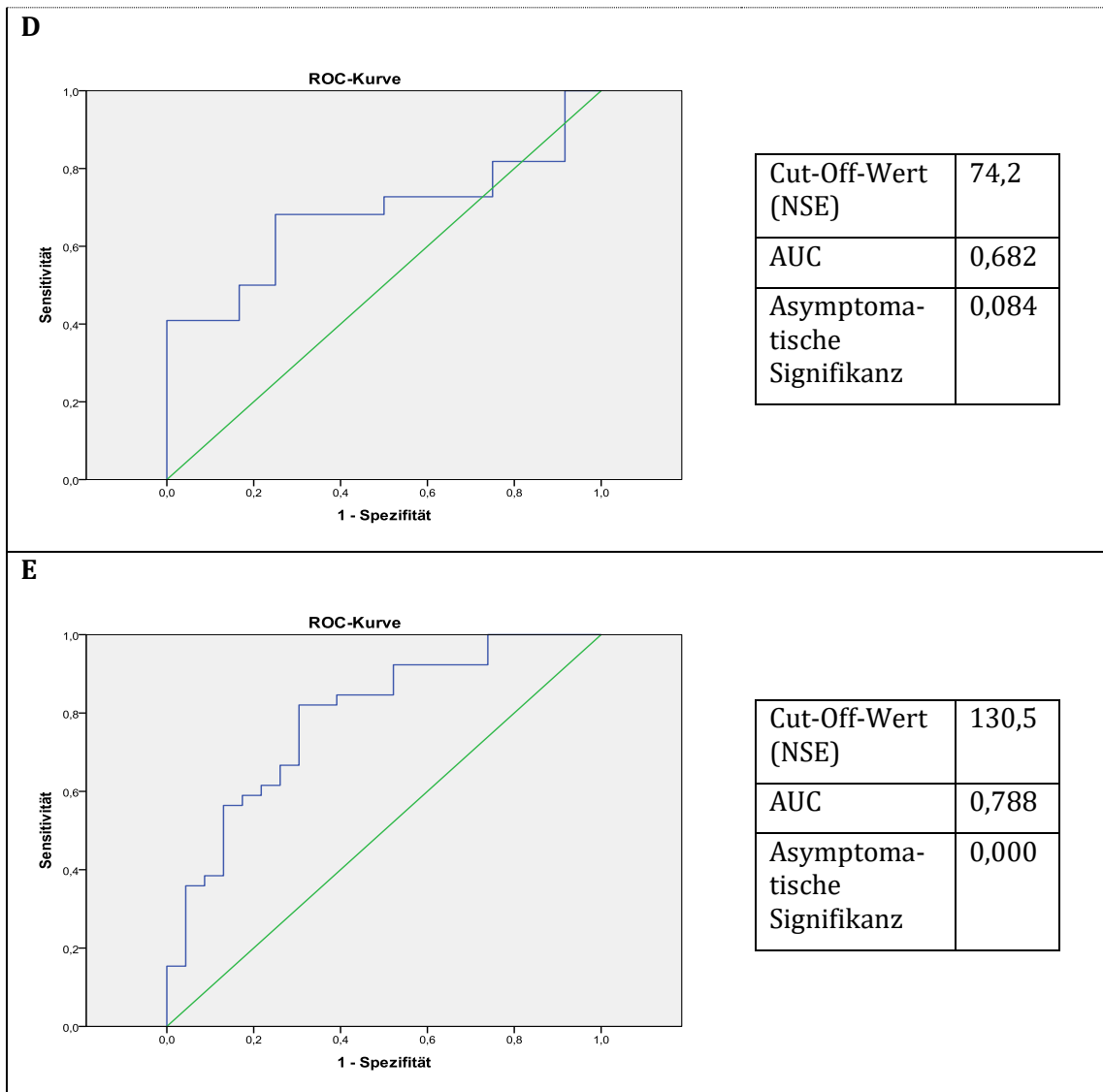
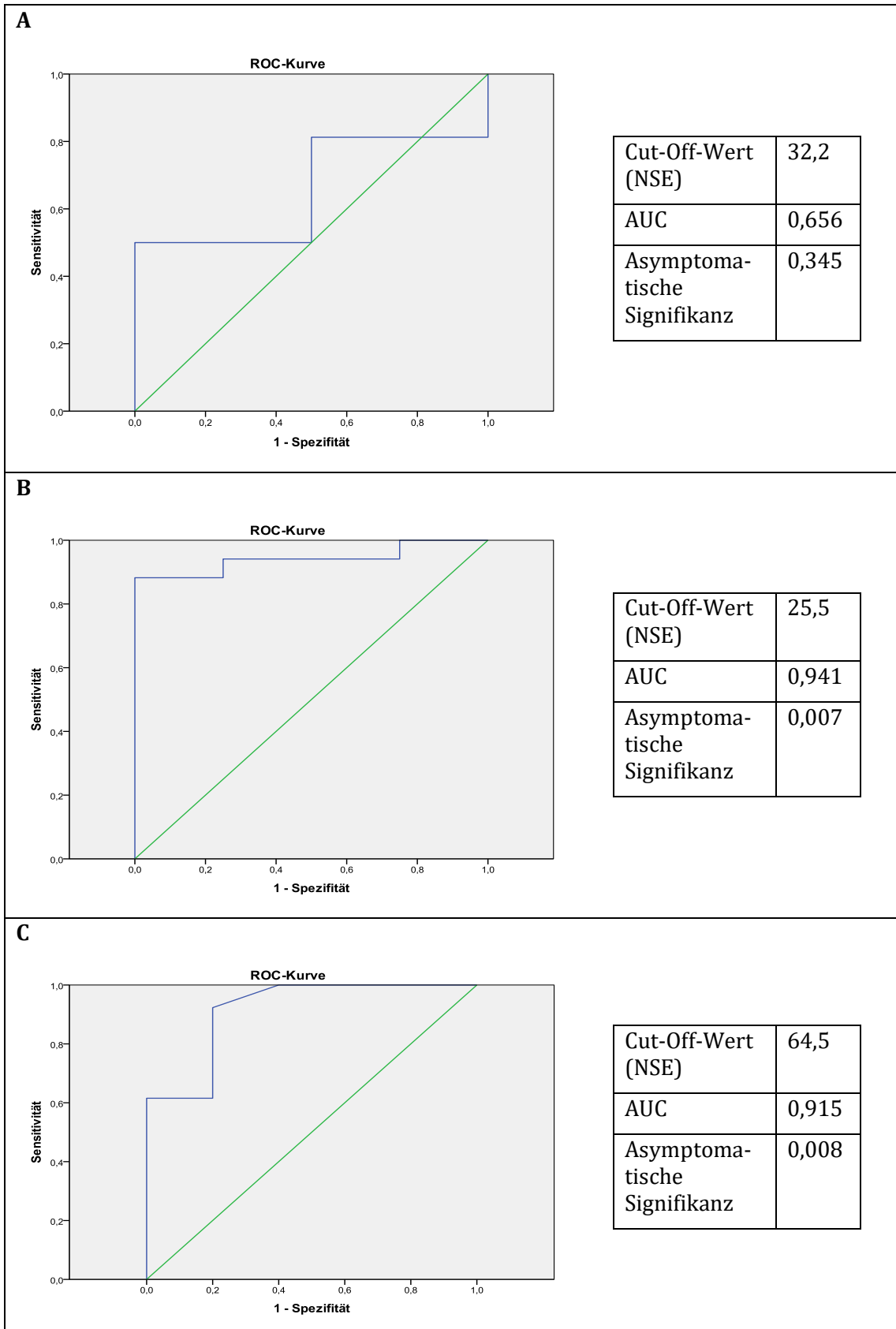


Abbildung 19: ROC-Kurven und ROC-Analysen: NSE (ng/ml) an den Tagen 1 (**A**), 2 (**B**), 3 (**C**), bzw. 4 (**D**) sowie für den Maximalwert (**E**) für gekühlte Patienten. AUC = Fläche unter der ROC-Kurve



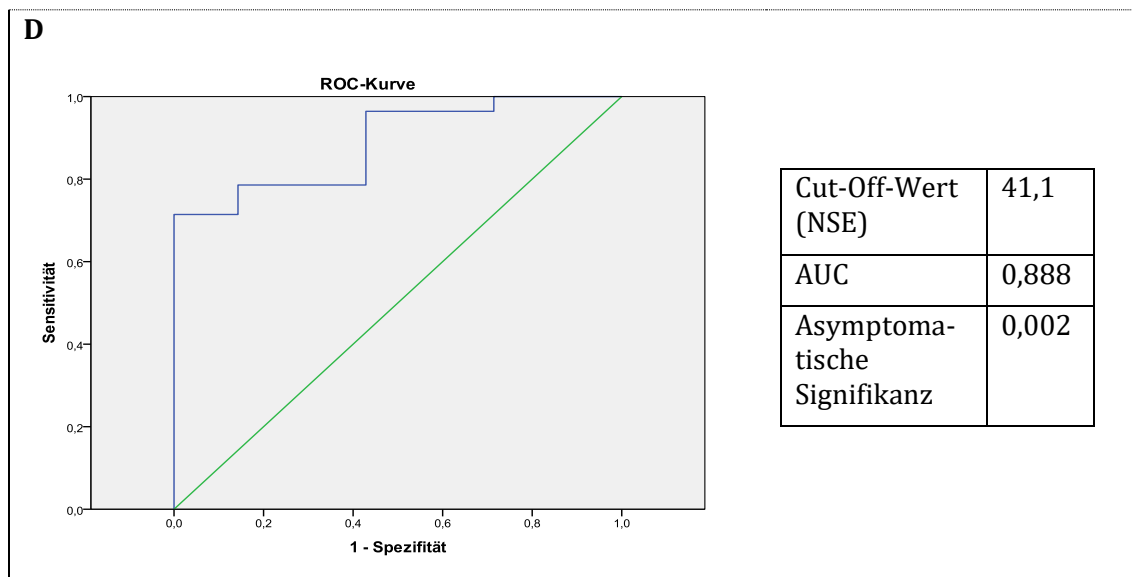


Abbildung 20: ROC-Kurven und ROC-Analysen: NSE (ng/ml) an den Tagen 2 (A), 3 (B), bzw. 4 (C) sowie für den Maximalwert (D) für ungekühlte Patienten. AUC = Fläche unter der ROC-Kurve

5 Diskussion

Entsprechend der Empfehlungen der ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) von 2003 wird die Anwendung der therapeutischen Hypothermie bei komatösen Patienten empfohlen, die einen Kreislaufstillstand mit defibrillierbarem oder nicht-defibrillierbarem initialem Herzrhythmus überlebt haben (Nolan et al., 2003). Nach den aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft zur Reanimation (ERC) vom Oktober 2015 ist das zielgerichtete Temperaturmanagement (TTM) weiterhin Teil der Behandlung, es besteht jedoch die Option eine Körpertemperatur von 36°C statt wie bisher 32 - 34°C anzustreben (Nolan et al., 2015).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Anwendung einer milden Hypothermie positiv auf den neurologischen Verlauf bei Patienten mit überlebtem Herzkreislaufstillstand auswirkt (Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Tiainen et al., 2003; Neumar et al., 2008; Steffen et al., 2010). Dabei wird angenommen, dass der neuroprotektive Effekt der Hypothermie durch die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke und das Herabsetzen der Metabolisierungsrate mit konsekutiv verringertem Glukose- und Sauerstoffverbrauch bedingt ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem klinischen Verlauf bei Patienten nach erfolgter außerklinischer kardiopulmonaler Reanimation im Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) retrospektiv zu analysieren.

Von besonderem Interesse ist die Vorhersage der Prognose von außerklinisch reanimierten Patienten, insbesondere in der Frühphase, da dies große medizinische aber auch ethische und ökonomische Konsequenzen haben kann. Die inkorrekte Vorhersage eines sehr ungünstigen neurologischen Verlaufs kann zum Beispiel zur vorzeitigen Begrenzung medizinischer Maßnahmen führen. Im Gegensatz kann eine falsche Annahme eines guten neurologischen Verlaufs zur inadäquaten Verlängerung medizinischer Maßnahmen führen. Die Entscheidung, intensivmedizinische Maßnahmen fortzusetzen, zu limitieren oder zu beenden, stellt eine besondere Herausforderung an das behandelnde Ärzteteam dar.

Zur Abschätzung der Prognose nach Herzkreislauf-Stillstand wurden bereits zahlreiche laborchemische und klinisch-neurologische Parameter untersucht, welche zum Teil bereits in die Empfehlung des ERC mit eingingen. So zum Beispiel die Messung der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) und von Protein S-100b (Fogel et al., 1997;

Schoerhuber et al., 1999; Rosen et al., 2001; Tiainen et al., 2003; Zingler et al., 2003) sowie das Fehlen der Pupillenreaktion und einer motorischen Schmerzreaktion am dritten Tag (Edgren et al., 1994; Zandbergen et al., 1998). Die meisten der genannten Studien wurden jedoch vor Einführung der therapeutischen Hypothermie durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es daher ebenfalls sein zu untersuchen, ob die Anwendung der milden Hypothermie die prognostische Aussagekraft und Freisetzungskinetik des Laborparameters Neuronenspezifische Enolase (NSE) bei außerklinisch reanimierten Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod beeinflusst.

5.1 Klinische und therapiebezogene Daten

Der klinisch-neurologische Verlauf nach erfolgter Reanimation und überlebtem Kreislaufstillstand kann eine Vielzahl an Ausprägungen annehmen. So können neben der vollständigen Wiederherstellung der neurologischen und physiologischen Funktionen auch gering- bis schwergradige neurologische Defizite bis hin zu apallischem Syndrom und Tod auftreten. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermie und damit das Absenken der Körpertemperatur auf 32°C bis 34°C über einen Zeitraum von 12 bis 24 h das Überleben mit gutem neurologischem Verlauf verbessert (Bernhard et al., 2002, The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002).

Von den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten mit stattgehabter prähospitaler Reanimation versterben insgesamt 46,3 % (n = 69) vor Krankenhausentlassung. In der Hypothermiegruppe macht dies 48,9 % (n = 44) aus und in der Vergleichsgruppe 42,4 % (n = 25). Die Mortalitätsrate in beiden Gruppen unterscheidet sich dabei nicht signifikant. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass in der Gruppe der Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren, nur 55,6 % (n = 50) die ausgewiesene Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ nach 4 bis 12 h und 16,7 % (n = 15) diese sogar zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung erreichten.

Nach Empfehlung der ERC von 2015 gilt, dass die Kühlung nach dem Wiedererlangen der spontanen Zirkulation (ROSC) so schnell wie möglich initiiert werden sollte (Nolan et al., 2015). Dies beruht jedoch hauptsächlich auf tierexperimentellen Daten und rationalen Vermutungen (Sterz et al., 1991; Kuboyama et al., 1993). Gleichermaßen gilt, dass Hyperthermie oder Fieber, welches häufig in den ersten 48 Stunden nach einem überlebten Kreislaufstillstand auftreten kann, vermieden werden soll. So erhöht sich mit jedem Grad Körpertemperatur über 37°C das Risiko für einen ungünstigen neurologischen Verlauf

(Takino et al., 1991; Zeiner et al., 2001). Betrachtet man den Temperaturverlauf in der vorliegenden Studie, so zeigt sich, dass die Körpertemperatur der Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren, im Mittel nach 12 h bis auf $\leq 34^{\circ}\text{C}$ gesenkt werden kann und im Verlauf für circa 12 h auf diesem Temperaturniveau bleibt. Dagegen steigt die mittlere Körpertemperatur der nicht-gekühlten Vergleichsgruppe nach erfolgter Reanimation bis auf $37,5^{\circ}\text{C}$ an und bleibt den Rest des Beobachtungszeitraums im Mittel stets über 37°C . Die Beeinträchtigung der Autoregulation infolge einer ischämischen Hirnschädigung und die Auswirkungen der postischämischen Inflammation werden hierbei als mögliche Ursache für diese Neigung zur Hyperthermie angenommen. Diese systemische Entzündungsreaktion wird hierbei durch direkte Zytokineffekte (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) oder durch die Aktivierung nachgeschalteter Effektorkaskaden ausgelöst. So prägten Adrie et al. den Begriff eines sepsisähnlichen Krankheitsbildes („sepsis-like syndrom“) (Adrie et al., 2002).

Eine Möglichkeit um Patienten nach einer Hirnschädigung in Gruppen einzuteilen, bietet die GOS (Glasgow Outcome Scale). Die GOS ist eine Skala aus fünf ordinalen Outcome-Kategorien (GOS1 = Tod bis GOS5 = gute Erholung), um Patienten nach dem Grad ihrer Erholung und der Wiedererlangung mentaler und physikalischer Fähigkeiten zu beurteilen (Jennett und Bond, 1975; Jennett et al., 1981). Daneben kommt die CPC-Skala (Cerebral Performance Category) häufig in wissenschaftlichen Arbeiten zum Einsatz. Diese besteht aus fünf ordinalen Outcome-Kategorien jedoch in umgekehrter Rangfolge wie die GOS und beinhaltet ebenfalls Punkte aus dem Bereich Lebensqualität und Funktionalität (The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Beide Skalen bedienen sich eher subjektiven Endpunkten und sind dadurch nur wenig valide. Zudem sind die einzelnen Kategorien nicht gut definiert und lassen damit viel Interpretationsraum.

Betrachtet man dennoch das Überleben mit mäßigem bis gutem neurologischem Verlauf (GOS-Gruppe II, GOS3 - 5), so können 36 (40 %) der Patienten aus der Hypothermiegruppe gegenüber 17 Patienten (28,8 %) aus der Vergleichsgruppe in die Häuslichkeit oder in die Rehabilitation entlassen werden. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, bei welchen das Überleben mit günstigem neurologischen Verlauf mit 49 - 69% für die Hypothermiegruppe versus 22,5 - 47% für die Vergleichsgruppe angegeben wird (Bernard et al., 2002; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Tiainen et al., 2003; Steffen et al., 2010).

Die Überlebensrate und die langfristige Prognose nach primär überlebtem Kreislaufstillstand hängen jedoch neben der Art der Therapie (milde therapeutische

Hypothermie versus Normothermie) auch von anderen Faktoren ab. So untersuchten zahlreiche Studien den Einfluss klinischer, reanimationsbezogener und elektrophysiologischer Parameter auf das Überleben. Parameter, wie ein erhöhtes Lebensalter (> 70 Jahre), Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, metastasiertes Tumorleiden, Schlaganfall), eine Asystolie beziehungsweise pulslose elektrische Aktivität (PEA) als initialen EKG-Rhythmus oder ein pathologisches EEG-Muster (Niederspannung (< 20 μ V), Null-Linien, „Burst suppression“), haben demnach einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf (Hallstrom et al., 1996; Herlitz et al., 1999; Cooper und Evans, 2003; Aguila et al., 2010; Fugate et al., 2010; Skrifvars et al., 2012). Im Hinblick auf die Letalität zeigt sich - unabhängig von der Durchführung der Hypothermiebehandlung - in der vorliegenden Studie ein signifikanter Einfluss lediglich für die Parameter erhöhtes Lebensalter (> 70 Jahre) ($p < 0,0001$) und Diabetes mellitus als Begleiterkrankung ($p = 0,039$).

Eine weitere Möglichkeit, um den klinischen Verlauf nach einem überlebten Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses vorherzusagen, bietet der OHCA-Score (Adrie et al., 2006; Oksanen et al., 2009; Skrifvars et al., 2012). Ein Cut-Off-Wert von 32,5 soll laut Literaturangaben mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf (CPC > 2, Cerebral Performance Category) einhergehen (Sensitivität 80 %, Spezifität 85 %, positiver prädiktiver Wert 94 %) (Adrie et al., 2006). Durch die Anwendung von objektiven Parametern wie der initiale EKG-Rhythmus oder Laborwerte wird zudem das Fehlerrisiko einer ungenauen Einschätzung von Zeitintervallen verringert.

Für das eigene Patientenkollektiv findet sich ein signifikant höherer mittlerer Wert des OHCA-Score in der Gruppe der Patienten mit nachteiligem neurologischen Verlauf (GOS-Gruppe I) im Vergleich zur Gruppe mit mäßigem bis gutem neurologischen Verlauf (GOS-Gruppe II; 41,4 versus 31,1; $p = 0,007$). Unter Einbeziehung der Art der Therapie lässt sich dies auch innerhalb der Hypothermiegruppe (42,4 versus 26,4, $p = 0,008$) nachweisen und im Trend auch in der Vergleichsgruppe beobachten (40,6 versus 34,4; $p = 0,218$). Als Cut-Off-Werte für einen ungünstigen neurologischen Verlauf ergeben sich im Vergleich zur Studie von Adrie et al. sowohl in der Hypothermiegruppe (54,4; AUC = 0,731) als auch in der Vergleichsgruppe (42,8; AUC = 0,879) deutlich höhere Werte. Es ist bei dem Vergleich dieser Werte jedoch zu beachten, dass die eigenen Grenzwerte so berechnet wurden, dass sich eine Spezifität von 100 % ergibt. Bei der Analyse von Adrie et al. wird hingegen von einer Spezifität von 85% ausgegangen.

Es wird deutlich, dass durch den Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie der Grenzwert für den OHCA-Score höher anzusetzen ist als bei Patienten, die keine Kühlung erfahren. In der Zusammenschau kann der OHCA-Score auch in den eigenen Analysen zur Beurteilung des klinisch-neurologischen Verlaufs herangezogen werden. Er ist jedoch nur als moderater prädiktiver Vorhersagewert anzusehen, und die alleinige Anwendung des OHCA-Scores für die Prognose des klinischen Verlaufs nach überlebtem außerklinischem Kreislaufstillstand ist nicht zu empfehlen.

5.2 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Eine frühzeitige Einschätzung der Prognose beziehungsweise der neurologischen Schädigung des Patienten nach erfolgter Reanimation ist zur Festlegung der weiteren intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen und Rehabilitationsplanung von zentraler Bedeutung.

Auf der Suche nach zuverlässigen Prädiktoren wurde die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) im Serum in verschiedenen Studien untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass Patienten mit ungünstigem neurologischem Verlauf nach CPR deutlich höhere NSE-Werte im Vergleich zu Patienten mit gutem neurologischem Verlauf haben. Allerdings stammen diese Daten überwiegend aus Studien, in denen keine therapeutische Hypothermie angewendet wurde (Schoerhuber et al., 1999; Rosen et al., 2001; Zingler et al., 2003). Es existieren jedoch auch neuerliche Studien, die den Effekt der therapeutischen Hypothermie auf die NSE-Werte mit einbezogen. Hierbei zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit dem Unterschied, dass die Cut-Off-Werte der NSE für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes unter milder therapeutischen Hypothermie höher ausfielen (Tiainen et al., 2003; Steffen et al., 2010).

In den eigenen Ergebnissen zeigt sich ebenfalls eine prognostische Aussagekraft der NSE nach prähospitaler Reanimation. So weist die Gruppe der Patienten mit ungünstigem neurologischem Verlauf (GOS-Gruppe I) am dritten bis vierten Tag nach erfolgter Reanimation einen signifikant höheren mittleren NSE-Wert als die Gruppe mit mäßigem bis gutem neurologischem Verlauf (GOS-Gruppe II) auf. Ein Anstieg von NSE bei Normothermie innerhalb der ersten 72 h kann als Ausdruck des fortschreitenden neuronalen Zelluntergangs und der anhaltenden Störung der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen des „post cardiac arrest syndrom“ verstanden werden (Neumar et al., 2008).

Da eine Vielzahl der laborchemischen Untersuchungen jedoch an Patientenkollektiven vor Einführung der milden therapeutischen Hypothermie im Jahre 2003 oder ohne Anwendung

dieser erfolgten, sind die Schlussfolgerungen über die Aussagekraft der NSE nach erfolgter Reanimation unter Anwendung der milden Hypothermie kritisch zu beurteilen. So formulierten mehrere Studien Cut-Off-Werte der NSE für einen ungünstigen neurologischen Verlauf von 33 bis 43 $\mu\text{g/l}$ (Fogel et al., 1997; Zingler et al., 2003; Zandbergen et al., 2006). Im Allgemeinen erfolgte die Bestimmung hierbei 48 bis 72 h nach überlebtem Kreislaufstillstand. In der hier vorliegenden Studie zeigen gekühlte Patienten häufig einen über diesen Grenzwert hinaus erhöhten NSE-Wert im Serum und zeigen dennoch einen mäßigen bis guten neurologischen Verlauf (mittlerer NSE-Wert an Tag 4: 55,9 ng/ml). Etwa 40 % der Patienten aus der Hypothermiegruppe können sogar in die Häuslichkeit oder in die Rehabilitation entlassen werden. Auf der Grundlage der eigenen Daten lassen sich andere Cut-Off-Werte der NSE für die Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Verlaufs formulieren. Es ergibt sich ein NSE Cut-Off-Wert an Tag 4 von 74,2 ng/ml (AUC = 0,682, Spezifität 100 %, Sensitivität 40,9 %). Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in anderen Studien wieder, in welchen die Grenzwerte für gekühlte Patienten nach 48 h bis 72h für einen schlechten neurologischen Verlauf zwischen 28,8 und 78,9 $\mu\text{g/l}$ angegeben wurden (Oksanen et al., 2009; Rundgren et al., 2009; Fugate et al., 2010; Steffen et al., 2010; Storm et al., 2012; Roger et al., 2015). Im Vergleich hierzu nähern sich die Cut-Off-Werte der NSE in der nicht mit Hypothermie behandelten Vergleichsgruppe wiederum den Grenzwerten der Patientenkollektive vor Einführung der milden therapeutischen Hypothermie an (NSE Cut-Off-Wert an Tag 3: 25,5 ng/ml, AUC = 0,941, Spezifität 100 %, Sensitivität 88,2 %).

Entsprechend unserer Ergebnisse und durch die Verschiebung der bisher empfohlenen Grenzwerte der NSE für einen ungünstigen neurologischen Verlauf wird ersichtlich, dass nach Einführung der milden therapeutischen Hypothermie die Prognosestellung durch Bestimmung der NSE im Serum erschwert beziehungsweise neu bewertet werden muss. Unterstützt wird dies durch die Tatsache, dass in der Hypothermiegruppe die mittleren NSE-Werte deutlich weniger ansteigen als in der Vergleichsgruppe (NSE an Tag 4: 55,9 ng/ml versus 129,9 ng/ml). Zudem zeigt sich, dass sich die mittleren NSE-Werte in der Hypothermiegruppe ab dem zweiten Tag auf ein Niveau zwischen 49 und 56 ng/ml einpegeln. Die Hypothermie scheint somit einen Einfluss auf die Freisetzungskinetik und somit die prognostische Aussagekraft der NSE im Serum zu nehmen. Tiainen et al. kommen in ihrer randomisierten Studie an 70 Patienten zu ähnliche Ergebnissen. Gekühlte Patienten zeigen auch hier geringere NSE-Werte im Serum als normotherme Patienten ($p=0,007$) und die Cut-Off-Werte der NSE nach 24 h, 36 h und 48 h fallen ebenfalls deutlich höher aus. Als Grund hierfür wurde geschlussfolgert, dass die therapeutische Hypothermie zur

Neuroprotektion trotz Hirnschädigung führt und damit zur verminderten Freisetzung der NSE im Serum (Tiainen et al., 2003).

Ein genauer Vergleich der NSE-Werte und der berechneten Cut-Off-Werte in den verschiedenen Studien ist auf Grund unterschiedlicher Testverfahren und eines fehlenden Goldstandards der NSE-Bestimmung sowie unterschiedlicher Zeitpunkte der Blutentnahme jedoch nur bedingt möglich. Da die NSE als Enzym des Glukosestoffwechsels neben neuronalen Zellen im Gehirn und des peripheren Nervengewebes auch in den Blutzellen (Erythrozyten und Thrombozyten) vorkommt, kann eine Zerstörung dieser durch Hämolyse oder ein unsachgemäßes Analyseverfahren zu erhöhten NES-Werten im Serum führen (Thomas, 2008). Genauso können Erkrankungen des Gehirns (Schlaganfall, zerebrale Blutung infolge eines Traumas oder einer Gefäßanomalie) aber auch bestimmte Lungenerkrankungen (Lungenfibrose, Bronchopneumonie) und Tumorerkrankungen (kleinzelliges Lungenkarzinom, Neuroblastom, neuroendokrine Tumoren oder ein Seminom) zu einer Erhöhung der NSE-Konzentration im Serum führen (Thomas, 1998). Die hohe Spannbreite der Cut-Off-Werte für die NSE (28,8 bis 78,9 µg/l) in den verschiedenen Studien (Steffen et al., 2010; Storm et al., 2012; Roger et al., 2015) kann aber auch durch eine Patientenselektion (Ort der Reanimation, primäre Ursache des Kreislaufstillstandes, initialer EKG-Rhythmus) bedingt sein. Ein weiterer Punkt für die eingeschränkte Vergleichbarkeit des neurologischen Verlaufs in den einzelnen Studien ist die unterschiedliche Definition des Outcomes. So erfolgte die Einteilung des klinisch-neurologischen Verlaufs in einigen Studien anhand der CPC-Skala (Cerebral Performance Categories) oder aber (wie in der eigenen Arbeit) durch die GOS (Glasgow Outcome Scale). Limitierungen der eigenen Arbeit sind zum einen die Form der durchgeführten Studie. So ist eine retrospektive Studie zwar in der Regel ethisch unbedenklich und hat durchaus auch finanzielle und zeitliche Vorteile, doch ist sie dennoch eine nicht-interventionelle Studie und kann damit lediglich Hypothesen generieren oder stützen jedoch nicht beweisen. Zudem ist die Gefahr für eine Verzerrung durch Auswahl der Studienpopulation (Selektionsbias) sehr hoch. Eine wesentliche Ursache für die zum Teil eingeschränkte Beurteilbarkeit unserer Studiendaten ist das Auftreten von Mängeln in der Datenqualität durch die Erfassung zurückliegender Ereignisse. So lassen sich unvollständige oder falsche Daten methodenbedingt nicht in jedem Fall vermeiden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem klinischen Verlauf bei Patienten nach erfolgter außerklinischer kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen der Routinebehandlung darzustellen. Der Einfluss der milden therapeutischen Hypothermie auf den klinisch-neurologischen Verlauf, die Freisetzungskinetik des Enzyms Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und die prognostische Aussagekraft der NSE in Abhängigkeit von der Hypothermiebehandlung waren dabei ebenfalls von Interesse.

In den dargestellten Untersuchungen an Patienten mit außerklinischem Herzstillstand kann gezeigt werden, dass sich die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie tendenziell positiv auf den klinisch-neurologischen Verlauf auswirkt. Unbeeinflusst davon ist hingegen das Gesamtüberleben. In der vorliegenden Untersuchung kann gezeigt werden, dass Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf am dritten bis vierten Tag nach erfolgter Reanimation signifikant höhere mittlere NSE-Werte im Serum aufweisen als Patienten mit einem mäßigen bis guten neurologischen Verlauf (NSE Wert an Tag 4: 108,7 ng/ml versus 25,5 ng/ml).

In den vorgestellten Untersuchungen haben gekühlte Patienten im Durchschnitt deutlich niedrigere mittlere NSE-Werte im Serum als ungekühlte Patienten. Zudem kommt es bei den Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren, zu einem geringeren Anstieg des mittleren NSE-Wertes innerhalb der ersten vier Tage nach erfolgreicher Reanimation (NSE Wert Tag 4: 55,9 ng/ml versus 129,9 ng/ml).

Die Untersuchungen zeigen, dass die zuvor in der Literatur postulierten Grenzwerte für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Verlaufs bei Patienten mit Hypothermie-Behandlung nur bedingt anzuwenden sind. So liegen die Grenzwerte für die Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Verlaufs bei gekühlten Patienten höher als bei Patienten, die keine milde therapeutische Hypothermie erfahren (NSE Cut-Off-Wert an Tag 4: 74,2 ng/ml versus 64,5 ng/ml).

In der Zusammenschau zeigt sich, dass die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie den klinisch-neurologischen Verlauf bei Patienten mit überlebtem Herz-Kreislaufstillstand nach außerklinischer Reanimation tendenziell verbessert. Der Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie beeinflusst die prognostische Aussagekraft der NSE im Serum für die Vorhersage des neurologischen Verlaufs nach primär erfolgreicher

Reanimation. Eine differenzierte und vorsichtige Verwendung der NSE-Grenzwerte ist daher sehr wichtig. Die Anwendung einheitlicher Cut-Off-Werte für Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren einerseits und für ungekühlte Patienten andererseits kann nicht empfohlen werden.

7 Literaturverzeichnis

Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, Rhaoui A, Thuong M, Monchi M (2006) Predicting survival with good neurologic recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J* 27(23):2840-2845.

Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM (2002) Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a "Sepsis-Like" Syndrome. *Circulation* 106 (5):562-568.

Aguila A, Funderburk M, Guler A, McNitt S, Hallinan W, Daubert JP, Delehanty JM, Aktas MK (2010) Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 81(12):1621-1626.

Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD (2005) Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 67(1):75-80.

Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, Buitrago M, Schmidt M, Ostapkovich ND, Mayer SA (2008) Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: The Bedside Shivering Assessment Scale. *Stroke* 39(12):3242-3247.

Benson D, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ (1959) The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 38(6):423-428.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346(8):557-563.

Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K (2003) Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 56(1):9-13.

Bertini G, Margheri M, Giglioli C, Cricelli F, de Simone L, Taddei T, Marchionni N, Zini G, Gensini GF (1989) Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 17(7):627-633.

Block B: POL-Leitsymptome Herz-Kreislauf-System. Thieme, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2006, S.167.

Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA (1950) General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg* 132(3):531-537.

Brüx A, Girbes AR, Polderman KH (2005) Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. *Anaesthesist* 54(3):225-244.

Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20(7):904-910.

Chan PH (1996) Role of Oxidants in Ischemic Brain Damage. *Stroke* 27(6):1124-1129.

Cooper S, Cade J (1997) Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness. *Resuscitation* 35(1):17-22.

- Cooper S, Evans C (2003) Resuscitation Predictor Scoring Scale for in-hospital cardiac arrests. *Emerg Med J* 20(1):6-9.
- Delhay C, Mahmoudi M, Waksman R (2012) Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits. *J Am Coll Cardiol* 59(3):197-210.
- De Vos R, Koster RW, de Haan RJ, Oosting H, van der Wouw PA, Lampe-Schoenmaeckers AJ (1999) In-hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome. *Arch Intern Med* 159(8):845-850.
- Ebell MH, Afonso AM (2011) Pre-arrest predictors of failure to survive after in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Fam Pract* 28(5):505-515.
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P (1994) Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 343(8905):1055-1059.
- Fischer EG, Ames A, Hedley-Whyte ET, O’Gorman S (1977) Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the “no-flow phenomenon”. *Stroke* 8(1):36-39.
- Fischer M, Hossmann KA (1995) No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 21(2):132-141.
- Flemming K, Simonis G, Ziegs E, Diewok C, Gildemeister R, Wunderlich C, Strasser RH (2006) Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR. *Ger Med Sci* 4:1-4.
- Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, Buggle F, Mathias D, Hacke W (1997) Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 25(7):1133-1138.
- Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, Bell MR, Rabinstein AA (2010) Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 68(6):907-914.
- Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, Abrahama HD, Cobbe SM, O’Carroll RE, Deary I, Fox KA (2007) Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart* 93(10):1268-1273.
- Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH (1996) Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 93(11):2019-2022.
- Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G (1999) Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 41(2):121-131.
- Herold G: Innere Medizin. Herold G., Köln, 2014, S. 295.
- Hickey WF, Hsu BL, Kimura H (1991) T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 28(2):254-260.
- Hodgetts TJ, Kenward G, Vlackonikolis I, Payne S, Castle N, Crouch R, Ineson N, Shaikh L (2002) Incidence, location and reasons for avoidable in-hospital cardiac arrest in a district general hospital. *Resuscitation* 54(2):115-123.
- Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG (2007) Comparison of cooling methods to induce and maintain normoand hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11(4):R91.
- Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM (1999) Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci* 26(4):298-304.

- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346(8):549-556.
- Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1(7905):480-484.
- Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N (1981) Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44(4):285-293.
- Jennings RB, Steenbergen C (1985) Nucleotide metabolism and cellular damage in myocardial ischemia. *Annu Rev Physiol* 47(1):727-749.
- Karimova A, Pinsky DJ (2001) The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 27(1):19-31.
- Knapik P, Rychlik W, Siedy J, Nadziakiewicz P, Cieśla D (2011) Comparison of intravascular and conventional hypothermia after cardiac arrest. *Kardiol Pol* 69(11):1157-1163.
- Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H (1993) Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 21(9):1348-1358.
- Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, Castren M, Wenzel V, Soreide E, Engdahl J, Stehen PA (2005) Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation* 66(3):271-283.
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40(12):2110-2116.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J (2004) Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 30(11):2126-2128.
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW (1990) Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 10(1):57-70.
- Müllner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN (1997) The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 23(11):1138-1143.
- Mumenthaler M, Mattle H: *Grundkurs Neurologie*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 2002, S.99.
- Negovsky VA (1972) The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation* 1(1):1-7.
- Negovsky VA (1988) Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 16(10):942-946.
- Neumar RW (2000) Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 36(5):483-506.
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, 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 (2008) Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication. A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of

Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); 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; and the Stroke Council. *Circulation* 118(23):2452-2483.

Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Böttiger BW, Morley PT, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Carli P, Atkins D (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108(1):118-121.

Nolan J (2005) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 1. Introduction. *Resuscitation* 67 Suppl 1:S3-S6.

Nolan JP, Soar J, Carlou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin C, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C (2015) Postreanimationsbehandlung: Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 8:904-931.

Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Castrén M, Pettilä V (2009) Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 80(2):165-170.

Opie LH (1989) Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 80(4):1049-1062.

Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM (2003) Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 89(8):839-842.

Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 30(5):757-769.

Polderman KH (2009) Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 37(7 Suppl):S186-S202.

Polderman KH, Herold I (2009) Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 37(3):1101-1120.

Popp E, Sterz F, Böttiger BW (2004) Therapeutische milde Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. *Anaesthesist* 54(2):96-106.

Roger C, Palmier L, Louart B, Molinari N, Claret PG, de la Coussaye JE, Lefrant JY, Muller L (2015) Neuron specific enolase and Glasgow motor score remain useful tools for assessing neurological prognosis after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 34(4):231-237.

Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS (1995) 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* 23(1):18-25.

Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L (2001) Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 49(2):183-191.

Rosomoff HL (1959) Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 80:475-486.

- Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H (2009) Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 80(7):784-789.
- Safar P, Kochanek P (2000) Cerebral blood flow promotion after prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med* 28(8):3104-3106.
- Safar P, Xiao F, Radovsky A, Tanigawa K, Ebmeyer U, Bircher N, Alexander H, Stezoski SW (1996) Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 27(1):105-113.
- Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogawa R (1991) Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res* 554(1-2):186-192.
- Sanderson TH, Reynolds CA, Kumar R, Przyklenk K, Hüttemann M (2012) Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol Neurobiol* 47(1):9-23.
- Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL (2010) Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3(1):63-81.
- Schaller B, Graf R (2003) Hypothermia and stroke: the pathophysiological background. *Pathophysiology* 10(1):7-35.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29. Aufl. Springer, Heidelberg, 2004, S.815-817.
- Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, Spitzauer S, Laggner AN (1999) Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 30(8):1598-1603.
- Sessler DI (2001) Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 95(2):531-543.
- Sharma HS, Hoopes PJ (2003) Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *Int J Hyperthermia* 19(3):325-354.
- Skogvoll E, Isern E, Sangolt GK, Gisvold SE (1999) In-hospital cardiopulmonary resuscitation. 5 years' incidence and survival according to the Utstein template. *Acta Anaesthesiol Scand* 43(2):177-184.
- Skrifvars MB, Castrén M, Aune S, Thoren AB, Nurmi J, Herlitz J (2007) Variability in survival after in-hospital cardiac arrest depending on the hospital level of care. *Resuscitation* 73(1):73-81.
- Skrifvars MB, Varghese B, Parr MJ (2012) Survival and outcome prediction using the Apache III and the out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) score in patients treated in the intensive care unit (ICU) following out-of-hospital, in-hospital or ICU cardiac arrest. *Resuscitation* 83(6):728-733.
- DESTATIS Statistisches Bundesamt, Rubrik Gesundheit, statistische Erhebung „Anzahl der Gestorbenen nach ausgewählten Todesursachen. Anzahl der Gestorbenen 2014.“ www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html
- Steen PA, Soule EH, Michenfelder JD (1979) Deterimental effect of prolonged hypothermia in cats and monkeys with and without regional cerebral ischemia. *Stroke* 10(5):522-529.

- Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD (1983) Hypothermia and Barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology* 58(6):527-532.
- Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, Nee J, Krueger A, Jörres A, Storm C (2010) Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 14(2):R69.
- Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radvovsky A, Kuboyama K, Oku K (1991) Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 19(3):379-389.
- Storm C, Nee J, Jörres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ (2012) Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 20(1):1-6.
- Takino M, Okada Y (1991) Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 17(7):419-420.
- Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. TH-Books, Frankfurt, 1998, S. 1000-1003.
- Thomas L: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 2008, S. 1334-1338.
- Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O (2003) Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 34(12):2881-2886.
- Tomita M, Gotoh F (1992) Cascade of cell swelling: thermodynamic potential discharge of brain cells after membrane injury. *Am J Physiol* 262(2 Pt 2):H603-H610.
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S (2006) Practice Parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67(2):203-210.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A (1998) Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxicischaemic coma. *Lancet* 352(9143):1808-1812.
- Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ (2006) Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 66(1):62-68.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN (2000) Mild Resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest: A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke* 31(1):86-94.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN (2001) Hypothermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 161(16):2007-2012.
- Zimmerman JM, Spencer FC (1958) The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulatory occlusion. *Surg Forum* 9:216-218.
- Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B (2003) Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 49(2):79-84.

8 Thesen

- I Patienten > 70 Jahren versterben signifikant häufiger nach einem überlebten außerklinischen Herz-Kreislaufstillstand als jüngere Patienten - unabhängig davon, ob eine milde therapeutische Hypothermie erfolgt oder nicht.
- II Kammertachykardien (VT) bzw. Kammerflimmern (VF) ist der am häufigsten initial registrierte EKG-Rhythmus bei außerklinisch reanimierten Patienten.
- III Patienten mit VT/ VF als initialem EKG-Rhythmus werden häufiger gekühlt als Patienten mit Asystolie.
- IV Patienten mit Asystolie/ PEA versterben im Beobachtungszeitraum häufiger als Patienten mit VT/ VF.
- V Die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie hat einen positiven Einfluss auf den klinisch-neurologischen Verlauf bei Patienten, die einen Herz-Kreislaufstillstand überlebt haben. Das Gesamtüberleben wird hingegen nicht beeinflusst.
- VI Patienten mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf haben deutlich höhere mittlere NSE-Werte im Serum als Patienten mit mäßigen bis guten neurologischen Verlauf.
- VII Bei gekühlten Patienten sind die mittleren NSE-Werte im Durchschnitt niedriger als bei ungekühlten Patienten.
- VIII Gekühlte Patienten zeigen einen geringeren Anstieg des mittleren NSE-Wertes innerhalb der ersten vier Tage nach erfolgreicher Reanimation als ungekühlte Patienten.
- IX Die milde therapeutische Hypothermie beeinflusst die prognostische Aussagekraft der NSE im Serum für die Vorhersage des neurologischen Verlaufs. Postulierte NSE-Grenzwerte sind deshalb nur mit Vorsicht anzuwenden.
- X Bei Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermie erfahren, sind die NSE-Grenzwerte zur Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Verlaufs höher anzusetzen als bei Patienten, die keine Kühlung erfahren.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stefanie Meißner
Geburtsdatum/ -ort: 17.06.1985 in Lutherstadt Wittenberg
Konfession: evangelisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1992-1996 Grundschule Mühlanger
1996-2005 Melanchthon-Gymnasium in Lutherstadt Wittenberg
2005 Abitur

Hochschulstudium

2005-2012 Studium der Humanmedizin
(Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)
2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2011 - 2012 Praktisches Jahr:
HELIOS Klinik Sangerhausen, Klinik für Chirurgie
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Stadt-Halle-Bergmannstrost,
Klinik für Innere
Universitätsklinik Halle (Saale), Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe
2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation als Arzt
02/ 2013 Arbeitsbeginn am Helios Park-Klinikum in Leipzig, Klinik für
Pneumologie

Leipzig, 16.05.2018


Stefanie Meißner

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne fremde Hilfe und ohne Benutzung anderer als der von mir angegebenen Quellen angefertigt zu haben. Alle aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet. Die Arbeit wurde noch keiner Prüfungsbehörde in gleicher oder ähnlicher Form vorgelegt.

Ich habe nur diesen einen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens eingereicht und keinen Antrag an einer anderen Universität oder Hochschule gestellt.

Leipzig, 16.05.2018



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'S. Meißner', is written over a horizontal line.

Stefanie Meißner

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einen besonderen Dank an alle nachstehenden Personen aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Ebelt, meinem Doktorvater, für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Ferner danke ich den Mitarbeitern des zentralen Krankenaktenarchives für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Bereitstellung zahlreicher Patientenakten und Dokumente.

Weiterhin gilt ein sehr großer Dank meinen Eltern Verena und Siegfried Meißner, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht und mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und unterstützt haben. Vielen Dank für euer Vertrauen.

Von ganzen Herzen danke ich auch meinen Freunden und ganz besonders meiner Schwester Mareike Meißner für ihren moralischen Beistand und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Sehr bedanken möchte ich mich auch bei Karin Ritschel und Stefan Käseberg, für das Korrekturlesen und die Hilfe bei der Übersetzung.

Mein tief verbundener Dank gilt meinem Freund, Markus Ritschel, der mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben hat und der mir so viel Verständnis und Geduld entgegengebracht hat.