

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. U. Tebbe

**Milde therapeutische Hypothermie als Konzept in der
Versorgung nach kardiopulmonaler Reanimation**

(„Postresuscitation Care“)

**Prädiktoren für das Überleben
oder eine gute neurologische Prognose**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Harm-Christian Mendrok

aus

Oldenburg (Oldb.)

Göttingen 2018

Diese Dissertation wurde erstellt in der Klinik für Kardiologie,
Angiologie und Medizinische Intensivmedizin des
Klinikums Lippe-Detmold
unter der Anleitung von Chefarzt Prof. Dr. med. U. Tebbe
in den Jahren 2013 bis 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. U. Tebbe

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. A. Bräuer

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. U. Tebbe

Ko-Referent: Prof. Dr. med. A. Bräuer

Drittreferent: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 21. August 2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Milde therapeutische Hypothermie als Konzept in der Versorgung nach kardiopulmonaler Reanimation („Postresuscitation Care“)" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Herz-Kreislaufstillstand und plötzlicher Herztod	1
1.2 Implementierung von Leitlinien.....	2
1.3 Postreanimationssyndrom	3
1.4 Postreanimationstherapie („Postresuscitation Care“)	4
1.5 Hypothermie als neues Konzept der Postreanimationstherapie	5
1.5.1 Definition und historische Entwicklung.....	5
1.5.2 Pathophysiologische Mechanismen.....	8
1.5.3 Nebenwirkungen	9
1.5.4 Verwendete Kühlmethoden.....	10
1.6 Prognoseabschätzung und Verlaufparameter nach kardiopulmonaler Reanimation.....	14
1.7 Fragestellung/ Ziele der Arbeit.....	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Ethikkommission.....	18
2.2 Allgemeines.....	18
2.3 Datenerfassung	19
2.4 Statistische Auswertung	21
2.5 Kühlmethode, Wiederaufwärmung	22
2.6 Versorgung der Patienten auf der Intensivstation.....	23
2.6.1 Beatmungsformen, Überwachung der Hämodynamik, Medikamententherapie, Weaning.....	23
2.6.2 Koronarangiografie, postinterventionelle Therapie.....	23
2.6.3 Biomarker, CCT, EEG, neurologisches Konsil.....	23

2.6.4	ICD-Versorgung	24
2.7	Therapieabbruch	24
2.8	Endpunkte	24
2.9	Literaturrecherche	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Einschluss und Patientencharakteristika	25
3.1.1	Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	26
3.1.2	Reanimationsursache	27
3.1.3	Reanimationsort, -dauer, präklinische MTH.....	28
3.1.4	EKG-Diagnostik vor Ort, Defibrillation, Adrenalingabe.....	28
3.1.5	Thrombolyse-Therapie.....	29
3.1.6	Koronarangiografie, perkutane Koronarintervention (PCI), ACB-Indikation.....	29
3.1.7	Erreichen der Zieltemperatur	31
3.1.8	Biomarker (NSE).....	31
3.1.9	Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, Pneumonie.....	31
3.1.10	Nierenversagen, Nierenersatztherapie	31
3.1.11	Blutungen	32
3.1.12	Sekundärprophylaktische ICD-Implantation.....	32
3.2	Überlebensrate (Outcome) und Patientencharakteristika bei Entlassung.....	32
3.3	Überlebensrate (Outcome) und Patientencharakteristika nach 30 Tagen	35
3.4	Verlaufsbeobachtung.....	39
3.4.1	Kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse.....	42
4	Diskussion	43
4.1	Darstellung der vergleichbaren Studien.....	43
4.1.1	Alter und Geschlecht.....	43
4.1.2	Blutglukose bei Aufnahme	47
4.1.3	Frühzeitige Koronarangiografie und perkutane Koronarintervention (PCI), STEMI	50

4.1.4	Pneumonie, SIRS/Sepsis und CRP	63
4.1.5	Adrenalingabe.....	69
4.1.6	Nicht defibrillierbarer Rhythmus	71
4.1.7	Neuronenspezifische Enolase (NSE).....	72
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
4.3	Interpretation der Ergebnisse	78
4.4	Grenzen der Studie/Limitierungen der Analyse	78
5	Zusammenfassung.....	80
6	Anhang.....	83
6.1	Tabellenverzeichnis.....	83
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	85
7	Literatur	86

Abkürzungsverzeichnis

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ACB	Aortokoronarer Bypass (Arterie oder Vene)
ACS	Akutes Koronarsyndrom
BiPAP	<i>Biphasic Positive Airway Pressure</i>
CCT	Craniale Computertomografie
CI	Konfidenzintervall
CPC	<i>Cerebral Performance Category</i>
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator
CT	Computertomografie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EAPCI	<i>European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions</i>
EEG	Elektroenzephalografie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HACA	<i>Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
ITS	Medizinische Intensivstation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LHK	Linksherzkatheter
MACCE	<i>Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events</i>
MTH	Milde therapeutische Hypothermietherapie
NaCl	Natriumchlorid
n. s.	nicht signifikant
NSE	Neuronenspezifische Enolase

OHCA	<i>Out of Hospital Cardiac Arrest</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PHT	Plötzlicher Herztod
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
QTc	Frequenzkorregierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
ROSC	<i>Return of Spontaneous Circulation</i>
rtPA	Rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
SCD	<i>Sudden Cardiac Death</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTM	<i>Targeted Temperature Management</i>
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

1.1 Herz-Kreislaufstillstand und plötzlicher Herztod

Der plötzliche Kreislaufstillstand zählt zu den häufigsten Todesursachen in Mitteleuropa. Ursache ist meist ein plötzlicher Herztod (PHT), im angloamerikanischen Sprachraum auch als „Sudden Cardiac Death“ (SCD) bezeichnet. Er ist definiert als unerwarteter Tod infolge eines irreversiblen Herz-Kreislaufstillstandes innerhalb einer Stunde nach Auftreten von klinischen Beschwerden (ZIPES und WELLENS 1998). Die Inzidenz des PHT außerhalb eines Krankenhauses (Out of Hospital Cardiac Arrest, OHCA) in der Bevölkerung liegt zwischen 0,06-0,19 % pro Jahr in Industriestaaten (BERDOWSKI et. al. 2010; ARRICH et. al. 2012). MARTENS et al. berechneten 2014 für Deutschland anhand einer Datenerhebung in Niedersachsen eine Inzidenz von 81 pro 100.000 Einwohner. Über 80 % aller PHT ereignen sich in der Wohnung der Patienten, bei über 60 % ist ein Zeuge anwesend, in neun von zehn Fällen ist dies ein Angehöriger (DE VREEDE-SWAGEMAKERS et al. 1997). Während in Schweden bei beobachtetem Herzstillstand bei bis zu 55 % eine Laienreanimation stattfindet, sind es in Deutschland nur 16 % (CHRIST et al. 2014).

Die kardialen Ursachen dominieren mit 70-90 % gegenüber den nicht kardialen Ursachen mit 10-30 %. Die bei weitem häufigste kardiale Ursache ist mit ca. 80 % eine tachykarde Herzrhythmusstörung, meist eine ventrikuläre Tachykardie (VT), die in Kammerflimmern (VF) degeneriert, häufig gefolgt von einer Asystolie oder einer pulslosen elektrischen Aktivität (PEA) (TRAPPE 2007). 80 % aller Opfer eines PHT sterben an den Folgen einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung (KHK) oder ihrer Auswirkungen wie akuter Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz, bei 15-20 % ist der PHT die Erstmanifestation einer KHK (RUBART und ZIPES 2005; WALDECKER 2003). Hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathien (DCM) folgen mit ca. 5 % als zweithäufigste Ursache, eine linksventrikuläre Hypertrophie, Ionenkanalerkrankungen, QT-Zeit-Verlängerungen, Aortenklappenstenosen, eine Myokarditis oder kongenitale Fehlbildungen sind weitere mögliche Ursachen; bradykarde Herzrhythmusstörungen spielen eine eher untergeordnete Rolle (ZIPES und WELLENS 1998).

Nichtkardiale Ursachen sind bei ca. 5 % eine fulminante Lungenembolie, weitere sind Blutungen, Intoxikationen und Elektrolytstörungen.

Auch bei Patienten, die innerhalb des Krankenhauses einen Kreislaufstillstand erleiden, liegt in 63 % eine kardiale Ursache zu Grunde, bei den nichtkardialen Ursachen meist eine pulmonale Erkrankung (15 %, meist Lungenembolie oder Hypoxie durch Pneumonie, Aspiration o. a.) (WALLMULLER et al. 2012).

Die Mortalität eines Herz-Kreislaufstillstandes ist hoch und liegt für westliche Länder bei Wiederbelebungen außerhalb eines Krankenhauses zwischen 63 % und 90 %, innerklinisch bei 62-84 % (TEBBE 2005; TULDER et. al. 2010). Bis Klinikaufnahme überleben ca. 60 %, nur 10-15 % werden aus dem Krankenhaus entlassen, der prämorbid Zustand wird nur in 1-5 % aller Fälle wieder erreicht (HANSEN und HAUPT 2010). Im Deutschen Reanimationsregister werden für das Überleben bis Klinikaufnahme 11-51 % und eine Entlassungsrate von 4-20 % angegeben (FISCHER et al. 2013). Ein wesentlicher positiver Prädiktor für das Überleben ist das Vorliegen von Kammerflimmern als primäre kardiale Ursache (BERDOWSKI et. al. 2010). Die Prognose des PHT bei nichtkardialer Ursache ist deutlich schlechter als bei kardialer Ursache (PELL et. al. 2003).

1.2 Implementierung von Leitlinien

Nach Veröffentlichung der Technik der externen Herzdruckmassage (KOUWENHOVEN et. al 1960) und Darstellung einer Kombination aus Herzdruckmassage und Beatmung sowie Festlegung des A-B-C-D-Schemas (Airway, Breathing, Circulation, Drugs) (SAFAR et. al. 1961; SAFAR et. al. 1963) folgte 1966 in den USA die Veröffentlichung der ersten Reanimationsleitlinien nach Empfehlungen einer nationalen Konferenz, die durch die National Academy of Sciences-National Research Council einberufen wurde, mit Standards der American Heart Association (AHA) (AD HOC COMMITTEE ON CARDIOPULMONARY RESUSCITATION 1966); weitere Empfehlungen der nationalen Konferenz folgten 1973, 1979, 1985 und 1992 (PARASKOS 1993). 1974 wurden von der AHA Leitlinien zum Thema CPR-Training für die Öffentlichkeit herausgegeben, die die Grundlagen für die Laienreanimation darstellen.

In Europa wurden Reanimationsleitlinien zunächst nur auf nationaler Ebene geschaffen. 1988 wurde in Wien der European Resuscitation Council (ERC) gegründet, bei der ersten Hauptkonferenz in Brighton 1992 wurde eine breite internatio-

nale Zusammenarbeit beschlossen und als Folge das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) gegründet, das sich aus Repräsentanten u. a. der AHA und des ERC zusammensetzt. Hauptziel des ILCOR ist, einen Konsens über Behandlungsempfehlungen aufgrund des derzeitigen wissenschaftlichen Stands vorzuschlagen. Die beteiligten Organisationen machen diesen Konsens zur Grundlage ihrer Richtlinien zur Reanimation. In einem „Consensus on Science“ werden die Ergebnisse präsentiert und von der AHA und dem ERC in unterschiedlichem Ausmaß übernommen und als Leitlinien veröffentlicht. Um den aktuellen Stand der Forschung widerzuspiegeln, werden „Advisory Statements“ publiziert, die in die größeren Überarbeitungen der Guidelines einfließen, die alle fünf Jahre veröffentlicht werden (MORLEY et al. 2010). Die ersten Leitlinien, basierend auf den Empfehlungen der ILCOR, wurden 2000 veröffentlicht, die aktuellen 2015 (NOLAN et al. 2015 a).

1.3 Postreanimationssyndrom

Ein Herz-Kreislaufstillstand hat eine Ganzkörperischämie mit anschließender Reperfusion bei Rückkehr des Spontankreislaufs (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) zur Folge, somit sind alle Organsysteme betroffen. Diese unterscheiden sich jedoch in ihrer jeweiligen Ischämietoleranz; eine Schädigung tritt zunächst in Geweben und Organen mit hohem Sauerstoffverbrauch auf. Die dadurch verursachten typischen Folgen eines ROSC wurden erstmals 1972 von NEGOVSKY als Postreanimationskrankheit beschrieben. 2008 veröffentlichte das ILCOR ein „Consensus Statement“ zur Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie und schlug den Begriff „Postcardiac Arrest Syndrome“, Postreanimationssyndrom, vor (NOLAN et al. 2008). Schlüsselkomponenten sind der Postreanimations-Hirnschaden, die myokardiale Dysfunktion, die systemische Ischämie bzw. Reperusionsreaktion und die zu Grunde liegende Ursache des Herz-Kreislaufstillstands. Eine ischämische Hirnschädigung ist nach primär erfolgreicher Reanimation in bis zu 68 % der Fälle für die hohe Mortalität verantwortlich (LAVIER et al. 2004). Aufgrund von fehlenden Sauerstoffreserven des Gehirns führt die globale Ischämie nach kurzer Zeit zur Zellnekrose, wenn die Wiederbelebungszeit der Neuronen überschritten wird, und nach wenigen Tagen zur Apoptose in den selektiv vulnerablen Regionen wie Hippocampus, Kortex, Zerebellum, Corpus striatum und Thalamus (PADOSCH et al. 2001). Die Klinik reicht von milden neuropsychologischen

logischen Defiziten bis zum persistierenden Koma. Eine myokardiale Dysfunktion kann Ausdruck der Ursache, andererseits aber durch Ischämie und Reperfusion bedingt sein. Die globale myokardiale Ischämie führt zu einer systolischen Funktionseinschränkung und Erhöhung des enddiastolischen Drucks, dem „Myocardial Stunning“. Dieses bildet sich innerhalb von 24-48 Stunden zurück (KERN et al. 1996; LAURENT et al. 2002). Die periphere Sauerstoffschuld führt zu einer Aktivierung einer systemischen inflammatorischen Reaktion, die sowohl koagulatorische als auch immunologische Signalwege aktiviert, wodurch das Risiko für Infektionen und Multiorganversagen erhöht wird („Postreanimations-Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS]“). Die Aktivierung der Blutgerinnung ohne gleichzeitige Stimulation der Fibrinolyse führt zu einer Störung der Mikrozirkulation („No-Reflow-Phänomen“) (BÖTTIGER et al. 1995; ADRIE et al. 2002; BÖTTIGER et al. 2002). Klinische Manifestationen sind u. a. eine Abnahme des intravasalen Volumens durch ein „Capillary Leak“, eine gestörte Vasoregulation und eine Störung von Sauerstofftransport und -utilisation.

Diagnose und Therapie der Ursachen des Postreanimationssyndroms können die Pathophysiologie beeinflussen oder durch das Postreanimationssyndrom selbst verkompliziert werden.

1.4 Postreanimationstherapie („Postresuscitation Care“)

Bereits präklinisch wichtige Schritte zur erfolgreichen Behandlung des Postreanimationssyndroms, die durch den erstversorgenden Notarzt durchgeführt werden, sind die Etablierung eines sicheren Atemwegs sowie eine ausreichende hämodynamische Stabilisierung für den Transport auf die weiterversorgende Intensivstation. Hier sollte eine Komplettierung und Weiterführung der bereits begonnenen Behandlungsschritte erfolgen, beispielsweise eine Erweiterung der Monitorings um invasive Komponenten wie Blutdruckmessung, zentralvenöser Katheter, Blasendauerkatheter und Temperaturmessung. Auch sollte die weiterführende Diagnostik, Laboruntersuchungen, ein Thoraxröntgen usw. begonnen werden. Wesentliche Aufgabe ist zunächst, die zu Grunde liegende Ursache des Herz-Kreislaufstillstands zu identifizieren und eine zeitnahe Therapie, z. B. eine Koronarangiografie bei mutmaßlich kardialer Genese durchzuführen. Wesentliche Therapiestrategien, die zum Teil aus Mangel an klinischen Studien in Analogie zu anderen intensivmedizinischen Krankheitsbildern formuliert sind, sind eine kontrol-

lierte Ventilation und Oxygenierung, eine Stabilisierung der Hämodynamik und Optimierung des Kreislaufs, Blutzuckerkontrolle, Therapie von Krampfanfällen sowie eine frühe koronare Reperfusion (NOLAN et al. 2008). Die bei der Behandlung der Sepsis etablierte „Early Goal Directed Therapy“ (RIVERS et al. 2001) zeigte in einer Fall-Kontroll-Studie in Verbindung mit milder therapeutischen Hypothermie eine geringere Mortalität, die jedoch nicht signifikant war (GAIESKI et al. 2009).

1.5 Hypothermie als neues Konzept der Postreanimati- onstherapie

2002 konnten zwei Studien zeigen, dass die milde therapeutische Hypothermie sowohl das Überleben als auch das neurologische Outcome signifikant verbessert (BERNARD et. al. 2002; HACA 2002), so dass das ILCOR 2003 erstmals eine Empfehlung veröffentlichte, Patienten mit OHCA bei Kammerflimmern für 12-24 Stunden mit einer Temperatur von 32-34 °C zu kühlen (NOLAN et. al 2003). Die milde therapeutische Hypothermie ist somit neben dem Basic Life Support (BLS) und der frühen Defibrillation die bisher einzige Therapie, die das Überleben und die neurologische Prognose positiv beeinflusst: Jeder siebte Patient überlebt einen PHT langfristig durch die milde therapeutische Hypothermie (Number needed to treat [NNT] = 7), bei jedem fünften verbessert sich die neurologische Wiederherstellung (NNT = 5) (CHEUNG et. al. 2006). In der Leitlinie zur Reanimation 2010 des ERC wurde „die Anwendung der therapeutischen Hypothermie bei komatösen Überlebenden eines Kreislaufstillstands mit defibrillierbarem sowie auch nichtdefibrillierbarem initialen Herzrhythmus empfohlen. Der niedrigere Evidenzlevel für den Nutzen nach einem Kreislaufstillstand mit nicht defibrillierbaren Herzrhythmen wird anerkannt“ (DEAKIN et al. 2010).

1.5.1 Definition und historische Entwicklung

Als Hypothermie wird eine Körperkerntemperatur < 36 °C unabhängig von der Ursache bezeichnet, als therapeutische Hypothermie eine kontrolliert induzierte, also intendierte Reduktion der Körperkerntemperatur auf < 36 °C. Die milde therapeutische Hypothermie beschreibt eine Temperatur zwischen 34-35,9 °C, moderat eine Temperatur zwischen 32-33,9 °C, moderat/tief eine Temperatur zwischen 30-31,9 °C und die tiefe therapeutische Hypothermie eine Körperkerntemperatur unterhalb 30 °C (POLDERMAN und HEROLD 2009). In wissenschaftlichen Publika-

tionen wird jedoch als milde therapeutische Hypothermie meist der Bereich zwischen 32-34 °C bezeichnet.

Die neuroprotektive Wirkung der therapeutischen Hypothermie wurde um 1950 entdeckt. BIGELOW et al. demonstrierten 1950 am Tiermodell den positiven Effekt auf das Gehirn während kardiochirurgischer Eingriffe. ROSOMOFF und HOLIDAY konnten 1954 nachweisen, dass durch Absenken der Körpertemperatur um je 1 °C der zerebrale Metabolismus um 6,7 % vermindert wird. Der erste Fallbericht über die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand erschien 1958. Vier Patienten, zwei Erwachsene und zwei Kinder, die einen nichttraumatischen bzw. traumatischen Herz-Kreislaufstillstand über etwa fünf Minuten erlitten, konnten durch Reanimation am offenen Herzen und Oberflächenkühlung für 24-72 Stunden nach ROSC erfolgreich und ohne neurologische Folgeschäden wiederbelebt werden. Die Autoren empfahlen, Patienten mit Schädigung des Zentralen Nervensystems nach kardiopulmonaler Reanimation mit einer Temperatur von 32-34 °C zu kühlen (WILLIAMS und SPENCER 1958). BENSON et al. konnten 1959 an zwölf Patienten, die nach Herz-Kreislaufstillstand zwischen drei Stunden bis acht Tage mit 30-32 °C gekühlt worden waren, eine Überlebensrate von 50 % verglichen mit der Kontrollgruppe von 14 % zeigen, keiner der gekühlten Patienten hatte neurologische Residuen. Aufgrund der vermehrten Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Blutungsneigung oder erhöhte Infektanfälligkeit insbesondere bei moderater Hypothermie (28-32 °C) war die Therapie trotz der erwiesenen neuroprotektiven Effekte in der Folge nahezu obsolet und wurde nur noch in der Herz- und Neurochirurgie angewandt. Zwischen 1960 bis in die 1990er Jahre wurden deswegen nur wenige klinische oder experimentelle Studien zur therapeutischen Hypothermie veröffentlicht. Eine Arbeitsgruppe um Safar und Leonov konnte in den 1990er Jahren viele überzeugende Ergebnisse an Tiermodellen zum Überleben und neurologischen Outcome veröffentlichen, in denen sich speziell die MTH (32-34 °C) als sicher und nebenwirkungsarm erwies (ALZAGA et al. 2006; LEONOV et al. 1990; STERZ et al. 1991; WEINRAUCH et al. 1992; KUBOYAMA et al. 1993; SAFAR et al. 1996). Aufgrund dieser erfolgreichen Studien wurden mehrere Vorstudien an Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen MTH nach ROSC und Neuroprotektion zeigen konnten (BERNARD et al. 1997, YANAGAWA et al. 1998, ZEINER et al. 2000, FELBERG et al. 2001, CALLAWAY et al. 2002).

Die Ergebnisse dieser Vorstudien bildeten die Grundlage für die Durchführung der beiden großen randomisierten klinischen Studien 2002, die die signifikante Verbesserung sowohl des Überlebens als auch des neurologischen Outcomes durch die MTH zeigen konnten und Grundlage für die Empfehlung des ILCOR wurden (BERNARD et. al. 2002; HACA 2002).

NUNNALLY et al. verfassten 2011 im Namen von fünf großen internationalen intensivmedizinischen Gesellschaften, u. a. der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Empfehlungen zur milden therapeutische Hypothermie. Sie schlugen vor, den Begriff MTH durch „Targeted Temperature Management“ zu ersetzen, im Deutschen „Gezieltes Temperaturmanagement“ (JAHN und KAISERS 2012).

In der Target Temperature Management (TTM)-Studie konnten NIELSEN et al. 2013 keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität und des neurologischen Outcomes nach sechs Monaten bei einer Kühlung mit einer Zieltemperatur von 33 °C gegenüber einer Kühlung mit einer Zieltemperatur von 36 °C feststellen. Im Vergleich zur Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA)-Studie wurde Fieber in den ersten 72 Stunden durch ein aktives Temperaturmanagement konsequent vermieden und die Temperatur in beiden Gruppen unter 37,5 °C gehalten. Im Gegensatz zu den Studien von BERNARD et. al. 2002 und HACA 2002 zeigte sich in der TTM-Studie mit 73 % ein hoher Anteil an Patienten mit Laienreanimation sowie ein extrem zügiger Beginn der Reanimationsmaßnahmen mit einem Median von nur einer Minute, 90 % waren beobachtete Kreislaufstillstände.

Aufgrund der TTM-Studie empfiehlt das ERC in der aktuellen Leitlinie zur Reanimation 2015 ein „zielgerichtetes Temperaturmanagement“ oder „Temperaturkontrolle“ mit einer konstanten Zieltemperatur zwischen 32 und 36 °C (starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz). Ein TTM wird für erwachsene Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand mit defibrillierbarem Rhythmus empfohlen, wenn der Patient nach ROSC weiterhin „nicht reagiert“ (starke Empfehlung, geringe Evidenz). Ein TTM wird für erwachsene Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand mit nicht defibrillierbarem Rhythmus vorgeschlagen, wenn der Patient nach ROSC „nicht reagierend“ bleibt (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz) sowie für erwachsene Patienten nach innerklinischem Kreislaufstillstand unabhängig vom initialem Rhythmus vorgeschlagen, wenn der Patient nach ROSC „nicht reagierend“ bleibt (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz). Die TTM-Dauer

soll mindestens 24 Stunden betragen (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz) (NOLAN et al. 2015a).

1.5.2 Pathophysiologische Mechanismen

Die exakten Mechanismen der Neuroprotektion der milden therapeutischen Hypothermie sind komplex und noch nicht vollständig verstanden. Wesentliche Erkenntnisse stammen aus Tierexperimenten, wobei Schlussfolgerungen auf die klinische Praxis dadurch limitiert sind, dass sich die Mechanismen der Zellschädigung nicht nur zwischen Tier und Mensch, sondern auch zwischen den einzelnen Tierspezies unterscheiden und somit nicht generell übertragen werden können. Die Erkenntnis, dass durch Absenkung der Körpertemperatur eine Reduktion des zerebralen Metabolismus erreicht werden kann, führte in den Anfängen zu einer Behandlung mit tiefer therapeutischer Hypothermie unter der Annahme, dass dies der wesentliche pathophysiologische Mechanismus sei. Ein erster Durchbruch war die Feststellung, dass das neurologische Outcome eher durch eine moderate bis milde (31-35 °C) als durch eine tiefe therapeutische Hypothermie verbessert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die protektiven Effekte der Hypothermie nicht nur durch einen verminderten Sauerstoff- und Glukoseverbrauch im Gehirn erzielt werden. Alle Prozesse im Rahmen des Postreanimationssyndroms sind temperaturabhängig, das heißt sie werden durch Fieber stimuliert und können durch milde oder moderate Hypothermie blockiert oder positiv beeinflusst werden. Die Apoptose oder der programmierte Zelltod durch Ischämie und die nachfolgende Reperfusion nach ROSC werden durch die Hypothermie insbesondere zu Beginn und im frühen Stadium beeinflusst oder unterbrochen. Dazu gehören komplexe Abläufe wie der Calcium-Einstrom in die Zelle, der zur mitochondrialen Dysfunktion führt, zur Aktivierung intrazellulärer Enzyme wie Kinasen und Proteasen und zur Freisetzung verschiedener exzitatorischer Neurotransmitter, von denen insbesondere Glutamat in hoher Konzentration neurotoxisch wirkt. Auch die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 und Zytokine durch Astrozyten, Mikroglia und Endothelzellen und die Aktivierung von Leukozyten, die zur systemischen inflammatorischen Reaktion und zum Postreanimations-SIRS führen, wird reduziert oder vermindert. Die Immunantwort ist jedoch selbst zu einem gewissen Teil physiologisch und neuroprotektiv. Ein weiterer zellzerstörender Prozess, der reduziert wird, ist die Entstehung

von freien Radikalen. Obwohl die Hirnzellen verschiedene enzymatische und nichtenzymatische antioxidative Mechanismen zur Verhinderung von Zellschädigungen besitzen, ist das Freiwerden von freien Radikalen im Rahmen von Ischämie und Reperfusion so groß, dass sie zur Peroxidation von Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren führen und somit die Zellen schädigen können. Unter Hypothermie wird die Entstehung reduziert und die Zellen können sich regenerieren. Der Grad der Inhibierung ist mehr oder weniger linear temperaturabhängig. Ebenso führt die Hypothermie zu einer Minderung des „Capillary Leak“, zur Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke und zur Reduktion eines zytotoxischen Hirnödems im Rahmen der Inflammation und Minderung einer intrakraniellen Hypertension, auch kommt es zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels im Gehirn. Auch die gestörte Blutgerinnung wird durch antikoagulatorische Effekte wie Herabsetzung der Thrombozytenfunktion oder möglicher Thrombozytopenie unter Hypothermie beeinflusst, des Weiteren wird vermutlich der zerebrale Blutfluss durch Minderung der Sekretion vasoaktiver Substanzen, insbesondere Thromboxan-A₂, verbessert. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass die epileptische Aktivität herabgesetzt wird (POLDERMAN 2009; GONZÁLEZ-IBARRA et al. 2011).

1.5.3 Nebenwirkungen

Durch die Hypothermie kommt es zum „Shivering“, also Kältezittern, das die Wärmeproduktion erhöht, den Metabolismus und den Sauerstoffverbrauch steigert und somit die Abkühlungsrate senkt. Das Kältezittern kann durch den Einsatz von Sedativa, Narkotika und/oder Muskelrelaxantien reduziert werden. Die kardiovaskulären und hämodynamischen Effekte sind komplex und teilweise gegensätzlich. Einerseits kommt es zu Beginn zu einer peripheren Vasokonstriktion und Erhöhung der Vorlast mit Tachykardie, nach Absinken der Körperkerntemperatur unter 35,5 °C jedoch zu einer Bradykardie durch Abnahme der Spontandepolarisation der Schrittmacherzellen am Herzen und Verlängerung des Aktionspotentials. Dies kann zu Verlängerung der PR- und QTc-Intervalle und Verbreiterung der QRS-Komplexe führen (POLDERMAN 2009; KHAN et al. 2010). Selten treten sogenannte Osborne-Wellen auf (ORTAK und BONNEMEIER 2007). Durch „kalte Diurese“ durch Anstieg von Adenosindiphosphat (ANP), verminderte Ausschüttung des Antidiuretisches Hormons (ADH) und tubuläre Dysfunktion kommt es zur Hypovolämie und Elektrolytstörungen wie Hypophosphatämie, Hypokalämie, Hy-

pomagnesiämie und Hypocalciämie. Die Hypothermie führt zu einer verminderten Insulinsekretion aus den Inselzellen des Pankreas und zur verminderten Insulinsensitivität und verursacht insulinpflichtige Hyperglykämien. Durch antikoagulatorische Effekte kommt es zur Herabsetzung der Thrombozytenfunktion und somit zur erhöhten Blutungsneigung, obwohl diese in den großen randomisierten Studien nicht signifikant erhöht war (POLDERMAN und HEROLD 2009; BERNARD et. al. 2002; HACA 2002). In einer Registerstudie trat nach Koronarangiografie kombiniert mit Hypothermie zwar eine höhere Anzahl kleinerer Blutungen auf, diese Kombination war jedoch der beste Prädiktor für ein gutes Outcome (WOLFRUM et al. 2008). Durch die Hypothermie kommt es zu einer Veränderung von Pharmakokinetik und -dynamik und somit zur Beeinflussung von Wirkspiegel und Aktivität insbesondere von Medikamenten mit niedriger therapeutischer Breite, hoher Clearance, aktiven Metaboliten und solchen, deren Abbau vor allem durch Leberenzyme erfolgt (VAN DEN BROEK et al. 2010). Durch die verminderte Immunantwort kommt es zu erhöhten Infektionsraten, die in den beiden großen randomisierten Studien jedoch nicht signifikant waren (BERNARD et. al. 2002; HACA 2002). In einer großen prospektiven Registerstudie ohne Kontrollgruppe zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von Pneumonien mit 48 %, eine Sepsis trat mit 4 % deutlich seltener, aber insbesondere dann auf, wenn intravaskuläre Katheter verwendet wurden. Dies betraf gleichermaßen Kühlkatheter, eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) und Angiografien, führte aber nicht zu einer erhöhten Sterblichkeit (NIELSEN et al. 2011). Eine weitere retrospektive Kohortenstudie zeigte eine signifikant erhöhte Infektionsrate bei gekühlten Patienten, die jedoch keinen Einfluss auf das Überleben oder das neurologische Outcome hatte (MONGARDON et al. 2011). Typischerweise kommt es zu einer Erhöhung von Serumamylase, Leberenzymen, Laktat und Ketonkörpern, wobei die Relevanz insbesondere der Amylasenerhöhung unklar ist (POLDERMAN 2009; POLDERMAN und HEROLD 2009).

1.5.4 Verwendete Kühlmethoden

Zur Absenkung der Körpertemperatur des Patienten steht eine Vielzahl invasiver und nichtinvasiver Kühlmethoden zur Verfügung, die sich in ihrer Effektivität, Kontrollierbarkeit und den Kosten unterscheiden (Tabellen 1 und 2). Möglichkeiten zur Kühlung bestehen durch externe Kühlverfahren wie Kaltluft, Kältematten, Kühlhelme, Kühlmatratzen oder die Applikation von Eispackungen auf Kopf, Leiste und

Extremitäten des Patienten. Die externen Kühlmethoden sind leicht anzuwenden und zum Teil auch bereits präklinisch einsetzbar, das Erreichen der Zieltemperatur und die Aufrechterhaltung im Zielbereich ist jedoch meist schwer steuerbar. Zu den invasiven Verfahren gehört die Gabe von kalten Infusionslösungen oder invasive Kühlkatheter. Durch die schnelle intravenöse Infusion von 4 °C kalten Kochsalz (NaCl) 0,9 %-Lösungen mit Flussraten von 30-40 ml/kg Körpergewicht lässt sich eine Hypothermie schnell und effektiv induzieren, jedoch nicht stabil aufrechterhalten, so dass eine Kombination mit anderen Kühlmethoden notwendig ist (BERNARD et al. 2003; KIM et al. 2005; KLIEGEL et al. 2005; KLIEGEL et al. 2007, LARSSON et al. 2010). Bei der intravasalen Kühlung wird ein Katheter, der mit einem geschlossenem Schlauchsystem verbunden ist, über die Vena femoralis in die Vena cava inferior eingebracht und kontinuierlich mit einer definierten Kochsalzmenge durch ein externes Wärmeaustauschsystem mit integrierter Temperaturkontrolle gespült. Das System erreicht eine schnelle Kühlung und eine genaue und steuerbare Temperaturkontrolle während der Aufrechterhaltung und der Wiedererwärmung. Nachteile sind der technische Aufwand und die Invasivität durch das Legen eines Katheters mit möglichen Komplikationen sowie die hohen Kosten (AL-SENANI et al. 2004; POLDERMAN und CALLAGHAN 2006; HOLZER et al. 2006; HOEDEMAEKERS et al. 2007). Ein neuerer Ansatz ist die transnasale Kühlung durch einen in die Nasenhöhle eingebrachten Katheter, über den ein schnell verdunstendes, inertes Flüssigkeitsgemisch aus Sauerstoff und Perfluorchloran versprüht wird. Beim Verdunsten der Flüssigkeit wird Verdunstungswärme durch Wärmeleitung von der Schädelbasis und dem umgebenden Gewebe direkt und durch Konvektion über das Blut indirekt abgeführt. Vorteil ist die präklinische Einsetzbarkeit (CASTRÉN et al. 2010).

Tabelle 1: Kühlmethoden (modifiziert nach POLDERMAN und HEROLD 2009)

Methode	Hersteller	Vorteile, Geschwindigkeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur	Nachteile	Studien
Kaltluft	-/-	einfach kostengünstig ~ 1 °C/h	schlecht steuerbar keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich	-/-
Eispacks	-/-	einfach kostengünstig präklinische Anwendung möglich ~ 1 °C/h	schlecht steuerbar keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich pflegeintensiv Hautnekrosen, Kälteverbrennungen	-/-
Infusion von eiskalten (4 °C) kristalloiden Flüssigkeiten	-/-	sehr schnell, einfach und kostengünstig mit anderen Methoden kombinierbar, präklinische Anwendung möglich ~ 2,5-3,5 °C/h	schlecht steuerbar keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich Volumenbelastung	Bernard et al. 2003; Kim et al. 2005; Kliegel et al. 2005; Larsson et al. 2010
EMCOOLS® Flex.Pad u. a. (Kühlmatten)	Emcools GmbH, Wien/A	sehr schnell präklinische Anwendung möglich ~ 3,3 °C/h	schlecht steuerbar keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich	Uray et al. 2008, HACA Study Group 2008
Blanketrol® III (wasserzirkulierende Decken)	CCZ, Cincinnati/USA	genaue, steuerbare Temperaturkontrolle ~ 1,5 °C/h	kostenintensiv keine präklinische Anwendung möglich	Hoedemaekers et al. 2007
Arctic Sun® 5000 (wasserzirkulierende Pads)	Medivance, Louisville/USA	schnelle, genaue, steuerbare Temperaturkontrolle ~ 1,5-2 °C/h	kostenintensiv selten Hautschäden keine präklinische Anwendung möglich	Haugk et al. 2007; Heard et al. 2010; Don et al. 2009
CritiCool® (wasserzirkulierende Decken)	MTRE, Or Akiva, Israel	genaue, steuerbare Temperaturkontrolle ~ 1,5 °C/h	kostenintensiv Druckschäden keine präklinische Anwendung möglich	Laish-Farkash et al. 2007

Tabelle 2: Kühlmethoden II

Methoden	Hersteller	Vorteile, Geschwindigkeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur	Nachteile	Studien
Innercool STx (wasserzirkulierende Pads)	Zoll, Chelmsford/USA	genaue, steuerbare Temperaturkontrolle ~ 1 °C/h	kostenintensiv keine präklinische Anwendung möglich	Hoedemaekers et al. 2007
Thermogard XP® Advanced (endovaskulärer Kühlkatheter)	Zoll, Chelmsford/USA	sehr genaue, steuerbare Temperaturkontrolle, sehr schnell ~ 1,5-2 °C/h	invasiv sehr arbeitsintensiv sehr kostenintensiv Katheterthrombosen möglich keine präklinische Anwendung möglich	Holzer et al. 2006; Hoedemaekers et al. 2007; Gillies et al. 2010
ThermoSuite® System (Kaltwasserimmersion)	Life Recovery Systems, Kinnelon/USA	sehr schnell gut steuerbare Temperaturkontrolle ~ 3 °C/h	sehr arbeitsintensiv kostenintensiv keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich keine präklinische Anwendung möglich	Howes et al 2010
RhinoChill® (transnasaler Katheter)	BeneChill, San Diego/USA	schnell präklinische Anwendung möglich ~ 2,4 °C/h (Ohrtemperatur)	schlecht steuerbar keine Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung möglich vor allem Kühlung des Kopfes „Treibhauseffekt“ durch Perfluorchloran	Castrén et al. 2010
Extrakorporale Zirkulation	-/-	sehr schnell, zuverlässig ~ 4-6 °C/h	hochinvasiv unpraktikabel keine präklinische Anwendung möglich	

1.6 Prognoseabschätzung und Verlaufsparemeter nach kardiopulmonaler Reanimation

Zwei Drittel aller Patienten, die nach präklinischem Kreislaufstillstand auf der Intensivstation aufgenommen werden, sterben an einer neurologischen Schädigung, bei Patienten nach innerklinischem Kreislaufstillstand ein Viertel (DEAKIN et al. 2010). Die Prognose des neurologischen Outcomes dient in Zeiten knapper Ressourcen der Begrenzung einer Therapie bei infaustem Verlauf mit Tod oder vegetativem Status. Unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome nach Herz-Kreislaufstillstand sind präanoxisch und während der Reanimation ein Alter > 70 Jahre, hohe Serumglukose, kardiale Begleiterkrankungen und zerebrale Vorschädigungen, freies Intervall bis zum Beginn der CPR, Reanimationsdauer > 30 Minuten, Adrenalindosis ≥ 4 Milligramm (mg) und initialer Rhythmus (Asystolie ungünstiger als Kammerflimmern) (HAMANN et al. 2008). Diese Prädiktoren vermitteln einen zutreffenden ersten Eindruck, können aber keine korrekte individuelle Prognose voraussagen. Diese ist in der Regel erst nach einigen Tagen in der Klinik zu stellen. Um eine irreversible Hirnschädigung sicher vorhersagen zu können, müssen Tests eine 100 %-ige Spezifität oder 0 % falsch-positive Resultate aufweisen. Die meisten Studien zur Prognose wurden vor Einführung der milden therapeutischen Hypothermie durchgeführt und/oder schließen nur wenig Patienten ein, so dass das Konfidenzintervall trotz 0 % falsch-positiver Resultate sehr breit sein kann. Somit gelten auch die Empfehlungen zur Prognosebeurteilung der American Academy of Neurology (AAN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nur für Patienten nach Kreislaufstillstand, die nicht mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt wurden (WIJDICKS et al. 2006; HAMANN et al. 2008). Zu den wahrscheinlich zuverlässigen prognostischen Indikatoren eines schlechten Outcomes für Patienten nach Kreislaufstillstand, die mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, gehören beidseits fehlende N20-Spitzen in den somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) ≥ 24 Stunden nach Kreislaufstillstand (falsch-positive Rate 0%) sowie das Fehlen der Korneal- und Lichtreflexe ≥ 3 Tage Kreislaufstillstand (falsch-positive Rate 0%) (TIAINEN et al. 2005; AL THENAYAN et al. 2008; DEAKIN et al. 2010). Bei den SSEP werden während einer elektrischen Reizung am Arm über ca. fünf Minuten auf der Kopfoberfläche mit Hilfe von fünf EEG-Elektroden bioelektrische Signale registriert und hieraus durch

Einsatz computerisierter Mittelungsverfahren reizspezifische EEG-Teilkomponenten als sogenannte evozierte Potentiale errechnet. Die repetitive elektrische Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk evoziert mit hoher Reproduzierbarkeit kortikale Potentiale, deren Ausprägung und zeitliches Eintreffen Aussagen über die somatosensorischen Bahnen bis zur Hirnrinde gestatten. Auf diesem Weg ist auf der Intensivstation beim komatösen Patienten eine Überprüfung sensorischer Funktionen möglich (somatosensible evozierte Potentiale des N. medianus, Medianus-SSEP). Medikamentöse Einflüsse spielen keine Rolle und die Körpertemperatur beeinflusst diese Hirnpotentiale nicht so stark, dass ein SSEP-Ausfall künstlich herbeizuführen wäre. Ausreichende Übung und Erfahrung mit der Untersuchungsmethode sind unverzichtbar, um Artefakte sowie hypoxie-unabhängige Reizleitungsstörungen (z. B. an den Armnerven) nicht zu übersehen und hieraus falsche Schlüsse zu ziehen. Diese Untersuchung umfasst die Erzeugung und Beurteilung der kortikalen Medianus-SSEP (Komponenten N20, evtl. zusätzlich N70) nach rechts- und linksseitiger Reizung. Stets ist die erhaltene Reizleitung bis zum Rückenmark zu dokumentieren (in Zweikanalableitetechnik) (HANSEN und HAUPT 2010).

Ein motorischer Glasgow Coma Scale (GCS) von ≤ 2 drei Tage nach ROSC oder das Vorliegen eines Status epilepticus scheinen weniger zuverlässigere prognostische Indikatoren für ein schlechtes Outcome zu sein (AL THENAYAN et al. 2008; ROSSETTI et al. 2007; DEAKIN et al. 2010). ROSSETTI et al. versuchten 2010 in einer prospektiven Studie an 111 mit MTH behandelten Patienten nach Kreislaufstillstand, die von der AAN vorgeschlagenen prognostischen Kriterien zu validieren. Diese Studie zeigte, dass klinische Untersuchungsbefunde nach 36-72 h keine zuverlässigen Vorhersagen über ein schlechtes Outcome erlaubten, während beidseits fehlende N20-Spitzen in SSEP und areaktiver EEG-Hintergrund die zuverlässigsten Vorhersagen ermöglichten. Eine aus diesen Daten abgeleitete Entscheidungsrichtlinie zeigte, dass das Vorliegen von zwei unabhängigen Prädiktoren (unvollständige Erholung der Hirnstammreflexe, früh einsetzender Myoklonus, areaktives EEG und bilateral fehlende kortikale SSEP) die Vorhersage eines schlechten Outcomes mit einer falsch-positiven Rate von 0 % erlaubten (DEAKIN et al. 2010).

Serumbiomarker wie die neuronenspezifische Enolase (NSE) sind als Zusatzuntersuchungen für die Vorhersage eines schlechten Outcomes hilfreich, ihre Zuver-

lässigkeit ist allerdings beschränkt. Die NSE ist eines von elf Enzymen der Glykolyse und katalysiert die Umwandlung von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat. Das Enzym besteht als Dimer aus zwei von drei möglichen Untereinheiten (α , β , γ). Diese haben unterschiedliche immunologische, biochemische und organspezifische Eigenschaften, die in unterschiedlichen Geweben in verschiedenen Kombinationen auftreten. Für die zentralen und peripheren Nervenzellen und neuroendokrinen Zellen ist eine γ -Untereinheit typisch, so dass besser von einer γ -Enolase gesprochen werden sollte (LAMERZ 2008). Aus der seriellen Abnahme der Blutproben ergeben sich bei Hypoxien, z. B. nach Herzstillstand und Reanimation innerhalb weniger Stunden bis Tage Zunahmen der NSE bis zu 800 ng/ml. Bei über 24 Stunden konstant anhaltenden NSE-Werten im Blut von > 150 ng/ml wird eine Wiedergewinnung der kortikalen Funktion nicht mehr beobachtet. Nur serielle Blutwerte sind verwertbar (REIBER 2008). Der Grenzwert von 33 $\mu\text{g/l}$ zwischen Tag 1 und 3 für die Vorhersage eines schlechten Outcomes zeigte sich im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an 407 Patienten nach CPR, die jedoch nicht mit einer MTH behandelt worden waren. Die Prävalenz lag bei nur 60 %, der Umkehrschluss einer guten Prognose bei wenig erhöhtem NSE konnte aber nicht gezogen werden (ZANDBERGEN et al. 2006). Für die MTH scheinen höhere Grenzwerte zu gelten (> 80 $\mu\text{g/l}$), verlässliche Trennwerte für die Prognose „Tod/vegetativer Status“ sind jedoch bislang nicht definiert, da die Streubreite der publizierten Daten zu hoch ist (OKSANEN et al. 2009; RUNDGREN et al. 2009; STEFFEN et al. 2010).

Zusammenfassend sollte in Anbetracht der begrenzten Aussagekraft die Entscheidung, die therapeutischen Bemühungen einzustellen, nicht aufgrund eines einzelnen prognostischen Hilfsmittels gefällt werden (BISSCHOPS et al. 2011).

Der ERC und die European Society of Intensive Care Medicine erarbeiteten 2014 eine Stellungnahme zur Prognosestellung nach Herzstillstand (SANDRONI et al. 2014), ein möglicher Algorithmus zur Prognosestellung wie in der Stellungnahme beschrieben zeigt Abbildung 1.

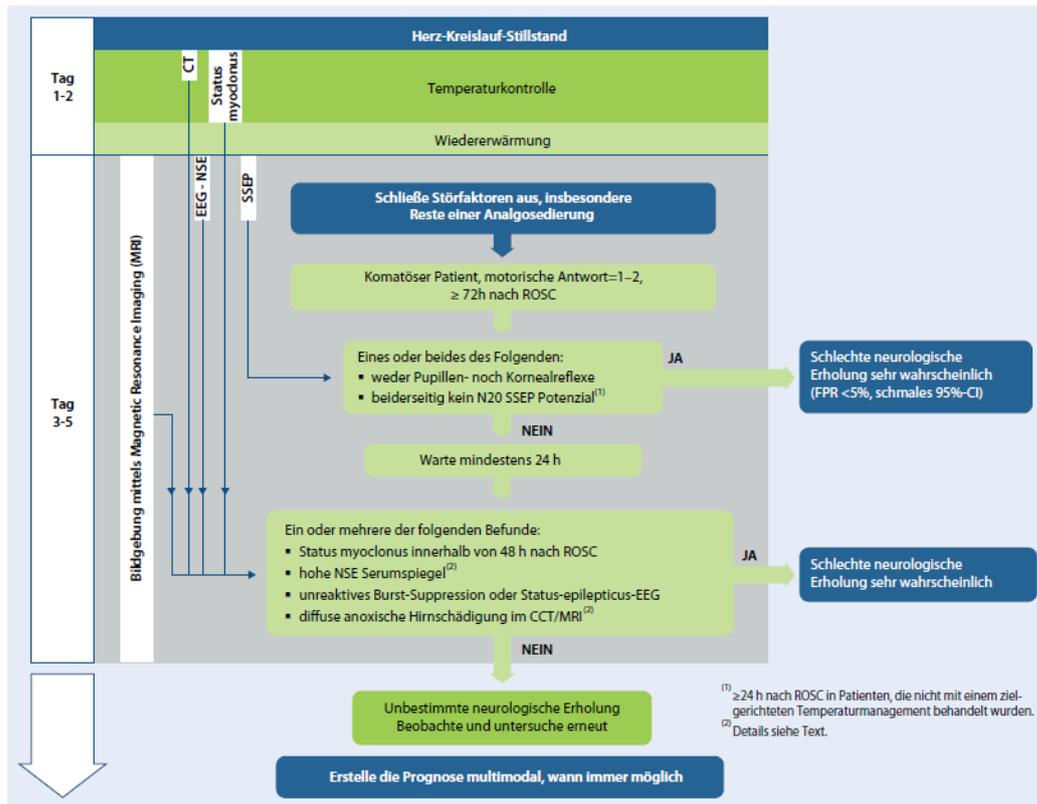


Abbildung 1: Algorithmus zur Prognoseerstellung (Abbildung übernommen aus: Postreanimationsbehandlung - Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council, NOLAN et al. 2015b, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

1.7 Fragestellung/ Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisse der milden therapeutischen Hypothermie im Rahmen einer retrospektiven monozentrischen Studie zu evaluieren und einen Vergleich mit bestehenden Studien bezüglich des Einflusses auf das Überlebens und ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei folgenden Gruppen vorzunehmen:

- Alter und Geschlecht
- Blutglukose bei Aufnahme
- frühzeitige Koronarangiografie und perkutane Koronarintervention (PCI)
- Infektion, Pneumonie, SIRS/Sepsis
- Adrenalingabe
- nicht defibrillierbarer Rhythmus
- NSE

2 Patienten und Methoden

2.1 Ethikkommission

Vor Beginn der Datenerfassung wurde eine Anfrage bezüglich des Promotionsprojekts an die Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen gestellt. Am 6.5.2013 wurde eine Zustimmung zur Durchführung des Dissertationsprojekts mit dem vorläufigen Titel „Therapeutische milde Hypothermie als Konzept in der Versorgung nach kardiopulmonaler Reanimation („Postresuscitation Care“)" erteilt.

2.2 Allgemeines

Bei den vorliegenden Daten handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung anhand der Krankenunterlagen des Klinikums Lippe-Detmold. Retrospektiv wurde ein Patientenkollektiv nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation untersucht. Eingang in die Studie fanden alle Patienten, die von Juli 2005 bis Ende 2010 einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung auf der medizinischen Intensivstation unterzogen worden waren, unabhängig davon, welcher der erste dokumentierte Rhythmus war oder ob die kardiopulmonale Reanimation außerhalb des Krankenhauses (OHCA) oder innerklinisch stattgefunden hatte. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden verstarben oder für weniger als 12 Stunden gekühlt worden waren. Bei Aufnahme der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung in die Behandlungsstrategien der medizinischen Intensivstation im Juli 2005 erfolgte die Auswahl der Patienten zunächst nach den Ein- und Ausschlusskriterien der beiden randomisierten Studien (BERNARD et. al. 2002; HACA 2002).

Kriterien für die Kühlung waren

- erster dokumentierter Rhythmus Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie
- Beginn der Reanimation bis 15 Minuten nach Kollaps
- Etablierung eines spontanen Kreislaufs nach Reanimation
- persistierendes Koma nach Reanimation

Ausgeschlossen waren Patienten

- mit (schwerem) kardiogenen Schock

- mit exzessiven Reanimationszeiten (> 60 Minuten zwischen beobachtetem Kollaps und Etablierung einer spontanen Zirkulation)
- mit vorbekannter Koagulopathie
- Schwangere

Die Entscheidung über die Behandlung der Patienten mit einer milden therapeutischen Hypothermie wurde von den behandelnden Ärzten der Intensivstation (ITS) nach klinischen Gesichtspunkten und unter Berücksichtigung der Empfehlungen der ILCOR 2005 getroffen, so dass auch Patienten individuell eingeschlossen wurden, die die oben genannte Kriterien nicht erfüllten, oder trotz Erfüllen der Kriterien ausgeschlossen wurden.

2.3 Datenerfassung

Die für die Untersuchung notwendigen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms *Microsoft Excel für Windows* erfasst und festgehalten. Erfasst wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2010 am Klinikum Lippe-Detmold einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung unterzogen wurden. Alle Daten wurden den Krankenakten entnommen, anonymisiert und retrospektiv erfasst. Zur Verlaufsbeurteilung wurden die Krankenakten, Entlassungsbriefe, telefonische Rückfragen und Arztbriefe ausgewertet.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Alter und Geschlecht
- kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Risikofaktoren
- Dauer des ITS- und des Krankenhausaufenthalts
- Ursache des Herz-Kreislaufstillstands
- initiale Herzrhythmusstörung
- Anzahl der Schocks bei CPR
- Adrenalin-Dosis
- Thrombolysetherapie
- Zeit bis Etablierung eines spontanen Kreislaufs
- OHCA oder innerklinische CPR
- Zeit von Alarmierung bis Eintreffen des Notarztes
- Eintreffzeit auf der ITS

- arterieller pH bei Aufnahme
- Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur
- Körpertemperatur bei Aufnahme, nach 6, 12, 18 und 24 Stunden
- Glukose bei Aufnahme
- Kreatinkinase (CK) und Kreatininkinase Muscle-Brain (CKMB) bei Aufnahme und nach 72 Stunden
- glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Modifikation of Diet in Renal Disease (MDRD) bei Aufnahme und nach 72 Stunden
- Leukozytenzahl und CRP bei Aufnahme und nach 72 Stunden
- NSE an den Tagen 1,2,3 und 4
- Zeit der Koronarangiografie
- Ergebnisse der Koronarangiografie (KHK, Ejektionsfraktion [EF], PCI, Stentimplantation)
- ICD-Implantation
- Beatmungsstunden
- Komplikationen: kardiogener Schock, SIRS/Sepsis, Pneumonie, Blutungen, Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Nierenversagen, Dialysetherapie, sonstige
- Tod und kardiovaskuläre Ereignisse (MACCE)
- CPC bei Entlassung (siehe Tabelle 3)
- Zeitspanne bis zum Follow up
- Erfassung der Endpunkte Tod oder kardiovaskuläres Ereignis

Tabelle 3: Cerebral Performance Category (CPC) (nach SAFAR 1981)

CPC Score 1	ansprechbar und normal reagierend mit keinem oder allenfalls leichtem neurologischen Defizit
CPC Score 2	ansprechbar und normal reagierend mit moderaten neurologischen Einschränkungen
CPC Score 3	vorhandenes Bewusstsein mit schweren Einschränkungen oder Behinderungen
CPC Score 4	komatöser Patient oder persistierender vegetativer Status
CPC Score 5	Hirntod

Das Follow up erfolgte zum Teil in Telefonaten mit Patienten oder ihren Angehörigen, den behandelnden niedergelassenen Hausärzten und Kardiologen, zum Teil wurden auch Berichte von stationären Behandlungen und in einigen Fällen weitere stationäre Unterlagen unseres Krankenhauses hinzugezogen.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms *Microsoft Excel 2010* in eine Tabelle übertragen und archiviert. Die Auswertung und Darstellung erfolgte mit den Programmen *Microsoft Excel 2010*, *WinSTAT* und *Microsoft Word 2010*. Für die statistische Analyse wurden ebenfalls die Programme *Microsoft Excel für Windows* und *WinSTAT* benutzt. Die Datenangaben erfolgen als prozentuale Anteile, Mittelwerte und Standardabweichungen. Zur Berechnung der Signifikanz wurde bei nominalen Daten, soweit möglich, ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei niedrigen Fallzahlen erfolgte die Signifikanzberechnung mittels Fishers exaktem Test. Für den Vergleich von Patientengruppen wurde bei numerischen stetigen Variablen, die normalverteilt waren, ein t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Im methodischen Teil der Arbeit werden patientenbezogene Daten analysiert. Diese Daten betreffen Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation bei plötzlichem Herztod, die in den Jahren 2005 bis 2010 im Klinikum Lippe-Detmold mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Statistisch wurden Signifikanzniveaus berechnet und Überlebenskurven analysiert.

2.5 Kühlmethode, Wiederaufwärmung

Die milde therapeutische Hypothermie erfolgte durch rasche Infusion gekühlter kristalloider Flüssigkeit (meist NaCl 0,9 %) mit 30 ml/kg Körpergewicht über 30 Minuten, die ggf. auch wiederholt werden konnte. Die Körperkerntemperatur wurde dabei auf 32-34 °C herabgekühlt. Zur Aufrechterhaltung erfolgte eine externe Kühlung mit Eispackungen insbesondere im Bereich der Axillen und Leisten (Abbildung 2). Die Temperaturmessung erfolgte über einen Harnblasenkatheter mit Temperatursonde und wurde ein- bis zweistündlich auf der Intensivkurve dokumentiert. Neben der speziellen Kühltherapie erhielten die reanimierten Patienten die übliche Intensivtherapie. Nach 24 Stunden wurde die Kühlung beendet und eine passive Aufwärmung des Patienten, ggf. durch Anwendung von Warmluft, begonnen.



Abbildung 2: Kühlung eines Patienten

2.6 Versorgung der Patienten auf der Intensivstation

2.6.1 Beatmungsformen, Überwachung der Hämodynamik, Medikamententherapie, Weaning

Alle Patienten waren intubiert, beatmet und analgosediert. Als Beatmungsform wurde meist BiPAP® (Biphasic Positive Airway Pressure) bzw. BiLevel® gewählt. Bei Aufnahme erhielten die Patienten neben großlumigen periphervenösen Zugängen nach Möglichkeit einen zentralvenösen Katheter. Falls eine sofortige Koronarangiografie durchgeführt wurde, konnte für die erste Zeit die arterielle Schleuse als Zugang genutzt werden. Ansonsten wurde in der Regel eine Kanülierung der Arteria radialis zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung vorgenommen. Außerdem wurde die respiratorische Funktion mittels arterieller Blutgasanalyse kontrolliert. Nach Möglichkeit erfolgte eine Überwachung der Hämodynamik mittels Pulscontoranalyse (Pulse Contour Cardiac Output, PiCCO®). Falls erforderlich, wurden Dobutamin und/oder Noradrenalin als Katecholamine eingesetzt. Während der Hypothermiebehandlung erfolgte eine Analgosedierung mit Fentanyl, Midazolam und/oder Propofol, zur Vermeidung von Muskelzittern („Shivering“) erfolgte eine Muskelrelaxation mit Pancuronium alle zwei Stunden bis zum Erreichen der Wiedererwärmung (> 36 °C). Nach passiver Wiedererwärmung nach MTH wurde eine rasche Entwöhnung vom Respirator (Weaning) nach festen Vorgaben (Weaningprotokoll) angestrebt. Bei langfristigen Verläufen mit Beatmungsdauern von mehr als sieben Tagen oder nach Reintubation bei Weaningversagen erfolgte eine dilatative Tracheotomie, in der Regel in der Technik nach Ciaglia (CIAGLIA et al. 1985).

2.6.2 Koronarangiografie, postinterventionelle Therapie

Zwei Kathetermessplätze stehen für elektive und akute Diagnostik und Interventionen am Herzen zur Verfügung. Eine Koronarangiografie nach Aufnahme erfolgte in Absprache mit dem diensthabenden kardiologischen Oberarzt individuell unter Berücksichtigung des Rhythmus nach Etablierung eines spontanen Kreislaufs, bei einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) am gleichen Tag.

2.6.3 Biomarker, CCT, EEG, neurologisches Konsil

Obligat war die Bestimmung des NSE an den Tagen 1-5, eine craniale Computertomografie (CCT) wurde bei kardiopulmonal stabilen Patienten möglichst am Auf-

nahmetag oder innerhalb der folgenden drei Tagen durchgeführt. Alle Patienten wurden durch einen neurologischen Konsiliararzt gesehen und erhielten nach Möglichkeit ein EEG.

2.6.4 ICD-Versorgung

Eine ICD-Versorgung erfolgte gemäß den aktuellen Leitlinien (HOHNLOSER et al. 2000; JUNG et al. 2006; ZIPES et al. 2006; TEBBENJOHANNIS et al. 2008) sowie nach individueller Entscheidung.

2.7 Therapieabbruch

Zum Abbruch der milden therapeutischen Hypothermietherapie führten das Nichterreichen der Zieltemperatur, (schwere) Durchblutungsstörungen der Extremitäten oder Akrozyanosen.

2.8 Endpunkte

Als Endpunkte in der Verlaufsbeobachtung wurden kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Koronarangiografie, Aortokoronare Bypass (ACB)-Operation, Schlaganfall oder Tod festgelegt.

2.9 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der Internet-Datenbank *PubMed* sowie dem Internetsuchdienst *Google* durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Durchsicht der relevanten E-Journals und medizinischen Bücher in der Niedersächsischen Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen. Die Erstellung des Literaturverzeichnisses erfolgte unter Zuhilfenahme des Literaturverwaltungsprogramm *Citavi*®.

3 Ergebnisse

3.1 Einschluss und Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Juli 2005 bis Ende 2010 wurden insgesamt 223 Patienten nach CPR auf der medizinischen Intensivstation aufgenommen (68 % Männer, Durchschnittsalter 67 Jahre), von denen 160 Patienten (71 %) außerhalb des Klinikums reanimiert worden waren. Bei 37 Patienten trat kein ROSC ein, sie verstarben kurz nach der Aufnahme. Bei insgesamt 36 Patienten wurden die Einschlusskriterien nicht erfüllt: Bei 19 Patienten lag als erster dokumentierter Rhythmus eine Asystolie vor, bei je einem eine Bradykardie und eine PEA; ein Patient war nach ROSC durch den Notarzt bei guter Vigilanz bereits wieder extubiert worden, acht Patienten waren bei Aufnahme wach und spontan atmend, sechs Patienten waren nur kurz reanimiert worden. Bei einem Patienten wurde bei Vorliegen einer Patientenverfügung und V.a. hypoxischen Hirnschaden auf eine Kühlung verzichtet, ebenso bei zwei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Bei vier Patienten bestand eine extrakardiale Genese als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstands, bei einem weiteren eine Lungenembolie. Bei den übrigen neun Patienten konnte der Grund für die nicht erfolgte MTH nicht evaluiert werden. Gekühlt wurden 133 Patienten (73 % Männer, Durchschnittsalter 64 Jahre). 21 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen: 13 Patienten verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden. Zwei Patienten hatten als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstands eine Hirnblutung, bei drei Patienten wurde die MTH aufgrund von Komplikationen abgebrochen. Eine Patientin wurde für weniger als 12 Stunden gekühlt, ein Patient wurde nach CPR entgegen der Empfehlungen der Leitlinien bei Somnolenz und nicht komatösem Zustand auf der ITS intubiert und dann gekühlt. Ein Patient legte Widerspruch gegen die Teilnahme an der Studie ein.

Eingang in die Studie fanden somit insgesamt 112 Patienten (74 % Männer, Durchschnittsalter 64 Jahre, mittleres Alter der Männer 64 ± 11 Jahre, mittleres Alter der Frauen 66 ± 13 Jahre, $p = n. s.$), von denen 94 (84 %) außerhalb des Klinikums reanimiert worden waren.

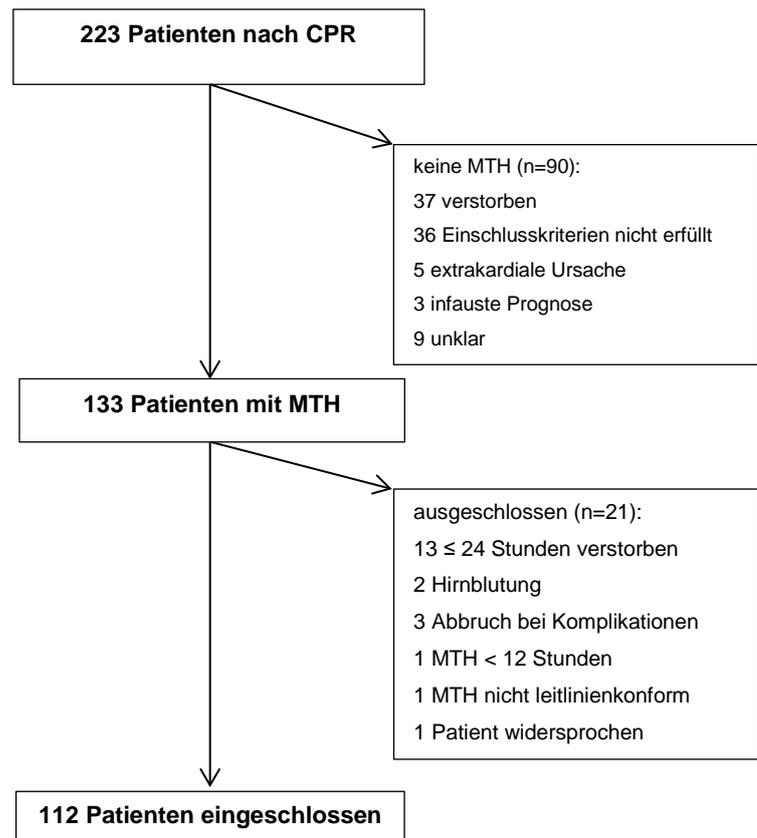


Abbildung 3: Flussdiagramm Patienteneinschluss

3.1.1 Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die häufigste Vorerkrankung war eine arterielle Hypertonie, sie lag bei 71 Patienten vor (63 %). Bei 38 Patienten bestand eine KHK (34 %), davon zehn mit ACB-Operation (9 %) und zehn Patienten nach PCI mit Stentimplantation (9 %). Eine chronische Niereninsuffizienz bestand bei 15 Patienten (13 %), bei einem Patienten lag eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz vor, ein weiterer hatte bereits eine Nierentransplantation erhalten. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) lag bei elf Patienten (10 %) vor, davon zwei Patienten mit Y-Prothese (2 %) und einer mit femoro-poplitealem Bypass. Bei einem Patienten war ein thorako-abdomineller Aortenersatz vorhanden. Einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten elf Patienten (10 %) in der Vorgeschichte erlitten, ein Patient war mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen worden und wurde dann während des Krankenhausaufenthalts reanimationspflichtig. Eine DCM bestand bei drei Patienten (3 %). Als weiterer kardialer Risikofaktor

bestand bei 46 Patienten ein Nikotinabusus (41 %). Eine Dyslipoproteinämie fand sich bei 30 Patienten (27 %), gefolgt von Diabetes mellitus, der bei 24 Patienten vorlag (21 %) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Koronare Herzerkrankung	34 %
- PCI	9 %
- ACB-Operation	9 %
Dilatative Kardiomyopathie	3 %
pAVK	10 %
Schlaganfall/TIA	10 %
Niereninsuffizienz	13 %
Arterielle Hypertonie	63 %
Diabetes mellitus	21 %
Dyslipoproteinämie	27 %
Nikotinabusus	41 %

PCI: Perkutane koronare Intervention

ACB: Aortokoronarer Bypass

pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

TIA: Transitorische ischämische Attacke

3.1.2 Reanimationsursache

Bei 59 Patienten lag ein akutes Koronarsyndrom als Ursache der CPR vor (53 %), davon hatten 30 Patienten einen STEMI (27 %, Durchschnittsalter 57 Jahre, 70 % Männer, je 15 mit Hinterwand- bzw. Vorderwandmyokardinfarkt) und 29 einen Non-STEMI (26 %). Bei zwei Patienten war die Ursache eine DCM (2 %), bei weiteren zwei lag eine Hypoxie bei Pneumonie vor (2 %). Weitere Ursachen waren eine Lungenembolie, eine Hypoxie bei Aspiration, eine Hypokaliämie verbunden mit einer ICD-Fehlfunktion, ein V.a. Long-QT-Syndrom, eine Ketoazidose bei entgleistem Diabetes mellitus Typ 1, ein V.a. eine Hirnstamm-TIA sowie ein V.a. Nebenwirkungen einer Chemotherapie mit 5-FU bei Sigma-Karzinom (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Reanimationsursache

Akutes Koronarsyndrom	53 %
- STEMI	27 %*
- - Vorderwandinfarkt	13,5 %*
- - Hinterwandinfarkt	13,5 %*
- Non-STEMI	26 %*
Dilatative Kardiomyopathie	2 %
Hypoxie bei Pneumonie	2 %
Sonstiges	43 %

* der Patienten mit akutem Koronarsyndrom

STEMI: ST-Strecken-Hebungsinfarkt

3.1.3 Reanimationsort, -dauer, präklinische MTH

94 Patienten wurden außerhalb des Klinikums reanimiert (84 %), davon zwei Patienten in einer Arztpraxis (2 %), bei zwei Patienten war der Hausarzt vor Ort (2 %). Eine Laienreanimation erfolgte bei 30 Patienten (27 %, 32 % der OHCA). Neun Patienten wurden auf einer peripheren Station wiederbelebt (8 %, 50 % der innerhalb des Krankenhauses reanimierten Patienten), davon waren zwei Patienten telemetrisch überwacht (2 %). Fünf Patienten wurden auf der ITS reanimiert (4 %, 28 % der innerhalb des Krankenhauses reanimierten Patienten), zwei in der internistischen Notaufnahme (INA) (2 %, 11 % der innerhalb des Krankenhauses reanimierten Patienten). Weitere zwei Patienten waren in einem auswärtigen Klinikum wiederbelebt worden und dann zur weiteren invasiven Diagnostik verlegt worden (2 %, 11 % der innerhalb des Krankenhauses reanimierten Patienten). Bei OHCA lag die Eintreffzeit des Notarztes beim Einsatzort ab Alarmierung im Mittel bei 7 Minuten (± 3). Die mittlere Reanimationsdauer bis zum Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus lag bei 20 Minuten (± 13). Eine präklinische MTH wurde erst ab 8/2009 im Kreis Lippe etabliert und erfolgte bei insgesamt sechs Patienten (5 %, 7 % aller OHCA).

3.1.4 EKG-Diagnostik vor Ort, Defibrillation, Adrenalingabe

Bei 79 Patienten war der primäre Rhythmus bei Eintreffen des Rettungsdienstes Kammerflimmern (71 %), bei 23 Patienten (21 %) eine Asystolie, bei drei Patienten

ten eine pulslose VT (3 %). Bei je einem Patienten lag Kammerflattern bzw. eine Bradykardie bzw. eine PEA (je 1 %) vor, bei vier Patienten war der Erstrhythmus aufgrund fehlender Elektrokardiogramm (EKG)-Aufzeichnung unklar (4 %) (siehe Tabelle 6). Obwohl bei insgesamt nur 84 Patienten primär ein defibrillierbarer Rhythmus vorlag (75 %), wurden bei insgesamt 100 Patienten eine oder mehrere Defibrillationen oder Kardioversionen durchgeführt (89 %), die durchschnittliche Anzahl lag bei 3,1 (1-25). 73 Patienten erhielten Adrenalin als Vasopressor (65 %), die mittlere Dosis lag bei 3 mg (1-14 mg). Bei neun Patienten (8 %) konnte die Dosis retrospektiv aufgrund fehlender oder unvollständiger Dokumentation nicht ermittelt werden.

Tabelle 6: Primärer EKG-Rhythmus

Kammerflimmern	71 %
Asystolie	21 %
Ventrikuläre Tachykardie	3 %
Kammerflattern, Bradykardie, Pulslose elektrische Aktivität	je 1 %
unbekannt	4 %*

*durch Rundung weicht die Summe der Prozentzahlen von 100% ab

3.1.5 Thrombolyse-Therapie

Eine systemische Thrombolysetherapie erfolgte bei insgesamt 13 Patienten (12 %), bei zwölf mit Tenecteplase (Metalyse®) (11 %), bei einem Patienten mit recombinant tissue Plasminogen Activator (rtPA, Actilyse®) (1 %). Bei zwölf Patienten erfolgte die Thrombolyse präklinisch als Ultima Ratio als sogenannte „Rescue-Lyse“ durch den Notarzt, ein Patient wurde auf der ITS bei STEMI der Vorderwand und rezidivierendem Kammerflimmern lysiert.

3.1.6 Koronarangiografie, perkutane Koronarintervention (PCI),

ACB-Indikation

65 Patienten (58 %) erhielten nach Stabilisierung der Vitalparameter unmittelbar am Aufnahmetag eine Koronarangiografie, neben den 30 Patienten mit STEMI weitere zwölf Patienten mit Non-STEMI. Bei fünf Patienten wurde die Untersuchung am Tag nach der stationären Aufnahme durchgeführt, darunter waren drei

mit Non-STEMI. Somit wurden 70 Patienten innerhalb von < 24 Stunden koronarangiografiert (63 %, Durchschnittsalter 62 Jahre, 81 % Männer). Davon hatten 10 % einen primär nicht defibrillierbaren Rhythmus. Weitere 15 Patienten wurden im weiteren Verlauf koronarangiografiert. Davon hatten 13 % einen nicht defibrillierbaren Rhythmus. Damit erhielten insgesamt 85 Patienten nach CPR einen Linksherzkatheter (LHK) (76 %). Eine Patientin war nach LHK reanimationspflichtig geworden und wurde dann einer MTH unterzogen. Bei 26 Patienten (23 %) wurde während des gesamten stationären Aufenthalts kein LHK durchgeführt (54 % Männer, Durchschnittsalter 70 Jahre). 46 % dieser Patienten hatten einen primär nicht defibrillierbaren Rhythmus. Eine PCI mit Stentimplantation wurde bei insgesamt 40 Patienten durchgeführt (32 %, 41 % aller koronarangiografierten Patienten). Bei 33 Patienten wurde eine 1-Gefäß-PCI durchgeführt, bei sechs Patienten eine 2-Gefäß-PCI und bei einem Patienten eine Mehrgefäß-PCI. Bei sieben Patienten verlief die beabsichtigte PCI frustran, zwei Patienten erhielten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) ohne Stentimplantation. Bei insgesamt 14 Patienten wurde nach der Koronarangiografie eine formale Indikation für eine ACB-Operation gestellt (mittleres Alter 65 Jahre, 79 % Männer). Bei zwei dieser Patienten wurde eine PCI durchgeführt, bei weiteren zwei verlief der PCI-Versuch frustran, bei zehn Patienten wurde keine PCI durchgeführt. Bei vier Patienten bestand bereits eine KHK, davon war ein Patient bereits mit einem aortokoronaren Bypass versorgt (siehe Tabelle 7).

Drei Patienten wurden im Verlauf nach Abschluss der Therapie in eine herzchirurgische Klinik verlegt und erhielten eine ACB-Operation, ein Patient wurde innerhalb von drei Monaten nach Entlassung operiert, ein weiterer nach dreizehn Monaten.

Tabelle 7: Koronarangiografie, PCI, ACB-Indikation

Koronarangiografie	
< 24 Stunden	63 %
> 24 Stunden	14 %
PCI mit Stentimplantation	41 % *
- 1-Gefäß-PCI	83 %
- 2-Gefäß-PCI	15 %
- 3-Gefäß-PCI	2 %
Frustrane PCI	8 % *
PTCA	2 % *
ACB-Indikation	16 % *

* aller koronarangiografierten Patienten

PCI: Perkutane koronare Intervention

ACB: Aortokoronarer Bypass

3.1.7 Erreichen der Zieltemperatur

Die Zieltemperatur von 32-34 °C wurde, ab Eintreffen auf der ITS gerechnet, durchschnittlich in 364 ± 227 Minuten erreicht. Bei fünf Patienten wurde die Zieltemperatur nur zwölf Stunden aufrechterhalten, bei allen anderen für 24 Stunden.

3.1.8 Biomarker (NSE)

Das erste NSE nach Aufnahme lag durchschnittlich bei 27 ± 17 µg/l, das maximale NSE bei 63 ± 93 µg/l.

3.1.9 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, Pneumonie

Die Kriterien eines SIRS wurden bei 31 Patienten erfüllt (28 %), bei 79 Patienten trat eine Sepsis auf (71 %), nur bei zwei Patienten traten weder ein SIRS noch eine Sepsis auf. Eine Pneumonie entwickelte sich bei insgesamt 26 Patienten (23 %).

3.1.10 Nierenversagen, Nierenersatztherapie

Bei 34 Patienten kam es zu einem Nierenversagen (30 %), bei neun Patienten war eine Nierenersatztherapie notwendig (8 %, 26 % der Patienten mit Nierenversagen).

3.1.11 Blutungen

Bei zehn Patienten kam es zu Hämoglobin (Hb)-relevanten Blutungen (9 %), davon zwei mit oberer gastrointestinaler Blutung, eine davon nach Thrombolyse. Bei einem Patienten zeigte sich nach CPR eine Milzruptur, bei einem ein Hämatothorax.

3.1.12 Sekundärprophylaktische ICD-Implantation

Bei 19 Patienten erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthalts eine sekundärprophylaktische ICD-Implantation, bei einem weiteren eine kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator (CRT-D)-Implantation. Bei zwei Patienten erfolgte die ICD-Implantation innerhalb von sechs bzw. 14 Tagen nach Entlassung während eines zweiten Aufenthalts, ein Patient wurde innerhalb von drei Wochen nach Krankenhausentlassung in einem auswärtigen Zentrum mit einem ICD versorgt. Eine Implantation verlief frustan. Insgesamt wurden 23 Patienten mit einem ICD oder CRT-D versorgt (21 % aller Patienten, mittleres Alter 62 Jahre, 83 % Männer).

3.2 Überlebensrate (Outcome) und Patientencharakteristika bei Entlassung

75 Patienten konnten entlassen werden (67 %), davon waren 60 Männer (80 %). Das mittlere Alter lag bei 60 ± 12 Jahren. Verstorben waren 37 Patienten, davon 23 Männer (61 %) ($p = 0,04$), das mittlere Alter lag bei 72 ± 8 Jahren ($p < 0,001$). Die Patienten verstarben im Mittel nach 14 Tagen (2-59 Tage). Bei zehn der entlassenen Patienten lag ein CPC von 3 vor, bei drei Patienten ein CPC von 4, bei allen übrigen bestand ein guter CPC von 1 oder 2.

Bei 23 der Patienten, die entlassen werden konnten, bestand eine KHK (31 %), bei den verstorbenen bei 15 (41 %) ($p = n. s.$). Bei 42 der entlassenen Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor (56 %), bei den verstorbenen bei 29 (78 %) ($p = 0,02$). Ein Diabetes mellitus hatten zehn der entlassenen Patienten (13 %), bei den verstorbenen 14 (39 %) ($p = 0,003$). Ein Nikotinabusus bestand bei den entlassenen Patienten bei 35 (47 %), bei den verstorbenen bei elf (30 %) ($p = n. s.$). Bei sechs der entlassenen Patienten war anamnestisch ein Schlaganfall bekannt (8 %), bei den verstorbenen bei sechs (16 %) ($p = n. s.$). Bei den Überlebenden Patienten waren 63 (84 %) außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden, bei

26 Patienten war eine Laienreanimation durchgeführt worden (37 %), bei den Verstorbenen waren 30 (81 %) außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden ($p = n. s.$), eine Laienreanimation war bei acht Patienten durchgeführt worden (22 %) ($p = n. s.$). Als Todesursache lag bei 19 Patienten ein hypoxischer Hirnschaden vor (51 %), bei zwei Patienten zusammen mit einer Sepsis, bei je einem Patienten zusammen mit einer Pneumonie bzw. einem akuten Nierenversagen. Zehn Patienten verstarben im Rahmen eines kardiogenen Schocks (27 %), vier aufgrund von Herzrhythmusstörungen (11 %), drei bei septischem Schock (8 %), ein Patient bei Multiorganversagen (3 %). Der erste dokumentierte Rhythmus war bei den entlassenen Patienten bei 62 Kammerflimmern (83 %), bei den Verstorbenen bei 18 (49 %) (Fishers exakter Test $p = 0,0003$). Eine Asystolie lag bei zehn der Entlassenen vor (13 %), bei den Verstorbenen bei 13 Patienten (35 %) (Fishers exakter Test $p = 0,01$). Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation bis zum Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus lag bei den entlassenen Patienten bei 19,5 Minuten (5-50 Minuten), bei den Verstorbenen bei 21,9 Minuten (10-60 Minuten) (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Im Mittel erfolgten bei den entlassenen Patienten 3,4 Schockabgaben (0-25), bei den verstorbenen 2,6 (0-10) Schockabgaben durch Defibrillation oder Kardioversion (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Die Dosis der Adrenalingabe lag bei den entlassenen Patienten im Mittel bei 2,7 mg (0-13 mg), bei den verstorbenen bei 3,5 mg (0-10) (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Bei den entlassenen Patienten war bei zehn Patienten eine Thrombolysetherapie durchgeführt worden (13 %), bei den verstorbenen bei drei Patienten (8 %) ($p = n. s.$).

Die mittlere Blutglukose bei Aufnahme bei den entlassenen Patienten lag bei 225 ± 74 mg/dl, bei den verstorbenen Patienten bei $302 \text{ mg} \pm 213$ mg/dl (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,02$). Das NSE nach vier Tagen lag bei den entlassenen Patienten bei 25 ± 32 $\mu\text{g/l}$, bei den verstorbenen Patienten bei 89 ± 143 $\mu\text{g/l}$ (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,0004$). Bei den entlassenen Patienten lag bei 26 ein STEMI vor (35 %), bei je 13 Patienten ein Vorderwand- und ein Hinterwand-STEMI. Bei den verstorbenen Patienten hatten vier Patienten einen STEMI (11 %), je zwei mit Vorder- bzw. Hinterwand-STEMI (Fishers exakter Test $p < 0,007$).

Einen Non-STEMI hatten 18 der entlassenen Patienten (25 %), bei den verstorbenen elf (30 %) ($p = n. s.$). Bei den überlebenden Patienten lag die (echo- oder lävokardiografisch ermittelte) mittlere EF bei 55 ± 17 %, bei den verstorbenen Patienten bei 41 ± 19 % ($p < 0,001$). Bei 67 der entlassenen Patienten wurde ein LHK

durchgeführt (89 %), davon bei 53 Patienten innerhalb von 24 Stunden (71 % aller entlassenen, 79 % aller koronarangiografierten entlassenen Patienten); bei den verstorbenen wurden 18 Patienten koronarangiografiert (51 %) (Fishers exakter Test $p = 0,000008$), davon 17 innerhalb von 24 Stunden (Fishers exakter Test $p = n. s.$) (49 % aller verstorbenen, 94 % aller koronarangiografierten verstorbenen Patienten), ein verstorbener Patient wurde nach erfolgter Koronarangiografie und CPR einer MTH unterzogen. Die (echo- oder lävokardiografisch ermittelte) EF bei den entlassenen Patienten mit LHK lag im Mittel bei $55 \pm 17 \%$, bei den verstorbenen Patienten bei $39 \pm 21 \%$ ($p = 0,001$). Bei den 67 koronarangiografierten entlassenen Patienten konnte bei sieben Patienten eine KHK ausgeschlossen werden (10 %), bei einem Patienten fand sich eine DCM (2 %), bei den 18 verstorbenen Patienten mit Koronarangiografie ergaben sich keine KHK-Ausschlüsse, 13 Patienten hatten eine KHK und fünf Patienten hatten eine DCM (28 %) (Fishers exakter Test $p < 0,0015$). Bei 17 der 59 koronarangiografierten entlassenen Patienten mit Diagnose einer KHK nach überlebtem PH wurde keine PCI durchgeführt (29 %), fünf PCI verliefen frustran (8 %); bei den verstorbenen 13 Patienten mit LHK und Diagnose einer KHK wurde bei sieben Patienten keine PCI durchgeführt (28 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$), zwei verliefen frustran (15 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Bei 26 der entlassenen koronarangiografierten Patienten erfolgte eine 1-Gefäß-PCI (44 % der entlassenen KHK-Patienten), fünf bei den verstorbenen koronarangiografierten Patienten (38 % der verstorbenen KHK-Patienten) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Überlebensrate und Patientencharakteristika bei Entlassung (signifikante Ergebnisse)

	Entlassen (n=75)	Verstorben (n= 37)	p
Männer	80 %	61 %	0,04
Mittleres Alter	60±12	72±8	< 0,001
Arterielle Hypertonie	56 %	78 %	0,02
Diabetes mellitus	13 %	39 %	0,003
Kammerflimmern	83 %	49 %	0,0003
Asystolie	13 %	35 %	0,01*
Blutglukose bei Aufnahme	225±74 mg/dl	302±213 mg/dl	0,02 ⁺
NSE Tag 4	25±32 µg/l	89±143 µg/l	0,0004 ⁺
STEMI	35 %	11 %	0,007*
EF (%)	55±17	39±21	< 0,001
Koronarangiografie	89 %	51 %	8x10 ^{-6*}
KHK	79 %	35 %	< 0,002*
DCM	2 %	28 %	< 0,0015*

* Fishers exakter Test

⁺ Mann-Whitney-U-Test

NSE: Neuronenspezifische Enolase

STEMI: ST-Strecken-Hebungsinfarkt

EF: Ejektionsfraktion

KHK: Koronare Herzerkrankung

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

3.3 Überlebensrate (Outcome) und Patientencharakteristika nach 30 Tagen

Nach 30 Tage hatten 78 Patienten überlebt (70 %), davon waren 62 Männer (79 %). Das mittlere Alter lag bei 60 ± 10 Jahren. Verstorben waren 34 Patienten, davon 20 Männer (59 %) (p = 0,023). Das mittlere Alter lag bei 73 ± 8 Jahren (p < 0,001). Alle 34 Patienten verstarben noch während des Krankenhausaufenthalts auf der ITS, im Mittel nach 10,8 Tagen (2-30 Tage). Bei 24 der überlebten Patienten bestand eine KHK (31 %), bei den verstorbenen bei 15 (41 %) (p = n. s.). Bei 45 der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor (58 %), bei der verstorbenen bei 26 (76 %) (p = n. s.). Einen Diabe-

tes mellitus hatten zehn der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten (13 %), bei den verstorbenen 14 (42 %) ($p < 0,001$). Ein Nikotinabusus bestand bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten bei 37 (47 %), bei den verstorbenen bei neun (26 %) ($p < 0,04$). Bei fünf der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten war anamnestisch bereits ein Schlaganfall bekannt (6 %), ein Patient wurde mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen und wurde dann während des Krankenhausaufenthalts reanimationspflichtig. Bei den Verstorbenen lag bei sechs Patienten eine Schlaganfallanamnese vor (17 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten waren 66 außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden (85 %), davon zwei in einer Hausarzt- bzw. Augenarztpraxis, bei 28 Patienten war eine Laienreanimation durchgeführt worden (36 %). Bei den Verstorbenen waren 27 außerhalb des Krankenhauses reanimiert (79 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$), eine Laienreanimation war bei sechs Patienten durchgeführt worden (18 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Als Todesursache lag bei 18 Patienten ein hypoxischer Hirnschaden vor (53 %), bei je einem Patienten zusammen mit einer Pneumonie bzw. einer Sepsis bzw. einem akuten Nierenversagen. Zehn Patienten verstarben im Rahmen eines kardiogenen Schocks (29 %), drei aufgrund von Herzrhythmusstörungen (9 %), zwei bei septischem Schock (5 %), einer bei Multiorganversagen (3 %). Der erste dokumentierte Rhythmus war bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten bei 64 VF (83 %), bei den Verstorbenen bei 16 (47 %) (Fishers exakter Test $p < 0,001$). Eine Asystolie lag bei elf der Entlassenen vor (14 %), bei den Verstorbenen bei zwölf Patienten (35 %) (Fishers exakter Test $p < 0,02$). Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation bis zum Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus lag bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten bei 19,7 Minuten (5-60 Minuten), bei den Verstorbenen bei 21,4 Minuten (10-50 Minuten) (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Im Mittel erfolgten bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten 3,4 Schockabgaben (0-25), bei den verstorbenen 2,4 (0-10) Schockabgaben durch Defibrillation oder Kardioversion (Mann-Whitney-Test $p = n. s.$). Die Dosis der Adrenalingabe lag bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten im Mittel bei 2,7 mg (0-14 mg), bei den verstorbenen bei 3,5 mg (0-10) (Mann-Whitney-Test $p = n. s.$). Bei den entlassenen Patienten war bei zehn Patienten eine Thrombolysetherapie durchgeführt worden (13 %), bei den verstorbenen bei drei Patienten (9 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Die mittlere Blutglukose bei Aufnahme bei

den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten lag bei 226 ± 72 mg/dl, bei den verstorbenen Patienten bei $312 \text{ mg} \pm 220$ mg/dl (Mann-Whitney-Test $p < 0,01$). Das NSE nach vier Tagen lag bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten bei 25 ± 32 $\mu\text{g/l}$, bei den verstorbenen Patienten bei 130 ± 148 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$). Bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten lag bei 26 ein STEMI vor (33 %), bei je 13 Patienten ein Vorderwand- und ein Hinterwand-STEMI. Bei den verstorbenen Patienten hatten vier Patienten einen STEMI (12 %), je zwei mit Vorder- bzw. Hinterwand-STEMI (Fishers exakter Test $p = 0,02$). Ein Non-STEMI hatten 19 der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten (24 %), bei den verstorbenen zehn (29 %) ($p = \text{n. s.}$). Bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten lag die (echo- oder lävokardiografisch ermittelte) mittlere EF bei 54 ± 18 %, bei den verstorbenen Patienten bei 40 ± 19 % ($p = 0,002$). Bei 70 der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten wurde eine Koronarangiografie durchgeführt (90 %), davon bei 55 Patienten innerhalb von 24 Stunden (71 % aller nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten, 79 % aller koronarangiografierten nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten), bei den verstorbenen wurden 15 Patienten nach PHT koronarangiografiert (44 %) (Fishers exakter Test $p < 0,000001$), davon 14 innerhalb von 24 Stunden (Fishers exakter Test $p = \text{n. s.}$) (41 % aller verstorbenen, 93 % aller koronarangiografierten verstorbenen Patienten), ein Patient wurde nach der Koronarangiografie einer MTH unterzogen. Die EF bei den nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten mit LHK lag im Mittel bei 55 ± 18 %, bei den verstorbenen Patienten bei 38 ± 20 % ($p = 0,002$). Bei den 70 koronarangiografierten Patienten, die 30 Tagen überlebten, konnte bei sieben Patienten eine KHK ausgeschlossen werden (10 %), bei zwei Patienten fand sich eine DCM (3 %), bei den 15 verstorbenen Patienten mit LHK gab es keine KHK-Ausschlüsse, vier hatten eine DCM (27 %) (Fishers exakter Test $p < 0,001$). Bei den 61 der koronarangiografierten Patienten mit der Diagnose KHK, die 30 Tagen überlebten, wurde bei 19 keine PCI durchgeführt (31 %), fünf verliefen frustran (8 %), bei den verstorbenen elf Patienten mit Koronarangiografie und Diagnose KHK wurde bei drei Patienten keine PCI durchgeführt (27 %) (Fishers exakter Test $p = \text{n. s.}$), zwei verliefen frustran (18 %). (Fishers exakter Test $p = \text{n. s.}$). Bei 23 der nach 30 Tagen überlebt habenden Patienten erfolgte eine 1-Gefäß-PCI (38 % der entlassenen KHK-Patienten), vier bei den verstorbenen koronarangiografierten Patienten (36 %

der verstorbenen KHK-Patienten) (Fishers exakter Test $p = n. s.$) (siehe Tabelle 9).

Zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen siehe Abbildung 4.

Tabelle 9: Überlebensrate und Patientencharakteristika nach 30 Tagen (signifikante Ergebnisse)

	Überlebt (n=78)	Verstorben (n= 34)	p
Männer	79 %	59 %	0,023
Mittleres Alter	60±10	73±8	< 0,001
Diabetes mellitus	13 %	42 %	< 0,001
Nikotinabusus	47 %	26 %	< 0,04
Kammerflimmern	83 %	47 %	< 0,001*
Asystolie	14 %	35 %	< 0,02*
Blutglukose bei Aufnahme	226±72 mg/dl	312±220 mg/dl	< 0,01 ⁺
NSE Tag 4	25±32 µg/l	130±148 µg/l	< 0,001 ⁺
STEMI	33 %	12 %	0,02*
EF (%)	54±18	40±19	0,002
Koronarangiografie	90 %	44 %	1x10 ^{-7*}
KHK	78 %	33 %	< 0,001
DCM	3 %	27 %	< 0,001*

* Fishers exakter Test

+ Mann-Whitney-U-Test

NSE: Neuronenspezifische Enolase

STEMI: ST-Strecken-Hebungsinfarkt

EF: Ejektionsfraktion

KHK: Koronare Herzerkrankung

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

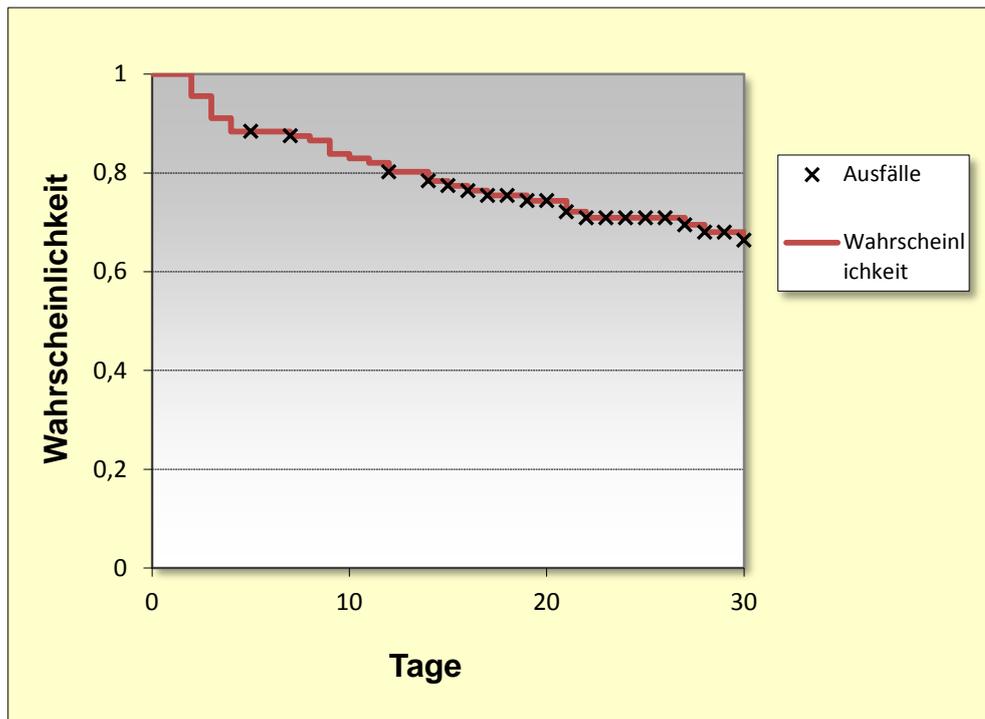


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen

3.4 Verlaufsbeobachtung

Die Datenerhebung für die Verlaufsbeobachtung erfolgte mittels schriftlicher und telefonischer Kontaktaufnahme mit den Patienten unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens. War eine direkte Kontaktaufnahme nicht möglich, wurden als Bezugspersonen angegebene Angehörige oder der behandelnde Hausarzt befragt. Zudem erfolgte eine Auswertung weiterer stationärer Daten des Klinikums Lippe Detmold. Als primärer Endpunkt wurde der Tod jeglicher Ursache festgelegt. Als sekundärer Endpunkt wurden die „Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“ (MACCE) definiert:

- erneute Koronarangiografie
- Myokardinfarkt
- zerebrale Ischämie

Das Follow up wurde im November 2013 abgeschlossen.

3.3 Überlebensrate (Outcome) und Patientencharakteristika

Bei Erhebung des Follow-up hatten 52 Patienten der aus dem Klinikum entlassenen 75 Patienten überlebt (46 % aller Patienten, 69 % der entlassenen), davon waren 40 Männer (77 %). Das mittlere Alter lag bei 57 ± 10 Jahren. Verstorben waren 23 Patienten, davon 19 Männer (83 %). Das mittlere Alter lag bei 68 ± 10 Jahren ($p < 0,001$).

Bei 15 der überlebten Patienten lag eine KHK vor (29 %), bei den verstorbenen bei acht (35 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Eine arterielle Hypertonie bestand bei 15 der Überlebenden (29 %), bei der Verstorbenen bei 15 (65 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Ein Diabetes mellitus hatten sechs der überlebten Patienten (12 %), bei den verstorbenen vier (17 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Ein Nikotinabusus bestand bei den überlebten Patienten bei 27 (52 %), bei den verstorbenen bei acht (35 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Bei zwei der überlebten Patienten war anamnestisch bereits ein Schlaganfall bekannt (4 %), bei den Verstorbenen lag bei drei Patienten eine Schlaganfallanamnese vor (13 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Ein Patient wurde mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen und wurde dann während des Krankenhausaufenthalts reanimationspflichtig. Bei den überlebten Patienten waren 45 außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden (87 %), davon zwei in einer Hausarztpraxis, bei 15 Patienten war eine Laienreanimation durchgeführt worden (29 %). Bei den Verstorbenen waren 19 außerhalb des Krankenhauses reanimiert (83 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$), eine Laienreanimation war bei zehn Patienten durchgeführt worden (44 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$).

Bei zwei der verstorbenen Patienten lag als Todesursache eine onkologische Erkrankung vor (Plasmazytom, metastasiertes Prostatakarzinom), ein Patient verstarb bei respiratorischer Erschöpfung, ein weiterer bei Multiorganversagen. In den übrigen 18 Fällen ist die genaue Todesursache nicht bekannt.

Der erste dokumentierte Rhythmus war bei den überlebten Patienten bei 45 VF (87 %), bei der Verstorbenen bei 16 (70 %) (Fishers exakter Test = $n. s.$). Eine Asystolie lag bei drei der Entlassenen vor (6 %), bei den Verstorbenen bei sieben Patienten (30 %) (Fishers exakter Test $p < 0,007$). Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation bis zum Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus lag bei den überlebten Patienten bei 19,9 Minuten (5-60 Minuten), bei den Verstorbenen bei

18,8 Minuten (5-50 Minuten) (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Im Mittel erfolgten bei den überlebten Patienten 3,5 Schockabgaben (1-25), bei den verstorbenen ebenfalls 3,5 (0-16) Schockabgaben durch Defibrillation oder Kardioversion (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Die Dosis der Adrenalingabe lag bei den überlebten Patienten im Mittel bei 2,7 mg (0-14 mg), bei den verstorbenen ebenfalls bei 2,7 mg (0-6) (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Bei den entlassenen Patienten war bei acht Patienten eine Thrombolysetherapie durchgeführt worden (11 %), bei den verstorbenen bei zwei Patienten (9 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$).

Die mittlere Blutglukose bei Aufnahme bei den überlebten Patienten lag bei 222 ± 72 mg/dl, bei den verstorbenen Patienten bei $230 \text{ mg} \pm 42 \text{ mg/dl}$ (Mann-Whitney-U-Test $p = n. s.$). Das NSE nach vier Tagen lag bei den überlebten Patienten bei $16 \pm 3 \mu\text{g/l}$, bei den verstorbenen Patienten bei $38 \pm 3 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$). Bei den überlebten Patienten lag bei 21 ein STEMI vor (40 %), bei den verstorbenen Patienten hatten fünf Patienten einen STEMI (22 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Ein Non-STEMI hatten 12 der überlebten Patienten (23 %), bei den verstorbenen sechs (26 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Bei den überlebten Patienten lag die (echo- oder lävokardiografisch ermittelte) mittlere EF bei 54 ± 21 %, bei den verstorbenen Patienten bei 55 ± 21 % ($p = n. s.$). Bei 49 der überlebten Patienten wurde eine Koronarangiografie durchgeführt (94 %), davon bei 42 Patienten innerhalb von 24 Stunden (81 % aller überlebten Patienten, 86 % aller koronarangiografierten überlebten Patienten). Bei den verstorbenen wurden 18 Patienten nach überlebtem PHT koronarangiografiert (78 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$), davon 12 innerhalb von 24 Stunden (Fishers exakter Test $p < 0,02$) (52 % aller verstorbenen, 67 % aller koronarangiografierten verstorbenen Patienten). Bei den 49 koronarangiografierten entlassenen Patienten konnte bei vier Patienten eine KHK ausgeschlossen werden (8 %), bei einem Patienten fand sich eine DCM (5 %), bei den 18 verstorbenen Patienten mit Koronarangiografie ergaben sich drei KHK-Ausschlüsse, alle anderen hatten eine KHK (Fishers exakter Test $p = n. s.$). Bei zwölf der 44 koronarangiografierten Patienten mit der Diagnose einer KHK wurde keine PCI durchgeführt (27 %), fünf verliefen frustan (11 %). Bei den verstorbenen 15 Patienten mit Koronarangiografie und Diagnose einer KHK wurde bei sieben Patienten keine PCI durchgeführt (47 %) (Fishers exakter Test $p = n. s.$), alle durchgeführten PCI waren erfolgreich (Fishers exakter Test $p = n. s.$).

Die Überlebenszeit nach Entlassung lag im Mittel bei 816 Tagen (Standardabweichung von 821 Tagen, Zeitspanne von 50 bis 2817 Tagen). Von den 112 in die Studie aufgenommenen Patienten haben damit 52 überlebt (46 %, Stand November 2013). Bei zwei Patienten bestand ein CPC von 3, bei einer Patientin ein CPC von 4, alle anderen hatten einen CPC von 1-2.

3.4.1 Kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse

Den sekundären Endpunkt erreichten 20 Patienten. Bei 17 Patienten wurde aufgrund von Angina pectoris eine Koronarangiografie durchgeführt, bei einem weiteren Patienten lag ein ACS mit einem Non-STEMI vor, so dass ebenfalls eine Koronarangiografie durchgeführt wurde. Zwei weitere Patienten mit Angina pectoris lehnten eine invasive Diagnostik ab. Die Nachbeobachtungszeit für die 52 Patienten betrug im Mittel 1869 Tage (= 62,3 Monate = 5,1 Jahre) mit einer Standardabweichung von 470 Tagen (= 15,7 Monate = 1,3 Jahre) und einer Zeitspanne von 1101 bis 2954 Tage (= 36,7 bis 98,5 Monate = 3 bis 8 Jahre). Zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3000 Tagen (= 8,6 Jahre) siehe Abbildung 5.

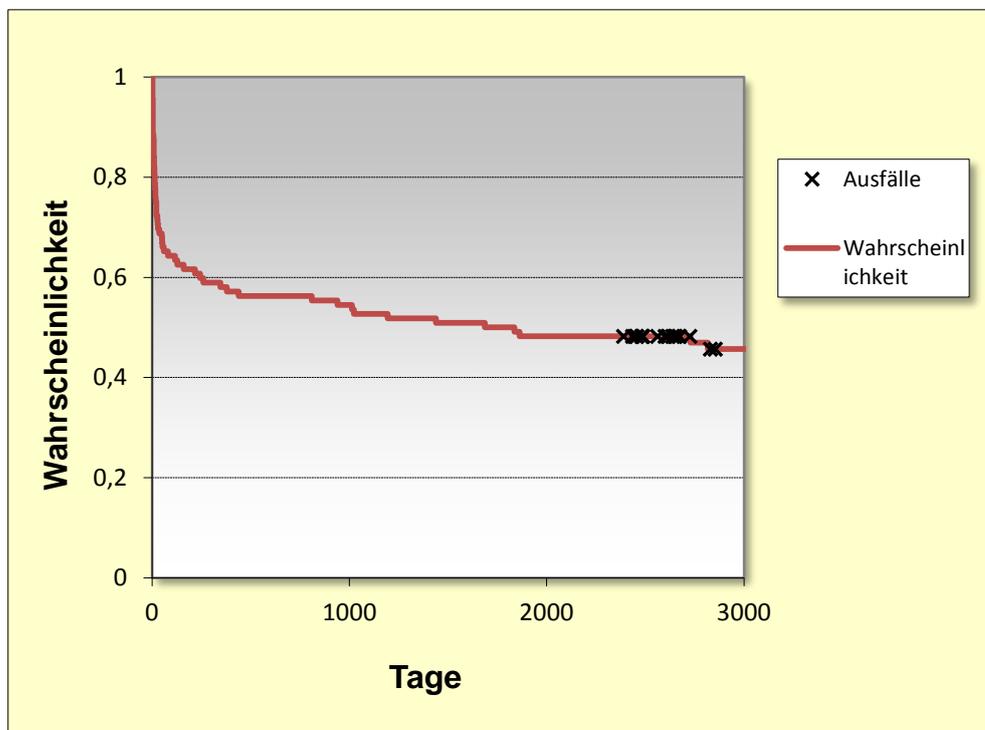


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3000 Tagen (Follow up)

4 Diskussion

4.1 Darstellung der vergleichbaren Studien

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed>). Hier wurden alle Studien herausgesucht, bei denen mindestens 90 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation außerhalb oder innerhalb des Krankenhauses für mindestens 12 Stunden eine milden therapeutischen Hypothermiebehandlung mit Temperaturen zwischen 32-34 °C erhielten, unabhängig vom initialen Rhythmus. Diese wurden mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen. Untersucht wurden einzelne Parameter als Prädiktoren für das Überleben oder eine gute neurologische Prognose. Berücksichtigt wurden alle Publikationen, die bis zum 31. Dezember 2016 erschienen waren.

4.1.1 Alter und Geschlecht

LAISH-FARKASH et al. zeigten 2011 in einer Studie mit 110 Patienten nach OHCA, dass das Lebensalter mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, insbesondere wenn bei Eintreffen des Rettungsdienstes Kammerflimmern als primärer Rhythmus vorliegt. In der Gruppe der Patienten mit Kammerflimmern mit gutem neurologischen Outcome bei Entlassung (57 Patienten, CPC 1-2) lag das mittlere Alter bei 54 ± 15 Jahren, in der Gruppe mit schlechtem Outcome (29 Patienten, CPC 3-4) bei 66 ± 13 Jahren ($p < 0,001$). Einen signifikanten Geschlechterunterschied gab es nicht. Auch YOKOYAMA et al. konnten 2011 in einer großen Registerstudie mit insgesamt 452 Patienten nach OHCA einen Zusammenhang zwischen Alter und gutem neurologischen Outcome aufzeigen. Bei 250 Patienten mit einem CPC von 1-2 nach 30 Tagen lag das mittlere Alter bei 57 ± 14 Jahren, bei 202 Patienten mit einem $CPC \geq 3$ bei 62 ± 12 Jahren ($p < 0,001$). 90 der 202 Patienten waren verstorben (CPC = 5). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. In einer post-hoc-Subgruppenanalyse der TTM-Studie (NIELSEN et al. 2013) mit 939 Patienten nach OHCA konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Lebensalter mit einer höheren Sterblichkeit nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und einem schlechteren neurologischen Outcome (CPC 3-4) nach 180 Tagen ($p < 0,03$) verbunden ist, sowohl bei den Patienten, die eine MTH mit 33 °C erhielten, als auch bei den Patienten, die mit 36 °C behandelt worden waren (WINTHER-JENSEN et al. 2015 a). TERMAN et al. zeigten 2015 in einer

retrospektiven Kohortenstudie mit 538 Patienten nach OHCA, von denen 128 eine MTH erhielten, dass jede zusätzliche Lebensdekade zu einer 21 %-igen Verschlechterung des neurologischen Outcomes führt. In der logistischen Regressionsanalyse war dies allerdings unabhängig davon, ob die Patienten eine MTH erhielten oder nicht. Außer einer Demenz hatten Komorbiditäten keinen Einfluss auf das neurologische Outcome. ANDERSEN et al. zeigten 2015 in einer großen retrospektiven Registerstudie mit 101.968 Patienten nach OHCA eine zunehmende Verschlechterung des Überlebens und eines guten neurologischen Outcomes (CPC 1-2) ab ca. 45 bis 64 Jahre. Das Alter allein war kein guter Prädiktor für das Überleben. In der Studie fehlen allerdings Angaben zur MTH. LIBUNGAN et al. zeigten 2015 in einer retrospektiven Registerstudie mit 36.605 Patienten über 70 Jahre nach OHCA in der Multivarianzanalyse, dass ein fortgeschrittenes Alter ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach 30 Tagen bei Patienten > 70 Jahre ist (Odds ratio [OR] 0,94, Konfidenzintervall [CI] 0,93-0,95), jedoch nicht für ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2). Auch hier gibt es keine Angaben zu Patienten mit MTH. KIM MJ et al. zeigten 2014 in einer Querschnittsanalyse mit 8486 Patienten nach OHCA, von denen 1140 eine MTH erhielten, in der Risikoadjustierung, dass der größte Effekt einer MTH auf ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Männern < 45 Jahre mit defibrillierbarem Rhythmus auftritt (OR 2, CI 1,26-3,19). Bei Frauen zeigte sich in allen Altersgruppen kein statistisch signifikanter Effekt. Bei beiden Geschlechtern sind ein nicht defibrillierbarer Rhythmus und höheres Lebensalter ein negativer Prädiktor für ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2). KARLSSON et al. fanden 2015 in einer großen Registerstudie mit insgesamt 1667 Patienten nach OHCA, von denen alle eine MTH erhielten, eine höhere Überlebensrate und ein besseres neurologisches Outcome bei Entlassung bei den männlichen Patienten (jeweils $P < 0,001$). In der logistischen multivariablen Regressionsanalyse war das männliche Geschlecht als unabhängiger Faktor jedoch nur mit einer erhöhten Überlebensrate verbunden (OR 1,34, CI 1,01-1,78), jedoch nicht mit einem besseren neurologischen Outcome (OR 1,24, CI 0,92-1,67). In einer Sub-Studie der TTM-Studie fand sich bei der Mortalität kein Unterschied zwischen Frauen und Männern sowohl bei den Patienten, die eine MTH mit 33 °C erhielten, als auch bei den Patienten, die mit 36 °C behandelt wurden (WINTHER-JENSEN et al. 2015 b). MORRISON et al. zeigten 2016 in einer großen Registerstudie mit insgesamt 14.690 Patienten nach OHCA,

von denen 36 % Frauen waren, dass Frauen eine niedrigere Überlebensrate bei Entlassung hatten als Männer. Adjustiert auf die Alterskohorte 15 bis 45 Jahre war die Überlebensrate bei Entlassung jedoch höher als bei Männern in derselben Altersgruppe. Angaben zu der Anzahl der Patienten mit MTH fehlen jedoch.

In der vorliegenden Studie fand sich bei Entlassung kein signifikanter Unterschied im Lebensalter zwischen den Gruppen mit gutem und mit schlechtem neurologischen Outcome, sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Patienten, die außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden waren (OHCA). Bei den 62 Patienten mit gutem neurologischem Outcome bei Entlassung (CPC 1-2) lag das mittlere Alter von 61 ± 11 Jahren. Von diesen waren 51 Patienten außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden, hier lag das mittlere Alter bei 61 ± 12 Jahren. Bei den elf Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome (CPC 3-4), die alle außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden waren, war das mittlere Alter 59 ± 13 Jahre (siehe Abbildung 6). Die Patienten nach OHCA, die entlassen werden konnten, waren unabhängig vom neurologischen Outcome allerdings signifikant jünger (60 ± 12 Jahre) im Vergleich zu den Verstorbenen (73 ± 7 Jahre, $p < 0,001$). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern fand sich beim neurologischen Outcome nicht, jedoch bei der Mortalität bei Patienten nach OHCA (CPC 5). Hier war der Anteil der Frauen mit 48 % signifikant höher ($p < 0,05$).

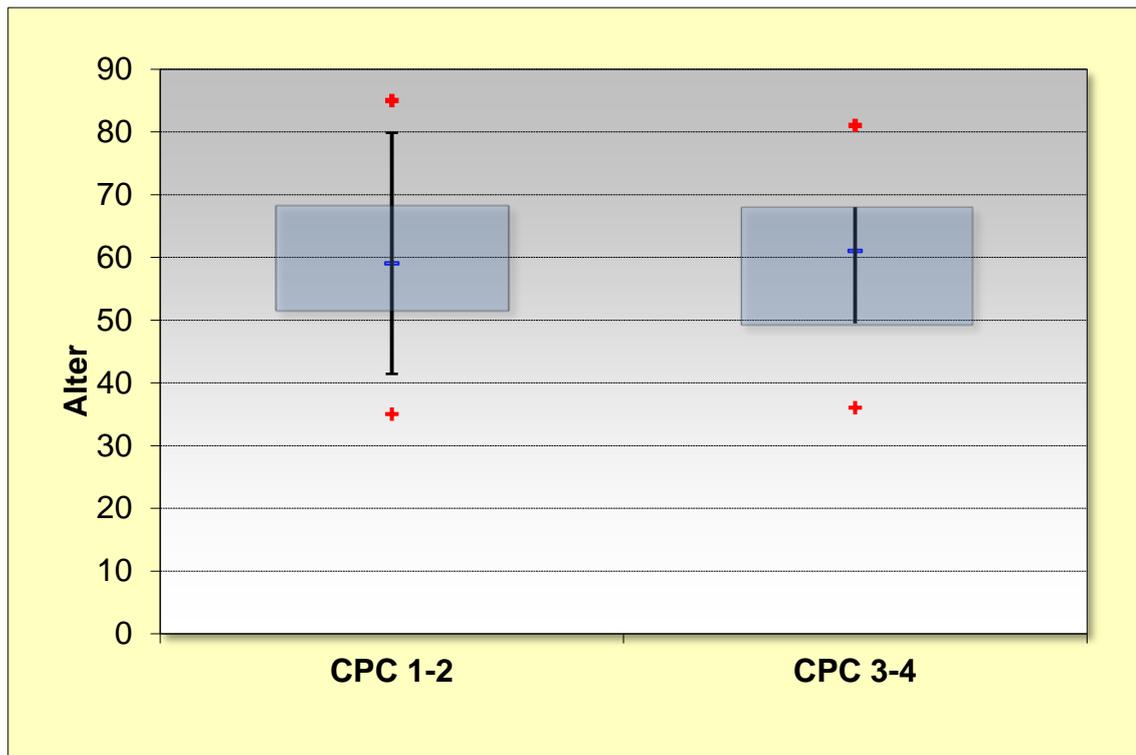


Abbildung 6: Box-Whisker-Plot Alter und CPC bei Entlassung

+ Minimum bzw. Maximum

Das mittlere Alter der überlebenden Patient nach OHCA nach 30 Tagen war ebenfalls signifikant niedriger (60 ± 12 Jahre) im Vergleich zu den Verstorbenen im selben Zeitraum (74 ± 7 Jahre, $p < 0,001$). Vergleicht man in der vorliegenden Studie das Outcome nach 30 Tagen von Patienten mit gutem neurologischem Outcome (CPC 1-2) mit den Patienten mit schlechtem (CPC ≥ 3), findet sich auch hier ein signifikanter Unterschied im Lebensalter. Bei den 62 überlebenden Patienten nach 30 Tagen mit einem CPC von 1-2 lag das mittlere Alter bei 61 ± 11 Jahren, bei den 50 Patienten mit einem CPC ≥ 3 (davon 34 Patienten verstorben = CPC 5) bei 69 ± 11 Jahren ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 7). Für die Patienten nach OHCA (51 vs. 43 Patienten) ergeben sich die gleichen Werte. Auch hier gab es beim neurologischen Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern, jedoch war auch hier der Anteil der Frauen nach OHCA, die nach 30 Tagen verstorben waren (CPC 5), mit 50% signifikant höher als die Anzahl der verstorbenen Männer (21 %, $p < 0,009$).

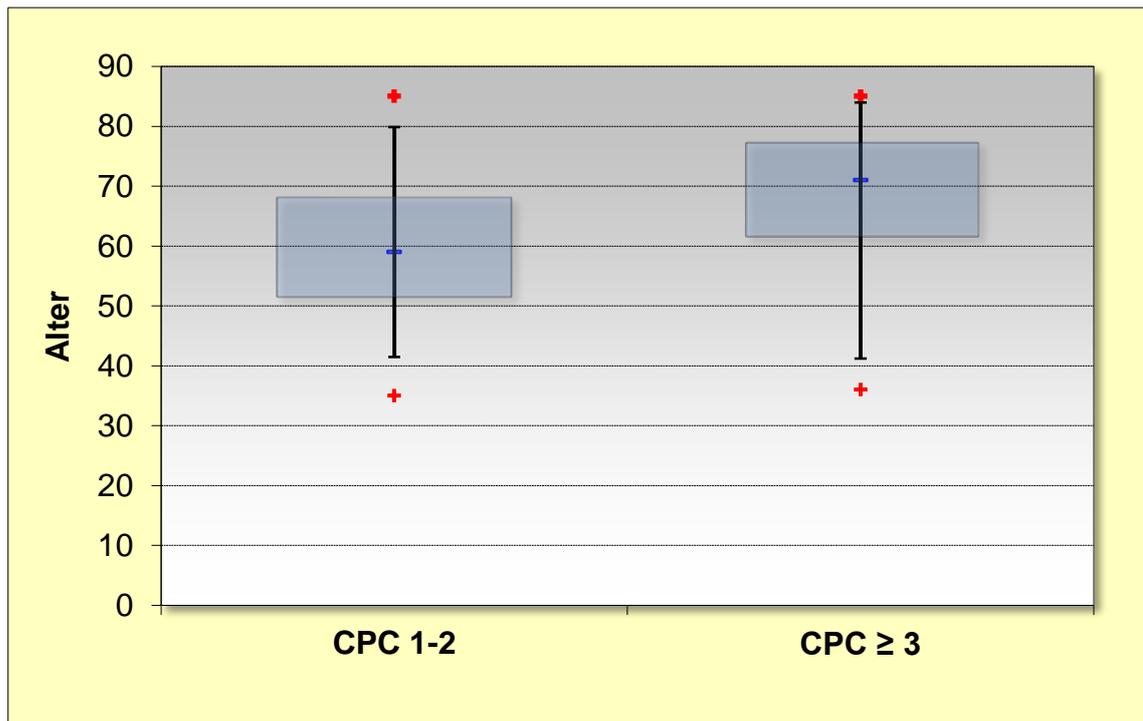


Abbildung 7: Box-Whisker-Plot Alter und CPC nach 30 Tagen

+ Minimum bzw. Maximum

4.1.2 Blutglukose bei Aufnahme

DAVIAUD et al. fanden 2014 in einer retrospektiven Datenbankstudie mit 381 Patienten nach OHCA, von denen 308 mit einer MTH behandelt worden waren, dass erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme mit einer schlechteren neurologischen Prognose (CPC 3-5) einhergehen. Bei Patienten mit einem CPC von 1-2 bei Entlassung lag die Blutglukose bei Aufnahme bei 137 mg/dl (114-177 mg/dl), bei einem CPC von 3-5 bei 162 mg/dl (128-191 mg/dl) ($p < 0,01$). Auch fanden sich bei Patienten mit einem schlechteren neurologischen Outcome (CPC 3-5) höhere Blutzuckerschwankungen in den ersten 48 Stunden der Postreanimationstherapie. Auch KIM SH et al. zeigten 2014 in einer retrospektiven registerbasierten Beobachtungsstudie mit 883 Patienten, dass erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme mit einer erhöhten Sterblichkeit und schlechterer neurologischer Prognose (CPC 3-4) verbunden sind. Die mittlere Glukose bei Aufnahme lag bei 254 mg/dl, in der Gruppe der Verstorbenen (355 Patienten, 40 %) bei 272 mg/dl, in der Gruppe der Überlebenden (528 Patienten, 60 %) bei 241 mg/dl ($p = 0,001$). Auch die Patienten mit gutem neurologischem Abschneiden (239 Patienten, 26 %, CPC 1-2) hatten

bei Aufnahme signifikant niedrigere Blutzuckerwerte (231 mg/dl) als die Patienten mit schlechtem neurologischen Abschneiden (263 mg/dl) ($p = 0,001$).

In der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse vergleichbar, hier lag die mittlere Blutglukose bei Aufnahme bei 254 ± 144 mg/dl. Bei den Patienten mit gutem neurologischen Outcome bei Entlassung (CPC 1-2) lag die mittlere Blutglukose bei 220 ± 73 mg/dl, bei den Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome (CPC 3-5) bei 292 ± 188 mg/dl ($p < 0,008$, Mann-Whitney U-Test). In der Gruppe der nach 30 Tagen Verstorbenen lag sie bei 312 ± 220 mg/dl, in der Gruppe der nach 30 Tagen Überlebenden bei 226 ± 72 mg/dl ($p = 0,01$, Mann-Whitney-U-Test) (siehe Abbildung 8). Bei einer Patientin war die Ursache für den überlebten plötzlichen Herztod eine Ketoazidose bei Diabetes mellitus Typ 1, die Blutglukose lag bei Aufnahme bei 1248 mg/dl. Ohne diese Patientin lag die mittlere Blutglukose bei Aufnahme bei 244 ± 105 mg/dl, in der Gruppe der nach 30 Tagen Verstorbenen bei 283 ± 148 mg/dl und war auch hier im Vergleich zur Gruppe der nach 30 Tagen Überlebenden signifikant erhöht ($p < 0,015$, Mann-Whitney U-Test) (siehe Abbildung 9).

Erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme im Krankenhaus sind assoziiert mit einer Zunahme der Hirnschädigung bei Patienten sowohl mit als auch ohne Diabetes, obwohl der exakte Mechanismus nicht bekannt ist (CAPES et al. 2001, DESILLES et al. 2013). Auch Diabetes mellitus als Vorerkrankung scheint mit einer erhöhten Sterblichkeit einherzugehen (LARSSON et al. 2005).

In der vorliegenden Studie war der Anteil der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus in der Gruppe der nach 30 Tagen verstorbenen mit 42 % signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (13 %, $p < 0,001$).

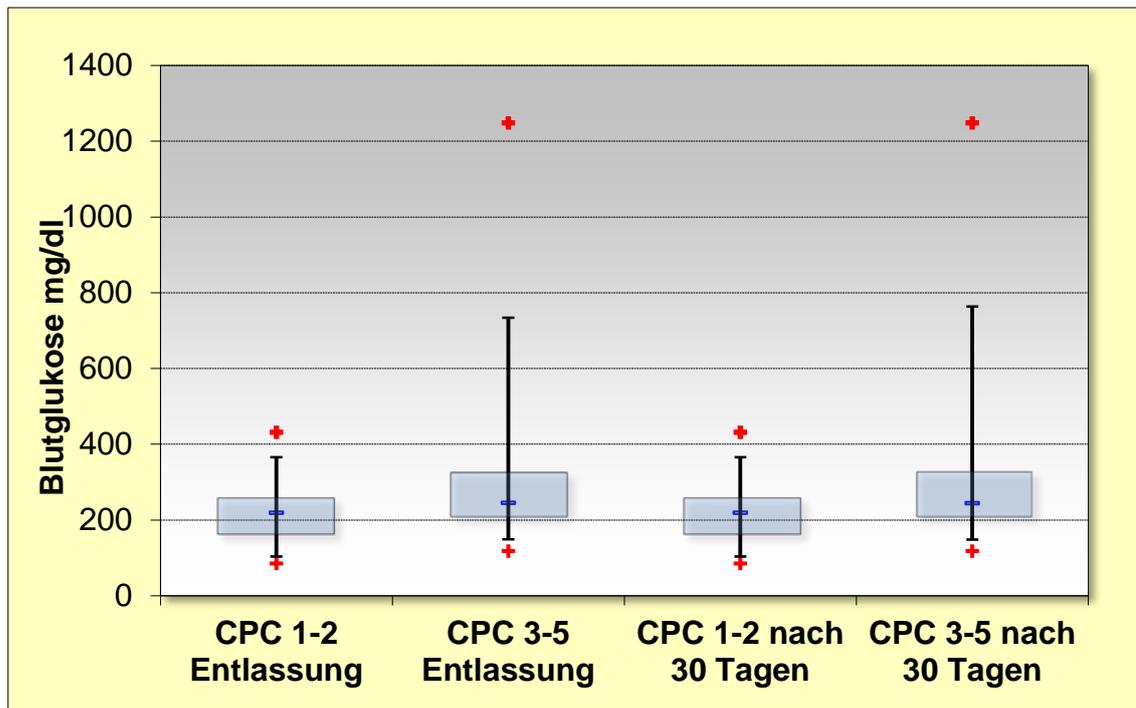


Abbildung 8: Box-Whisker-Plot Blutglukose und CPC bei Entlassung und nach 30 Tagen

+ Minimum bzw Maximum

Obwohl einige Studien zeigen konnten, dass eine strenge Blutzuckereinstellung bei kritisch kranken Intensivpatienten Morbidität und Mortalität günstig beeinflussen kann (VAN DEN BERGHE 2001, KRINSLEY et al. 2005), scheint dies für Patienten nach überlebten PHT nicht zuzutreffen (OKSANEN et al. 2007, LOSERT et al. 2008). RUSSO et al. fanden in einer retrospektiven Kohortenstudie 2016 mit 122 Patienten nach OHCA mit primär defibrillierbarem Rhythmus, dass erhöhte Blutzuckerwerte innerhalb der ersten 96 Stunden nach Aufnahme mit einer erhöhten Sterblichkeit und schlechterem neurologischen Outcome assoziiert sind.

Die ILCOR-Leitlinien empfehlen hier eine moderate Blutzuckereinstellung bis 144 mg/dl (NOLAN et al. 2008), die aktuellen ECR-Leitlinien eine Einstellung des Blutzuckers nach ROSC auf ≤ 180 mg/dl, wobei das Auftreten von Hypoglykämien vermieden werden sollte (NOLAN et al. 2015 a).

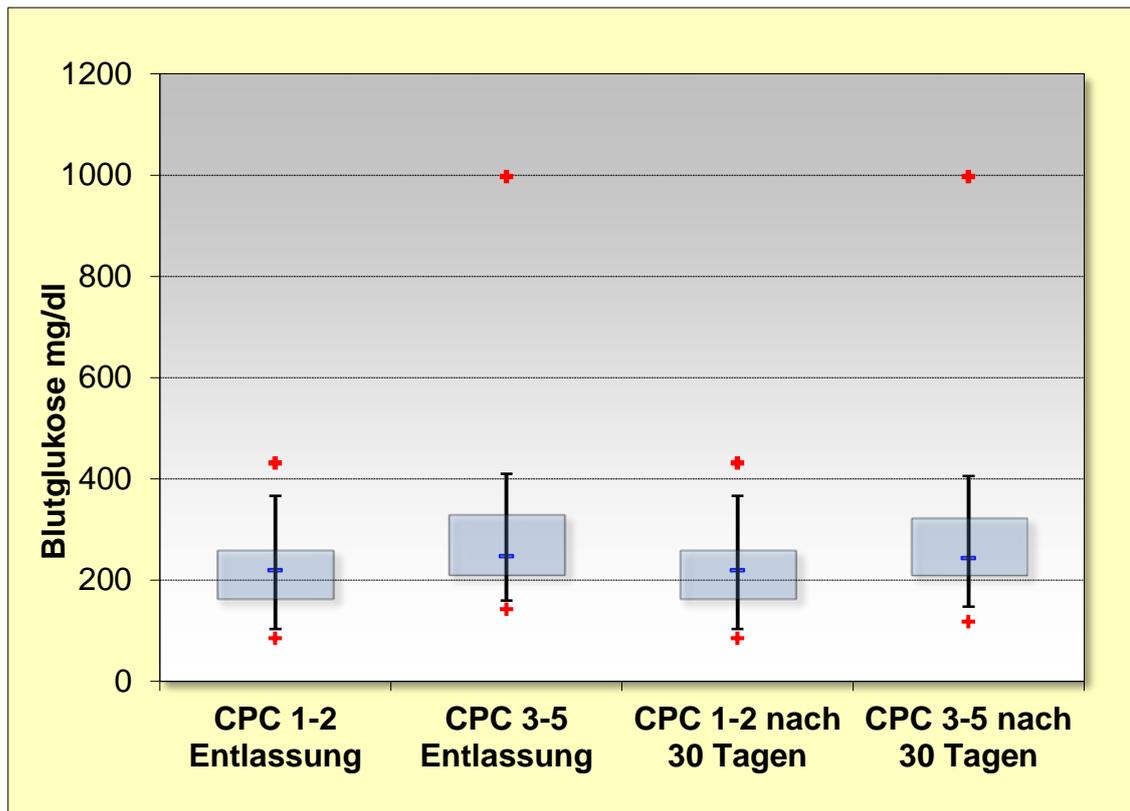


Abbildung 9: Box-Whisker-Plot Blutglukose und CPC bei Entlassung und nach 30 Tagen ohne Ausreißer

+ Minimum bzw Maximum

4.1.3 Frühzeitige Koronarangiografie und perkutane Koronarintervention (PCI), STEMI

LARSEN und RAVKILDE zeigten 2012 in einer Metaanalyse von 25 Studien mit insgesamt 4716 Patienten mit und ohne STEMI nach OHCA eine Prävalenz einer signifikanten KHK zwischen 59 bis 71 % in der Koronarangiografie bei Patienten ohne eindeutige nichtkardiale Ursache des Herzkreislaufstillstands. Es fand sich ein Überlebensvorteil bei Patienten ohne STEMI nach OHCA und Koronarangiografie (OR 2,78, CI 1,89-4,1), wobei der Anteil der Patienten mit MTH in den Studien zwischen 0 und 100 % lag. In der größten dieser Studien konnten NIELSEN et al. 2009 in einer prospektiven Observationsstudie mit insgesamt 986 Patienten, von denen 479 Patienten eine akute Koronarangiografie und 299 Patienten eine PCI erhielten, eine niedrigere Mortalität gegenüber Patienten ohne Koronarangiografie zeigen (63 % gegenüber 50 %, $p < 0,001$), insbesondere mit Kammerflimmern als hohen prädiktiven Wert. DUMAS et al. zeigten 2010 in einer prospektiven

Registerstudie mit 435 Patienten, von denen 370 eine MTH erhielten, in der univariablen logistischen Regressionsanalyse, dass eine erfolgreiche PCI mit einer erhöhten Überlebenschance verbunden war, unabhängig davon, ob ein STEMI oder kein STEMI vorlag (OR 2,06; CI 1,16-3,66). Ein Koronarverschluss lag bei 96 % der Patienten mit STEMI vor, bei immerhin 58 % der Patienten ohne STEMI. GRÄSNER et al. fanden 2011 in einer prospektiven Registerstudie mit insgesamt 2973 Patienten aus dem deutschen Reanimationsregister, von denen 179 Patienten eine MTH erhielten, in der logistischen binären Regressionsanalyse für die MTH in Kombination mit einer Koronarangiografie mit PCI (73 Patienten) eine Verbesserung des Überlebens nach 24 Stunden. Jedoch zeigte sich keine statistische Signifikanz für ein gutes neurologisches Outcome bei Entlassung. LAISH-FARKASH et al. fanden 2011 bei 110 konsekutiven Patienten, davon 86 mit OHCA bei Kammerflimmern und 38 mit STEMI, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die eine PCI erhielten und ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) hatten und denen, die ein schlechtes neurologisches Outcome hatten ($p = 0,25$ bei den Patienten mit Kammerflimmern, $p = 0,31$ bei den Patienten ohne Kammerflimmern). MOONEY et al. zeigten 2011 in einer Studie mit 140 konsekutiven Patienten, davon 68 mit STEMI, von denen 101 Patienten eine Koronarangiografie und 56 eine PCI erhielten, einen Überlebensvorteil für die Patienten, die eine Koronarangiografie erhielten, der bei denjenigen Patienten ohne Koronarintervention sogar höher war (Odds Ratio 2,1 bzw. 3,5). Auch der Anteil der Patienten mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) war nach Koronarangiografie mit oder ohne PCI höher als bei Patienten ohne LHK (52 % bzw. 69 % im Vergleich zu 31 %). Patienten mit STEMI hatten eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne STEMI (OR 2,1), der Anteil der Patienten mit gutem neurologischen Outcome lag mit 57 % höher als bei Patienten ohne STEMI (43 %). BRO-JEPPESEN et al. zeigten 2012 in einer prospektiven Studie mit insgesamt 360 Patienten nach OHCA, von denen 324 eine MTH erhielten, in der logistischen multivariablen Regressionsanalyse, dass eine erfolgreiche PCI ein unabhängiger Faktor für eine Entlassung aus dem Krankenhaus ist ($p = 0,04$), jedoch nicht das Vorliegen eines STEMI oder die Durchführung einer Koronarangiografie innerhalb von 12 Stunden. In der Gruppe der Patienten ohne STEMI führte eine Koronarangiografie innerhalb von zwölf Stunden im Vergleich zur Gruppe ohne frühzeitige Koronarangiografie nicht zu einer niedrigeren Mortalität nach 30 Tagen

($p = 0,07$) oder einem verbesserten neurologischen Outcome (CPC 1-2; $p = 0,25$) bei Entlassung. HOLLENBECK et al. zeigten 2014 in einer retrospektiven Beobachtungsstudie an insgesamt 269 Patienten ohne STEMI, dass eine frühzeitige Koronarangiografie das Überleben verbessert. 122 Patienten mit Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie wurden innerhalb von 24 Stunden koronarangiografiert, 40 erhielten eine perkutane Koronarintervention. Von den Patienten nach Koronarangiografie konnten 80 (66 %) das Krankenhaus verlassen, 74 (61 %) davon mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2). Von den 147 Patienten ohne frühe Koronarangiografie konnten 71 (49 %) Patienten entlassen werden ($p = 0,02$), 65 (45 %) mit einem CPC von 1-2 ($p = 0,02$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gruppe mit PCI (40 Patienten) im Vergleich zur Gruppe ohne (82 Patienten), sowohl was das Überleben (60 % vs. 68 %, $p = 0,4$) als auch das neurologische Outcome betraf (CPC 1-2, 58 % vs. 62 %, $p = 0,7$). CASELLA et al. fanden 2015 in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 141 Patienten mit MTH, von denen 97 Patienten eine Koronarangiografie erhielten, davon 45 Patienten eine PCI, eine höhere Mortalität in der Gruppe der nicht invasiv behandelten Patienten sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr. Bei 48 Patienten lag ein STEMI vor, von diesen erhielten 35 Patienten eine Koronarangiografie mit, neun Patienten ohne PCI, vier Patienten wurden nichtinvasiv behandelt. 61 Patienten konnten mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) entlassen werden, davon 22 in der Gruppe nach PCI, 31 in der Gruppe Koronarangiografie und acht in der nichtinvasiven Gruppe ($p < 0,0001$). Bei 34 Patienten wurde die MTH bereits prähospital eingeleitet. Auch CALLAWAY et al. zeigten 2014 in einer Subanalyse einer großen kontrollierten und randomisierten Multicenterstudie mit insgesamt 3981 Patienten den Vorteil einer MTH und einer frühen Koronarangiografie mit Reperfusion. In dieser Subgruppe mit 355 Patienten überlebten 225 (63 %), davon 188 (53 %) mit gutem neurologischen Outcome bei Entlassung aus dem Krankenhaus. DUMAS et al. zeigten 2012 in einer großen Kohortenstudie mit insgesamt 2397 Patienten, von denen 245 mit einer MTH behandelt wurden, eine Verbesserung des Langzeitüberlebens für Patienten mit MTH und Koronarintervention ($p < 0,001$). CAMUGLIA et al. konnten 2014 in einer Metaanalyse von 50 Studien mit insgesamt 7646 Patienten mit und ohne STEMI zeigen, dass eine frühe Koronarangiografie sowohl das Überleben bei Entlassung (OR 2,77, CI 2,06-

3,72) als auch das Überleben mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) verbessert (OR 2,2, CI 1,46-3,32).

Über Patienten mit STEMI, die nach PHT mit einer MTH behandelt wurden, gibt es nur wenige Studien mit wenigen Patienten. In ihrer Metaanalyse von 2012 führen LARSEN und RAVKILDE fünfzehn Studien auf, nur sieben beinhalteten Patienten, die einer MTH unterzogen worden waren; der Anteil war mit 5 bis 56 % gering. Auch die Anzahl der Patienten war mit elf bis 186 eher gering. WEISER et al. konnten 2013 in einer prospektiven Kohortenstudie bei insgesamt 249 Patienten mit STEMI, von denen 197 Patienten innerhalb von zwölf Stunden eine Linksherzkatheteruntersuchung erhielten, keinen Unterschied in der Gruppe mit PCI (183 Patienten) und der Gruppe ohne Linksherzkatheteruntersuchung (52 Patienten) bezüglich eines Überleben mit gutem neurologischen Outcomes (CPC 1-2) nach 30 Tagen feststellen. Jedoch erhielten nur 159 Patienten (64 %) eine MTH.

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 70 Patienten (63 %) eine frühzeitige Koronarangiografie durchgeführt, d. h. innerhalb von < 24 Stunden, davon bei allen 30 Patienten mit STEMI. 61 dieser 70 Patienten wurden außerhalb des Krankenhauses reanimiert (OHCA) (87 %). Bei 37 Patienten (33 % aller Patienten, 53 % der frühzeitig koronarangiografierten Patienten) wurde eine PCI mit PTCA und/oder Stentimplantation durchgeführt. 53 Patienten nach frühzeitiger Koronarangiografie konnten entlassen werden (76 % der Patienten nach frühzeitiger Koronarangiografie), davon 44 Patienten mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC 1-2, 63 %). Das mittlere Alter lag bei 58 ± 12 Jahren. Von den 40 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie (eine weitere Patientin wurde nach einer Herzkatheteruntersuchung reanimationspflichtig und dann einer MTH unterzogen), darunter 33 nach OHCA (83 %) konnten 22 Patienten entlassen werden (55 % der Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie), davon 18 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 45 %). Das mittlere Alter lag bei 66 ± 7 Jahren. Somit ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie ($p = 0,025$), jedoch nicht für ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) im Vergleich zu den Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie. Auch das Alter in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie war signifikant niedriger ($p < 0,02$) (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie

	früh < 24 Stunden (n=70)	spät > 24 Stunden (n=40)	p
OHCA	87 %	83 %	n. s.
Entlassen	76 %	55 %	0,025
CPC 1-2	63 %	45 %	n. s.
Alter	58±12 Jahre	66±7 Jahre	0,02

OHCA: Out of Hospital Cardiac Arrest

CPC: Cerebral Performance Category

Nimmt man bei den 40 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie die sieben Patienten mit nichtkardialer Ursache für den Kreislaufstillstand aus, konnten von den verbleibenden 33 Patienten 17 Patienten entlassen werden (51 % der Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne nichtkardiale Ursache), davon 13 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 39 %). Hier zeigt sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie ($p < 0,015$) auch für ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2; $p < 0,03$) im Vergleich zu den Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne nichtkardiale Ursache (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie (kardiale Ursache des Kreislaufstillstands)

	früh < 24 Stunden (n=70)	spät > 24 Stunden (n=33)	p
Entlassen	76 %	51 %	< 0,015
CPC 1-2	63 %	39 %	< 0,03

CPC: Cerebral Performance Category

Betrachtet man nur die Patienten, die außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden waren und eine frühe Koronarangiografie erhielten, zeigte sich sowohl eine hoher signifikanter Überlebensvorteil bei Entlassung ($p < 0,001$) als auch eine signifikante Verbesserung eines guten neurologischen Outcome (CPC 1-2) ($p = 0,022$). 46 der 61 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie konnten entlassen werden (75 % aller frühzeitig koronarangiografierten Patienten nach OHCA), davon 37 mit einem CPC von 1-2 (61 %), bei den 33 Patienten ohne früh-

zeitige Koronarangiografie konnten zwölf entlassen werden (36 %), davon elf Patienten mit einem CPC von 1-2 (33 %) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	früh < 24 Stunden (n=61)	spät > 24 Stunden (n=33)	p
Entlassen	75 %	36 %	< 0,001
CPC 1-2	63 %	33 %	0,022

CPC: Cerebral Performance Category

Werden auch hier von den 33 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie die drei Patienten mit nichtkardialer Ursache für den Kreislaufstillstand ausgenommen, konnten von den verbleibenden 30 Patienten 15 Patienten entlassen werden (50 % der Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne nichtkardiale Ursache), davon elf mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 37 %). Auch hier ergab sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie ($p = 0,015$) als auch für ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2; $p = 0,03$) im Vergleich zu den Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne extrakardiale Ursache (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA) (kardiale Ursache)

	früh < 24 Stunden (n=61)	spät > 24 Stunden (n=30)	p
Entlassen	75 %	50 %	0,015
CPC 1-2	63 %	37 %	0,03

CPC: Cerebral Performance Category

Von den 70 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie waren nach 30 Tagen noch 56 Patienten (80 % der frühzeitig koronarangiografierten Patienten) am Leben, davon 44 Patienten (63 %) mit einem CPC 1-2. In der Gruppe der 40 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie überlebten nach 30 Tagen 22 Patienten (55 % aller Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie), davon 18 Patienten (45 %) mit einem CPC 1-2. Auch hier ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil nach 30 Tagen in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie ($p = 0,008$),

jedoch nicht für ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) im Vergleich zu Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie

	früh < 24 Stunden (n=70)	spät > 24 Stunden (n=33)	p
Überlebende	80 %	55 %	0,008
CPC 1-2	63 %	45 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Mit Ausnahme der sieben Patienten mit nichtkardialer Ursache waren von den 33 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie nach 30 Tagen noch 22 Patienten am Leben (67 % aller Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne extrakardiale Ursache), davon 18 Patienten (36 %) mit einem CPC 1-2. Beides war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie (kardiale Ursache)

	früh < 24 Stunden (n=70)	spät > 24 Stunden (n=30)	p
Überlebende	80 %	50 %	n. s.
CPC 1-2	63 %	37 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Bei den Patienten nach OHCA zeigt sich nach 30 Tagen ebenfalls nur ein signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe mit frühzeitiger Koronarangiografie ($p = 0,014$), jedoch nicht für ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) im Vergleich zur Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie. Von den Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie waren nach 30 Tagen noch 49 Patienten (80 % der frühzeitig koronarangiografierten Patienten nach OHCA) am Leben, davon 37 Patienten (61 %) mit einem CPC 1-2. In der Gruppe der 33 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie nach OHCA überlebten nach 30 Tagen 18 Patienten (56 % aller Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie nach OHCA), davon 14 Patienten (44%) mit einem CPC 1-2 (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	früh < 24 Stunden (n=61)	spät > 24 Stunden (n=33)	p
Überlebende	80 %	56 %	0,014
CPC 1-2	61 %	44 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Mit Ausnahme der drei Patienten mit nichtkardialer Ursache waren von den 30 Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie nach 30 Tagen noch 15 Patienten am Leben (50 % aller Patienten ohne frühzeitige Koronarangiografie ohne extrakardiale Ursache), davon elf Patienten (37 %) mit einem CPC 1-2. Beides war statistisch signifikant ($p < 0,003$ bzw. $p = 0,03$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA) (kardiale Ursache)

	früh < 24 Stunden (n=61)	spät > 24 Stunden (n=30)	p
Überlebende	75 %	50 %	< 0,003
CPC 1-2	63 %	37 %	0,03

CPC: Cerebral Performance Category

In der Gruppe der 37 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie und PCI konnten 32 Patienten entlassen werden (86 % aller Patienten mit PCI), davon 26 Patienten (70 %) mit einem CPC 1-2, in der Gruppe der 33 Patienten ohne PCI 21 Patienten (91 % aller Patienten ohne PCI), davon 18 Patienten mit einem CPC 1-2 (55 %), beides war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach frühzeitiger Koronarangiografie mit und ohne PCI

	PCI (n=37)	keine PCI (n=33)	p
Entlassen	86 %	91 %	n. s.
CPC 1-2	70 %	55 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

In der Gruppe der Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie nach OHCA erhielten 31 Patienten eine PCI (51 % aller Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie nach OHCA). Hier fand sich statistisch kein Überlebensvorteil oder ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) für die Gruppe mit PCI bei Entlassung. 26 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie und PCI konnten entlassen werden (84 %), 19 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2, 73 % der entlassenen Patienten). In der Gruppe der 30 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie ohne PCI konnten 20 Patienten entlassen werden (67 % der Patienten ohne PCI), 17 mit einem CPC 1-2 (57 %) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie mit und ohne PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	PCI (n=31)	keine PCI (n=30)	p
Entlassen	84 %	67 %	n. s.
CPC 1-2	73 %	57 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

In der Gruppe der 37 Patienten mit frühzeitiger Koronarangiografie und PCI überlebten nach 30 Tagen 33 Patienten (89 % aller Patienten mit PCI), davon 26 Patienten (70 % aller Patienten mit PCI) mit einem CPC 1-2, in der Gruppe der 33 Patienten ohne PCI 22 Patienten (67 % aller Patienten ohne PCI), davon 17 Patienten mit einem CPC 1-2 (52 %). Hier zeigte sich statistisch ein Überlebensvorteil ($p < 0,04$), jedoch nicht für ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) für die Gruppe mit PCI nach 30 Tagen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach frühzeitiger Koronarangiografie mit und ohne PCI

	PCI (n=37)	keine PCI (n=33)	p
Überlebende	89 %	67 %	< 0,04
CPC 1-2	70 %	52 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Bei den Patienten nach OHCA zeigte sich nach 30 Tagen statistisch kein Überlebensvorteil oder ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) für die Gruppe

mit PCI. 27 Patienten überlebten nach 30 Tagen (88 % aller Patienten nach OHCA und PCI), davon 20 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2, 65 %), in der Gruppe der Patienten ohne PCI überlebten 21 Patienten (70 % aller Patienten nach OHCA ohne PCI), davon 16 mit einem CPC 1-2 (53 %) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie mit und ohne PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	PCI (n=31)	keine PCI (n=30)	p
Entlassen	88 %	70 %	n. s.
CPC 1-2	65 %	53 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Von den 15 Patienten, die eine späte Koronarangiografie (> 24 Stunden) erhielten, konnten 14 Patienten entlassen werden (93 %), davon 13 mit einem CPC 1-2 (87 %). Nur acht der 26 Patienten, die während des stationären Aufenthalts nicht koronarangiografiert wurden, konnten entlassen werden (31 %), davon fünf mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 19 %). Für die Patienten mit später Koronarangiografie zeigte sich ein hoch signifikanter Vorteil sowohl für das Überleben ($p = 0,0001$) als auch für ein gutes neurologisches Outcome bei Entlassung ($p = 0,00001$) im Vergleich zu der Gruppe ohne Koronarangiografie (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie

	> 24 Stunden (n=15)	keine (n=26)	p
Entlassen	93 %	31 %	1×10^{-4}
CPC 1-2	87 %	19 %	$< 1 \times 10^{-5}$

CPC: Cerebral Performance Category

Nimmt man die sechs Patienten mit extrakardialer Ursache des Kreislaufstillstands aus, konnten lediglich vier der 20 Patienten, die während des stationären Aufenthalts nicht koronarangiografiert wurden, entlassen werden (20 %), davon zwei mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 10 %). Auch hier zeigte sich für die

Patienten mit später Koronarangiografie ein hoch signifikanter Vorteil sowohl für das Überleben ($p < 0,00002$) als auch für ein gutes neurologisches Outcome bei Entlassung ($p = 0,000006$) im Vergleich zu der Gruppe ohne Koronarangiografie (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie (kardiale Ursache)

	> 24 Stunde (n=15)	keine (n=20)	p
Entlassen	93 %	20 %	$< 2 \times 10^{-5}$
CPC 1-2	87 %	10 %	6×10^{-6}

CPC: Cerebral Performance Category

Zwölf Patienten, die eine späte Koronarangiografie erhielten, wurden außerhalb des Krankenhauses reanimiert. Auch hier zeigte sich ein hoch signifikanter Vorteil sowohl für das Überleben ($p < 0,000075$) als auch für ein gutes neurologisches Outcome bei Entlassung und nach 30 Tagen ($p < 0,000015$) im Vergleich zu der Gruppe ohne Koronarangiografie. Alle 12 Patienten konnten entlassen werden bzw. überlebten 30 Tage (100 % aller Patienten nach OHCA und später Koronarangiografie), davon 11 Patienten mit einem CPC 1-2 (92 %). Nur sechs der 21 Patienten nach OHCA, die während des stationären Aufenthalts nicht koronarangiografiert wurden, konnten entlassen werden bzw. überlebten 30 Tage (29 %), davon drei mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 14 %) (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/nach 30 Tagen nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	> 24 Stunde (n=12)	keine Koro (n=21)	p
Entlassen/ Überlebende	100 %	29 %	$< 7,5 \times 10^{-5}$
CPC 1-2	92 %	14 %	$< 1,5 \times 10^{-5}$

CPC: Cerebral Performance Category

Nimmt man den Patienten mit extrakardialer Ursache des Kreislaufstillstands aus, konnten fünf der 20 Patienten nach OHCA, die während des stationären Aufent-

halts nicht koronarangiografiert wurden, entlassen werden bzw. überlebten 30 Tage (25 %), davon zwei mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2; 10 %). Beides war hochsignifikant ($p < 0,00004$ bzw. $p < 0,000005$) (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/nach 30 Tagen nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA) (kardiale Ursache)

	> 24 Stunde (n=12)	keine Koro (n=20)	p
Entlassen/ Überlebende	100 %	25 %	$< 4 \times 10^{-5}$
CPC 1-2	92 %	10 %	$< 5 \times 10^{-6}$

CPC: Cerebral Performance Category

Bei den 30 Patienten mit STEMI wurde bei 25 Patienten eine erfolgreiche PCI durchgeführt (83 %). 22 Patienten überleben nach 30 Tagen in der Gruppe nach PCI bzw. konnten entlassen werden (88 % aller Patienten mit STEMI und erfolgreicher PCI), davon 18 Patienten (82 %) mit einem CPC 1-2. In der Gruppe der fünf Patienten mit STEMI ohne oder frustraner PCI überlebten nach 30 Tagen vier Patienten bzw. konnten entlassen werden (80 % mit STEMI ohne PCI), alle vier mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2). Hier zeigte sich statistisch kein Überlebensvorteil oder ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) für Patienten mit STEMI und PCI (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/nach 30 Tagen nach Koronarangiografie bei STEMI mit und ohne oder frustraner PCI

	PCI (n=25)	keine PCI/frustran (n=5)	p
Entlassen/ Überlebende	88 %	80 %	n. s.
CPC 1-2	82 %	80 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

25 der Patienten mit STEMI wurden außerhalb des Krankenhauses reanimiert, davon erhielten 21 Patienten eine PCI. 18 der Patienten konnten entlassen werden bzw. überlebten 30 Tage (86 % aller Patienten mit STEMI nach OHCA und erfolgreicher PCI), davon 13 Patienten mit einem CPC 1-2 (62 %). Von den vier

Patienten ohne oder nach frustraner PCI konnten drei Patienten entlassen werden bzw. überlebten 30 Tage (75 % aller Patienten mit STEMI nach OHCA ohne oder nach frustraner PCI), alle drei Patienten mit einem CPC 1-2 (75 %). Es fand sich statistisch kein Unterschied für das Überleben oder für ein besseres neurologisches Outcome nach 30 Tagen (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/nach 30 Tagen nach Koronarangiografie bei STEMI mit und ohne oder frustraner PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	PCI (n=21)	keine PCI/frustran (n=4)	p
Entlassen/ Überlebende	88 %	75 %	n. s.
CPC 1-2	82 %	75 %	n. s.

CPC: Cerebral Performance Category

Insgesamt erhielten 26 Patienten während des gesamten stationären Aufenthalts keine Koronarangiografie (23 %). Der Anteil der Frauen in der Gruppe der Patienten ohne Koronarangiografie war mit 46 % im Vergleich zu dem Anteil der Frauen in der Gruppe mit Koronarangiografie (19 %) signifikant erhöht ($p < 0,005$), d. h. bei 41 % aller weiblichen Patienten wurde keine Koronarangiografie durchgeführt im Vergleich zu nur 17 % der männlichen Patienten (eine Patientin wurde nach einer Herzkatheteruntersuchung reanimationspflichtig und dann einer MTH unterzogen). Von den Männern verstarben neun (64 %), bei den Frauen ebenfalls neun (75 %), was statistisch nicht signifikant war (Fishers exakter Test $p = 0,7$). Das mittlere Alter der Männer ohne Koronarangiografie, die verstarben, war mit 70 ± 10 Jahren numerisch zwar deutlich niedriger als das der Frauen (76 ± 5 Jahre), dies war jedoch statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,13$).

Die EAPCI empfiehlt in ihrer Konsensempfehlung von 2014 für Patienten mit STEMI im Rahmen eines Kreislaufstillstands eine sofortige Koronarangiografie entsprechend den Leitlinien der ESC (VAN DE WERF et al. 2008, STEG et al. 2012). Bei Patienten ohne STEMI sind im Vergleich zu Patienten mit ACS ohne Kreislaufstillstand Standardmethoden zur Beurteilung einer Koronarischämie wie EKG und Biomarker weniger zuverlässig (DUMAS et al. 2012, ZANUTTINI et al. 2013; SALAM et al. 2015; STÆR-JENSEN et al. 2015). GUPTA et al. zeigten 2014 in einer großen Registerstudie mit insgesamt 594734 Patienten, die alle eine

PCI erhielten, dass von 2775 Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand ohne ST-Streckenhebungen im EKG 32 % einen akuten Koronararterienverschluss hatten. Hier wird in der Konsensempfehlung des EAPCI eine Koronarangiografie innerhalb von zwei Stunden empfohlen, falls nichtkardiale Ursachen wie z. B. Lungenembolie, Intoxikationen, zerebrale Ereignisse oder ein nichtkardialer Schock ausgeschlossen werden können. Hierzu empfiehlt die EAPCI eine genaue Anamneseerhebung möglicher kardialer Beschwerden vor dem Herz-Kreislauf-Stillstand und relevanter kardiologischer Vorerkrankung sowie die Durchführung einer Echokardiografie und eines Thorax-CT zum Ausschluss einer Herzbeuteltamponade oder einer Rechtsherzbelastung bei Lungenembolie oder einer Aortendissektion. In die Überlegungen, ob ein Patient ohne STEMI eine Koronarangiografie erhalten sollte, sollten die Umstände der CPR wie ein unbeobachteter Herz-Kreislaufstillstand, ein spätes Eintreffen des Rettungsdienstes > 10 Minuten bei fehlenden lebensrettenden Sofortmaßnahmen (Laienreanimation), ein initialer nicht defibrillierbarer Rhythmus oder eine Reanimationsdauer durch den Rettungsdienst von mehr als 20 Minuten, die zu einem schlechten neurologischen Outcome führen können, ebenso miteinbezogen werden wie Komorbiditäten oder eine eingeschränkte Lebenserwartung, die eher gegen ein invasives Vorgehen sprechen. Aufgrund der gegenwärtig noch fehlenden Parameter zur sicheren Voraussage des neurologischen Outcome muss somit eine individuelle, patientenorientierte Entscheidung anhand der vorliegenden Informationen getroffen werden (NOC et al. 2014).

4.1.4 Pneumonie, SIRS/Sepsis und CRP

PERBET et al. zeigten 2011 in einer retrospektiven Analyse einer Kohortenstudie mit 641 Patienten nach OHCA (70 % Männer, mittleres Alter 59 Jahre), von den 500 Patienten eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung erhielten, dass die MTH ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das Auftreten einer Pneumonie ist (Odds Ratio 1,9, CI 1,28–2,80). Dies führte zu längeren Beatmungszeiten (5,7 Tage bzw. 4,7 Tage bei Patienten ohne Pneumonie, $p = 0,001$) und verlängerte den Aufenthalt auf der Intensivstation (7,9 Tage bzw. 6,7 Tage, $p = 0,001$), hatte jedoch keinen Einfluss auf das Überleben bei Entlassung (41 % bzw. 36 %, $p = 0,24$) oder ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2, 38 % bzw. 34 %, $p = 0,35$).

PABST et al. fanden 2013 in einer retrospektiven Analyse an 104 Patienten, dass eine Pneumonie bei Patienten nach OHCA und MTH die Beatmungszeit (225 Stunden bzw. 128 Stunden, $p = 0,005$) und den ITS-Aufenthalt (12,8 Tage bzw. 8,7 Tage, $p = 0,005$) signifikant verlängerten, jedoch keinen Einfluss auf das Überleben auf der Intensivstation hatte (20 % bzw. 26 %, $p = 0,64$).

Auch WOO et al. zeigten 2014 an 123 Patienten nach OHCA und MTH, dass das Auftreten einer Pneumonie innerhalb der ersten sieben Tage nach Krankenhausaufnahme zwar die Beatmungsdauer (9,3 Tage bzw. 3,7 Tage, $p < 0,001$) und den Aufenthalt auf der ITS (10 Tage bzw. 5 Tage, $p < 0,001$) signifikant verlängerte, jedoch ebenfalls keinen Einfluss auf die Sterblichkeit hatte.

MONGARDON et al. zeigten 2011 in einer großen retrospektiven Registerstudie mit 421 Patienten nach OHCA und MTH ebenfalls, dass das Auftreten einer Pneumonie die Beatmungsdauer (6 bzw. 3 Tage, $p < 0,001$) und den Aufenthalt auf der ITS verlängerte (7 bzw. 3 Tage, $p < 0,001$), aber keinen Einfluss auf die Mortalität auf der ITS (62 % bzw. 66 %, $p = 0,45$) oder ein gutes neurologisches Outcome hatte (CPC 1-2, 36 % bzw. 47 %, $p = 0,58$ %).

GAGNON et al. konnten 2015 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1240 Patienten mit MTH, dass eine prophylaktische Antibiotikatherapie das Auftreten einer Pneumonie (12,6 % vs. 54,9 %, $p < 0,001$) und einer Sepsis (1,2 % vs. 5,7 %, $p < 0,001$) signifikant reduziert, jedoch keinen Einfluss auf die Länge des ITS-Aufenthalts oder ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) hatte.

DELL'ANNA et al. zeigten 2014 in einer Registerstudie mit 130 Patienten nach PHT innerhalb und außerhalb des Krankenhauses einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten bei Aufnahme und Überleben und gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) nach drei Monaten. Bei den 57 Patienten, die entlassen werden konnten, lag das CRP bei 0,34 mg/dl, bei den 73 verstorbenen Patienten bei 1,2 mg/dl; ($p = 0,037$). Bei den 46 Patienten mit gutem neurologischen Outcome CPC 1-2 nach 3 Monaten lag das CRP bei 0,27 mg/dl, bei den 84 Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome CPC 3-5 bei 1,05 mg/dl. Auch waren die CRP-Werte bei Aufnahme bei den 90 Patienten nach OHCA mit 0,21 mg/dl niedriger als bei den 40 Patienten, die innerhalb des Krankenhauses kardiopulmonal reanimiert worden waren (4,4 mg/dl; $p < 0,001$), ebenso bei den 74 Patienten mit initial defibrillierbarem Rhythmus (0,22 mg/dl) im Vergleich zu den 56 mit nicht defibrillierbarem Rhythmus (1,9 mg/dl; $p < 0,001$).

In der vorliegenden Studie trat bei 23 Patienten nach OHCA eine Pneumonie auf (24 %, 83 % Männer, mittleres Alter 60 Jahre). Das Auftreten einer Pneumonie führte sowohl zu einer längeren Beatmungszeit (23 Tage bzw. 13 Tage, $p = 0,005$) als auch zu einer Verlängerung des Aufenthalts auf der ITS (29 Tage bzw. 18 Tage, $p = 0,003$) und auch des Krankenhausaufenthalts (41 Tage bzw. 24 Tage, $p < 0,001$) (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Beatmungszeit, ITS- und Krankenhausaufenthalt sowie Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung bei Pneumonie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	Pneumonie (n=23)	keine Pneumonie (n=71)	p
Männer	83 %	70 %	n. s.*
Alter	60 %	66 %	n. s.
Beatmungszeit	23 Tage	13 Tage	0,005
ITS-Aufenthalt	29 Tage	18 Tage	0,003
Krankenhaus- aufenthalt	41 Tage	24 Tage	< 0,001

* Fishers exakter Test

ITS: Intensivstation

Von den 23 Patienten konnten 18 Patienten entlassen werden (78 % der Patienten mit Pneumonie, 78 % Männer, mittleres Alter 58 Jahre), davon 15 Patienten (83 %) mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2). Von der Gruppe der Patienten ohne Pneumonie konnten 46 Patienten entlassen werden (65 % aller Patienten ohne Pneumonie; 80 % Männer, mittleres Alter 61 Jahre), 36 Patienten (78 %) mit einem CPC von 1-2. Das Auftreten einer Pneumonie hatte somit keinen Einfluss auf das Überleben bei Entlassung oder ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2), beides war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung bei Pneumonie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	Pneumonie (n=23)	keine Pneumonie (n=71)	p
Entlassen	78 %	65 %	n. s.*
Männer	78 %	80 %	n. s.*
Alter	58 Jahre	61 Jahre	n. s.
CPC 1-2	83 %	78 %	n. s.*

* Fishers exakter Test

CPC: Cerebral Performance Category

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den CRP-Werten bei Aufnahme bei den 75 Patienten, die entlassen werden konnten, und den 37 Patienten, die verstarben (1,9 mg/dl bzw. 2,2 mg/dl). Auch bei den Patienten mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) nach 90 Tagen fand sich kein Unterschied zu den Patienten mit schlechtem Outcome (CPC 3-5). Das CRP bei Aufnahme lag bei beiden Gruppen bei 2 mg/dl. Bei den Patienten nach OHCA lag das CRP bei Aufnahme mit 1,6 mg/dl (n = 64) signifikant niedriger als bei den Patienten, die innerhalb des Krankenhauses reanimiert worden waren (5,1 mg/dl [n = 8], p = 0,028] (siehe Abbildung 10).

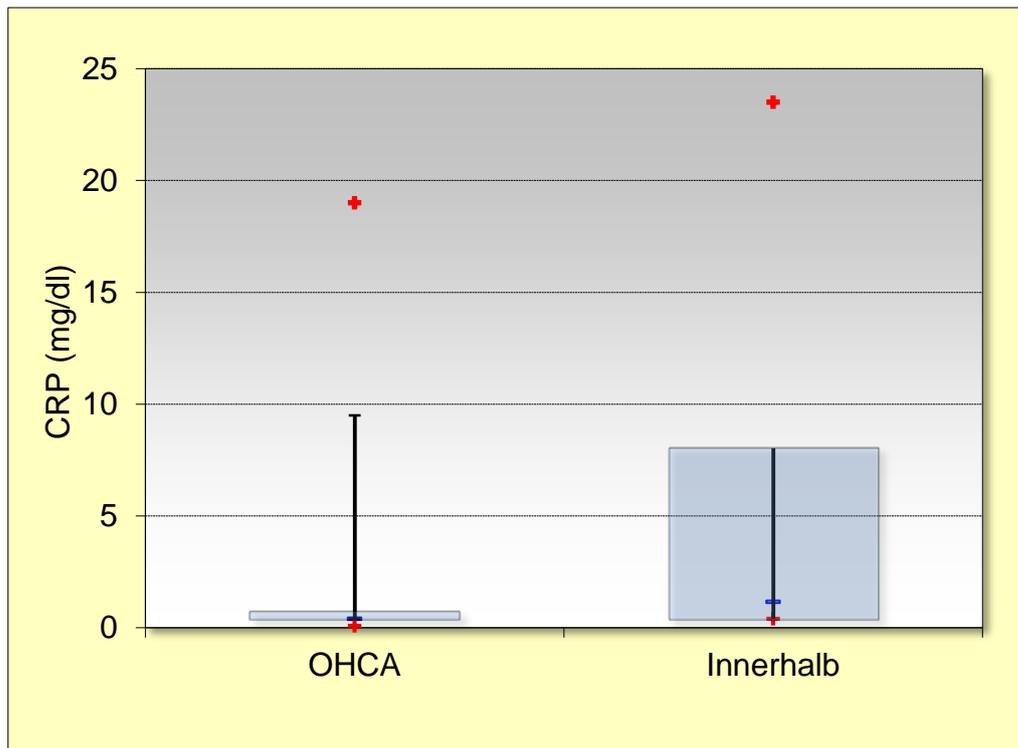


Abbildung 10: Box-Whisker-Plot CRP bei Aufnahme nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA) und innerhalb des Krankenhauses

+ Minimum bzw. Maximum

Bei den Patienten mit initial defibrillierbarem Rhythmus lag das CRP bei Aufnahme mit 1,4 mg/dl (n = 53) signifikant niedriger als bei den Patienten ohne defibrillierbarem Rhythmus (4 mg/dl, n = 16; $p < 0,04$) (siehe Abbildung 11).

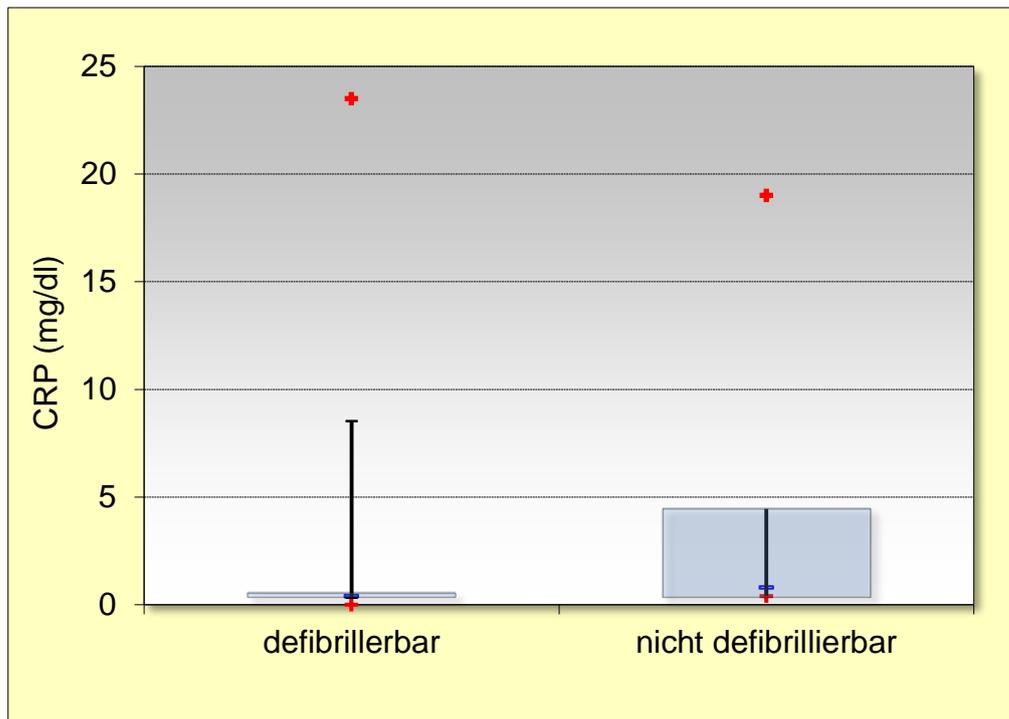


Abbildung 11: Box-Whisker-Plot CRP bei Aufnahme bei Patienten mit initial defibrillierbarem Rhythmus und ohne defibrillierbaren Rhythmus

+ Minimum bzw. Maximum

Auffällig bei der vorliegenden Studie ist, dass bei 92 der 94 Patienten nach OHCA und MTH ein SIRS oder eine Sepsis entsprechend den Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (BONE et al. 1992) und den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (REINHART et al. 2006, REINHART et al. 2010) vorlag. Bei 25 Patienten bestand ein SIRS, bei den übrigen 67 Patienten lag eine Sepsis vor. Bei 53 Patienten zeigte sich bronchoskopisch das Bild einer (eitrig-hämorrhagischen) Tracheobronchitis, bei 35 Patienten bestand ein Harnwegsinfekt, bei 13 Patienten lag eine Infektion des zentralen Venenkatheters vor, bei zwei Patienten bestand eine Sinusitis, bei einem Patienten eine Aspergillose. Am Tag 3 lag das mittlere CRP bei den Patienten nach OHCA und MTH bei 19 mg/dl (Normwert < 0,5 mg/dl), die Leukozyten bei 10,9 /nl (Normwert 4-9/nl). Aufgrund des Postreanimationssyndroms (vgl. 1.5) erfüllen nahezu alle Patienten nach einer CPR wenigstens die Kriterien eines SIRS, ohne dass eine mikrobielle Infektion vorliegen muss, insbesondere nach Beendigung der MTH im Rahmen eines Fieberanstiegs. SIRS/Sepsis-Kriterien für Patienten nach CPR und MTH sind deshalb nur eingeschränkt anwendbar.

LEARY et al. fanden 2012 in einer retrospektiven Registerstudie mit 236 Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Fieber $> 38\text{ °C}$ und einer erhöhten Mortalität oder einem schlechteren Outcome. Fieber innerhalb von 24 Stunden nach Wiedererwärmung trat bei 41 % der Patienten auf. GEBHARDT et al. zeigten 2013 in einer retrospektiven Registerstudie mit 336 Patienten, von denen 221 eine MTH erhalten hatten, dass die Entwicklung von Fieber $> 38\text{ °C}$ innerhalb von 48 Stunden nach ROSC mit 42 % häufig ist, jedoch keinen Einfluss auf das Überleben oder ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) hatte. Bei Patienten, die keine MTH erhielten, war Fieber häufiger mit einem schlechteren Überleben verbunden (OR 0,47, CI 0,2-1,1). BRO-JEPPESEN et al. fanden 2013 in einer prospektiven Observationskohortenstudie an 270 Patienten nach OHCA mit MTH eine signifikant höhere 30-Tage-Sterblichkeit bei Fieber $> 38,5\text{ °C}$ innerhalb von 36 Stunden nach Wiedererwärmung im Vergleich zur Gruppe ohne Fieber.

4.1.5 Adrenalingabe

JACOBS et al. zeigten 2011 in der ersten, randomisierten doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie an 534 Patienten nach OHCA, dass eine prähospital Adrenalingabe keinen Einfluss auf das Überleben bei Entlassung hat, jedoch die Wahrscheinlichkeit eines ROSC signifikant verbessert (OR 3,4, CI 2-5,6, $p < 0,001$), insbesondere bei einem initial defibrillierbarem Rhythmus (OR 2,4, $p < 0,009$). In der logistischen Regressionsanalyse war eine Adrenalingabe bei initial defibrillierbarem Rhythmus (OR 9,5, CI 2-45,3) und jüngerem Lebensalter (OR 0,96, CI 0,93-0,99) mit einem verbesserten Überleben bei Entlassung verbunden. Die Studie macht keine Angaben zu einer möglichen MTH. ARRICH et al. zeigten 2012 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 946 Patienten nach OHCA, dass eine prähospital Adrenalingabe $> 2\text{ mg}$ bei Patienten mit Asystolie und PEA einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit und schlechtes neurologisches Outcome (CPC > 3) (jeweils $p < 0,001$) im Vergleich zu einer Adrenalingabe $\leq 2\text{ mg}$ darstellt. Der Anteil der Patienten mit MTH lag allerdings nur bei 17 %.

LIN et al. fanden 2014 in einer Metaanalyse keinen Vorteil einer Adrenalingabe für das Überleben bei Entlassung oder das neurologische Outcome, jedoch eine erhöhte Rate eines ROSC bei Adrenalingabe im Vergleich zu Plazebo (RR 2,8, CI

1,78-4,41, $p < 0,001$) und bei einer Hochdosisgabe (> 1 mg Adrenalin pro Dosis) im Vergleich zur Standarddosis (RR 0,85, CI 0,75-0,97, $p = 0,02$). ATIKSA-WEDPARIT et al. zeigten 2014 in einer Metaanalyse, dass die prähospital Adrenalingabe die Wahrscheinlichkeit eines ROSC um den Faktor 2,9 erhöht (OR 2,89, CI 2,36-3,54), jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Überleben bei Entlassung hat. Bei beiden Metaanalysen fehlen Angaben zur MTH.

DUMAS et al. zeigten 2014 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1556 Patienten nach OHCA, von denen 67 % eine MTH erhielten, dass eine Adrenalingabe signifikant weniger zu einem guten neurologischen Outcome (CPC 1-2) führt ($p < 0,001$). In der Multivarianzanalyse führte eine MTH ohne Adrenalingabe lediglich bei Patienten mit VF oder VT zu einem guten neurologischen Outcome (adjustierte OR 1,7, CI 1,04 bis 2,75).

In der vorliegenden Studie erhielten 62 Patienten nach OHCA eine Adrenalingabe (69 % Männer, mittleres Alter 66 Jahre), 27 Patienten erhielten keine (85 % Männer [$p = n. s.$], mittleres Alter 63 Jahre [$p = n. s.$]). Die Adrenalingabe betrug im Mittel 4,2 mg. Die Reanimationsdauer war bei den Patienten ohne Adrenalingabe signifikant kürzer (12 min. vs. 22 min, $p < 0,001$), die Anzahl der Schockabgaben (3,3 vs. 2,3) niedriger, jedoch nicht statistisch signifikant. In der Gruppe der Patienten ohne Adrenalingabe lag der Anteil von Patienten mit primär defibrillierbarem Rhythmus signifikant höher als in der Gruppe mit Adrenalingabe (24 [89 %] bzw. 40 [66 %], $p = 0,04$). In der Gruppe der Patienten ohne Adrenalingabe konnten mit 22 mehr Patienten entlassen werden (82 %) als in der Gruppe mit Adrenalingabe (37 Patienten [60 %]), was jedoch nicht signifikant war ($p = 0,06$). Die Anzahl der entlassenen Patienten mit gutem neurologische Outcome CPC 1-2 war jedoch in der Gruppe der Patienten ohne Adrenalingabe signifikant höher (21 Patienten [78 % der entlassenen Patienten] bzw. 25 Patienten [49 %], $p = 0,001$) (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Reanimationsdauer, Anzahl der Schockabgaben, primär defibrillierbarer Rhythmus, Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Adrenalin und ohne Adrenalingabe nach CPR außerhalb des Krankenhauses (OHCA)

	Adrenalingabe (n=62)	keine Adrenalingabe (n=27)	p
Männer	69 %	85 %	n. s.
Alter	66 Jahre	63 Jahre	n. s.
Dauer CPR	22 min	12 min	< 0,001
Schockabgaben	3,3	2,3	n. s.
Primär defibrillierbarer Rhythmus	66 %	89 %	0,04
Entlassungen	60 %	82 %	n. s.
CPC 1-2	25 %	78 %	0,001

CPR: Kardiopulmonale Reanimation

CPC: Cerebral Performance Category

4.1.6 Nicht defibrillierbarer Rhythmus

TESTORI et al. zeigten 2011 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 347 Patienten nach OHCA, von denen 135 Patienten eine MTH erhalten hatten, in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse, dass eine MTH bei Patienten mit initial nicht defibrillierbarem Rhythmus (Asystolie und PEA) die Mortalität nach sechs Monaten signifikant senkt (OR 0,56, CI 0,34-0,93, $p = 0,025$) und mit einem guten neurologischen Outcome (CPC 1-2) nach sechs Monaten assoziiert war (OR 1,84, CI 1,08-3,13, $p = 0,024$).

DUMAS et al. konnten 2011 in einer prospektiven Registerstudie mit 1145 Patienten nach OHCA, von denen 437 Patienten einen initial nicht defibrillierbaren Rhythmus hatten, von denen wiederum 261 Patienten eine MTH erhalten hatten, in der multivariablen Analyse keinen Einfluss auf ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung zeigen (OR 0,7, CI 0,37-1,36).

STORM et al. fanden 2012 in einer prospektiven Observationsstudie mit 387 Patienten, von denen 175 Patienten einen initial nicht defibrillierbaren Rhythmus aufwiesen, von denen wiederum 87 Patienten eine MTH erhalten hatten, zwar einen

positiven Einfluss auf ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung (27,6 % vs. 18,2 %), der jedoch statistisch nicht signifikant war.

KIM et al. zeigten 2012 in einer Metaanalyse von zwölf nicht randomisierter Observationsstudien mit 1292 Patienten eine Verminderung der Krankenhausmortalität (RR 0,84, CI 0,78-0,92), jedoch nicht bei zwei randomisierten kontrollierten Studien mit allerdings nur 44 Patienten. Eine MTH erhielten 434 Patienten. In den Observationsstudien zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einem besseren neurologischen Outcome, bei den beiden RCT wurde nur bei einer das neurologische Outcome nach sechs Monaten angegeben, so dass keine Metaanalyse erfolgen konnte. Die meisten der eingeschlossenen Studien hatten ein substantielles Risiko für Bias, und der Evidenzgrad war sehr niedrig.

SANDRONI et al. konnten 2013 in einer Metanalyse mit 15 nicht randomisierten Observationsstudien mit 1998 Patienten, von denen 826 Patienten eine MTH erhielten, ebenfalls eine signifikante Reduktion der Krankenhausmortalität (RR 0,8, CI 0,82-0,95) und eine geringe, aber signifikante Risikoreduktion (RR 0,95, CI 0,9-0,99) für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) zeigen.

SUNG et al. zeigten 2016 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1432 Patienten mit nicht defibrillierbarem Rhythmus, von denen 596 Patienten eine MTH erhalten hatten, eine signifikante Verbesserung des Überlebens mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) gegenüber Patienten, die keine MTH erhalten hatten. *In der vorliegenden Studie* lag bei insgesamt 25 Patienten ein primär nicht defibrillierbarer Rhythmus vor (68 % Männer, mittleres Alter 67 Jahre), bei 83 ein initial defibrillierbarer Rhythmus (76 % Männer, mittleres Alter 64 Jahre), bei drei Patienten war der Erstrhythmus aufgrund fehlender EKG-Aufzeichnung unklar. Elf Patienten mit primär nicht defibrillierbarem Rhythmus konnten entlassen werden (44 %), davon fünf Patienten (20 %) mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2).

4.1.7 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

STEFFEN et al. konnten 2010 in einer prospektiven Observationsstudie mit 97 Patienten nach PHT, in der das NSE nach 72 Stunden bestimmt worden war, signifikant niedrigere NSE-Spiegel im Vergleich zu einer historischen Vergleichsgruppe ohne MTH zeigen. Einen NSE-Spiegel von < 20 µg/l hatten 32 Patienten, 28 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) bei Verlegung von der ITS, vier mit schlechtem (CPC 3-5). In der Gruppe mit einem NSE-Spiegel zwischen 20-40

µg/l hatten 20 ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2), neun Patienten ein schlechtes (CPC 3-5). In der Gruppe mit einem NSE-Spiegel zwischen 40-80 µg/l hatten fünf Patienten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2), zehn ein schlechtes (CPC 3-5). Bei einem NSE-Spiegel von > 80 µg/l hatten alle 21 Patienten ein schlechtes Outcome (CPC 3-5). Der Cut-off für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) mit einer Spezifität von 100 % lag bei 78,9 µg/l.

CRONBERG et al. zeigten 2011 in ihrer prospektiven Observationsstudie mit 111 Patienten einen deutlich niedrigeren Cut-off für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) mit 27 µg/l nach 48 Stunden.

ZELLNER et al. fanden 2013 in einer retrospektiven Datenanalyse an 123 konsekutiven Patienten einen Cut-off von 53,1 µg/l nach 48 Stunden mit einer Spezifität von 90 %, bei einer Spezifität von 100 % lag der Cut-off sehr hoch bei 151,5 µg/l. Für 110 Patienten lagen Daten nach 48 Stunden vor, hier hatten bei einem NSE-Spiegel von < 33 µg/l 42 Patienten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) nach sechs Monaten, neun Patienten ein schlechtes (CPC 3-5). Bei einem NSE-Spiegel von > 33 µg/l hatten 46 Patienten ein schlechtes neurologisches Outcome, 13 ein gutes (CPC 1-2).

BOUWES et al. gaben in einer prospektiven Multicenter-Kohortenstudie an zehn niederländischen Intensivstationen mit insgesamt 391 Patienten von 2012 einen NSE-Cut-off von 58,3 µg/l nach 48 Stunden bei einer Spezifität von 93 % an; bei Werten > 81,8 µg/l lag die Spezifität bei 100 %.

RUNDGREN et al. zeigten 2009 in einer Studie an drei schwedischen Krankenhäusern mit insgesamt 102 Patienten ein Cut-off für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC > 3) mit einer Spezifität von 100 % von 27,7 µg/l nach 48 Stunden.

OKSANEN et al. fanden 2009 in einer Analyse von 90 Patienten nach OHCA einen Cut-off von 33 µg/l nach 48 Stunden bei einer Spezifität von 100 %.

FUGATE et al. konnten 2010 in einer prospektiven Studie mit insgesamt 192 Patienten, von denen 103 eine MTH erhielten, zeigen, dass bei einem NSE-Cut-off von 33 µg/l nach 24 bis 72 Stunden ein falsch positivem Befund von 29,3 % vorlag. Von den 39 % der Patienten, die überlebt hatten, hatten 83 % mit einem NSE-Spiegel von > 33 µg/l ein gutes neurologisches Outcome mit einem CPC von 1-2.

Der höchste in der Literatur angegebene Cut-off für ein gutes neurologisches Outcome liegt bei 97 µg/l nach 72 Stunden (DAUBIN et al. 2011).

Auch ansteigende NSE-Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf können Hinweise für eine schlechte neurologische Erholung sein. OKSANEN et al. zeigten 2009, dass ein Delta von 6,4 µg/l zwischen den NSE-Bestimmungen nach 24 und 48 Stunden mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 44 % zu einem schlechten neurologischen Outcome führt. RUNDGREN et al. fanden 2009 bei einem Anstieg von > 2 µg/l zwischen den Abnahmen nach 24 und 48 Stunden in der logistischen Regressionsanalyse eine starke Korrelation mit einem schlechten Outcome (OR 9,8; CI 3,5-27,7). HUNTGEBURTH et al. zeigten 2014, dass ein NSE-Anstieg von $\geq 4,3$ µg/l zwischen 24 und 48 Stunden der beste prädiktive Wert für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 4-5) mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 80 % hat. STAMMET et al. zeigten 2015, dass ein NSE-Anstieg von 6 µg/ml zwischen einem beliebigen Zeitpunkt prädiktiv für ein schlechtes neurologisches Outcome war (CPC 3-5; Spezifität 94 % und Sensitivität 64 % zwischen 24 und 48 Stunden; Spezifität 93 % und Sensitivität 39 % zwischen 48 und 72 Stunden).

Aufgrund unterschiedlicher sich am Markt befindlicher Essays und gewisser extraneuronaler Quellen des NSE, wie z. B. Hämolyse oder neuroendokrine Tumoren und der noch nicht vollständig verstandenen Kinetik der Blutkonzentrationen in den ersten Tagen nach Kreislaufstillstand, ist ein Vergleich der einzelnen Schwellenwerte problematisch und nicht immer ohne weiteres möglich (STERN et al. 2007; RUNDGREN et al. 2014; JOHNSON et al. 2000; SANDRONI et al. 2014).

In der vorliegenden Studie hatten 50 Patienten eine NSE-Spiegel < 20 µg/l nach 72 Stunden, davon 38 mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung, zwölf mit schlechtem (CPC 3-5); eine Ermittlung des CPC-Score bei Verlegung von der ITS erfolgte nicht. In der Gruppe mit einem NSE-Spiegel zwischen 20 bis 40 µg/dl hatten 17 Patienten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung, 14 ein schlechtes (CPC 3-5). In der Gruppe mit einem NSE-Spiegel zwischen 40 bis 80 µg/dl hatten zwei Patienten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung, fünf ein schlechtes (CPC 3-5). Bei einem NSE-Spiegel > 80 µg/l hatten alle elf Patienten ein schlechtes Outcome: Zwei Patienten hatten eine CPC von 4, die übrigen neun waren verstorben (CPC 5). Für die übrigen 13 Patienten lagen nur NSE-Werte nach 24 bzw. 48 Stunden vor, auf Kontrollen war bei bereits hoch pathologischen Werten nach 24 bzw. 48 Stunden verzichtet worden oder die Patienten waren nach drei Tagen bereits verstorben.

Der Cut-off für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) bei Entlassung mit einer Spezifität von 100 % nach 72 Stunden lag in der vorliegenden Studie bei 77,2 µg/l.

In der vorliegenden Studie hatten bei einem NSE-Spiegel < 33 µg/l nach 48 Stunden 50 Patienten nach sechs Monaten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2), 26 Patienten ein schlechtes (CPC 3-5). Bei einem NSE-Spiegel > 33 µg/l nach 48 Stunden hatten 9 Patienten nach sechs Monaten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2), 19 Patienten ein schlechtes (CPC 3-5). Nach 48 Stunden lag der Cut-off für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) in der vorliegenden Studie bei 98,7 µg/l und liegt somit höher als der höchste bislang berichtete NSE-Wert (91,7 µg/l) (DAUBIN et al. 2011).

In der vorliegenden Studie lagen für insgesamt 99 Patienten NSE-Werte nach 24, 48 und 72 Stunden vor. Das Delta zwischen den NSE-Bestimmungen nach 24 und 48 Stunden mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 15 % für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) war mit 46,5 µg/l sehr hoch, das Delta der NSE-Bestimmungen nach 48 und 72 Stunden mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 26 % für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) lag bei 18,5 µg/l.

2006 gab das Quality Standards Subcommittee der American Academy of Neurology in seinem Bericht zur Prognosebestimmung bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation noch einen Cut-off von 33 µg/l mit einem Empfehlungsgrad B an, bezugnehmend auf Studien, die vor Einführung der MTH durchgeführt worden waren (WIJDICKS et al. 2006). In der Stellungnahme des ERC und der European Society of Intensive Care Medicine zur Prognosestellung nach Herzstillstand (SANDRONI et al. 2014) wird aufgrund der besseren Evidenz eine NSE-Bestimmung nach 48 und 72 Stunden empfohlen, die in Verbindung mit anderen Prädiktoren zur Prognosestellung eines schlechten neurologischen Outcomes herangezogen werden können. Obwohl NSE-Werte über 60 µg/l selten mit einem guten Outcome verbunden sind, wird kein genereller Schwellenwert empfohlen, der eine Prognosestellung mit 0 % falsch positiven Ergebnissen erlauben würde.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der retrospektiven Analyse fand sich nach 30 Tagen ein signifikanter Unterschied im Lebensalter bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) im Vergleich zu denen mit schlechtem (CPC 3-4), jedoch nicht bei Entlassung. Die Mortalität sowohl bei Entlassung als auch nach 30 Tagen war bei älteren Patienten signifikant höher. Bei Patienten, die außerhalb des Krankenhauses kardiopulmonal wiederbelebt worden waren (OHCA), war der Anteil der Frauen, die nach 30 Tagen verstorben waren, ebenfalls signifikant höher als die Anzahl der verstorbenen Männer. Auch hier fand sich bei Entlassung kein Unterschied.

Ein erhöhter Blutzuckerwert bei Aufnahme war in der Analyse bei Entlassung mit einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome (CPC 3-5) und einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen verbunden. Auch führte ein Diabetes mellitus bei den Vorerkrankungen zu einer signifikant höheren Mortalität nach 30 Tagen.

Eine frühzeitige Koronarangiografie < 24 Stunden führte unabhängig von einer durchgeführten Intervention bei Patienten mit kardialer Ursache für den Kreislaufstillstand zu einem signifikanten Überlebensvorteil und zu einem besseren neurologischen Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung, insbesondere bei Patienten, die außerhalb des Krankenhauses reanimiert worden waren. Patienten, die frühzeitig koronarangiografiert wurden, waren signifikant jünger. Nach 30 Tagen zeigte sich in der Analyse nur ein signifikanter Überlebensvorteil, jedoch kein Unterschied im neurologischen Outcome. Wurde bei einer frühzeitigen Koronarangiografie eine Koronarintervention (PCI) durchgeführt, fand sich nach 30 Tagen ein signifikanter Überlebensvorteil. Bei Patienten mit STEMI ergab sich jedoch unabhängig von einer erfolgreich durchgeführten, frustranen oder nicht erfolgten PCI in der Analyse kein Unterschied für das Überleben oder für ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2). Weiterhin zeigte sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil als auch ein besseres neurologisches Outcome (CPC 1-2) bei Entlassung bei Patienten, die eine Koronarangiografie > 24 Stunden erhielten im Vergleich zu den Patienten, bei denen während des gesamten stationären Aufenthalts keine Koronarangiografie durchgeführt worden war. Der Anteil der Frauen an der Gruppe der Patienten ohne Koronarangiografie war ebenfalls signifikant erhöht: Bei 41 % aller weiblichen Patienten wurde keine Koronarangiografie durchgeführt. Patienten mit schlechter systolischer linksventrikulärer Funktion hatten ebenso wie Patienten mit DCM eine signifikant erhöhte Mortalität.

Pneumonien führten bei Patienten nach OHCA zwar zu signifikant längeren Beatmungszeiten und auch zu einer Verlängerung des Aufenthalts auf der ITS, erhöhten aber nicht die Mortalität und hatten auch keinen Einfluss auf das neurologische Outcome. Da nahezu alle Patienten in der vorliegenden Studie aufgrund des Postreanimationssyndroms auch ohne Vorliegen einer mikrobiellen Infektion die Kriterien eines SIRS oder einer Sepsis erfüllten, bleibt unklar, inwieweit die Entwicklung von Fieber die Prognose negativ beeinflusst hat.

Eine Adrenalingabe nach OHCA wurde nach der Analyse signifikant häufiger bei Patienten ohne primär defibrillierbaren Rhythmus durchgeführt, auch die Dauer der Reanimation war signifikant länger, das neurologische Outcome jedoch signifikant schlechter. Eine signifikante Auswirkung auf das Überleben bei Entlassung fand sich nicht. Inwieweit Patienten mit primär nicht defibrillierbarem Rhythmus unabhängig von einer Adrenalingabe von einer MTH profitieren, ist aufgrund der sehr heterogenen Studienlage unklar. Die Mortalität bei nicht defibrillierbarem Rhythmus (Asystolie) war in der vorliegenden Studie sowohl bei Entlassung als auch nach 30 Tagen signifikant höher.

In der retrospektiven Analyse fand sich in der vorliegenden Studie ein im Vergleich anderen Studien sehr hoher Cut-off des NSE-Spiegels nach 72 Stunden für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) bei Entlassung mit einer Spezifität von 100 % von 77,2 µg/l. Dies bedeutet, dass eine Abschätzung der neurologischen Prognose nicht nur aufgrund von Laborparametern getroffen werden sollte, sondern eine Berücksichtigung aller Untersuchungsbefunde notwendig ist.

Die Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 32-34 °C lag in der vorliegenden Studie bei 364 ± 227 Minuten, also ungefähr in der Mitte der Studien von BERNARD et al. 2002 (120 Minuten) und der HACA-Studie 2002 (480 Minuten). Obwohl HAUGK et al. 2011 und PERMAN et al. 2014 in ihren retrospektiven Kohortenstudien zeigten, dass ein schnelles Erreichen der Zieltemperatur zu einem schlechten neurologischen Outcome führt, fanden SCHOCK et al. 2016 in ihrer Metaanalyse von 13 Studien mit 4700 Patienten, dass ein schnelles Erreichen der Zieltemperatur ohne zusätzliche Volumengabe durch kalte Infusionen zu einer höheren Rate einer guten neurologischen Erholung führt.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten nach OHCA mit wahrscheinlicher kardialer Ursache einer frühzeitigen Koronarangiografie zugeführt werden sollten. Das gilt insbesondere für Frauen, da diese signifikant weniger koronarangiografiert wurden, jedoch nach OHCA signifikant häufiger nach 30 Tagen verstarben. Auch ältere Patienten wurden später (nach 24 Stunden) oder gar nicht koronarangiografiert, wobei unklar ist, ob das erhöhte Alter (mit eventuellen Begleiterkrankungen) oder die fehlende Koronarangiografie als solche die Prognose verschlechtert.

Bei der Mehrzahl der Patienten fand sich ein defibrillierbarer Rhythmus, bei 86 % wurde eine Koronarangiografie durchgeführt, bei 90 % frühzeitig < 24 Stunden. 46 % der Patienten, bei denen keine Koronarangiografie durchgeführt wurde, hatten einen primär nicht defibrillierbaren Rhythmus.

Ein primär nicht defibrillierbarer Rhythmus hatte in der vorliegenden Studie einen negativen Einfluss auf das Überleben; eine Adrenalingabe und damit verbunden eine längere Reanimationsdauer einen negativen Einfluss auf das neurologische Outcome, aber nicht auf das Überleben.

Ein erhöhter Blutzuckerwert bei Aufnahme oder ein Diabetes mellitus führten zwar bei Entlassung zu einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome oder einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen, ob aber eine strenge Blutzuckereinstellung für Patienten nach überlebtem PHT und MTH Morbidität und Mortalität günstig beeinflussen können, bleibt unklar.

4.4 Grenzen der Studie/Limitierungen der Analyse

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Ältere Patienten ohne primär defibrillierbaren Rhythmus wurden ebenso wie Frauen signifikant seltener einer frühzeitigen oder überhaupt einer Koronardiagnostik zugeführt, was einen Einfluss auf die Prognose haben könnte.

Auch könnten pathologisch erhöhte NSE-Werte in den ersten 72 Stunden eine Auswirkung auf die weitere Behandlung gehabt haben im Sinne einer selbsterfüllenden Prophezeiung, da Cut-off-Werte für ein schlechtes neurologisches Outcome unter MTH in der Literatur bis dahin kaum beschrieben worden waren. Der 2006 von WIJDICKS et al. angegebene Wert von 33 µg/l beruhte auf Studien vor

Einführung der MTH und ist sicherlich deutlich zu niedrig angesetzt. In der vorliegenden Studie fand sich ein Cut-off von 98,7 µg/l nach 48 Stunden bzw. 77,2 µg/l nach 72 Stunden. Auch ein schnelleres Erreichen der Zieltemperatur durch invasive Kühltechniken hätte möglicherweise zu einem besseren neurologischen Outcome geführt, obwohl die Studienlage hier sehr heterogen ist.

5 Zusammenfassung

Der plötzliche Herztod im Rahmen eines Herz-Kreislaufstillstandes gehört zu den häufigsten Todesursachen in Mitteleuropa mit hoher Mortalität und schlechter Prognose, insbesondere bei nichtkardialer Ursache. Ein wesentlicher positiver Prädiktor für das Überleben ist das Vorliegen von Kammerflimmern. Eine ischämische Hirnschädigung ist nach primär erfolgreicher Reanimation meist für die hohe Mortalität verantwortlich. 2002 konnten zwei Landmarkstudien zeigen, dass eine milde therapeutische Hypothermie sowohl das Überleben als auch das neurologische Outcome signifikant verbessert, so dass das ILCOR 2003 erstmals eine Empfehlung veröffentlichte, Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod außerhalb des Krankenhauses bei Kammerflimmern für 12-24 Stunden mit einer Temperatur von 32-34 °C zu kühlen. Die milde therapeutische Hypothermie ist neben der frühen Defibrillation die bisher einzige Therapie, die das Überleben und die neurologische Prognose positiv beeinflusst: Jeder siebte Patient überlebt einen plötzlichen Herztod langfristig durch die milde therapeutische Hypothermie, bei jedem fünften verbessert sich die neurologische Wiederherstellung.

In der vorliegenden systematischen retrospektiven monozentrischen Studie wurden 112 konsekutive Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren nach kardiopulmonaler Reanimation außerhalb und innerhalb des Krankenhauses und milde therapeutische Hypothermiebehandlung analysiert und die Ergebnisse mit bestehenden Studien bezüglich des Einflusses auf das Überleben und ein gutes neurologisches Outcome verglichen. In der retrospektiven Analyse fand sich ein signifikanter Unterschied im Lebensalter bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome nach 30 Tagen. Die Mortalität sowohl bei Entlassung als auch nach 30 Tagen war bei älteren Patienten signifikant höher. Bei außerhalb des Krankenhauses kardiopulmonal wiederbelebten Patienten (OHCA) war der Anteil der Frauen, die nach 30 Tagen verstorben waren, ebenfalls signifikant höher.

Ein erhöhter Blutzuckerwert bei Aufnahme war bei Entlassung mit einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome und einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen verbunden. Auch führte ein Diabetes mellitus bei den Vorerkrankungen zu einer signifikant höheren Mortalität nach 30 Tagen.

Eine frühzeitige Koronarangiografie < 24 Stunden führte unabhängig von einer durchgeführten Intervention bei Patienten mit kardialer Ursache für den Kreislaufstillstand zu einem signifikanten Überlebensvorteil und einem besseren neurologischen Outcome bei Entlassung, insbesondere bei Patienten nach OHCA. Patienten, die frühzeitig koronarangiografiert wurden, waren signifikant jünger. Weiterhin zeigte sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil als auch ein besseres neurologisches Outcome bei Entlassung bei Patienten, die eine Koronarangiografie > 24 Stunden erhielten im Vergleich zu den Patienten, bei denen während des gesamten stationären Aufenthalts keine Koronarangiografie durchgeführt worden war. Der Anteil der Frauen an der Gruppe der Patienten ohne Koronarangiografie war signifikant erhöht: Bei 41 % aller weiblichen Patienten wurde keine Koronarangiografie durchgeführt. Patienten mit schlechter systolischer linksventrikulärer Funktion hatten ebenso wie Patienten mit DCM eine signifikant erhöhte Mortalität.

Pneumonien führten bei Patienten nach OHCA zu signifikant längeren Beatmungszeiten und zu einer Verlängerung des Aufenthalts auf der ITS, erhöhten aber nicht die Mortalität und hatten keinen Einfluss auf das neurologische Outcome. Unklar bleibt, inwieweit Fieber ohne SIRS oder Sepsis bei Postreanimationsyndrom die Prognose negativ beeinflusst hat.

Eine generelle Adrenalingabe hatte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben bei Entlassung. Inwieweit Patienten mit primär nicht defibrillierbarem Rhythmus unabhängig von einer Adrenalingabe von einer MTH profitieren, ist aufgrund der sehr heterogenen Studienlage unklar. Die Mortalität bei nicht defibrillierbarem Rhythmus war in der vorliegenden Studie sowohl bei Entlassung als auch nach 30 Tagen signifikant höher.

In der retrospektiven Analyse fand sich ein sehr hoher Cut-off des NSE-Spiegels nach 72 Stunden für ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC 3-5) bei Entlassung von 77,2 µg/l. Dies bedeutet, dass eine Abschätzung der neurologischen Prognose nicht nur aufgrund von Laborparametern getroffen werden sollte, sondern eine Berücksichtigung aller Untersuchungsbefunde notwendig ist.

Die Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur lag bei 364 Minuten und somit ungefähr in der Mitte der Dauer der beiden Landmarkstudien von 2002.

Von den 75 aus der Klinik entlassenen Patienten überlebten im Follow-up bis November 2013 52, das waren 46 % aller Patienten, davon 49 mit gutem neurologischen Outcome.

Fasst man zusammen, so sollten alle Patienten, insbesondere Frauen, mit am ehesten kardialer Ursache eines Herz-Kreislaufstillstands frühzeitig, d. h. < 24 Stunden, eine Koronarangiografie erhalten. Berücksichtigt werden sollten jedoch die Umstände der CPR, die zu einem schlechten neurologischen Outcome führen können, sowie Komorbiditäten oder eine eingeschränkte Lebenserwartung, die eher gegen ein invasives Vorgehen sprechen.

Aufgrund der retrospektiven Analyse ist jedoch ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Es bedarf einer randomisierten, prospektiven Studie, um die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zu verifizieren. Auf Unterschiede zur Therapie mit aktiver Verhinderung von Fieber bei einer Körpertemperatur von 36 °C, wie in der TTM-Studie von 2013 gezeigt, kann in der Analyse nicht eingegangen werden.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kühlmethoden (modifiziert nach POLDERMAN und HEROLD 2009).....	12
Tabelle 2: Kühlmethoden II.....	13
Tabelle 3: Cerebral Performance Category (CPC) (nach SAFAR 1981)	21
Tabelle 4: Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	27
Tabelle 5: Reanimationsursache.....	28
Tabelle 6: Primärer EKG-Rhythmus.....	29
Tabelle 7: Koronarangiografie, PCI, ACB-Indikation.....	31
Tabelle 8: Überlebensrate und Patientencharakteristika bei Entlassung (signifikante Ergebnisse)	35
Tabelle 9: Überlebensrate und Patientencharakteristika nach 30 Tagen (signifikante Ergebnisse).....	38
Tabelle 10: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie.....	54
Tabelle 11: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie (kardiale Ursache des Kreislaufstillstands).....	54
Tabelle 12: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses	55
Tabelle 13: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (kardiale Ursache).....	55
Tabelle 14: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie	56
Tabelle 15: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie (kardiale Ursache).....	56
Tabelle 16: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses	57
Tabelle 17: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (kardiale Ursache).....	57
Tabelle 18: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach frühzeitiger Koronarangiografie mit und ohne PCI	57
Tabelle 19: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Koronarangiografie mit und ohne PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses	58
Tabelle 20: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach frühzeitiger Koronarangiografie mit und ohne PCI	58
Tabelle 21: Überlebensrate und neurologisches Outcome nach 30 Tagen nach Koronarangiografie mit und ohne PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses	59
Tabelle 22: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie	59
Tabelle 23: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie (kardiale Ursache).....	60

Tabelle 24: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/ nach 30 Tagen nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses	60
Tabelle 25: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/ nach 30 Tagen nach später Koronarangiografie (> 24 Stunden) und ohne Koronarangiografie nach CPR außerhalb des Krankenhauses (kardiale Ursache)	61
Tabelle 26: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/ nach 30 Tagen nach Koronarangiografie bei STEMI mit und ohne/frustranter PCI	61
Tabelle 27: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung/ nach 30 Tagen nach Koronarangiografie bei STEMI mit und ohne/frustranter PCI nach CPR außerhalb des Krankenhauses	62
Tabelle 28: Beatmungszeit, ITS- und Krankenhausaufenthalt sowie Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung bei Pneumonie nach CPR außerhalb des Krankenhauses.....	65
Tabelle 29: Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung bei Pneumonie nach CPR außerhalb des Krankenhauses	66
Tabelle 30: Reanimationsdauer, Anzahl der Schockabgaben, primär defibrillierbarer Rhythmus, Überlebensrate und neurologisches Outcome bei Entlassung nach Adrenalin und ohne Adrenalingabe nach CPR außerhalb des Krankenhauses	71

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Prognoseerstellung	17
Abbildung 2: Kühlung eines Patienten	22
Abbildung 3: Flussdiagramm Patienteneinschluss.....	26
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Tagen	39
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3000 Tagen (Follow up)	42
Abbildung 6: Box-Whisker-Plot Alter und CPC bei Entlassung.....	46
Abbildung 7: Box-Whisker-Plot Alter und CPC nach 30 Tagen	47
Abbildung 8: Box-Whisker-Plot Blutglukose und CPC bei Entlassung und nach 30 Tagen	49
Abbildung 9: Box-Whisker-Plot Blutglukose und CPC bei Entlassung und nach 30 Tagen ohne Ausreißer	50
Abbildung 10: Box-Whisker-Plot CRP bei Aufnahme nach CPR außerhalb des Krankenhauses und innerhalb des Krankenhauses	67
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot CRP bei Aufnahme bei Patienten mit initial defibrillierbarem Rhythmus und ohne defibrillierbarem Rhythmus	68

7 Literatur

Ad Hoc Committee on Cardiopulmonary Resuscitation of the Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences - National Research Council (1966): Cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 198, 372-379

Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraise F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C (2002): Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 106, 562-568

Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, Palmer G, Collins KA (2004): A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard™ System and Icy™ catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 62, 143-150

Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B (2008): Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 71, 1535-1537

Alzaga AG, Cerdan M, Varon J (2006): Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 70, 369-380

Andersen LW, Bivens MJ, Giberson T, Giberson B, Mottley JL, Gautam S, Saliccioli JD, Cocchi MN, McNally B, Donnino MW (2015): The relationship between age and outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 94, 49-54

Arrich J, Sterz F, Herkner H, Testori C, Behringer W (2012): Total epinephrine dose during asystole and pulseless electrical activity cardiac arrests is associated with unfavourable functional outcome and increased in-hospital mortality. *Resuscitation* 83, 333-337

Atiksawedparit P, Rattanasiri S, McEvoy M, Graham CA, Sittichanbuncha Y, Thakkinstian A (2014): Effects of prehospital adrenaline administration on out-of-hospital cardiac arrest outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18, 463

- Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ (1959): The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 38, 423-428
- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW (2010): Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 81, 1479-1487
- Bernard S, Buist M (2003): Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 31, 2041-2051
- Bernard S, Jones BM, Horne MK (1997): Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out- of- hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 30, 146-153
- Bernard S, Gray TW, Buist M, 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, 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, 9-13
- Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF (1950): Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 132, 849-866
- Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW (2011): Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 82, 696-701
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101, 1644-1655

- Böttiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M (2002): Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med* 30, 2473-2480
- Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E (1995): Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 92, 2572-2578
- Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, Biemond HS, Kors BM, Koelman JH, Verbeek MM et al. (2012): Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 71, 206-212
- Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Pedersen F, Holmvang L, Lippert FK, Møller JE, Køber L, Hassager C (2012): Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 1, 291-301
- Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Søholm H, Thomsen JH, Lippert FK, Møller JE, Køber L, Kjaergaard J (2013): Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84, 1734-1740
- Callaway CW, Tadler SC, Katz LM, Lipinski CL, Brader E (2002): Feasibility of external cranial cooling during out- of- hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 52, 159-165
- Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP, Albrich JM, Andrusiek DL, Aufderheide TP, Christenson J, Daya MR, Falconer D, Husa RD, ROC Investigators (2014): Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 85, 657-663
- Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA (1989): Glycemia in the post-resuscitation period. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation* 17, S181-S188

- Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL (2014): Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: Review and meta-analysis. *Resuscitation* 85, 1533-1540
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32, 2426-2432
- Casella G, Carinci V, Cavallo P, Guastaroba P, Pavesi PC, Pallotti MG, Sangiorgio P, Barbato G, Coniglio C, Iarussi B (2015): Combining therapeutic hypothermia and emergent coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Optimal post-arrest care for the best patient. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 4, 579-588
- Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, (2010): Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 122, 729-736
- Cheung KW, Green RS, Magee KD (2006): Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM* 8, 329-337
- Christ M, von Auenmüller KI, Grett M, Dierschke W, Trappe HJ (2014): Wer beobachtet in Deutschland den außerklinischen Herzstillstand? *Dtsch Med Wochenschr* 139, 2225-2230
- Ciaglia P, Firsching R, Syniec C (1985): Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest* 87, 715-719
- Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, Widner H, Friberg H (2011): Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 77, 623-630

- Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, Valette X, Parienti JJ, Prevost F, Ramakers M (2011): Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardio-vasc Disord* 11, 48
- Daviaud F, Dumas F, Demars N, Geri G, Bouglé A, Morichau-Beauchant T, Nguyen YL, Bougouin W, Pène F, Charpentier J et al. (2014): Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med* 40, 855-862
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD (2010): European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 81, 1305-1352
- Dell'anna AM, Bini Vinotti J, Beumier M, Orbegozo-Cortes D, Donadello K, Scolletta S, Vincent JL, Taccone FS (2014): C-reactive protein levels after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 85, 932-938
- Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarenco P, Mazighi M (2013): Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke* 44, 1915-1923
- De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ (1997): Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *JACC* 30, 1500-1505
- Don CW, Longstreth WT Jr, Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, Kupchik N, Deem S, Copass MK, Cobb LA, Kim F (2009): Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med* 37, 3062-3069

- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X (2010): Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 3, 200-207
- Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X (2011): Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? *Circulation* 123, 877-886
- Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD (2012): Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 60, 21-27
- Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Rosencher J, Marijon E, Carli P (2014): Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 64, 2360-2367
- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC (2001): Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 104, 1799-1804
- Fischer M, Messelken M, Wnent J, Seewald S, Bohn A, Jantzen T, Gräsner TJ (2013): Deutsches Reanimationsregister der DGAI. *Notfall Rettungsmed* 16, 251-259
- 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, 907-914
- Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, Riker RR, Dziodzio J, Sunde K, Hovdenes J, Stammet P, Friberg H, Rubertsson S (2015): Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 92, 154-159

- Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, Merchant RM, Carr BG, Becker LB, Maguire C, Klair A, Hylton J, Goyal M (2009): Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80, 418-424
- Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC; Post Cardiac Arrest Service (2013): Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 84, 1062-1067
- Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM (2010): Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 81, 1117-1122
- González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG (2011): Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol* 2, 1-8
- Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, Böttiger BW, Wnent J, Messelken M, Jantzen T, Zeng T, Strickmann B, Bohn A, for the German Resuscitation Registry Study Group (2011): Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical Care* 15, R 61
- Gupta N, Kontos MC, Gupta A, Dai D, Vetrovec GW, Roe MT, Messenger J (2014): Characteristics and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention following cardiac arrest (from the NCDR). *Am J Cardiol* 113, 1087-1092
- HACA: Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002): Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549-556. Erratum in: *N Engl J Med* 346, 1756
- Hamann GF, Hypoxische Enzephalopathie; in: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; hrsg. v. Diener HC und Putzki N; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 827-837

- Hansen HC, Haupt WF (2010): Prognosebeurteilung nach kardiopulmonaler Reanimation. *Notfall Rettungsmed* 13, 327-339
- Haugk M, Sterz F, Grassberger M, Uray T, Kliegel A, Janata A, Richling N, Herkner H, Laggner AN (2007): Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 75, 76-81
- Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, Herkner H; Time to Target Temperature Study Group (2011): Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 15, R101
- Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, Sanders A, Geocadin RG, Dixon SR, Larabee TM, Hiller K, Fiorello A, Paradis NA, O'Neil BJ (2010): A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 81, 9-14
- Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG (2007): Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11, R91
- Hohnloser SH, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J (2000): Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Z Kardiol* 89, 126–135
- Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, Unger BT, Patel NC, McMullan PW Jr, Hsu CH, Seder DB, Kern KB (2014): Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 85, 88-95
- Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN (2006): Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 37, 1792-1797

- Howes D, Ohley W, Dorian P, Klock C, Freedman R, Schock R, Krizanac D, Holzer M (2010): Rapid induction of therapeutic hypothermia using convective-immersion surface cooling: safety, efficacy and outcomes. *Resuscitation* 81, 388-392
- Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, Reuter H (2014): Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 20, 358-366
- Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL (2011): Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 82, 1138-1143
- Jahn N, Kaisers UX (2012): Gezieltes Temperaturmanagement auf der Intensivstation. Aktuelle Empfehlungen 2011. *Anaesthesist* 61, 550-552
- Johnsson P, Blomquist S, Lühns C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Ståhl E (2000): Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 69, 750-754
- Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J (2006): Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 95, 696-708
- Karlsson V, Dankiewicz J, Nielsen N, Kern KB, Mooney MR, Riker RR, Rubertsson S, Seder DB, Ståhl P, Sunde K, Søreide E, Unger BT, Friberg H (2015): Association of gender to outcome after out-of-hospital cardiac arrest - a report from the International Cardiac Arrest Registry. *Crit Care* 19, 182
- Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA (1996): Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 28, 232-240
- Khan JN, Prasad N, Glancy JM (2010): QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace* 12, 266-270

- Kim F, Olsufka M, Carlborn D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, Maynard C, Compass MK, Cobb LA (2005): Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 112, 715-719
- Kim MY, Shin SD, McClellan WM, McNally B, Ro YS, Song KJ, Lee EJ, Lee YJ, Kim JY, Hong SO (2014): Neurological prognostication by gender in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving hypothermia treatment. *Resuscitation* 85, 1732-1738
- Kim SH, Choi SP, Park KN, Lee SJ, Lee KW, Jeong TO, Youn CS; Korean Hypothermia Network Investigators (2014): Association of blood glucose at admission with outcomes in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 32, 900-904
- Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW (2012): Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* 83, 188-196
- Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H (2005): Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest - a feasibility study. *Resuscitation* 64, 347-351
- Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F (2007): Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 73, 46-53
- Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG (1960): Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 173, 1064-1067
- Krinsley J, Grissler B (2005): Intensive glycemic management in critically ill patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 31, 308-312

- 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. *Crit Care Med* 21, 1348-1358
- Laish-Farkash A, Matetzky S, Kassem S, Haj-lahia H, Hod H (2007): Therapeutic hypothermia for comatose survivors after cardiac arrest. *Isr Med Assoc J* 9, 252-256
- Laish-Farkash A, Matetzky S, Oieru D, Sandach A, Levi N, Or J, Rieck J, Barsheshet A, Hod H (2011): Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 108, 173-178
- Lamerz R, NSE (Neuronen-spezifische Enolase). In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Auflage; TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2008, 1334-1338
- Larsen JM, Ravkilde J (2012): Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 83, 1427-1433
- Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S (2010): Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 81, 15-19
- Larsson M, Thorén AB, Herlitz J (2005): A history of diabetes is associated with an adverse outcome among patients admitted to hospital alive after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 66, 303-307
- 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, 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, 2126-2128

- Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, Wendell G, Archer SE, Gaieski DF, Abella BS (2012): Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 84, 1056-1061
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW (1990): Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurological outcome in dogs. *JCBFM* 10, 57-70
- Libungan B, Lindqvist J, Strömsöe A, Nordberg P, Hollenberg J, Albertsson P, Karlsson T, Herlitz J (2015): Out-of-hospital cardiac arrest in the elderly: A large-scale population-based study. *Resuscitation* 94, 28-32
- Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, Morrison LJ (2014): Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 85, 732-740
- Longstreth WT Jr, Copass MK, Dennis LK, Rauch-Matthews ME, Stark MS, Cobb LA (1993): Intravenous glucose after out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a community-based randomized trial. *Neurology* 43, 2534-2541
- Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E, Tiainen M, Müllner M, Laggner AN, Herkner H (2008): Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 76, 214-220
- Martens E, Sinner MF, Siebermair J, Raufhake C, Beckmann BM, Veith S, Düvel D, Steinbeck G, Kääh S (2014): Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace* 16, 1752-1758
- Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, Pène F, Chiche JD, Mira JP, Cariou A (2011): Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 39, 1359-1364

- Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ, Henry TD, Katsiyannis WT, Satterlee PA, Sendelbach S, Hodges JS, Parham WM (2011): Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 124, 206-214
- Morley PT, Atkins DL, Billi JE, Bossaert L, Callaway CW, de Caen AR, Deakin CD, Eigel B, Hazinski MF, Hickey RW (2010): Part 3: evidence evaluation process: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 122, S283-S290
- Morrison LJ, Schmicker RH, Weisfeldt ML, Bigham BL, Berg RA, Topjian AA, Abramson BL, Atkins DL, Egan D, Sopko G (2016): Effect of gender on outcome of out of hospital cardiac arrest in the Resuscitation Outcomes Consortium. *Resuscitation* 100, 76-81
- Negovsky VA (1972): The second step in resuscitation-the treatment of the "post-resuscitation disease". *Resuscitation* 1, 1-7
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammed P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H; the Hypothermia Network (2009): Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 53, 926-934
- Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammed P, Nilsson F, Friberg H; the Hypothermia Network (2011): Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 39, 57-64
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M (2013): Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369, 2197-2206

- Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C (2014): Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) group. *EuroIntervention* 10, 31-37
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW, Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation (2003): Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57, 231-235
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC (2008): Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 79, 350-379
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C (2015a): European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95, 202-222
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C (2015b): Postreanimationsbehandlung. Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 18, 904-931
- Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, Rubertsson S, Vassilakopoulos T, Weinert C, Zanotti-Cavazzoni S, Buchman TG (2011): Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 39, 1113-1125

- Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, Castrén M (2007): Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 33, 2093-2100
- 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, 165-170
- Ortak J, Bonnemeier H (2007): Cool waves: Resolution of Osborne waves after prolonged hypothermia. *Resuscitation* 75, 5-6
- Pabst D, Römer S, Samol A, Kümpers P, Waltenberger J, Lebiecz P (2013): Predictors and outcome of early-onset pneumonia after out-of-hospital cardiac arrest. *Respir Care* 58, 1514-1520
- Padosch SA, Vogel P, Böttiger BW (2001): Neuronale Apoptose nach zerebraler Ischämie. *Anaesthesist* 50, 905-920
- Paraskos JA (1993): History of CPR and the role of the national conference. *Ann Emerg Med* 22, 275-280
- 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, 839-842
- Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira JP, Wolff M, Cariou A (2011): Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 1048-1054
- Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV, Gaieski DF, Leary M, Abella BS, Carr BG (2015): Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 88, 114-119

- Polderman KH (2009): Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 37, S186-S202
- Polderman KH, Callaghan J (2006): Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit Care* 10, 234
- 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, 1101-1120
- Reiber H, Liquordiagnostik; in: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Auflage; TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2008, 1743-1784
- Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A (2006): Diagnose und Therapie der Sepsis. *Internist* 47, 356-373
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S (2010): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Intensivmed* 47, 185-207
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345, 1368-1377
- Rosomoff HL, Holaday DA (1954): Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 179, 85-88
- Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, Despland PA, Oddo M (2007): Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 69, 255-260

- Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW (2010): Prognostication after Cardiac Arrest and Hypothermia: A Prospective Study. *Ann Neurol* 67, 301-307
- Rubart M, Zipes DP (2005): Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 115, 2305-2315
- 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, 784-789
- Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A (2014): Serum neuron specific enolase - impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 7, 726
- Russo JJ, James TE, Hibbert B, Ramirez FD, Simard T, Osborne C, Bernick J, Wells GA, Le May MR; CAPITAL Investigators (2016): Hyperglycaemia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016 Dec 1 [Epub ahead of print]
- Safar P: Resuscitation after Brain Ischemia. In: Grenvik A, Safar P (Hrsg.): *Brain Failure and Resuscitation*. Churchill Livingstone, New York 1981; 155-184
- Safar P (1996): On the history of modern resuscitation. *Crit Care Med* 24, S3-S11
- Safar P, Brown T, Holtey W, Wilder R (1961): Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA* 176, 574-576
- Safar P, Elam JO, Jude JR, Wilder RJ, Zoll PM (1963): Resuscitation principles for sudden cardiopulmonary collapse. *Dis Chest* 43, 34-49
- 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, 105-113

- Salam I, Hassager C, Thomsen JH, Langkjær S, Søholm H, Bro-Jeppesen J, Bang L, Holmvang L, Erlinge D, Wanscher M (2015): Is the pre-hospital ECG after out-of-hospital cardiac arrest accurate for the diagnosis of ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*: Epub 2015 May 5
- Sandroni C, Cavallaro F, Antonelli M (2013): Therapeutic hypothermia: is it effective for non-VF/VT cardiac arrest? *Crit Care* 17, 215
- Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, Horn J, Nolan JP, Rossetti AO, Soar J (2014): Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 12, 1779-1789
- Schock RB, Janata A, Peacock WF, Deal NS, Kalra S, Sterz F (2016): Time to Cooling Is Associated with Resuscitation Outcomes. *Ther Hypothermia Temp Manag* 6, 208-217
- Stær-Jensen H, Nakstad ER, Fossum E, Mangschau A, Eritsland J, Drægni T, Jacobsen D, Sunde K, Andersen GØ (2015): Post-Resuscitation ECG for Selection of Patients for Immediate Coronary Angiography in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 8, e002784
- Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Åneman A, Horn J, Devaux Y, Erlinge D, Kjaergaard J, TTM-Trial Investigators (2015): Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 65, 2104-2114
- Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, Nee J, Krueger A, Jorres 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, R69

- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) (2012): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33, 2569-2619
- Stern P, Bartos V, Uhrova J, Bezdickova D, Vanickova Z, Tichy V, Pelinkova K, Prusa R, Zima T (2007): Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumor Biol* 28, 84-92
- Sterz F, Safar P, Tisheman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K (1991): Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 19, 379-389
- Storm C, Nee J, Roser M, Jörres A, Hasper D (2012): Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emerg Med J* 29, 100-103
- Sung G, Bosson N, Kaji AH, Eckstein M, Shavelle D, French WJ, Thomas JL, Koenig W, Niemann JT (2016): Therapeutic Hypothermia After Resuscitation From a Non-Shockable Rhythm Improves Outcomes in a Regionalized System of Cardiac Arrest Care. *Neurocrit Care* 24, 90-96
- Tebbe U (2005): Reanimationsregister der Arbeitsgemeinschaft Leitender kardiologischer Krankenhausärzte. *Notfall Rettungsmed* 8, 306-314
- Tebbenjohanns J, Willems S, Antz M, Pfeiffer D, Seidl KH, Lewalter T (2008): Kommentar zu den „ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary“. *Kardiologie* 2, 363-388
- Terman SW, Shields TA, Hume B, Silbergleit R (2015): The influence of age and chronic medical conditions on neurological outcomes in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 89, 169-176

- Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, Janata A, Arrich J, Holzer M, Losert H (2011): Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 82, 1162-1167
- Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO (2005): Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 33, 1736-1740
- Trappe HJ (2007): Plötzlicher Herztod. Häufigkeit, Risikoidentifikation, Behandlungsstrategie. *Kardiologie* 1, 261-270
- Tulder R, Vorauer N, Schreiber W (2010): Therapiestrategien des Post-Reanimations-syndroms. *Notfall Rettungsmed* 13, 212-218
- Uray T, Malzer R, Vienna Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group (2008): Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 77, 331-338
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001): Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345, 1359-1367
- van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM (2010): Effects of Hypothermia on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A Systematic Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Clin Pharmacokinet* 49, 277-294
- van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29, 2909-2945

- Waldecker B (2003): Zur Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. Notfall Rettungsmed 6, 313-317
- Wallmuller C, Meron G, Kurkciyan I, Schober A, Stratil P, Stern F (2012): Causes of in-hospital cardiac arrest and influence on outcome. Resuscitation 83, 1206-1211
- Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A (1992): Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. Stroke 23, 1454-1462
- Weiser C, Testori C, Sterz F, Schober A, Stöckl M, Stratil P, Wallmüller C, Hörburger D, Spiel A, Kürkciyan I, Gangl C, Herkner H, Holzer M (2013): The effect of percutaneous coronary intervention in patients suffering from ST-segment elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest on 30 days survival. Resuscitation 84, 602-608
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (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, 203-210
- Williams GR, Spencer FC (1958): The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. Ann Surg 148, 462-468
- Winther-Jensen M, Pellis T, Kuiper M, Koopmans M, Hassager C, Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Friberg H (2015a): Mortality and neurological outcome in the elderly after target temperature management for out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 91, 92-98
- Winther-Jensen M, Kjaergaard J, Wanscher M, Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Friberg H, Gasche Y, Horn J (2015b): No difference in mortality between men and women after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 96, 78-84

- Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V (2008): Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 36, 1780-1786
- Woo JH, Lim YS, Yang HJ, Park WB, Cho JS, Kim JJ, Hyun SY, Lee G (2014): Factors associated with pneumonia in post-cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med* 32, 150-155
- Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okoda Y (1998): Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia of out- of- hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 39, 61-66
- Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, Kashiwase K, Sawano H, Yasuga Y, Kuroda Y, J-PULSE-Hypo Investigators (2011): Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 75, 1063-1070
- Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ, PROPAC Study Group (2006): Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 66, 62-68
- Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, Grillo MT, Morocutti G, Carchietti E, Trillò G, Spedicato L, Bernardi G, Proclemer A (2013): Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation* 84, 1250-1254
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner M, Frass M, Siostroznek 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, 86-94
- Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M (2013): NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 10, 1382-1386

Zipes DP, Wellens HJJ (1998): Sudden Cardiac Death. *Circulation* 98, 2334-2351

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e385-e484

Lebenslauf

Am 17. September 1970 wurde ich in Oldenburg (Oldb.) geboren. Von 1977 bis 1981 besuchte ich die Grundschule Donnerschwee, von 1981 bis 1983 die Orientierungsstufe „Am Flötenteich“, von 1983 bis zum Abitur 1991 war ich Schüler des Herbartgymnasiums in Oldenburg (bis 1988 Hindenburgschule).

Von September 1991 bis November 1992 absolvierte ich meinen Zivildienst als Rettungssanitäter beim Malteser-Hilfsdienst in Oldenburg.

Von Januar bis November 1993 war ich als Rettungssanitäter bei der Johanniter-Unfall-Hilfe in Oldenburg tätig.

Im November 1993 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck und schloss das Studium im November 2004 mit dem 3. Staatsexamen ab. Im Dezember 2004 erhielt ich die Approbation als Arzt. Von Juni 2005 bis Dezember 2006 war ich als Assistenzarzt in der Wesermarsch-Klinik Nordenham in der Abteilung für Innere Medizin tätig (Chefärzte Dr. Wünschmann und Herr Zinn), seit Januar 2007 bin ich als Assistenzarzt der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin am Klinikum Lippe-Detmold beschäftigt (bis 2015 Chefarzt Prof. Tebbe, seit 2016 Chefarzt Prof. Gielen).

Im Dezember 2011 erhielt ich die Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin, im August 2016 die Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie.

Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.