

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Entwicklungen in der Versorgung reanimierter Patienten seit Implementierung der therapeutischen Hypothermie

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

vorgelegt von
Theresa Maria Pelster

aus
Münster

Göttingen 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Jacobshagen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Bräuer
3. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2019

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	Pathophysiologie der initialen Ischämie und des Postreanimationssyndroms.....	5
1.2	Leitlinien zur milden therapeutischen Hypothermie	8
1.3	Hypothermie.....	9
1.3.1	<i>Historie der Hypothermie</i>	9
1.3.2	<i>Hypothermiephasen</i>	10
1.3.3	<i>Methoden der Hypothermietherapie.....</i>	11
1.3.4	<i>Effekte der Hypothermietherapie</i>	13
1.3.5	<i>Risiken der Hypothermie.....</i>	13
1.3.6	<i>Kontraindikation der Hypothermie.....</i>	14
1.4	Schnelligkeit der Kühlung im Tiermodell.....	15
2	Ziel der Studie/Aufgabenstellung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.2	Reanimationsdaten	18
3.3	Allgemeine Versorgung auf der Intensivstation.....	18
3.4	Daten zum Hypothermieablauf.....	19
3.5	Vergleichsdaten.....	19
3.6	Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories Scale (CPC).....	20
3.7	Statistische Auswertung.....	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Basisdaten	22
4.2	Unterschiede zwischen gekühlten und nicht gekühlten Personen	24
4.3	Neurologischer Status anhand des CPC (Cerebral Performance Category).....	24
4.4	Daten zur Hypothermiebehandlung.....	25
4.4.1	<i>Häufigkeit der Hypothermiebehandlung</i>	25
4.4.2	<i>Kühlmethoden</i>	26
4.4.3	<i>Erreichen der Zieltemperatur von 33 °C bzw. 34 °C.....</i>	28
4.4.4	<i>Zeitintervall zwischen Ankunft Intensivstation und Zieltemperatur.....</i>	29
4.5	Prognose.....	31
4.5.1	<i>In-Hospital-Mortalität</i>	31
4.5.2	<i>Mortalität innerklinisch vs. außerklinisch reanimierter gekühlter Patienten</i>	32
4.5.3	<i>Prognose in Abhängigkeit vom Ort des Herzkreislaufstillstandes</i>	32

4.5.4	<i>Mortalität in Bezug auf die Dauer der Laienreanimation</i>	35
4.5.5	<i>Initialer Rhythmus und Mortalität</i>	36
5	Diskussion	37
5.1	Basis-Charakteristika	37
5.2	Kühlungsdaten.....	38
5.3	Prognose.....	41
6	Zusammenfassung	44
7	Verzeichnisse	46
7.1	Literaturverzeichnis.....	46
7.2	Abkürzungsverzeichnis:.....	52
7.3	Abbildungsverzeichnis.....	54
7.4	Tabellenverzeichnis	54

1 Einleitung

Europaweit erleiden jährlich 38 von 100.000 Menschen einen Herzkreislaufstillstand (HKL-Stillstand, Arrest) außerhalb eines Krankenhauses (Atwood et al. 2005). Trotz neu entwickelter Techniken und Intensivierung der bestehenden Behandlungsmaßnahmen im Rettungsdienst und auf Intensivstationen sind die neurologischen Prognosen und die Überlebensrate der Patienten nach einem HKL-Stillstand weiterhin sehr schlecht. Weltweit beträgt das prozentuale Überleben bei einem HKL-Stillstand außerhalb des Krankenhauses $\leq 6\%$ (Fredriksson et al. 2003, Nichol et al. 2008). Für Patienten, die innerhalb eines Krankenhauses in den USA reanimiert wurden, hat das Nationale Register für Kardiopulmonale Reanimation (NRCPR) 2006 gezeigt, dass von 19819 Erwachsenen, die innerklinisch reanimiert wurden, 67% im Krankenhaus verstorben sind (Nadkarni et al. 2006).

Aufgrund der niedrigen Überlebenswahrscheinlichkeit und der schlechten neurologischen Prognose nach einem HKL-Stillstand beschäftigen sich viele Studien mit der Pathophysiologie nach erfolgreicher Reanimation und mit Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Prognose.

In den letzten Jahren wurde besonderes Augenmerk auf das sogenannte Postreanimationssyndrom als prognoselimitierenden Faktor gelegt. Dieses phasenhaft verlaufende Syndrom kann auch Tage nach einem primär überlebten HKL-Stillstand zu weitreichenden Organschäden und zum Tod führen. Dabei ist vor allem der schädigende Einfluss auf das Gehirn von großer Bedeutung. Die milde therapeutische Hypothermie (MTH) bietet einen Ansatzpunkt zur Therapie des Postreanimationssyndroms, welches seit 2002 durch zwei randomisierte Studien von der Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA) und von Bernard et al. an Bedeutung für eine bessere Prognose nach einem HKL-Stillstand gewonnen hat (Bernard et al. 2002, HACA: 2002).

1.1 Pathophysiologie der initialen Ischämie und des Postreanimationssyndroms

Im Rahmen eines HKL-Stillstandes kommt es primär zu einer Ganzkörperischämie mit einer anschließenden Reperfusionphase, welche von Negovsky bereits 1988 als Postresuscitation-Syndrom bzw. Postreanimationssyndrom bezeichnet worden ist (Negovsky 1988). Das Postreanimationssyndrom beschreibt demnach einen Komplex aus pathophysiologischen Veränderungen, die sich nach einem HKL-Stillstand und erfolgreicher Reanimation der initialen Ischämiephase anschließen.

Bei einem HKL-Stillstand kommt es zunächst zu einer globalen Ischämie aller Organe. Sauerstoff und Substrate werden durch den fehlenden Blutfluss nicht mehr zu den einzelnen Organen transportiert. Es entsteht eine globale Hypoxie, die besonders die hypoxieanfälligen Neuronen im Gehirn schädigt. Falls dieser Perfusionsstillstand nicht durch die rasche Wiederherstellung eines adäquaten Kreislaufes unterbrochen werden kann, sterben die ersten Neuronen innerhalb von wenigen Minuten ab. Pro Minute, in der keine Reanimationsmaßnahme stattfindet, sinkt die Überlebenschance des Patienten um 7-10% (Guidelines 2000).

In der nächsten Phase, der Reperfusionphase, kommt es zur Durchblutung aller geschädigten Organe, in denen sich während der Ischämiephase freie Radikale und andere schädigende Mediatoren gebildet haben. Diese werden in den Blutkreislauf freigesetzt und führen nun zur sekundären Schädigung von Zellmembranen und zu weiteren pathologischen Veränderungen im Organismus (Böttiger et al. 1995).

Es gibt vier Hauptkomponenten des Postreanimationssyndroms: die Hirnschädigung, eine myokardiale Dysfunktion, eine sepsisähnliche systemische Entzündungsreaktion und die möglicherweise persistierende initiale Ursache des Herzkreislaufstillstandes.

Das Gehirn ist ein sehr empfindliches Organ, welches insbesondere durch die komplexen Mechanismen der Reperfusionphase geschädigt wird. Diese Mechanismen beinhalten eine Exzitotoxizität, eine gestörte Kalziumhomöostase, die Bildung von freien Radikalen, pathologische Proteasenkaskaden und die Aktivierung von zellzerstörenden Signalwegen (Bano et al. 2007, Guidelines 2000, Lipton 1999, Neumar 2000).

Weiterhin kommt es in der ersten Zeitspanne der Reperfusionphase zu einem *no-reflow*-Phänomen des Gehirns (Fischer et al. 1995, Fischer et al. 1996a, Fischer et al. 1996b). Hierbei werden, trotz bestehender Hämodynamik, nicht alle Hirnareale gleichmäßig durchblutet und mit Sauerstoff versorgt. Dieser Effekt wird hervorgerufen durch die Bildung von Mikrothromben in Gefäßen des Gehirns und durch das entstehende zytotoxische oder zelluläre Hirnödem (Morimoto et al. 1993).

Durch diese multifaktoriellen Prozesse werden nach der initialen Ischämiephase weitere neurologische Schäden hervorgerufen und verstärkt (Adrie et al. 2004, Laurent et al. 2002). Nach Stunden bis Tagen normalisiert sich die zerebrale Durchblutung und das Gehirn wird wieder adäquat mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

Die durch Ischämie und Reperfusionphase entstandenen neurologischen Schäden können von milden neuropsychologischen Einbußen bis hin zum Hirntod reichen und sind schwer vorhersehbar. Um eine verlässlichere Vorhersage über die Prognose der Patienten machen zu können, sollten die ersten Tage nach erfolgreicher Reanimation abgewartet und beobachtet werden. Die schädlichen Mechanismen, die durch die Reperfusion hervorgerufen werden, haben eine mindestens so große Bedeutung für die zerebrale Schädigung wie die der initialen Ischämie (Wenzel et al. 2006).

Aufgrund der zeitweiligen myokardialen Ischämie kommt es in der Reperfusionphase zu einer globalen ventrikulären Dysfunktion. Hier spielen ähnliche pathophysiologische Mechanismen wie im Gehirn eine Rolle. In dieser Phase treten häufig Herzrhythmusstörungen und Zeichen der akuten Herzinsuffizienz auf. Um trotz der globalen Funktionseinschränkung des Herzens eine ausreichende Perfusion des Körpers zu gewährleisten, sind häufig hohe Dosen an Katecholaminen notwendig (Prengel et al. 1992, Rivers et al. 1994). Diese systolische und diastolische Funktionseinschränkung kann sich in den darauf folgenden Stunden bis Tagen wieder zurückbilden. (Kern et al. 1996, Laurent et al. 2002).

Das Entzündungs- und Gerinnungssystem des Körpers wird durch die Ganzkörperischämie und die Reperfusionphase stimuliert (Adrie et al. 2002, Bottiger et al. 2002). Es kommt u.a. zur Aktivierung der Leukozyten und des Komplementsystems und zu einer vermehrten Freisetzung von Mediatoren. Dies führt zu einer Weitstellung der Gefäße und einer Zunahme der Gefäßdurchlässigkeit. Die Makro- und Mikrozirkulation wird vergleichbar wie bei einer Sepsis gestört. Dadurch ergibt sich eine Differenz des Sauerstoffangebots und -gebrauchs des Körpers. Die Gesamtheit dieser Pathologien wird auch als *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (Postreanimations-SIRS) bezeichnet und erhöht das Risiko von Multiorganversagen und Infektion (Adrie et al. 2002, Adrie et al. 2004, Neumar et al. 2008).

Als letzte Komponente des Postreanimationssyndroms ist die persistierende Ursache, die eventuell zu einem Herzkreislaufstillstand geführt hat, zu nennen. Beispiele wären ein Myokardinfarkt, eine Lungenembolie, eine Blutung oder eine Sepsis. Diese weiter bestehende Ursache muss in die erweiterte Therapie des Postreanimationssyndroms mit einbezogen und individuell behandelt werden.

1.2 Leitlinien zur milden therapeutischen Hypothermie

In regelmäßigen Abständen werden die Reanimationsleitlinien für Deutschland durch den European Resuscitation Council (ERC) überarbeitet, zuletzt 2015. Der ERC ist Teil des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), welches eine weltweite Verbindung der einzelnen Reanimationsgremien darstellt. Alle Institutionen, die in der ILCOR versammelt sind, arbeiten eng zusammen, um möglichst einheitliche Reanimationsleitlinien auszuarbeiten. Diese Leitlinien beruhen auf den neusten Erkenntnissen der Wissenschaft und beinhalten allgemeine Behandlungsempfehlungen zu Basis- und erweiterten Reanimationsmaßnahmen, zur Defibrillation sowie zur weiteren Behandlung in der Postreanimationsphase.

2005 wurde die Hypothermiebehandlung für Patienten bei initialem Kammerflimmern, die nach erfolgreicher Reanimation außerhalb eines Krankenhauses das Bewusstsein nicht umgehend wiedererlangten, erstmals in die Leitlinien der ERC aufgenommen. Vor dieser Zeit gab es noch keine einheitliche Leitlinie bezüglich der Hypothermiebehandlung. Die zu erreichende Zieltemperatur sollte zwischen 32-34 °C liegen und für 12-24 Stunden aufrechterhalten werden.

Grundlage für diese Empfehlung waren zwei Studien, welche zeigten, dass die MTH signifikant das Überleben und die neurologische Prognose nach einem HKL-Stillstand mit komatösem Zustand verbessert (Bernard et al. 2002, HACA: 2002).

2010 wurde eine Erweiterung dieser Empfehlung initiiert. Es wurde empfohlen, alle komatösen Patienten, die einen außerklinischen HKL-Stillstand infolge eines defibrillierbaren sowie nicht-defibrillierbaren Rhythmus erlitten haben, für 12-24 Stunden auf 32-34 °C zu kühlen (Neumar et al. 2008). Der Beginn der Hypothermiebehandlung sollte so früh wie möglich erfolgen. In den Leitlinien 2010 wurde diskutiert, dass die therapeutische Hypothermie auch bei komatösen Erwachsenen nach einem *in-hospital* HKL-Stillstand erfolgversprechend sein könnte. Studien diesbezüglich stehen noch aus.

Zur Einleitung der therapeutischen Hypothermie können interne und externe Kühltechniken Anwendung finden. Die ERC empfiehlt zur Induktion unter anderem eine schnelle Infusion eiskalter (4 °C) Kochsalz- oder Voll-Elektrolyt-Lösung von 30 ml/kg KG. Dabei handelt es sich um eine einfache, sichere und gut durchführbare Methode, die die Körperkerntemperatur rasch senken kann (Bernard et al. 2003, Bro-Jeppesen et al. 2009, Castrejon et al. 2009, Hoedemaekers et al. 2007, Hovdenes et al. 2007, Jacobshagen et al. 2009, Kilgannon et al. 2008, Kim et al. 2005, Kliegel et al. 2005, Kliegel et al. 2007, Knafelj et al. 2007, Larsson et al. 2010, Scott et al. 2006, Skulec et al. 2008, Spiel et al. 2009, Storm et al. 2008, Sunde et al. 2007). Die ERC weist aufgrund von Studien darauf hin, dass 4 °C kalte Flüssigkeit die Hypothermie allein nicht aufrecht-erhalten kann. Es müssen weiter externe und/oder

interne Kühlmethoden genutzt werden, um die begonnene MTH effektiv fortzuführen (Kliegel et al. 2007).

Im Jahr 2015 wurde über die Empfehlung der MTH erneut diskutiert und einige Änderungen vorgenommen. Von nun an werden die Bezeichnungen „zielgerichtetes Temperaturmanagement“ oder „Temperaturkontrolle (*targeted temperature management trail*, TTM) bevorzugt verwendet. Diese Namensgebung beruht auf einer Studie von Nielsen et al. 2013, welche zeigt, dass eine konstante Zieltemperatur auch bis 36 °C eingehalten werden kann, um eine gute Prognose zu erlangen. Wichtig scheint, dass keine große Temperaturschwankung stattfindet und Fieber vermieden wird. Dabei stellten sich interne Wärmeaustauscher als besser zu kontrollieren dar als externe Methoden (Gillies et al. 2010, Hoedemaekers et al. 2007). Ebenfalls wird nun mehr Abstand von einer schnell verlaufenden Induktion genommen, da diese Empfehlung ausschließlich auf tierexperimentellen Daten beruht. Ebenfalls wird empfohlen, alle Patienten, die einen defibrillierbaren oder nicht-defibrillierbaren Herzrhythmus haben und nach ROSC weiterhin komatös sind, mittels TTM zu therapieren.

1.3 Hypothermie

1.3.1 Historie der Hypothermie

Die dokumentierten Anfänge der therapeutischen Hypothermie findet man schon um das Jahr 1800. Bereits 1803 begann man in Russland, Patienten, die einen HKL-Stillstand erlitten hatten, mit Schnee zu bedecken. Durch diese Maßnahme sollte bei ihnen die Rückkehr des Spontankreislaufs (ROSC) erreicht und somit Patienten das Leben gerettet werden (Liss 1986).

1959 wurde die erste Studie von Benson, Williams, Spencer und Yates über den Effekt der milden Hypothermie auf das Herz eines Menschen nach einem Herzstillstand veröffentlicht. Im Laufe der Studie wurde jedoch beobachtet, dass es bei der Anwendung der Hypothermie gehäuft zu Komplikationen kam. Neben dem vermehrten Auftreten von Pneumonien und Bakteriämien kam es auch zu einer erhöhten Inzidenz von Kammerflimmern. Somit gerieten weitere wissenschaftliche Studien an Patienten in diesem Bereich der Forschung bis zu den 90er Jahren in den Hintergrund.

Der wichtigste Fortschritt und Durchbruch in der MTH-Behandlung nach einem HKL-Stillstand wurde 2002 durch zwei randomisierte, prospektive Studien von Bernard et al. und der „The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ (HACA) erbracht (Bernard et al. 2002, HACA: 2002). Stephen A. Bernard und die HACA-Gruppe wiesen in ihren Studien unabhängig voneinander den positiven Effekt der MTH auf die neurologische Prognose und die Überlebensrate nach. In beiden Studien wurden

Patienten eingeschlossen, die nach einer Reanimation infolge von Kammerflimmern außerhalb eines Krankenhauses einen spontanen Kreislauf wiedererlangten.

Von den insgesamt 77 Patienten, die in die Studie von Bernards et al. eingeschlossen wurden, wurden 43 in die Hypothermiegruppe (HG) randomisiert und schon präklinisch durch Auflegen von Kühlpackungen auf den Körper gekühlt. Nachdem die Patienten auf der Intensivstation angelangt waren und eine Zieltemperatur von 33 °C erreicht hatten, wurde diese Temperatur über 12 Stunden aufrecht erhalten. 49% der Patienten, die der HG zugeordnet worden sind, hatten eine gute neurologische Prognose. Im Gegensatz dazu erreichten nur 26% der Kontrollgruppe (KG) ohne Hypothermiebehandlung eine gute neurologische Prognose und es ergab sich daraus ein signifikanter Unterschied.

Die Studie der HACA-Gruppe wies ebenfalls eine verbesserte neurologische Prognose nach einer Hypothermiebehandlung nach. In der KG verließen 39% der Patienten die Klinik mit einer guten neurologischen Funktion (CPC 1+2). In der gegenübergestellten HG lag die Rate bei 55% und somit signifikant höher. Nach 6 Monaten lag die Todesrate in der HG bei 41% im Gegensatz zu 55% in der Normothermiegruppe. Durch diese richtungsweisenden Ergebnisse wurde die Entwicklung einer hirnorientierten Postreanimationsbehandlung mittels MTH maßgeblich mitbestimmt und bei reanimierten komatösen Patienten als Behandlungsoption in die ERC-Leitlinie aufgenommen.

Gunn und Froehler zeigten 2006 und 2007, dass auch nach einer längeren Phase der zerebralen Ischämie die MTH großen Einfluss auf die Prognose von reanimierten Patienten hat (Froehler et al. 2007, Gunn et al. 2006). Durch diese positiven Erkenntnisse wurde von den weltweiten Reanimationsorganisationen empfohlen, die Therapie mittels MTH als ein standardisiertes Verfahren zur Behandlung von komatösen Patienten nach HKL-Stillstand zu etablieren.

1.3.2 Hypothermiephasen

Die milde Hypothermie wird eingeteilt in Induktions-, Erhaltungs- und Wiedererwärmungsphase. Die Induktionsphase entspricht dem Zeitraum von Beginn der Kühlung bis zum Erreichen der Zielkörpertemperatur von 32-34 °C. Danach erfolgt die Erhaltungsphase, in der die Zieltemperatur für einen Zeitraum von 12 - 24 Stunden konstant aufrecht erhalten werden soll.

Die passive Wiedererwärmungsphase schließt sich an die Erhaltungsphase an und sollte nicht schneller als 0,25 - 0,5 °C/Std. erfolgen (Arrich 2007). Falls ein Gerät mit automatischer Temperaturregung (z.B. CoolGard®) genutzt wird, kann die Wiedererwärmungsrate entsprechend eingestellt werden.

1.3.3 Methoden der Hypothermietherapie

Das Prinzip der therapeutischen Kühlung beruht auf der Theorie der Grundmechanismen: Konvektion, Konduktion, Strahlung und Verdunstung. Mit Hilfe der einzelnen invasiven und/oder nicht-invasiven Methoden kann eine mehr oder weniger rasche Kühlung des Körpers erfolgen. Ziel der einzelnen Kühlmethoden soll es sein, die Patienten so schnell und so schonend wie möglich auf die zu erreichende Zieltemperatur von 32 - 34 °C zu kühlen. Dabei gibt es unterschiedliche Kühlmethoden mit verschiedenen Wirkungsgraden und Einsatzmöglichkeiten.

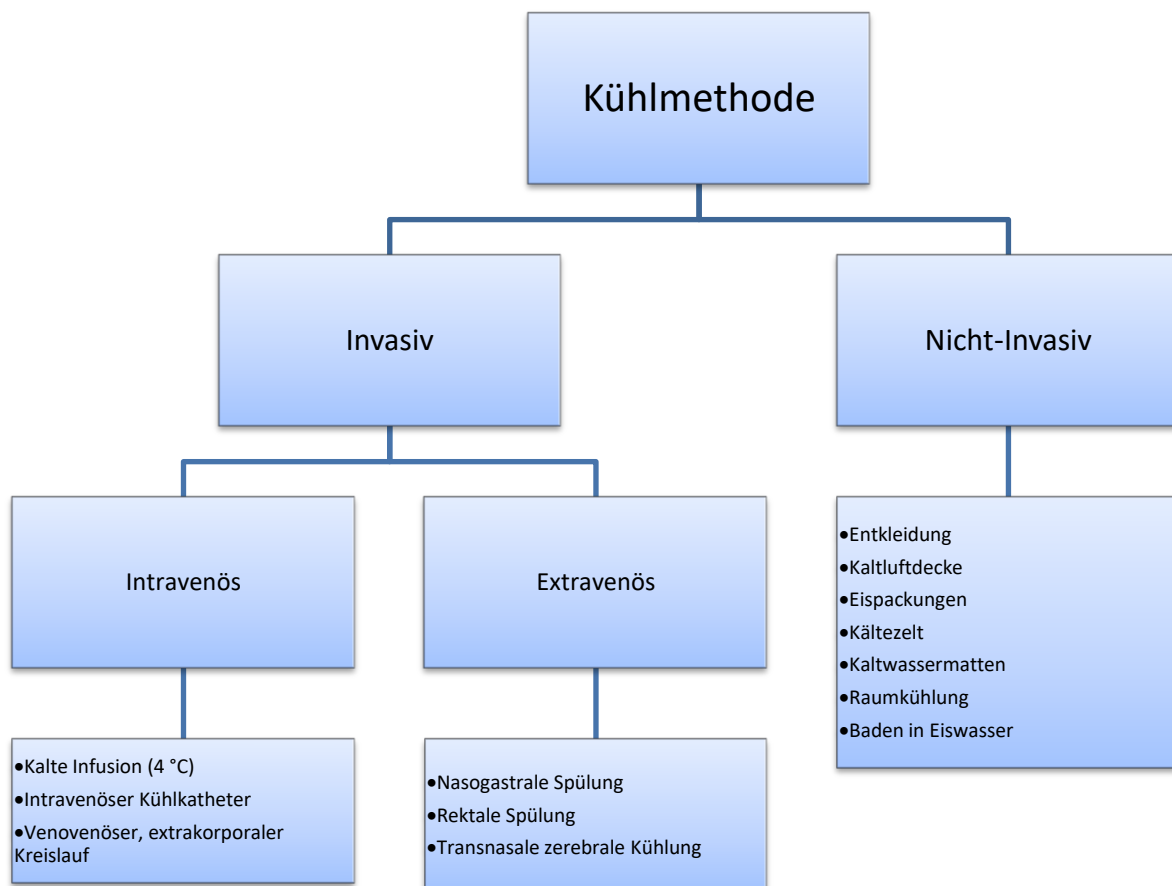


Abbildung 1: Kühlmethoden

Mehrere Studien haben gezeigt, dass zur Induktion der präklinischen Kühlung von außerklinisch reanimierten Patienten 4 °C kalte kristalloide Infusionen effektiv, einfach anzuwenden und gut tolerierbar sind (Hammer et al. 2009, Kamarainen et al. 2008a, Kamarainen et al. 2008b, Kamarainen et al. 2009, Kim et al. 2007). Auch die Anwendung von nicht-invasiver Oberflächenkühlung ist

außerklinisch mit wenig Aufwand durchzuführen. Zur Aufrechterhaltung der Hypothermie haben sich die intravenöse Gabe von kalter Infusion und die Anwendung eines invasiven Kühlkatheters als nützlicher und effektiver als eine Oberflächenkühlung erwiesen (Bernard et al. 2003). Jedoch muss darauf geachtet werden, dass die Anwendung eines endovaskulären Kühlsystems mit gewissen Risiken einhergeht (z.B. Blutungen, Infektionen).

Die Effektivität der Kühlmethode wird daran bemessen, welche Reduktion der Körperkerntemperatur die einzelne Methode in einer Stunde erreichen kann. Am schnellsten kühlt ein venovenöser, extrakorporaler Kreislauf. In einer Stunde kann mit Hilfe dieser Methode die Körpertemperatur um 12 °C/h gesenkt werden. Dagegen reduziert z.B. ein Ventilator, der kalte Luft über den Körper strömen lässt, die Körpertemperatur nur um 0,4 - 0,8 °C/h. Die Infusion von 4 °C kalter Flüssigkeit, z.B. Natriumchlorid (NaCl), kann den Körper in einer Stunde um 3,2 °C kühlen. Bei allen Methoden müssen die damit verbundenen Risiken und Vorteile bedacht und gegeneinander abgewogen werden. Nicht jede Methode kann in jeder Umgebung eingesetzt werden, da bei bestimmten Geräten hygienische Vorschriften eingehalten werden müssen und ein bestimmter technischer Aufwand nötig ist.

Kühlmethoden und ihre Kühlgeschwindigkeit:

- | | |
|---|---|
| • Kaltluft | 0,4 – 0,8 °C/h
(HACA: 2002, Steinberg et al. 2004, Tanaka et al. 2001) |
| • Eisbeutel (ventral auf den Körper) | 0,9 °C/h
(Bernard et al. 1997, Bernard et al. 2002) |
| • Kältematten | 0,9 °C/h |
| • Endovaskuläre Kühlkatheter | 4,7 °C/h (Steinberg et al. 2004) |
| • Infusion kalter Flüssigkeit (4 °C, 60 ml/kg KG/h) | 3,2 °C/h (Bernard et al. 2003) |
| • Venovenös (z.B. Hämofilter) | 3,5 °C/h |
| • venovenöser, extrakorporaler Kreislauf | 12 °C/h |

Mod. nach (Popp et al. 2005)

1.3.4 Effekte der Hypothermietherapie

In der Anfangszeit der Hypothermiebehandlung nahm man an, dass der neuroprotektive Effekt vor allem auf der Herabsetzung der Metabolisierungsrate des Gehirns und somit auf einer Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs beruht (Michenfelder et al. 1991).

Im Laufe weiterer Studien konnte man jedoch zeigen, dass der positive Effekt auch auf andere Mechanismen in der Postreanimationsphase zurückzuführen ist (McCullough et al. 1999, Yenari et al. 2008).

Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen können durch Hypothermie die Aktivierung von Kaspasen, die eine zentrale Bedeutung für die Apoptose haben, und die Konzentration freier Sauerstoffradikale vermindert werden. Darüber hinaus wird die übermäßige Ausschüttung von sich schädlich auswirkenden exzitatorischen Neurotransmittern minimiert und der Gesamtprozess der neuronalen Schädigung abgeschwächt (Brux et al. 2005, Choi 1992, Xu et al. 2002).

Die durch Ischämie und Reperfusion bedingte Permeabilitätssteigerung der intrazerebralen Gefäße und das dadurch resultierende Hirnödem können ebenfalls durch Hypothermie effektiv verringert werden (Krantis 1983). Des Weiteren hemmt die milde Hypothermie die Entstehung von entzündlich destruierenden Reaktionen durch Verminderung der Akkumulation von Zytotoxinen. Dadurch werden die postischämische Entzündung und der intrazellulären Signalweg, welcher zum programmierten Zelluntergang führt, gehemmt (Gunn et al. 2006).

Ferner wurde in mehreren Tierstudien (Shattock et al. 1987, Weisser et al. 2001) und an gesundem menschlichen Herzmuskel (Weisser et al. 2001) bewiesen, dass die Hypothermie direkt die Kontraktilität des Herzmuskels steigert und somit ebenfalls für eine bessere Blutzirkulation im Körper sorgt.

1.3.5 Risiken der Hypothermie

Es gibt verschiedene Studien, beispielsweise die HACA-Studie 2002, die sich mit den Risiken der Hypothermiebehandlung auseinander gesetzt haben.

Das größte Risiko der MTH besteht in einer verlängerten Beatmungsdauer und einer eingeschränkten Immunkompetenz. Infektionen, insbesondere Pneumonien und Septitiden, können die Folge sein. Herzrhythmusstörungen und Störungen des Gerinnungssystems sind ebenfalls mögliche Komplikationen (HACA: 2002).

Grundsätzlich gilt, dass die Komplikationswahrscheinlichkeit abhängig vom Grad der Hypothermie ist. Bei milder Hypothermie sind schwerwiegende Komplikationen eher selten und lassen sich gut durch Interventionen beherrschen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine Kühlung unter 30 °C zu einer erhöhten Rate an metabolischen Störungen führen kann (Kuboyama et al. 1993). Ebenfalls kann es zu einer Sensibilisierung des Myokards gegenüber malignen Herzrhythmusstörungen kommen (Mouritzen et al. 1966).

	Normothermie		Hypothermie	
Komplikation	Absolut (n)	[%]	Absolut (n)	[%]
Blutungen aller Schweregrade	26/138	19	35/135	26
Thrombozytentransfusion	0/138	0	2/135	1
Pneumonie	40/137	29	50/135	37
Sepsis	9/138	7	17/135	13
Pankreatitis	2/138	1	1/135	1
Nierenversagen	14/138	10	13/135	10
Hämodialyse	6/138	4	6/135	4
Lungenödem	5/133	4	9/136	7
Krampfanfälle	11/133	8	10/136	7
Maligne Arrhythmien	44/138	32	49/135	36

Tabelle 1: Komplikationen während der ersten 7 Tage nach HKL-Stillstand in der Hypothermia after cardiac arrest (HACA)-Studie

1.3.6 Kontraindikation der Hypothermie

Es gibt einige Kontraindikationen, die sich aus den Komplikationen erschließen lassen (Nolan et al. 2003, Schneider et al. 2008). Kontraindikationen sind unter anderem andere Gründe eines vorliegenden Kommas, gravierende aktive Blutungen oder eine schwere systemische Infektion. Ebenso ergibt sich aus einer vorbestehenden Koagulopathie eine Kontraindikation.

Die Fibrinolyse stellt keine Kontraindikation dar und sogar in der Frühschwangerschaft wurde unter fetalem Herz-Monitoring eine MTH - mit günstiger Prognose und einer termingerechten Geburt - durchgeführt (Rittenberger et al. 2008). Auch eine persistierende Hypotension, Koronarinterventionen sowie Arrhythmien stellen keine Kontraindikation dar.

1.4 Schnelligkeit der Kühlung im Tiermodell

Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass Tiere nach einem Arrest, bei denen direkt nach ROSC die Kühlung begonnen wurde, im Gegensatz zu Tieren mit verspätetem Beginn der MTH die höhere Überlebenschance hatten. Weinrauch et al. zeigten bereits 1992, dass eine schnell eingeleitete Hypothermie von 30-34 °C eine bessere neurologische Prognose bewirkt und die Zellerstörung eindämmen kann (Weinrauch et al. 1992). Kuboyama et al. stellten fest, dass eine Verzögerung in der Anwendung der Hypothermie und der Kühlgeschwindigkeit den positiven neurologischen Effekt der Hypothermie reduzieren kann. Dies weist darauf hin, dass eine rasche Kühlung nach Reanimation angestrebt und Verzögerungen minimiert werden sollten (Kuboyama et al. 1993).

2 Ziel der Studie/Aufgabenstellung

Der positive Effekt der MTH auf das Überleben und die neurologische Prognose reanimierter Patienten wurde 2002 in zwei randomisierten Studien nachgewiesen.

2005 und 2010 wurde die MTH für alle außerklinisch reanimierten Patienten mit Kammerflimmern, die nach ROSC bewusstlos blieben, in den Reanimationsleitlinien empfohlen.

Mit dieser retrospektiven Studie soll die Entwicklung in der Versorgung reanimierter Patienten seit Implementierung der therapeutischen Hypothermie an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) dargestellt werden.

Hierbei soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, wie sich die Versorgungsrealität seit Änderung der Leitlinien entwickelt hat. Es wird dabei die Versorgung zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraums gegenübergestellt. Ebenso sollen die Kühltechniken, die Kühlgeschwindigkeit und deren Auswirkung auf die Prognose untersucht werden.

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patienten anonymisiert analysiert, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.12.2009 nach erfolgreicher Reanimation auf der kardiologischen Intensivstation der UMG behandelt wurden. Aus verschiedenen Gründen erhielten einige Patienten keine Hypothermietherapie. Diese Gruppe (Kontrollgruppe/KG) diente als Referenzgruppe zur Hypothermiegruppe (HG). Das neurologische Outcome wurde gemäß der Cerebral Performance Category (CPC) bei Verlassen des Krankenhauses beurteilt.

Die HG umfasste die Patientendaten von 337 Patienten, die der KG enthielt Daten von 99 Patienten.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Der Arrest konnte sich im privaten bzw. öffentlichen Umfeld oder krankenhausintern ereignet haben. Das Mindestalter bei Arrest musste 18 Jahre sein, eine Altershöchstgrenze wurde nicht festgelegt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die direkt nach ROSC das Bewusstsein wiedererlangt haben oder deren Arrest auf eine traumatische oder maligne Erkrankung zurückgeführt werden konnte.

Bei 64 Patienten fehlten in den Akten studienrelevante Daten, sodass diese Daten der Patienten ebenfalls ausgeschlossen worden sind.

Einschlusskriterien in der Übersicht:

- Kreislaufstillstand beobachtet bzw. nicht beobachtet unabhängig vom initialen Rhythmus
- HKL-Stillstand krankenhausextern oder krankenhausintern
- Alter \geq 18 Jahre
- erfolgreiche Reanimation (Basic and Advanced Life Support) nach HKL-Stillstand

Ausschlusskriterien in der Übersicht:

- traumatisch oder maligne verursachter Herzkreislaufstillstand
- wacher Patient
- Fehlen von studienrelevanten Daten in der Akte

3.2 Reanimationsdaten

Der Herz-Kreislauf-Stillstand wird definiert als das Sistieren einer effizienten Herzfunktion und Blutzirkulation, welche als Folge eine Gewebehypoxie mit Gefahr des Hirntods haben kann (Pschyrembel 2002). Es wurde zwischen Myokardinfarkt, primärem Rhythmusereignis bei ischämischer Kardiomyopathie mit reduzierter EF, primärem Rhythmusereignis bei anderen Kardiomyopathien, Lungenembolie, Hypoxie bzw. Asphyxie und anderen Gründen (z.B. Hypokaliämie) als Ursache eines HKL-Stillstands unterschieden. Anhand des Notfall-EKGs wurde zwischen Kammerflimmern, Asystolie, pulsloser elektrischer Aktivität (PEA) und anderen differenziert. Bei jedem reanimierten Patienten wurde die Zeit zwischen dem HKL-Stillstand bis zu den ersten Wiederbelebensmaßnahmen nach den Angaben des Notarztprotokolls ermittelt. Die Reanimationsdauer wurde als Zeit in Minuten zwischen Beginn der Wiederbelebung und ROSC (spontane Wiederherstellung der Zirkulation mit tastbarem Puls) determiniert. Dabei wurde noch einmal zwischen der Dauer einer Laienreanimation (*basic life support*) und den darauffolgenden erweiterten Maßnahmen (*advanced life support*) durch den Rettungsdienst unterschieden. Der Ort des Arrestes wurde mittels Postleitzahlen (PLZ) bzw. Ortsangaben bestimmt. Dabei wurde zwischen Göttingen (PLZ: 37073, 37075, 37077, 37079, 37081, 37083, 37085) und allen anderen Orten der Reanimation unterschieden. Auch die Patienten, die innerhalb der UMG reanimiert worden sind, wurden dem Göttinger PLZ-Bereich zugeteilt.

3.3 Allgemeine Versorgung auf der Intensivstation

Neben der speziellen Hypothermietherapie erhielten alle Patienten die intensivmedizinische Therapie, die in den jeweils aktuellen Leitlinien empfohlen wurde.

Falls der Patient noch nicht auf dem Weg in die Klinik intubiert wurde, wurde dies in der Notaufnahme oder der kardiologischen Intensivstation nachgeholt. Als Standard für eine intensivmedizinische Betreuung wurde jedem Patienten ein zentralvenöser Zugang gelegt. Die kontinuierliche invasive Blutdruckmessung wurde mit Hilfe eines in einer Arterie liegenden Katheters, in der Regel in der A. radialis, sichergestellt. Die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung wurden ununterbrochen mittels Pulsoxymetrie überwacht.

Um eine möglichst genaue Körperkerntemperatur zu messen, wurde jedem Patienten ein Harnblasenkatheter mit Temperatursonde gelegt und zweistündlich die aktuelle Temperatur in der Intensivakte dokumentiert. Dadurch konnte der aktuelle Temperaturverlauf der MTH erfasst werden. Ein weiterer Verwendungszweck dieses Katheters war die Urinausfuhrüberwachung während der stationären Betreuung. Die behandelnden Ärzte waren angewiesen, den mittleren arteriellen Druck

(MAD) bei 80 mmHg zu halten. Dabei wurden positiv inotrope und/oder vasoaktive Substanzen, wie Suprarenin, Arterenol und Dobutamin, appliziert. Die Dosis wurde anhand von MAD, HF, Ergebnissen der Echokardiographie, Urinproduktion und den vorbestehenden Erkrankungen nach Ermessen des diensthabenden Arztes angepasst und verabreicht.

Die arteriellen Blutgaswerte, die arteriellen Sauerstoffsättigungen (SaO_2), die arteriellen Kohlendioxid- (PaCO_2) und Sauerstoffpartialdrücke (PaO_2) wurden mit Hilfe regelmäßig durchgeführter arterieller Blutgasanalysen (BGA) dokumentiert. Angestrebte Zielwerte lagen für den SaO_2 -Wert zwischen 94% und 96% und für den PaCO_2 -Wert bei 40 mmHg. Die PaCO_2 -Werte wurden um die aktuelle Temperatur der gekühlten Person korrigiert.

3.4 Daten zum Hypothermieablauf

Die Zieltemperatur der 24-stündigen Hypothermiebehandlung lag bei 33 °C bis 34 °C. Diese Zieltemperatur sollte so schnell wie möglich erreicht werden. In einigen Fällen wurde diese Temperatur bereits vor Ankunft auf der Intensivstation (ICU) erreicht. War die Zieltemperatur erreicht, sollte sie über einen Zeitraum von 24 Stunden beibehalten werden. Die durchgeführte Sedation und Analgesie wurden mittels Midazolam, Propofol, Fentanyl und/oder Sufentanyl eingeleitet und aufrechterhalten. Um dem Kältezittern, welches zu einer erschwerten Hypothermiebehandlung geführt hätte, entgegenzuwirken, wurde intravenös ein Muskelrelaxans, in den meisten Fällen Pancuronium, verabreicht.

Zur Hypothermietherapie wurden 3 Methoden verwendet, die entweder einzeln oder additiv angewendet werden konnten:

1. Kühlung mittels Oberflächenkühlung aller Art (Kühlzelt, Kühldecken, Kühlpackungen, Eisbeutel)
2. Kühlung mittels intravenös infundierter 4 °C kalter Kochsalz- oder Vollelektrolytlösung
3. Kühlung mittels intravaskulärem Kühlungskatheter (CoolGard®)

3.5 Vergleichsdaten

Die nicht gekühlte KG bestand aus Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht mittels MTH behandelt wurden. Dabei wurden, zu Vergleichszwecken und zur Schaffung eines Gesamtüberblicks über die reanimierten Patienten, Daten über das Geschlecht, das Alter, den initialen Herzrhythmus, den Ort und die Ursache des Arrestes und die neurologische Prognose erhoben und der HG gegenübergestellt.

3.6 Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories Scale (CPC)

Bei Patienten, bei denen eine Dokumentation über den Entlassungsstatus (bspw. neurologisch unauffällig, leichte kognitive Einschränkungen, komatös) gemacht wurde, erfolgte die Einteilung mittels unten genannter CPC-Skala. Die Patienten ohne Angaben über den neurologischen Entlassungsstatus wurden in dieser Beurteilung nicht berücksichtigt.

Die CPC beurteilt speziell Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation hinsichtlich der neurologischen Prognose (Jennett et al. 1975).

CPC 1	Gute zerebrale Funktion: bei Bewusstsein, aufmerksam, arbeitsfähig, eventuell leichte neurologische oder psychische Defizite
CPC 2	Moderate zerebrale Behinderung: bei Bewusstsein, ausreichende zerebrale Funktion für das alltägliche Leben, eingeschränkt arbeitsfähig
CPC 3	Schwere zerebrale Einschränkung: bei Bewusstsein, für den Alltag abhängig von anderen Personen aufgrund der geminderten Gehirnfunktion
CPC 4	Koma oder vegetativer Status; jede Art des Komats ohne das Vorhandensein von allen Hirntod-Kriterien
CPC 5	Hirntod

Tabelle 2: Cerebral Performance Score

Die Patienten wurden für die Prognose bei Entlassung in drei Gruppen eingeteilt. Patienten mit einem CPC von 1 und 2 waren bei ihrer Entlassung ohne wesentliches Defizit, Patienten mit einem CPC von 3 und 4 hatten einen schlechten neurologischen Status und die dritte Gruppe mit einem CPC von 5 ist auf der ICU bzw. in der UMG verstorben.

3.7 Statistische Auswertung

Die Daten wurden aus den Patientenakten von der Intensivstation und von der Normalstation gewonnen. Die Erfassung der Daten und die Tabellenkalkulationen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2007 durchgeführt. Es wurden unterschiedliche Subgruppen der hypothermen Gruppe bezüglich der Prognose verschiedener Reanimationsrate, Dauer der Laienreanimation und initialem Herzrhythmus gebildet. Die Patienten wurden dabei nicht randomisiert, sondern es oblag dem zuständigen Arzt, ob ein Patient die Hypothermietherapie erhalten hat oder nicht. Für dichotome und kategorielle Messgrößen werden absolute Häufigkeiten und Prozentzahlen angegeben. Stetige Messgrößen werden durch Mittelwert und Standardabweichung beschrieben.

Die statistische Auswertung der zu untersuchenden Hypothesen erfolgte durch die Software SAS (Version 9.3) der Firma SAS Institute. Die Abbildungen wurden mit Hilfe von Microsoft Office erstellt.

Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Endpunkte analysiert. Dabei wurden einige Berechnungen mittels multiplen Tests verglichen und eine Tukey-Kramer-Adjustierung der p-Werte vorgenommen (Kramer 1956). Als Fehler erster Ordnung (α) wurden mit $p = 5\%$ angegeben. Bei den mittels Chi-Quadrat-Test untersuchten Daten wurde zur Korrektur der p-Werte eine Bonferroni-Adjustierung angewendet, gekennzeichnet mit einem * (Abdi 2007).

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Von Januar 2003 bis Dezember 2009 wurden die Basisdaten (Alter, Geschlecht, Arrestursache, Zeitpunkt und –ort, initialer Herzrhythmus) von 436 Patienten/innen erfasst, die nach Herzstillstand auf die kardiologische Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden. 337 Patient/innen wurden neben der konventionellen Therapie auch mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt. 99 Patienten erhielten nach einem HKL-Stillstand die konventionelle Therapie ohne Hypothermie. Alle dargelegten Zahlen sind Mittelwerte \pm SEM.

In 305 Fällen (70%) handelte es sich um Männer und in 131 Fällen (30%) um Frauen. Insgesamt lag das Durchschnittsalter bei Reanimation bei $64,09 \pm 0,7$ Jahren. Der jüngste reanimierte Patient war 18 Jahre alt; der älteste 100 Jahre. Der häufigste initiale Rhythmus bei Ankunft des Rettungsdienstes war mit 54,6% ($n = 238$) Kammerflimmern. In 31,2% ($n = 136$) der Fälle lag eine Asystolie, und in 5,1% ($n = 22$) eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) vor. In 9,2 % ($n = 40$) der Fälle wurde kein initialer Rhythmus dokumentiert. Die häufigste Ursache des Herzstillstandes war in 43,8% ($n = 191$) der Fälle ein akuter Myokardinfarkt. Danach folgten in 25,23% ($n = 110$) der Fälle primäre Rhythmusereignisse bei ischämischer oder anderer Kardiomyopathie. Eine Asphyxie/Hypoxie war in 9,86% ($n = 43$) der Fälle Grund für den Arrest. Insgesamt erlitten 286 Personen (65,6%) den Arrest außerhalb, 150 Personen (34,4%) innerhalb des Krankenhauses.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Gesamt
Anzahl aller reanimierten Patienten	39	55	51	47	72	90	82	436
männlich	28 (72%)	39 (71%)	36 (71%)	29 (62%)	53 (74%)	68(76%)	52 (63%)	305 (70%)
weiblich	11 (28%)	16 (29%)	15 (29%)	18 (38%)	19 (26%)	22 (24%)	30 (37%)	131 (30%)
Alter	61,6 ± 2,37	63,5 ± 2,00	64,2 ± 1,91	65,0 ± 1,787	64,9 ± 1,86	65,3 ± 1,58	63,2 ± 1,67	64,1 ± 0,71
Initialer Herzrhythmus								
• VF	18 (46%)	35 (64%)	21 (41%)	24 (51%)	37 (51%)	51 (57%)	52 (63%)	238 (55%)
• Asystolie	17 (44%)	13 (24%)	23 (45%)	17 (36%)	18 (25%)	29 (32%)	19 (23%)	136 (31%)
• PEA	1 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	6 (8%)	8 (9%)	4 (5%)	22 (5%)
• nicht dokumentiert	3 (8%)	6 (11%)	5 (10%)	6 (13%)	11 (15%)	2 (2%)	7 (9%)	40 (9%)
Ursache Arrest								
• MI	14 (36%)	22 (40%)	19 (37%)	19 (40%)	20 (28%)	56 (62%)	41 (50%)	191 (44%)
• primäre Arrhythmien (KHK, ↓EF)	3 (8%)	9 (16%)	6 (12%)	5 (11%)	21 (29%)	18 (20%)	12 (15%)	74 (17%)
• primäre Arrhythmien (andere CM)	2 (5%)	9 (16%)	6 (12%)	5 (11%)	5 (7%)	4 (4%)	5 (6%)	36 (8%)
• LE	1 (3%)	4 (7%)	3 (6%)	3 (6%)	5 (7%)	2 (2%)	2 (2%)	20 (5%)
• Hypoxie/Asphyxie	5 (13%)	4 (7%)	5 (10%)	9 (19%)	11 (15%)	4 (4%)	5 (6%)	43 (10%)
• andere/Nicht dokumentiert	14 (36%)	7 (13%)	12 (24%)	6 (13%)	10 (14%)	6 (7%)	17 (21%)	71 (17%)
Out-of-Hospital Arrest	23 (59%)	38 (69%)	34 (67%)	30 (64%)	44 (61%)	61 (68%)	56 (68%)	286 (66%)
In-Hospital Arrest	16 (41%)	17 (31%)	17 (33)	17 (36%)	28 (39%)	29 (32%)	26 (32%)	150 (34%)

Tabelle 3: Basisdaten insgesamt

(VF = ventrikuläre Fibrillation, PEA = pulslose elektrische Aktivität, MI = Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit, EF = Ejektionsfraktion, CM = Kardiomyopathie, LE = Lungenembolie)

Insgesamt haben sich die Basisdaten des Patientenkollektivs über die Jahre nicht wesentlich verändert. Auffällig ist jedoch, dass die Gesamtzahl der Versorgung von reanimierten und weiterhin bewusstlosen Patienten in der UMG über die Jahre deutlich zugenommen hat. Im Jahr 2003 wurden 39, 2008 sogar 90 und 2009 immerhin 82 reanimierte Patienten behandelt.

4.2 Unterschiede zwischen gekühlten und nicht gekühlten Personen

In der Gruppe der gekühlten Personen wurde bei 222 von 337 (65,88%) Patienten eine kardiale Ursache für den Kreislaufstillstand angegeben. Bei der normothermen Gruppe war dieses nur bei 49 von 99 Patienten dokumentiert (49,49%). In beiden Gruppen war das Kammerflimmern der häufigste initial abgeleitete Herzrhythmus. An zweiter Stelle folgte die Asystolie. Das weibliche Geschlecht war signifikant häufiger bei den ungekühlten Patienten (42%, n = 42) vertreten als bei den gekühlten Patienten (26%, n=89, p < 0,05). Das Alter lag bei den gekühlten Patienten mit 62,95 ± 0,81 signifikant niedriger (p < 0,05) als bei den ungekühlten Patienten mit 67,97 ± 1,36.

	Gekühlte Patienten	Ungekühlte Patienten
Anzahl insgesamt	337	99
Ort des Arrests	außerklinisch	257
	innerklinisch	80
Geschlecht	männlich	248
	weiblich	89
Alter	62,95 ± 0,81	67,97 ± 1,36
Initialer Herzrhythmus		
VF	193 (58%)	45 (45%)
Asystolie	102 (30%)	34 (34%)
PEA	17 (5%)	5 (5%)
Nicht dokumentiert	25 (7%)	15 (15%)
Ursache Arrest		
• MI	130 (47%)	31 (31%)
• Primäre Arrhythmien (CAD, ↓EF)	62 (18%)	12 (12%)
• Primäre Arrhythmien (andere CM)	30 (9%)	6 (6%)
• LE	16 (5%)	4 (4%)
• Hypoxie/Asphyxie	29 (8%)	17 (17%)
• Andere	43 (13%)	29 (29%)

Tabelle 4: Basisdaten gekühlter und ungekühlter Patienten insgesamt

4.3 Neurologischer Status anhand des CPC (Cerebral Performance Category)

In den Jahren 2003 bis 2009 haben 42,43% (n = 143) der 337 reanimierten gekühlten Patienten eine sehr gute (CPC = 1) bis gute (CPC = 2) zerebrale Funktion bei Entlassung erreicht. 45,4% (n = 153) der Patienten sind auf der Intensivstation verstorben (CPC = 5). Von der KG mit 99 Patienten, die reanimiert, aber nicht gekühlt wurden, haben 53,54% (n = 53) eine sehr gute bis gute neurologische Funktion bei Entlassung erreicht. In diesem Kollektiv sind 38,38% (n = 38) der Patienten während der

stationären Behandlung verstorben. Dieses führte zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Überlebensvorteil für Patienten, die nicht gekühlt wurden.

Von dem Gesamtkollektiv der gekühlten und ungekühlten Patienten haben 45% ($n = 196$) ein CPC Score von 1 bzw. 2 erreicht. Ein CPC von 3 und 4 erlangten 11% ($n = 47$), während 44% ($n = 191$) des Gesamtkollektivs während des Krankenhausaufenthaltes verstarben.

	Gekühlte		Ungekühlte		Gesamt	
Anzahl insgesamt	337		99		436	
	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%
1+2	143	42,43	53	53,54	196	44,95
3+4	39	11,57	8	8,08	47	10,78
5	153	45,4	38	38,38	191	43,81
Unbekannt	2	0,59	0	0	2	0,46

Tabelle 5: CPC-Score gekühlter vs. ungekühlter Patienten

4.4 Daten zur Hypothermiebehandlung

4.4.1 Häufigkeit der Hypothermiebehandlung

Mit milder Hypothermie wurden insgesamt 337 der 436 Patienten therapiert (77,3%). 99 der Patienten (22,7%) erhielten nur die Basistherapie ohne Hypothermie.

Insgesamt konnte vom Anfang der Aufzeichnung bis zum Jahr 2008 eine signifikante Zunahme ($p < 0,0071^*$) der Hypothermiebehandlungen der Patienten verzeichnet werden. Zwischen den aufeinander folgenden Jahren zeigte sich keine signifikante Veränderung.

* = Bonferroni-Adjustierung

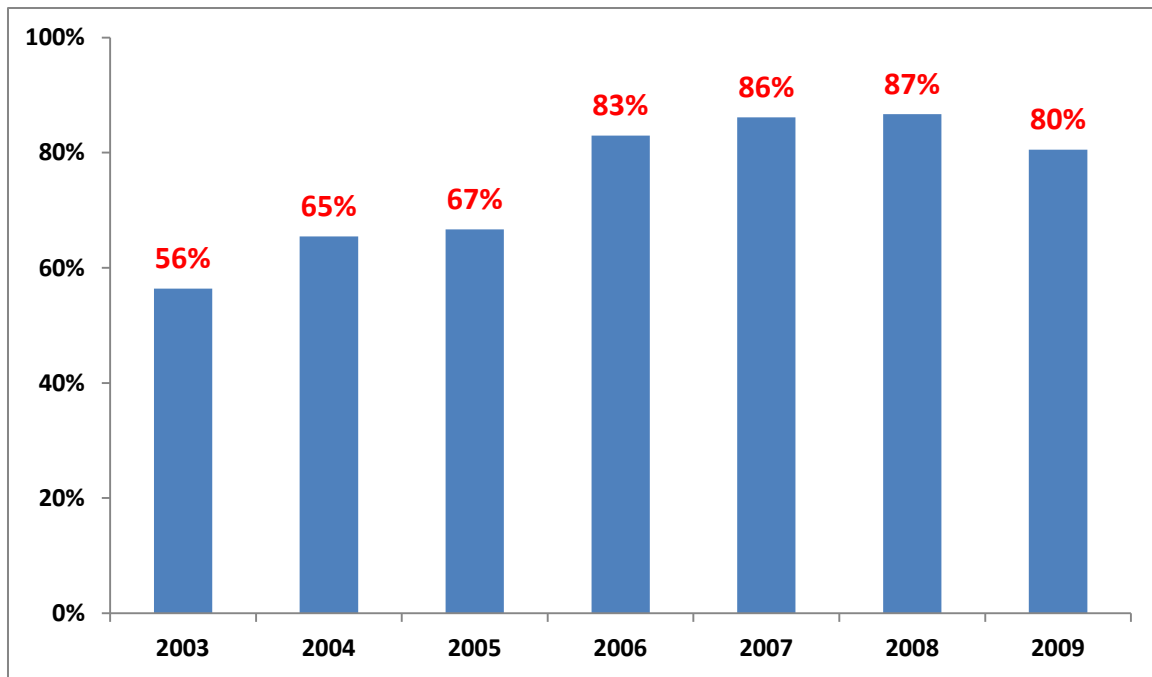


Abbildung 2: Relativer Anteil der Patienten, die mit MTH behandelt wurden

4.4.2 Kühlmethoden

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Gesamt
Anzahl gekühlter Patient/innen	22	36	34	39	62	78	66	337
Kühlung präklinisch begonnen	0 0%	0 0%	1 3%	4 6%	6 10%	8 10%	19 29%	
Ankunftstemperatur ICU (SEM)	36,5 °C +/- 0,18 °C	36,4 °C +/- 0,19 °C	35,9 °C +/- 0,23 °C	36,1 °C +/- 0,2 °C	35,2 °C +/- 0,17 °C	34,8 °C +/- 0,18 °C	34,5 °C +/- 0,17 °C	35,4 °C +/- 0,09 °C
Einsatz kalter Infusionen Anzahl	0 0%	9 25%	33 97%	38 97%	58 94%	73 94%	63 95%	274 81%
Kaltes Volumen (l) bis 34 °C (SEM)	0	2,14 +/- 0,38 l	2,69 +/- 0,27 l	3,57 +/- 0,37 l	3,38 +/- 0,24 l	3,57 +/- 0,24 l	2,09 +/- 0,15 l	3,0 +/- 0,11 l
Einsatz CoolGard®	0 0%	1 3%	3 9%	0 0%	0 0%	13 17%	25 38%	42 12%

Tabelle 6: Kühlmethoden, präklinische Kühlung

(SEM = Standard Error of the Mean)

Im Beobachtungszeitraum wurden verschiedene Kühlmethoden (siehe Material/Methoden) angewendet.

Neben der krankenhausesinternen Kühlung wurde auch die präklinische Kühlung am Einsatzort oder im Rettungswagen Jahr für Jahr verstärkt eingesetzt. Diese wurde vor allem mit Hilfe von kalten Infusionen oder externen Kühlmethoden durchgeführt. Während die präklinische Kühlung bis zum Jahr 2006 mit 6% (n = 4) eher selten eingesetzt wurde, stieg der Anteil im Jahr 2009 auf 29% (n = 19).

Die Ankunftstemperatur auf der ICU konnte von 2003 bis 2009 im Mittel um 2 °C gesenkt werden. 2003 wurden die Patienten noch mit einer durchschnittlich gemessenen Temperatur von 36,5 °C +/- 0,18 °C eingeliefert; 2009 lag die Durchschnittstemperatur bereits bei 34,5 °C +/- 0,17 °C.

Zu Beginn wurden noch keine kalten Infusionen oder Kühlkatheter (CoolGard®) eingesetzt. Um die gewünschte Temperatur von 34 °C bzw. 33 °C zu erreichen, wurde die Methode der nicht-invasiven Kühlung (Eisbeutel, Kaltluft) benutzt. 2004 wurde bei 25% (n = 9) der Patienten additiv zur nicht-invasiven Techniken die intravenöse Gabe von 4 °C kalter Infusion zur Induktion eingesetzt. 2005 erhielten nahezu alle Patienten (97%; n = 33) eine Therapie mittels kalter Infusion, sodass sich eine hoch signifikante Zunahme ($p < 0,008^*$) daraus ergab. Bis zum Jahr 2009 wurde der Prozentsatz in etwa eingehalten. Bei Patienten, die mittels kalter Infusion gekühlt wurden, stieg das mittlere infundierte Volumen bis zum Jahr 2006 stetig.

Von 2004 bis 2005 wurde der CoolGard® in insgesamt 4 von 70 Fällen angewandt. 2008 wurde dieses Gerät zur invasiven Kühlung in 17% (n = 13) der Reanimationsfälle als Kühlmethode eingesetzt. Der Einsatz am Patienten stieg bis 2009 auf 38% (n = 25) und hatte mit $p = 0,0035$ eine signifikante Zunahme im Vergleich zum Jahr 2008.

4.4.3 Erreichen der Zieltemperatur von 33 °C bzw. 34 °C

Während 2003 insgesamt 59,1% der Patienten die Temperatur von 33 °C nicht erreicht haben, waren es 2009 nur 2 (3,0%) wodurch sich eine deutliche Zunahme im Erreichen der Zieltemperatur zeigt ($p < 0,008^*$).

Der prozentuale Anteil der Personen, die mindestens eine Endtemperatur von unter 34 °C erreicht haben, stieg 2003 von 86,36% auf 98,48% im Jahre 2009 an. Der Prozentsatz der auf 33 °C gekühlten Personen stieg von 40,9% auf 97%. Mit in diese Berechnung wurden auch die Patienten aufgenommen, die bereits präklinisch gekühlt wurden und ggf. schon bei Ankunft auf der ICU eine Temperatur von <34 °C bzw. 33 °C hatten.

Die untenstehende Tabelle verdeutlicht die Entwicklung im Hinblick auf das Erreichen der Zieltemperatur.

	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
Gesamt gekühlt (n)	22		36		34		39		62		78		66	
	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%	Absolut (n)	%
< 34 °C erreicht	19	86,36	30	83,33	29	85,29	38	97,44	57	91,94	73	93,59	65	98,48
< 34 °C nicht erreicht	3	13,64	6	16,67	5	14,71	1	2,56	5	8,06	3	3,85	1	1,52
33 °C erreicht	9	40,91	22	61,11	26	76,47	36	92,31	47	75,81	70	89,74	64	96,97
33 °C nicht erreicht	13	59,09	14	38,89	8	23,53	3	7,69	15	24,19	6	7,69	2	3,03

Tabelle 7: Erreichen der Zieltemperatur

Die Abbildung 3 auf der folgenden Seite verdeutlicht ebenfalls, dass 2003 die Erfolgsquote für das Erreichen einer Temperatur von < 34 °C bereits sehr hoch war. Eine Temperatur von 33 °C erreichte in 2003 nicht einmal die Hälfte aller Patienten. Erst in den letzten Jahren stieg der Anteil auf zuletzt 97%.

* = Bonferroni-Adjustierung

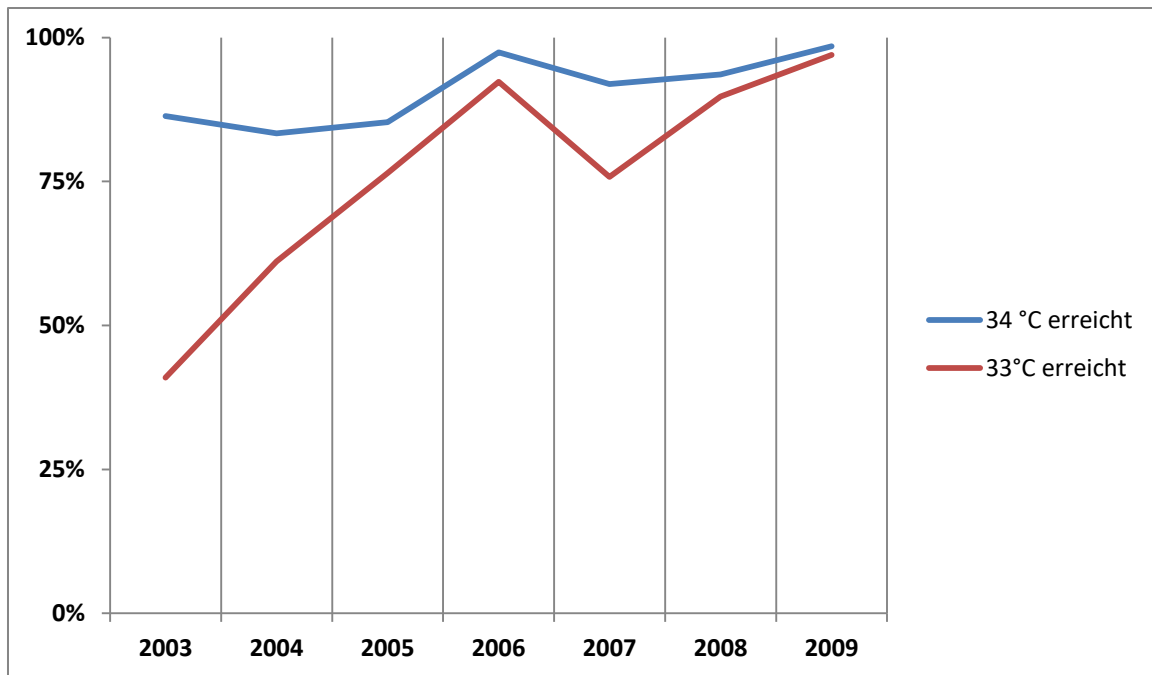


Abbildung 3: Liniendiagramm; Erreichen der Zieltemperatur

4.4.4 Zeitintervall zwischen Ankunft Intensivstation und Zieltemperatur

2003 betrug die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur < 34 °C noch im Mittel 13:59 Stunden, 2009 nur noch 2:15 ($p < 0,001$).

Wenn man nun die aufeinanderfolgenden Jahre vergleicht, fallen zwei signifikante Zeitsprünge in der Induktion auf.

Der erste lag zwischen den Jahren 2004 und 2005. 2004 wurde die Zeitdifferenz zwischen Ankunft ICU und < 34 °C von 11:44 Stunden (+/- 1:20 Stunden) zum Jahr 2005 signifikant ($p < 0,001$) auf 6:30 Stunden (+/- 1:02 Stunden) reduziert. Dadurch reduzierte sich die Induktionszeit insgesamt um 5:15 Stunden, also um 44,7%. Im Jahr 2007 zu 2008 lag der p-Wert mit 0,075 nur knapp oberhalb der des Signifikanzniveaus von $p < 0,05$. Wenn man jedoch die Jahre 2007 und 2009 vergleicht, zeigt sich eine eindeutige Signifikanz. Die Induktionszeit konnte von 5:19 Stunden (+/- 0:33 Stunden) auf 2:15 Stunden (+/- 0:18 Stunden) reduziert werden. Dabei reduzierte sich die Induktionszeit im Mittel um 3 Stunden und somit um 56,4%, und es ergab sich dabei ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied. Ebenfalls zeigt die unten stehende Grafik auf, dass der SEM-Wert deutlich an Variabilität über die Jahre abgenommen hat.

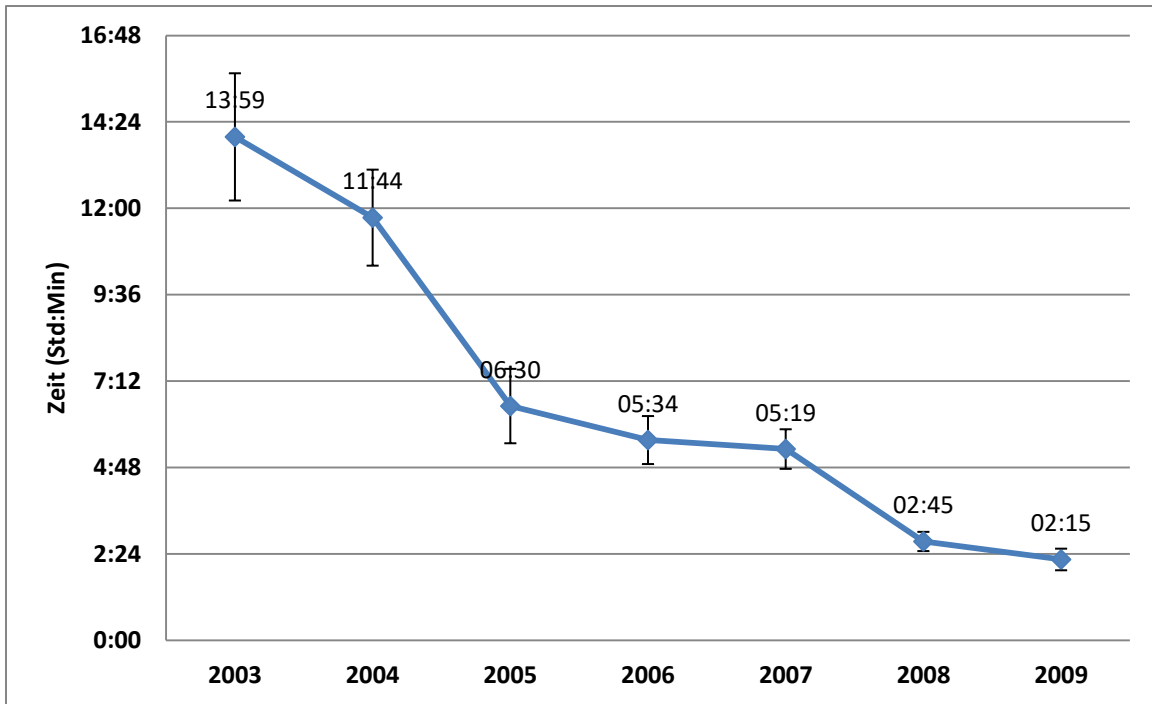


Abbildung 4: Zeitdifferenz ICU und < 34 °C, mit SEM

4.5 Prognose

4.5.1 In-Hospital-Mortalität

Über den Studienzeitraum von 7 Jahren sind insgesamt 45,4% (n = 153) der gekühlten Personen im Krankenhaus verstorben. 2003 verstarben von 22 Patienten 8 Patienten (36,4%). Danach schwankte die Mortalität zwischen 42% und 50%. Es ergab sich zwischen den aufeinanderfolgenden Jahren sowie zwischen Anfang und Ende des Untersuchungszeitraumes keine statistische Ab- bzw. Zunahme der Mortalität.

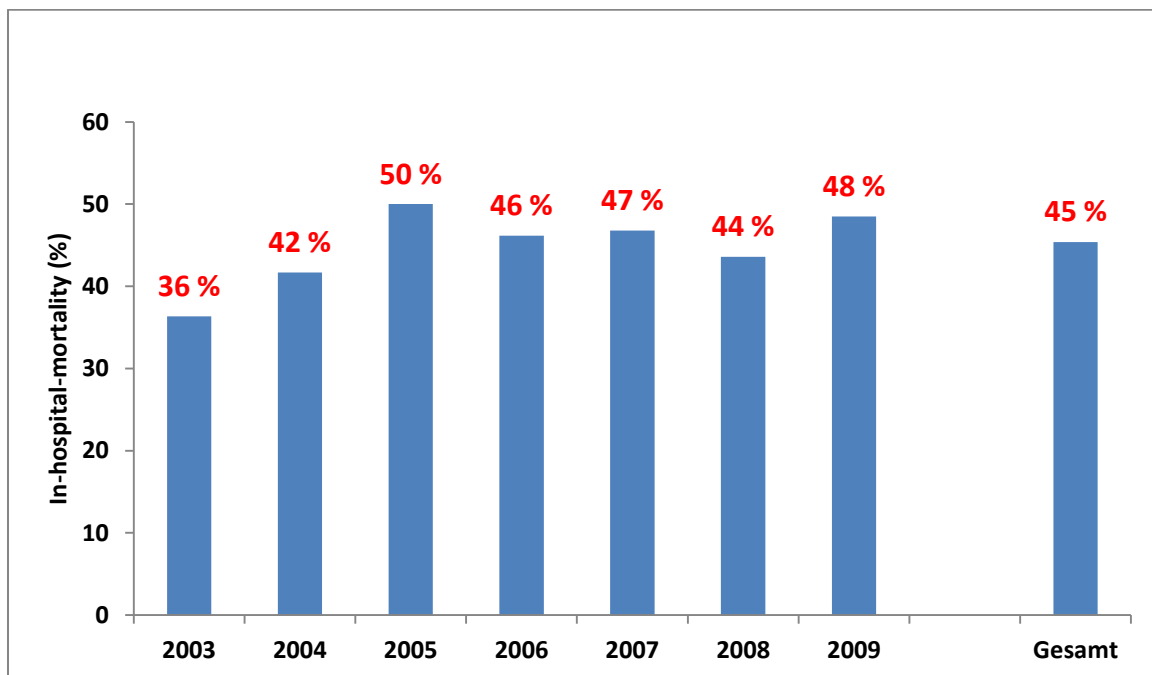


Abbildung 5: Todesrate (gerundet)

4.5.2 Mortalität innerklinisch vs. außerklinisch reanimierter gekühlter Patienten

Von den insgesamt 257 Patienten, die einen *Out-of-Hospital-Arrest* erlitten und gekühlt wurden, verstarben 40,47% (n = 104). Von den 80 Patienten, die einen *In-Hospital-Arrest* erlitten, verstarben 61,25% (n = 49). Dieses ergab einen signifikanten Überlebensvorteil ($p < 0,001$) für Patienten, die außerhalb eines Krankenhauses einen HKL-Stillstand erlitten und nach erfolgreicher Reanimation lebend ins Krankenhaus eingeliefert wurden.

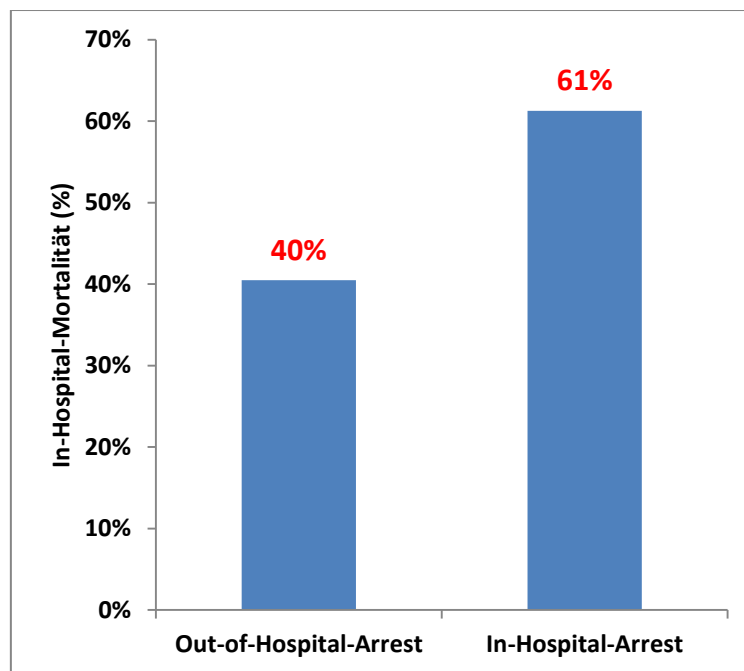


Abbildung 6: Vergleich Sterberate *In-* bzw. *Out-of-Hospital* der gekühlten Patienten

4.5.3 Prognose in Abhängigkeit vom Ort des Herzkreislaufstillstandes

In diesem Kapitel soll dargestellt werden, ob der Ort des Kreislaufstillstandes - und somit der längere Transportweg - eine Auswirkung auf das Überleben der Patienten hat. Dabei wurde der Arrestort anhand von Postleitzahlen (PLZ) eingeordnet. Alle PLZ, die zum Göttinger Stadtbezirk gehörten, wurden unter „Göttingen“ vermerkt, alle anderen unter „Umgebung“.

Vorerst sollte dargestellt werden, wie viele Patienten aus dem Göttinger Raum bzw. aus der Umgebung von Göttingen ins Krankenhaus transportiert wurden.

Die Abbildung 7 verdeutlicht, dass über den Untersuchungszeitraum die Anzahl der Patienten aus der Umgebung von Göttingen nicht stetig gleich war. Von 2004 bis 2006 nahm die Anzahl der Patienten aus dem Umland von 67% auf 44% ab. Ab 2006 stieg die Anzahl der Patienten aus der Umgebung bis 2009 wieder auf 67% an. Es ergab sich jedoch keine statistische Relevanz. Auch zwischen den Jahren 2006 bis 2009 ergab sich keine bedeutende Zunahme an Patienten, die aus der Umgebung

gekommen sind. Bei insgesamt 18 Patienten ist keine eindeutige Zuweisung zum Arrestort aus den Daten hervorgegangen und musste demnach als unbekannt deklariert werden.

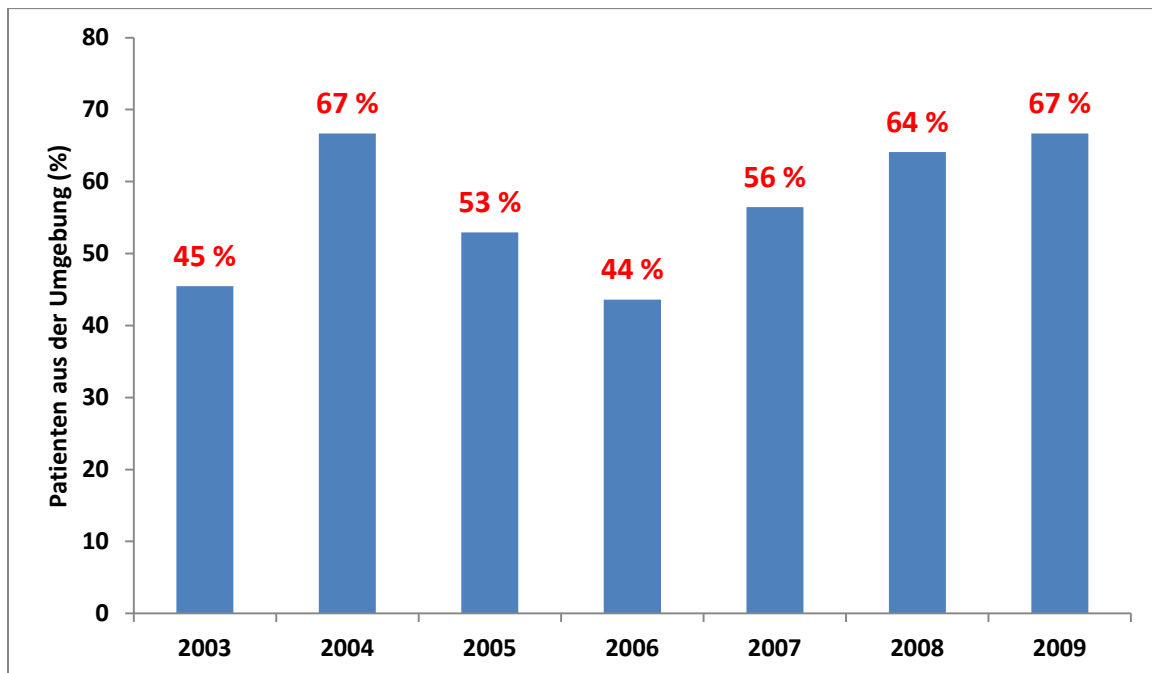


Abbildung 7: Absoluter Anteil der Patienten aus der Umgebung (gerundet)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Insgesamt
Anzahl insgesamt	22	36	34	39	62	78	66	337
Anzahl Göttingen *	10	10	12	16	25	26	22	121
%	45,45%	27,78%	35,29%	41,03%	40,32%	33,33%	33,33%	35,91%
Anzahl Umland	10	24	18	17	35	50	44	198
%	45,45%	66,67%	52,94%	43,59%	56,45%	64,1%	66,67%	58,75%
unbekannt								18
%								5,34%

Tabelle 8: Patienten aus Göttingen und Umgebung

*37073,37075,37077,37079,37081,37083,37085

Es wurde bereits dargestellt, dass mehr Personen aus dem Umland in die UMG eingeliefert wurden. Nun ist es fraglich, ob ein längerer Transportweg mit einer höheren Mortalität verbunden ist. Anhand der unten aufgeführten Grafik wird aber deutlich, dass Personen aus dem Göttinger Stadtbezirk ein höheres Mortalitätsrisiko als Patienten aus dem Umland aufwiesen.

55,4 % (n = 67) der im Göttinger Stadtbezirk reanimierten Personen (n = 121) starben vor Verlassen der Uniklinik. Von den Patienten, die aus der Umgebung von Göttingen (n = 198) nach Reanimation

eingeliefert wurden, starben 40,4% (n = 80). Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Arrestort und *In-Hospital-Mortality* ($p < 0,05$). Patienten, die aus der Umgebung eingeliefert wurden, hatten demnach eine bessere Prognose als Patienten aus dem Göttinger Stadtgebiet.

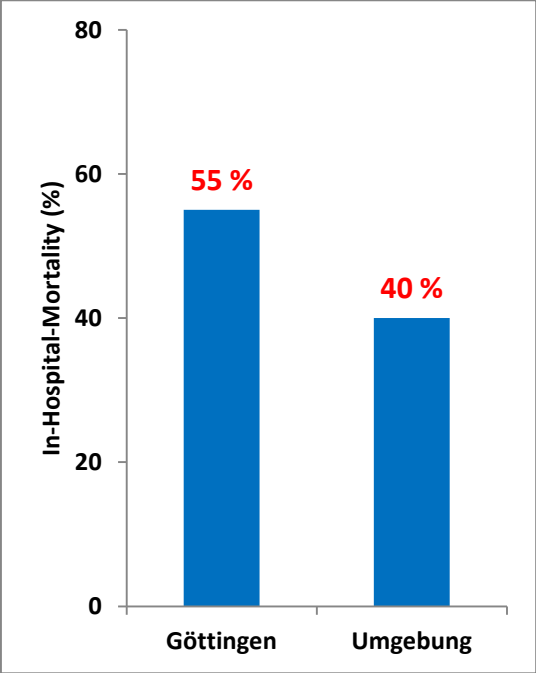


Abbildung 8: Sterberate Göttingen und Umgebung

4.5.4 Mortalität in Bezug auf die Dauer der Laienreanimation

Die Dauer der Laienreanimation wurde in dieser Studie als Zeit vom Reanimationsbeginn durch Laien bis zum Eintreffen des RTWs bzw. des Notarztes gewertet. Falls es zu einem freien Intervall kam, ist dieses nicht mit berücksichtigt worden. Ebenfalls gab es methodisch das Problem, dass die Laienreanimationen nicht immer eindeutig gekennzeichnet waren und somit unklar ist, ob nicht noch mehr Patienten durch Laien reanimiert wurden. Um eine Aussage über die statistische Signifikanz zu machen, waren es zu wenig Patienten in Anbetracht der Gesamtpatientenzahl, bei denen es dokumentiert wurde. Es zeigt sich jedoch, dass je länger jemand reanimiert wird, die Mortalitätsrate steigt.

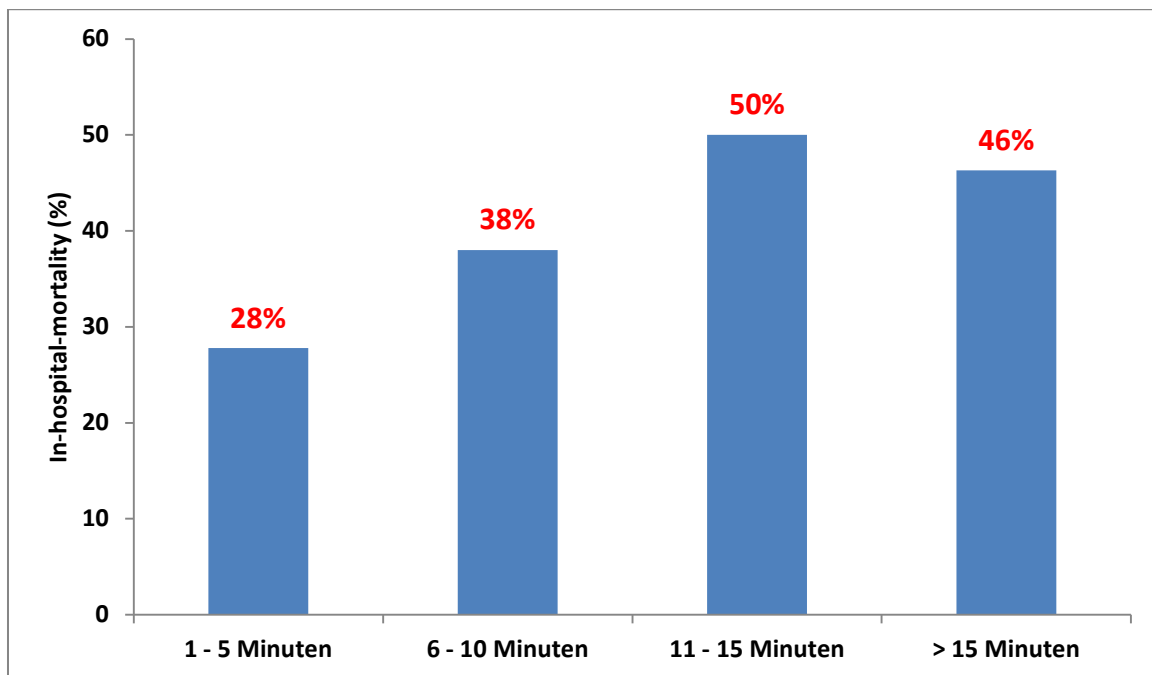


Abbildung 9: Minuten Laienreanimation zum Outcome

4.5.5 Initialer Rhythmus und Mortalität

Eine Auswertung der Mortalität in Abhängigkeit vom initialem Rhythmus zeigt, dass dieser einen Prädiktor für das Überleben des Patienten nach Reanimation darstellt. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit Kammerflimmern (n = 193) lag mit 31,6% signifikant ($p < 0,025^*$) niedriger als bei Patienten mit initialer Asystolie. (63,7%). Eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) war in 58,8% dokumentiert.

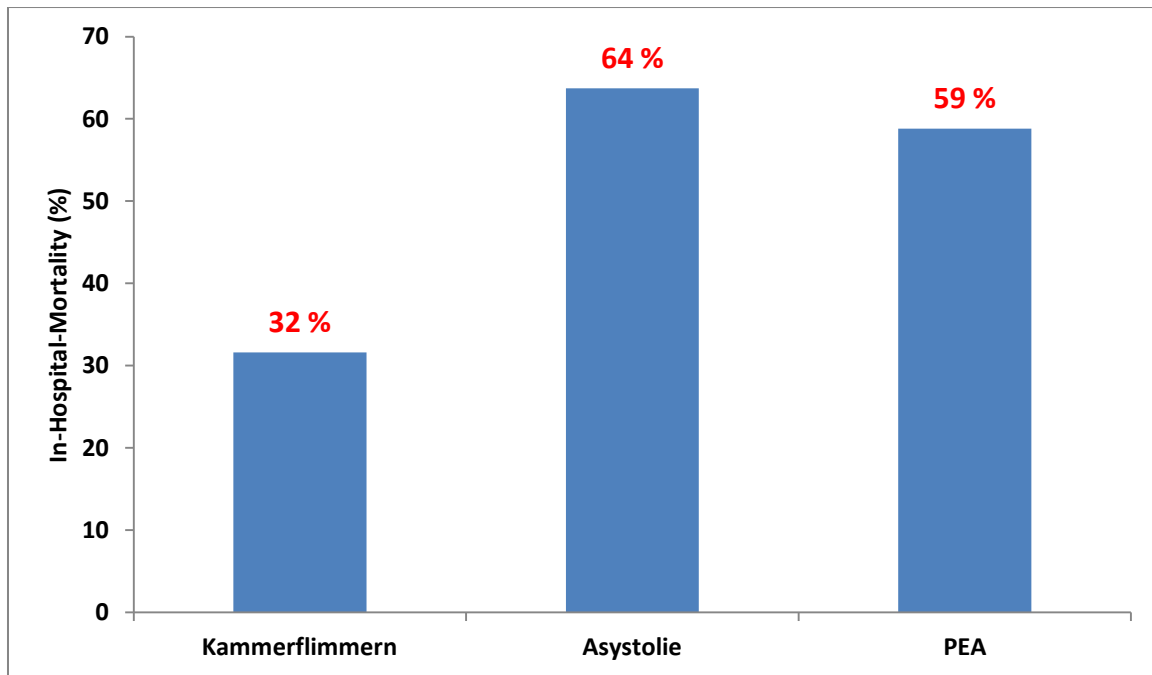


Abbildung 10: Initialer Herzrhythmus und Mortalität

5 Diskussion

2002 gab es zwei wegweisende Publikationen über den positiven Effekt der therapeutischen Hypothermie nach Reanimation. In dieser Dissertation wurde die Versorgung erfolgreich reanimierter Patienten zwischen den Jahren 2003 bis 2009 untersucht. Insgesamt umfasst diese Arbeit Daten von 436 reanimierten Patienten. 337 Patienten wurden gekühlt, 99 Patienten nicht. Mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren waren die gekühlten Patienten signifikant jünger im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 68 Jahren. Kammerflimmern war vor PEA und Asystolie in beiden Gruppen der häufigste Grund eines Arrestes.

Wir konnten zeigen, dass der Einsatz der Hypothermie signifikant von 56% (2003) auf 87% (2008) gestiegen ist. Die anfängliche Induktionsdauer bis zum Erreichen einer Temperatur von $<34\text{ °C}$ konnte von 14 Stunden (2003) auf 2:15 Stunden (2009) gesenkt werden. Der Patientenanteil, der 33 °C erreicht hat, stieg von 40,91% (2003) auf 96,97% (2009). Diese verbesserte Effektivität der Induktion sehen wir in Zusammenhang mit Änderungen der Kühlmethoden. Von 2004 auf 2005 stieg der Einsatz kalter Infusionen signifikant von 25% auf 97%, wobei sich die Induktionszeit von 11:44 Stunden auf 6:30 Stunden reduzierte. Zwischen den Jahren 2007 und 2009 stieg der Einsatz des intravaskulären Kühlungssystems CoolGard® von 0% auf 38%, wobei sich die Induktionszeit von 5:19 Stunden auf 2:15 Stunden reduzierte.

Trotz der beschleunigten und effektiveren Hypothermie verbesserte sich die Prognose der Patienten nicht. Es zeigte sich, dass die gekühlten Patienten, die einen *In-Hospital-Arrest* erlitten, mit einer Mortalität von 61% eine signifikant höhere Mortalität hatten, als die Patienten, die einen *Out-of-Hospital-Arrest* erlitten. In dieser Gruppe lag die Mortalität bei 40%. Die Prognose ist jedoch auch von der Dauer der Laienreanimation und des initialen Herzrhythmus abhängig. Patienten, die als initialen Herzrhythmus Kammerflimmern hatten, hatten eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit Asystolie.

5.1 Basis-Charakteristika

Hinsichtlich Alter und Geschlecht ist das Patientenkollektiv der UMG mit dem Patientenkollektiv anderer Hypothermiestudien vergleichbar. In unserem Patientenkollektiv lag das mittlere Alter für die HG bei 62,9 Jahren und für die KG bei 67,9 Jahren. In der Studie der HACA-Gruppe lag das mittlere Alter bei 59 Jahren. In der Studie von Bernard et al. lag das Alter für die HG bei 66,8 Jahren und für die KG bei 65 Jahren (Bernard et al. 2002).

Im Gegensatz zu den beiden o.g. Studien war die Auswahl der Patienten, welche mit Hypothermie therapiert wurden, in unserer Studie nicht randomisiert. Dieses lag im Ermessen der behandelnden Ärzte. Es kann vermutet werden, dass die kränkeren Personen für die Hypothermietherapie ausgewählt wurden, während Patienten mit vermeintlich guter Prognose eher nicht gekühlt wurden. Auffällig ist ebenfalls, dass der KG prozentual mehr Frauen (42%) als der HG (26%) angehörten. In der Studie von Bernard et al. (Bernard et al. 2002) war der Anteil der Frauen in der HG (42%) höher als in der KG (21%) und zeigt somit ein umgekehrtes Verhältnis zu dieser Studie. Ein direkter Vergleich der Hypothermiegruppe mit der Kontrollgruppe ist in unserer Studie nicht möglich.

5.2 Kühlungsdaten

Bereits nach den Veröffentlichungen 2002 der HACA-Gruppe und von Bernard et al. (2002) und noch vor der Empfehlung zur Hypothermie in der ERC-Leitlinie 2005 wurden 2003 56% der reanimierten Patienten in der UMG mit MTH behandelt. Bis zum Jahr 2005 stieg dieser Anteil auf 67%, 2008 auf 87%. Wolfrum et al. (2007) zeigten noch 2007, dass nur 23,5% der deutschen Krankenhäuser die MTH durchführten. Auch Merchant et al. (2006) veröffentlichten in ihrer Umfrage von 2006, dass in den USA 74% der Ärzte noch nie eine MTH angewendet haben. Außerhalb der USA haben 64% der Ärzte noch nie eine MTH angewendet. Diese beiden Veröffentlichungen zeigen, dass zu der damaligen Zeit deutschland- und weltweit die MTH selten angewendet worden ist. Somit kann man sagen, dass die UMG bereits zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinien 2005 diese Therapie bei den meisten reanimierten Patienten eingesetzt hat.

Den Zusammenhang zwischen einem frühzeitigen Kühlungsbeginn und guten Behandlungsergebnissen zeigten Kuboyama und Kollegen 1993. Sie stellten im Tiermodell fest, dass eine Verzögerung der Kühlungsinduktion um 15 Minuten nach Reanimation große Einbußen für die funktionelle Prognose hervorrufen kann (Kuboyama et al. 1993). Ebenfalls zeigten Wolf et al., dass jede Stunde Verzögerung der Induktion die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen neurologischen Regeneration um 31% reduziert (Wolff et al. 2009). Auf Basis dieser Erkenntnis wurde gerade der präklinischen Hypothermieinduktion eine besondere Bedeutung zugemessen. Im Göttinger Rettungsdienst wurde diese Erkenntnis umgesetzt. 2003 bis 2004 wurde noch niemand präklinisch gekühlt. In den Jahren zwischen 2005 und 2006 wurden wenige Patienten präklinisch gekühlt. Zwischen 2007 und 2009 stieg der Anteil von 10% auf 29%. Häufig wurde in den Notarztprotokollen vermerkt, dass die Induktion mit kalten Infusionen im RTW begonnen wurde. 2009 wurden 1/3 der Patienten präklinisch gekühlt.

Wir konnten zeigen, dass die Ankunftstemperatur auf der Intensivstation zwischen 2003 und 2009 von 36,4 °C auf 34,5 °C gesenkt wurde. Dieses hängt mit dem Beginn der Kühlung im Rettungswagen, in der Notaufnahme und im Herzkatheterlabor zusammen, welche neben externen Kühlmethoden, wie z.B. Cool-Packs, in den meisten Fällen mit kalten Infusionen durchgeführt wurde. Dieses bestätigt die Ergebnisse von Kim et al., dass kalte Infusionen die Körpertemperatur effektiv senken können (Kim et al. 2007). Einschränkend ist zu sagen, dass die erste Körpertemperatur, welche in der UMG gemessen wurde, häufig die dokumentierte Ankunftstemperatur auf der ICU war.

Betrachtet man die Kühlungsmethoden auf der ICU, so zeigte sich, dass im Jahr 2004 neben der reinen Oberflächenkühlung bei 25% der Patienten bereits auch 4 °C kalte Infusion als Induktionsmöglichkeit eingesetzt worden ist. Die mittlere Induktionszeit reduzierte sich von 2003 zu 2004 um 2:15 Stunden. 2005 wurden bereits 97% der Patienten zusätzlich mit kalter Infusion behandelt. Die Induktionszeit reduzierte sich zwischen 2004 und 2005 von 11:44 Stunden auf 6:30 Stunden. Dieses war ein signifikanter Unterschied in der Induktionszeit, welche mit dem Einsatz von 4 °C kalter Infusion erklärt werden kann. Neben Kim et al (Kim et al. 2007) zeigte Stephen Bernard bereits 2002, dass 30 ml/kg 4 °C kalter Infusion, verabreicht in 30 Minuten in der Notaufnahme nach einem *Out-of-Hospital Arrest*, die mediane Körperkerntemperatur signifikant von 35,5 °C auf 33,8 °C senken kann (Bernard et al. 2003). Weitere Studien (Kamarainen et al. 2008b, Kamarainen et al. 2009, Kim et al. 2007) zeigten ebenfalls den positiven Effekt. Sie kamen alle zu dem Ergebnis, dass diese Methode gut durchzuführen, nebenwirkungsarm und besonders effektiv ist. Daher sei diese Methode vor allem zur Induktion der milden therapeutischen Hypothermie bei den meisten Patienten geeignet. Aufgrund dieser Studien und der guten innerklinischen Erfahrung mit dem Einsatz von kalter Infusion zur Induktion, wurde ab 2005 in der UMG bei nahezu allen Patienten (im Durchschnitt über 94%) diese Kühlmethode angewandt.

Kliegel stellte in seiner Studie fest, dass kalte Flüssigkeit eine hohe Effizienz zur Induktion besitzt, aber die Erhaltungsphase der Hypothermie alleine durch diese Methode nicht gewährleistet werden kann (Kliegel et al. 2007). In der vorliegenden Studie kann nicht eindeutig gezeigt werden, ob nur kalte Infusionen zur Induktion geeignet ist, da auch andere Methoden zum Erhalt der Hypothermie eingesetzt wurden.

Eine zweite signifikante Reduktion der Induktionszeit gab es zwischen den Jahren 2007 und 2009. Dort reduzierte sich die Induktionszeit signifikant von 5:19 auf 2:15 Stunden, also eine Reduktion um etwa 3 Stunden. Gleichzeitig nahm der Einsatz des CoolGard® von 0% auf 38% zu, sodass es

naheliegender ist, dass der Einsatz des CoolGards® diese signifikante Reduktion der Induktionszeit bewirkt hat. Knapik et al. (Knapik et al. 2011) zeigte 2011, dass invasive Kühlmethoden wie der CoolGard® eine deutlich präzisere Temperaturregulation als nicht-invasive Methoden bewirken können. Diese These wurde ebenfalls von Flemming et al. (Flemming et al. 2006) durch ihre Arbeit unterstützt, die zeigen konnte, dass die internen automatischen Kühlkathetersysteme (Alsius®, CoolGard®) besser zur raschen Induktion geeignet sind als eine reine externe Kühlung (TheraCool®, Kühldecken). Dies wird durch unsere Arbeit bestätigt.

Diskutiert werden muss, ob für diese Verkürzung der Induktionszeit auch das Zusammenspiel von präklinischer Kühlung, Einsatz von intravaskulären Kühlgeräten und eine verbesserte Aufmerksamkeit hinsichtlich der Einhaltung der Leitlinien zur MTH verantwortlich sein können.

Eine Verbesserung der Qualität der Kühltechniken in Bezug auf das Erreichen der Zieltemperatur ist daran erkennbar, dass 2003 nur 86% der Patienten eine Temperatur von $< 34\text{ °C}$ erreichten. Das Erreichen einer Temperatur von 33 °C gelang nur bei 41% der Patienten. Im weiteren Beobachtungszeitraum stieg die Anzahl der Patienten, die eine Temperatur von $< 34\text{ °C}$ bzw. 33 °C erreichten weiter an. 2009 konnten 98% erfolgreich auf eine Temperatur $< 34\text{ °C}$ gebracht werden. Eine Zieltemperatur von 33 °C wurde bei 97% der Patienten erreicht. Dieses lässt darauf schließen, dass die Oberflächenkühlung, die 2003 als einzige Methode angewendet worden ist, nicht so effektiv ist wie der gezielte Einsatz von kalten Infusionen und invasiven Kühltechniken. Die oben zitierte Studie von Flemming und Simonis kommt zu dem gleichen Ergebnis und auch in den neuen Leitlinien von 2015 wird darauf aufmerksam gemacht, dass intern platzierte Wärmeaustauscher eine präzisere Temperaturkontrolle ermöglichen (Gillies et al. 2010, Hoedemaekers et al. 2007). Der Einsatz dieser invasiven Methoden ist aufgrund der Notwendigkeit steriler Hygienemaßnahmen bei der Implantation und dem technischen Aufwand nur unter stationären Bedingungen möglich.

Wir konnten zeigen, dass die Kühltechniken in Bezug auf die Verkürzung der Induktionszeit effizienter wurden und die Zieltemperatur häufig erreicht wurde, sodass sich unsere Aussagen mit den neusten Erkenntnissen von Hoedemaekers und Gillies decken.

5.3 Prognose

Obwohl die Zieltemperatur signifikant schneller erreicht wurde und mehr Patienten die Zieltemperatur erreichten, konnte die Mortalität nicht signifikant reduziert werden.

Die *In-Hospital-Mortalität* lag in den Jahren 2003 bis 2009 in der HG durchschnittlich bei 45,4%. Im Gegensatz dazu lag die Mortalität in der normothermen KG bei 38,38%.

Es muss jedoch betont werden, dass es sich nicht um eine kontrollierte randomisierte Studie handelte und wahrscheinlich die weniger kranken oder nur kurz reanimierte Patienten nicht gekühlt wurden.

Eine Erklärung, warum sich die Prognose der HG nicht gebessert hat, könnte sein, dass vermehrt Patienten aus dem Umland, d.h. mit längeren Transportzeiten, eingeliefert wurden. Aus den erhobenen Daten ist erkennbar, dass der prozentuale Anteil dieser Patienten in den letzten 6 Jahren von 44% auf 67% gestiegen ist. Längere Transportzeiten könnten die Einleitung der Hypothermie, Revaskularisationsmaßnahmen und andere Therapien verzögern.

Dieses wird jedoch widerlegt. Wird die Mortalität unter dem Aspekt betrachtet, dass mehr Patienten aus dem Umland eingeliefert wurden, ist erkennbar, dass Patienten aus dem Umland eine niedrigere Mortalität hatten als Patienten aus der Stadt. Personen aus dem Umland hatten eine Mortalität von 40%. Im Gegensatz dazu starben insgesamt 55% der Patienten, die aus dem Göttinger PLZ-Gebiet eingeliefert wurden. Denkbar wäre, dass der längere Transportweg (Arrest-Ort zur ICU) bei Patienten, die einen Arrest in der weiteren Umgebung erlitten, eine Selektion bedingt, da die besonders instabilen Patienten die Klinik nicht mehr lebend erreicht haben. Die auf dem Weg verstorbenen Patienten wurden in dieser Auswertung nicht erfasst. Personen, die einen Arrest im Göttinger Stadtbezirk erlitten, hatten einen kürzeren Transportweg und sind eventuell erst kurz nach Ankunft auf der ICU verstorben. Dadurch wurden sie mit eingeschlossen und ihr Tod als CPC 5 gewertet. Diese Überlegungen müssten in prospektiven randomisierten Studien weiter evaluiert werden.

Bei Betrachtung der Prognose der gekühlten Patienten ist zu erkennen, dass Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes reanimiert wurden, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besaßen. Insgesamt starben 40% von 257 Patienten, die lebend nach einem *Out-of-Hospital-Arrest* in die Klinik eingeliefert wurden. Bei einem *In-Hospital-Arrest* starben 61% von 80 Patienten. Dieses Ergebnis zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des *Out-of-Hospital Arrest* und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Es ist anzumerken, dass in dieser Studie nur die Daten von Patienten erhoben wurden, die nach einem ROSC lebend die Notaufnahme der UMG erreichten. Alle Patienten, die auf dem Weg dorthin verstarben, wurden nicht erfasst. Es ist bekannt, dass bei Patienten, die

krankenhausintern reanimiert werden, besonders schwere oder viele Vorerkrankungen vorliegen. Einige Studien haben sich bereits mit dem Problem des zu späten Erkennens eines sich verschlechternden Patienten beschäftigt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch engmaschige Kontrollen und Kenntnis der Normalwerte von Vitalparametern, das Wissen über Behandlungsmethoden bei anormalen Vitalparametern sowie eine ausreichende personelle medizinische Versorgung der Patienten die Inzidenz eines Kreislaufstillstandes gesenkt werden kann (Chatterjee et al. 2005, Fuhrmann et al. 2008, Needleman et al. 2002). Ebenfalls konnte in Studien gezeigt werden, dass Jungmediziner häufig mit sich akut verschlechternden Patienten und auch mit der Handhabung von medizinischem Gerät überfordert sind (Smith et al. 2002). Ebenfalls zeigte sich, dass in der ärztlichen Ausbildung der angehenden Mediziner zu wenig über die Akutbehandlung und die angewandte Physiologie gelehrt wird (Goldacre et al. 2003). Die Beachtung dieser Erkenntnisse aus den Studien könnte dazu beitragen, die Überlebenschancen der *In-house-Arrest*-Patienten signifikant zu steigern.

In den aktuellen Leitlinien 2015 wird empfohlen, auch die Patienten mit innerklinischem Kreislaufstillstand mit der TTM zu behandeln. Dieses ist jedoch eher eine schwache Empfehlung mit sehr geringer Evidenz. Um diesen positiven Effekt besser evaluieren zu können, müssten weitere prospektive Studien veranlasst werden.

Dass Patienten mit initialem Kammerflimmern eine höhere Überlebensrate haben als Patienten mit initialer Asystolie, ist in vielen Studien nachgewiesen worden (Atwood et al. 2005, Meaney et al. 2010). Atwood hat eine europaweite Studie über die Inzidenz und das Überleben eines HKL-Stillstandes durchgeführt. Er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit initialem Kammerflimmern eine höhere Überlebensrate als Patienten mit allen anderen Rhythmen hatten. 21,2% der Patienten mit Kammerflimmern überlebten, während nur 10,7% der anderen Patienten lebend das Krankenhaus verließen. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit initialem Kammerflimmern. 32% (61 von 193) der Patienten mit Kammerflimmern verstarben. Im Gegensatz dazu verstarben 63% (n = 75) der 119 Patienten, die eine Asystolie oder eine PEA erlitten. Somit zeigen sich die gleichen Ergebnisse wie in der Studie von Atwood. Jedoch ist aufgrund der Inhomogenität der untersuchten Patientengruppe mit nicht defibrillierbarem Rhythmus eine direkte Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich.

In dieser Arbeit wurde ebenfalls die Prognose nach Dauer der Laienreanimation untersucht. Dafür wurde die Dauer der Laienreanimation in Zeitintervalle (1 - 5 Min., 6 - 10 Min., 11 - 15 Min., > 15 Min.) unterteilt. Es zeigte sich, dass je länger eine Laienreanimation stattfand, die Mortalität zunahm.

Jedoch konnte keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Prognose gezeigt werden. Dafür war das Patientenkollektiv, bei dem eine Dauer der Laienreanimation angegeben worden ist, im Verhältnis zu den gesamten Patienten zu gering. Es ist anzumerken, dass ein möglicherweise entstandenes freies Intervall in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde. Es ist somit ungeklärt, in welchem Zeitabstand nach Eintreten des Arrests die Laienreanimation begonnen hat und auch wie effektiv sie war. Ebenfalls ist einschränkend zu sagen, dass die Dokumentation in den Notarztprotokollen nicht immer eindeutig war, sodass nicht immer daraus hervorging, ob tatsächlich jemand von einem Laien reanimiert worden ist und in dem Zusammenhang wie lange.

6 Zusammenfassung

In zwei wegweisenden Publikationen wurde 2002 gezeigt, dass die Prognose reanimierter Patienten durch eine Hypothermietherapie signifikant verbessert werden kann. 2005 wurde diese Therapie in den internationalen Leitlinien für reanimierte Patienten erstmals empfohlen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Entwicklungen in der Versorgung reanimierter Patienten seit Einführung der therapeutischen Hypothermie darzustellen. In einer retrospektiven Register-Analyse wurden die Daten von allen reanimierten Patienten, die zwischen 2003 und 2009 auf der kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Göttingen behandelt wurden, systematisch ausgewertet.

Es wurden insgesamt 436 Patienten nach Reanimation erfasst. Hiervon wurden 337 Patienten gekühlt. Der Altersdurchschnitt lag bei 63 Jahren. 66% der Patienten erlitten einen Herz-Kreislaufstillstand außerhalb der Klinik. Kammerflimmern war in 58% der Fälle der häufigste initiale Rhythmus. In diesem Fall hatten die Patienten eine signifikant bessere Prognose als nach Asystolie oder PEA. Ursache des Herzstillstandes war bei 44% der Patienten ein akuter Myokardinfarkt, 23% hatten ein primäres Rhythmusereignis, 5% eine Lungenembolie, 10% eine Asphyxie/Hypoxie. Der Anteil der Patienten, die mit einer milden Hypothermie behandelt wurden, konnte von 56% (2003) auf > 80% (2006-2009) gesteigert werden. Das Erreichen der Zieltemperatur von 32-34 °C konnte signifikant beschleunigt werden: 2003 wurde die Zieltemperatur (< 34 °C) nach 13:59 Stunden erreicht, 2005 nach 6:30 Stunden und 2009 nach 2:15 Stunden. Hierbei korrelierte die Häufigkeit des Einsatzes kalter Infusionen und eines intravaskulären Kühlungs-Devices (CoolGuard®) signifikant mit der Geschwindigkeit der Kühlungs-Induktion.

Die Krankenhaus-Mortalität betrug im Durchschnitt 45% und lag somit deutlich unter der in der Literatur beschriebenen Mortalität von 70%. Trotz Beschleunigung der Kühlungsmaßnahmen konnte jedoch zwischen 2003 und 2009 keine weitere Verbesserung der Überlebensrate im Gesamtkollektiv festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich, dass die Mortalität im Krankenhaus reanimierter Patienten mit 61% deutlich höher lag als die Mortalität außerklinisch reanimierter (40,5%). In den neuen ERC-Leitlinien von 2015 wird empfohlen, dass auch innerklinisch reanimierte Patienten mittels gezieltem Temperaturmanagement therapiert werden sollte.

Durch die Bildung von Infarktnetzwerken wurde das Einzugsgebiet im Untersuchungszeitraum vergrößert. 2003 betrug der Anteil der reanimierten Patienten, die von außerhalb des Stadtgebietes

eingeliefert wurde 45%, 2009 67%. Die Prognose der Patienten, die nach längerem Transportweg unsere Klinik erreichten, war erstaunlicherweise besser als die der Patienten aus dem Stadtgebiet. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die besonders instabilen Patienten die Klinik bei langem Transportweg gar nicht mehr lebend erreichten und somit nicht in die Analyse eingingen.

Insgesamt gibt dieses Register einen Überblick über die Entwicklung der Behandlung von Patienten in der Post-Reanimationsphase. Da bei etwa der Hälfte aller erfolgreich reanimierten Patienten ein akuter Myokardinfarkt zugrunde liegt, sollte eine umgehende Herzkatheterdiagnostik immer angestrebt werden. Durch einen frühzeitigen Beginn der Kühlungsmaßnahmen und durch die Optimierung der Kühlmethoden kann eine Beschleunigung der Kühlungs-Induktion erreicht werden. Weitere randomisierte, prospektive Studien müssen zeigen, welches Temperaturmanagement (Induktion, Methode, Dauer, Grad der Hypothermie) die Prognose am günstigsten beeinflusst.

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

Abdi H. (2007): Bonferroni and Sidak Corrections for Multiple Comparisons. In: Salkind NJ (Hrsg.): Encyclopedia of Measurement and Statistics. Sage, Thousands Oaks 2007 103-107

Adrie C., Adib-Conquy M., Laurent I., Monchi M., Vinsonneau C., Fitting C., Fraise F., Dinh-Xuan A. T., Carli P., Spaulding C. (2002): Successful Cardiopulmonary Resuscitation after Cardiac Arrest as a "Sepsis-Like" Syndrome. *Circulation* 106, (5) 562-568

Adrie C., Laurent I., Monchi M., Cariou A., Dhainaou J. F. Spaulding C. (2004): Postresuscitation Disease after Cardiac Arrest: A Sepsis-Like Syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10, (3) 208-212

Arrich J. (2007): Clinical Application of Mild Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 35, (4) 1041-1047

Atwood C., Eisenberg M. S., Herlitz J. Rea T. D. (2005): Incidence of Ems-Treated out-of-Hospital Cardiac Arrest in Europe. *Resuscitation* 67, (1) 75-80

Bano D. Nicotera P. (2007): Ca²⁺ Signals and Neuronal Death in Brain Ischemia. *Stroke* 38, (2 Suppl) 674-676

Bernard S. A., Jones B. M. Horne M. K. (1997): Clinical Trial of Induced Hypothermia in Comatose Survivors of out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med* 30, (2) 146-153

Bernard S. A., Gray T. W., Buist M. D., Jones B. M., Silvester W., Gutteridge G. Smith K. (2002): Treatment of Comatose Survivors of out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N Engl J Med* 346, (8) 557-563

Bernard S. A., Buist M., Monteiro O. Smith K. (2003): Induced Hypothermia Using Large Volume, Ice-Cold Intravenous Fluid in Comatose Survivors of out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Preliminary Report. *Resuscitation* 56, (1) 9-13

Bottiger B. W., Motsch J., Bohrer H., Boker T., Aulmann M., Nawroth P. P. Martin E. (1995): Activation of Blood Coagulation after Cardiac Arrest Is Not Balanced Adequately by Activation of Endogenous Fibrinolysis. *Circulation* 92, (9) 2572-2578

Bottiger B. W., 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, (11) 2473-2480

Bro-Jeppesen J., Kjaergaard J., Horsted T. I., Wanscher M. C., Nielsen S. L., Rasmussen L. S. Hassager C. (2009): The Impact of Therapeutic Hypothermia on Neurological Function and Quality of Life after Cardiac Arrest. *Resuscitation* 80, (2) 171-176

Brux A., Girbes A. R. Polderman K. H. (2005): [Controlled Mild-to-Moderate Hypothermia in the Intensive Care Unit]. *Anaesthesist* 54, (3) 225-244

Castrejon S., Cortes M., Salto M. L., Benitez L. C., Rubio R., Juarez M., Lopez de Sa E., Bueno H., Sanchez P. L. Fernandez Aviles F. (2009): Improved Prognosis after Using Mild Hypothermia to Treat

Cardiorespiratory Arrest Due to a Cardiac Cause: Comparison with a Control Group. *Rev Esp Cardiol* 62, (7) 733-741

Chatterjee M. T., Moon J. C., Murphy R., McCrea D. (2005): The "Obs" Chart: An Evidence Based Approach to Re-Design of the Patient Observation Chart in a District General Hospital Setting. *Postgrad Med J* 81, (960) 663-666

Choi D. W. (1992): Excitotoxic Cell Death. *J Neurobiol* 23, (9) 1261-1276

Fischer M., Hossmann K. A. (1995): No-Reflow after Cardiac Arrest. *Intensive Care Med* 21, (2) 132-141

Fischer M., Bottiger B. W., Popov-Cenic S., Hossmann K. A. (1996a): Thrombolysis Using Plasminogen Activator and Heparin Reduces Cerebral No-Reflow after Resuscitation from Cardiac Arrest: An Experimental Study in the Cat. *Intensive Care Med* 22, (11) 1214-1223

Fischer M., Hossmann K. A. (1996b): Volume Expansion During Cardiopulmonary Resuscitation Reduces Cerebral No-Reflow. *Resuscitation* 32, (3) 227-240

Flemming K., Simonis G., Ziegs E., Diewok C., Gildemeister R., Wunderlich C., Strasser R. H. (2006): Comparison of External and Intravascular Cooling to Induce Hypothermia in Patients after Cpr. *Ger Med Sci* 4, Doc04

Fredriksson M., Herlitz J., Nichol G. (2003): Variation in Outcome in Studies of out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Review of Studies Conforming to the Utstein Guidelines. *Am J Emerg Med* 21, (4) 276-281

Froehler M. T., Geocadin R. G. (2007): Hypothermia for Neuroprotection after Cardiac Arrest: Mechanisms, Clinical Trials and Patient Care. *J Neurol Sci* 261, (1-2) 118-126

Fuhrmann L., Lippert A., Perner A., Ostergaard D. (2008): Incidence, Staff Awareness and Mortality of Patients at Risk on General Wards. *Resuscitation* 77, (3) 325-330

Gillies M. A., Pratt R., Whiteley C., Borg J., Beale R. J., Tibby S. M. (2010): Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: A Retrospective Comparison of Surface and Endovascular Cooling Techniques. *Resuscitation* 81, (9) 1117-1122

Goldacre M. J., Lambert T., Evans J., Turner G. (2003): Preregistration House Officers' Views on Whether Their Experience at Medical School Prepared Them Well for Their Jobs: National Questionnaire Survey. *BMJ* 326, (7397) 1011-1012

Guidelines (2000): Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 4: The Automated External Defibrillator: Key Link in the Chain of Survival. The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 102, (8 Suppl) I60-76

Gunn A. J., Thoresen M. (2006): Hypothermic Neuroprotection. *NeuroRx* 3, (2) 154-169

HACA: Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002): Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 346, (8) 549-556

Hammer L., Vitrat F., Savary D., Debaty G., Santre C., Durand M., Dessertaine G., Timsit J. F. (2009): Immediate Prehospital Hypothermia Protocol in Comatose Survivors of out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Am J Emerg Med* 27, (5) 570-573

Hoedemaekers C. W., Ezzahti M., Gerritsen A. van der Hoeven J. G. (2007): Comparison of Cooling Methods to Induce and Maintain Normo- and Hypothermia in Intensive Care Unit Patients: A Prospective Intervention Study. *Crit Care* 11, (4) R91

Hovdenes J., Laake J. H., Aaberge L., Haugaa H. Bugge J. F. (2007): Therapeutic Hypothermia after out-of-Hospital Cardiac Arrest: Experiences with Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention and Cardiogenic Shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 51, (2) 137-142

Jacobshagen C., Pax A., Unsold B. W., Seidler T., Schmidt-Schweda S., Hasenfuss G. Maier L. S. (2009): Effects of Large Volume, Ice-Cold Intravenous Fluid Infusion on Respiratory Function in Cardiac Arrest Survivors. *Resuscitation* 80, (11) 1223-1228

Jennett B. Bond M. (1975): Assessment of Outcome after Severe Brain Damage. *Lancet* 1, (7905) 480-484

Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A. Silfvast T. (2008a): Prehospital Induction of Therapeutic Hypothermia During Cpr: A Pilot Study. *Resuscitation* 76, (3) 360-363

Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A. Silfvast T. (2008b): Induction of Therapeutic Hypothermia During Prehospital Cpr Using Ice-Cold Intravenous Fluid. *Resuscitation* 79, (2) 205-211

Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A. Silfvast T. (2009): Prehospital Therapeutic Hypothermia for Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 53, (7) 900-907

Kern K. B., Hilwig R. W., Rhee K. H. Berg R. A. (1996): Myocardial Dysfunction after Resuscitation from Cardiac Arrest: An Example of Global Myocardial Stunning. *J Am Coll Cardiol* 28, (1) 232-240

Kilgannon J. H., Roberts B. W., Stauss M., Cimino M. J., Ferchau L., Chansky M. E., Dellinger R. P., Parrillo J. E. Trzeciak S. (2008): Use of a Standardized Order Set for Achieving Target Temperature in the Implementation of Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: A Feasibility Study. *Acad Emerg Med* 15, (6) 499-505

Kim F., Olsufka M., Carlbom D., Deem S., Longstreth W. T., Jr., Hanrahan M., Maynard C., Copass M. K. Cobb L. A. (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, (5) 715-719

Kim F., Olsufka M., Longstreth W. T., Jr., Maynard C., Carlbom D., Deem S., Kudenchuk P., Copass M. K. Cobb L. A. (2007): Pilot Randomized Clinical Trial of Prehospital Induction of Mild Hypothermia in out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients with a Rapid Infusion of 4 Degrees C Normal Saline. *Circulation* 115, (24) 3064-3070

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, (3) 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, (1) 46-53

- Knafelj R., Radsel P., Ploj T.Noc M. (2007): Primary Percutaneous Coronary Intervention and Mild Induced Hypothermia in Comatose Survivors of Ventricular Fibrillation with St-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Resuscitation* 74, (2) 227-234
- Knapik P., Rychlik W., Siedy J., Nadziakiewicz P.Ciesla D. (2011): Comparison of Intravascular and Conventional Hypothermia after Cardiac Arrest. *Kardiol Pol* 69, (11) 1157-1163
- Kramer C. Y. (1956): Extension of Multiple Range Tests to Group Means with Unequal Numbers of Replications. *Biometrics* 12, 309-310
- Krantis A. (1983): Hypothermia-Induced Reduction in the Permeation of Radiolabelled Tracer Substances across the Blood-Brain Barrier. *Acta Neuropathol* 60, (1-2) 61-69
- Kuboyama K., Safar P., Radovsky A., Tisherman S. A., Stezoski S. W.Alexander H. (1993): Delay in Cooling Negates the Beneficial Effect of Mild Resuscitative Cerebral Hypothermia after Cardiac Arrest in Dogs: A Prospective, Randomized Study. *Crit Care Med* 21, (9) 1348-1358
- Larsson I. M., 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, (1) 15-19
- Laurent I., Monchi M., Chiche J. D., Joly L. M., Spaulding C., Bourgeois B., Cariou A., Rozenberg A., Carli P., Weber S. (2002): Reversible Myocardial Dysfunction in Survivors of out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 40, (12) 2110-2116
- Lipton P. (1999): Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiol Rev* 79, (4) 1431-1568
- Liss H. P. (1986): A History of Resuscitation. *Ann Emerg Med* 15, (1) 65-72
- McCullough J. N., Zhang N., Reich D. L., Juvonen T. S., Klein J. J., Spielvogel D., Ergin M. A.Griep R. B. (1999): Cerebral Metabolic Suppression During Hypothermic Circulatory Arrest in Humans. *Ann Thorac Surg* 67, (6) 1895-1899; discussion 1919-1821
- Meaney P. A., Nadkarni V. M., Kern K. B., Indik J. H., Halperin H. R.Berg R. A. (2010): Rhythms and Outcomes of Adult in-Hospital Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 38, (1) 101-108
- Michenfelder J. D.Milde J. H. (1991): The Relationship among Canine Brain Temperature, Metabolism, and Function During Hypothermia. *Anesthesiology* 75, (1) 130-136
- Morimoto Y., Kemmotsu O., Kitami K., Matsubara I.Tedo I. (1993): Acute Brain Swelling after out-of-Hospital Cardiac Arrest: Pathogenesis and Outcome. *Crit Care Med* 21, (1) 104-110
- Mouritzen C. V.Andersen M. N. (1966): Mechanisms of Ventricular Fibrillation During Hypothermia. Relative Changes in Myocardial Refractory Period and Conduction Velocity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51, (4) 585-589
- Nadkarni V. M., Larkin G. L., Peberdy M. A., Carey S. M., Kaye W., Mancini M. E., Nichol G., Lane-Truitt T., Potts J., Ornato J. P. (2006): First Documented Rhythm and Clinical Outcome from in-Hospital Cardiac Arrest among Children and Adults. *JAMA* 295, (1) 50-57
- Needleman J., Buerhaus P., Mattke S., Stewart M.Zelevinsky K. (2002): Nurse-Staffing Levels and the Quality of Care in Hospitals. *N Engl J Med* 346, (22) 1715-1722

Negovsky V. A. (1988): Postresuscitation Disease. *Crit Care Med* 16, (10) 942-946

Neumar R. W. (2000): Molecular Mechanisms of Ischemic Neuronal Injury. *Ann Emerg Med* 36, (5) 483-506

Neumar R. W., Nolan J. P., Adrie C., Aibiki M., Berg R. A., Bottiger B. W., Callaway C., Clark R. S., Geocadin R. G., Jauch E. C. (2008): Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication. A Consensus Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Interamerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 118, (23) 2452-2483

Nichol G., Thomas E., Callaway C. W., Hedges J., Powell J. L., Aufderheide T. P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J. (2008): Regional Variation in out-of-Hospital Cardiac Arrest Incidence and Outcome. *JAMA* 300, (12) 1423-1431

Nolan J. P., Morley P. T., Vanden Hoek T. L., Hickey R. W., Kloeck W. G., Billi J., Bottiger B. W., Okada K., Reyes C., Shuster M. (2003): Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108, (1) 118-121

Popp E., Sterz F., Bottiger B. W. (2005): [Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest]. *Anaesthesist* 54, (2) 96-106

Prengel A. W., Lindner K. H., Ensinger H., Grunert A. (1992): Plasma Catecholamine Concentrations after Successful Resuscitation in Patients. *Crit Care Med* 20, (5) 609-614

Rittenberger J. C., Kelly E., Jang D., Greer K., Heffner A. (2008): Successful Outcome Utilizing Hypothermia after Cardiac Arrest in Pregnancy: A Case Report. *Crit Care Med* 36, (4) 1354-1356

Rivers E. P., Wortsman J., Rady M. Y., Blake H. C., McGeorge F. T., Buderer N. M. (1994): The Effect of the Total Cumulative Epinephrine Dose Administered During Human Cpr on Hemodynamic, Oxygen Transport, and Utilization Variables in the Postresuscitation Period. *Chest* 106, (5) 1499-1507

Schneider A., Popp E., Teschendorf P., Bottiger B. W. (2008): [Therapeutic Hypothermia]. *Anaesthesist* 57, (2) 197-206; quiz 207-198

Scott B. D., Hogue T., Fixley M. S., Adamson P. B. (2006): Induced Hypothermia Following out-of-Hospital Cardiac Arrest; Initial Experience in a Community Hospital. *Clin Cardiol* 29, (12) 525-529

Shattock M. J., Bers D. M. (1987): Inotropic Response to Hypothermia and the Temperature-Dependence of Ryanodine Action in Isolated Rabbit and Rat Ventricular Muscle: Implications for Excitation-Contraction Coupling. *Circ Res* 61, (6) 761-771

Skulec R., Kovarnik T., Dostalova G., Kolar J., Linhart A. (2008): Induction of Mild Hypothermia in Cardiac Arrest Survivors Presenting with Cardiogenic Shock Syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 52, (2) 188-194

Smith G. B., Poplett N. (2002): Knowledge of Aspects of Acute Care in Trainee Doctors. *Postgrad Med J* 78, (920) 335-338

Spiel A. O., Kliegel A., Janata A., Uray T., Mayr F. B., Laggner A. N., Jilma B., Sterz F. (2009): Hemostasis in Cardiac Arrest Patients Treated with Mild Hypothermia Initiated by Cold Fluids. *Resuscitation* 80, (7) 762-765

Steinberg G. K., Ogilvy C. S., Shuer L. M., Connolly E. S., Jr., Solomon R. A., Lam A., Kassell N. F., Baker C. J., Giannotta S. L., Cockroft K. M. (2004): Comparison of Endovascular and Surface Cooling During Unruptured Cerebral Aneurysm Repair. *Neurosurgery* 55, (2) 307-314; discussion 314-305

Storm C., Steffen I., Schefold J. C., Krueger A., Oppert M., Jorres A., Hasper D. (2008): Mild Therapeutic Hypothermia Shortens Intensive Care Unit Stay of Survivors after out-of-Hospital Cardiac Arrest Compared to Historical Controls. *Crit Care* 12, (3) R78

Sunde K., Pytte M., Jacobsen D., Mangschau A., Jensen L. P., Smedsrud C., Draegni T., Steen P. A. (2007): Implementation of a Standardised Treatment Protocol for Post Resuscitation Care after out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation* 73, (1) 29-39

Tanaka K., Hori K., Wada-Tanaka N., Nomura M., Ogawa N. (2001): Fk506 Ameliorates the Discrimination Learning Impairment Due to Preventing the Rarefaction of White Matter Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Brain Res* 906, (1-2) 184-189

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, (10) 1454-1462

Weisser J., Martin J., Bisping E., Maier L. S., Beyersdorf F., Hasenfuss G., Pieske B. (2001): Influence of Mild Hypothermia on Myocardial Contractility and Circulatory Function. *Basic Res Cardiol* 96, (2) 198-205

Wenzel V., Russo S., Arntz H. R., Bahr J., Baubin M. A., Bottiger B. W., Dirks B., Dorges V., Eich C., Fischer M. (2006): [the New 2005 Resuscitation Guidelines of the European Resuscitation Council: Comments and Supplements]. *Anaesthetist* 55, (9) 958-966, 968-972, 974-959

Wolff B., Machill K., Schumacher D., Schulzki I., Werner D. (2009): Early Achievement of Mild Therapeutic Hypothermia and the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *Int J Cardiol* 133, (2) 223-228

Xu L., Yenari M. A., Steinberg G. K., Giffard R. G. (2002): Mild Hypothermia Reduces Apoptosis of Mouse Neurons in Vitro Early in the Cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, (1) 21-28

Yenari M., Kitagawa K., Lyden P., Perez-Pinzon M. (2008): Metabolic Downregulation: A Key to Successful Neuroprotection? *Stroke* 39, (10) 2910-2917

7.2 Abkürzungsverzeichnis:

*	Bonferroni-Adjustierung
α	Fehler erster Ordnung
Abb.	Abbildung
BGA	Blutgasanalyse
bspw.	beispielsweise
CM	Kardiomyopathie
CPC	Cerebral Performance Category
EF	Ejektionsfraktion
ERC	European Resuscitation Council
HACA	Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group
HF	Herzfrequenz
HG	Hypothermiegruppe
HKL	Herz-Kreislauf
ICU	Intensivstation
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
KG	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
MAD	mittlerer arterieller Druck
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minute
MTH	milde therapeutische Hypothermie
NaCl	Natriumchlorid
NRCPR	nationales Register für kardiopulmonale Reanimation
o.g.	oben genannt
PaCO ₂	Partialdruck für Kohlenstoffdioxid
PaO ₂	Partialdruck für Sauerstoff

PEA	pulslose elektrische Aktivität
PLZ	Postleitzahl
ROSC	<i>return of spontaneous circulation</i>
RTW	Rettungswagen
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SEM	<i>standard error of the mean</i>
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
TTM	<i>targeted temperature management trail</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VT	ventrikuläre Tachykardie

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kühlmethoden.....	11
Abbildung 2: Relativer Anteil der Patienten, die mit MTH behandelt wurden	26
Abbildung 3: Liniendiagramm; Erreichen der Zieltemperatur	29
Abbildung 4: Zeitdifferenz ICU und < 34 °C, mit SEM	30
Abbildung 5: Todesrate (gerundet)	31
Abbildung 6: Vergleich Sterberate In- bzw. Out-of-Hospital der gekühlten Patienten.....	32
Abbildung 7: Absoluter Anteil der Patienten aus der Umgebung (gerundet).....	33
Abbildung 8: Sterberate Göttingen und Umgebung.....	34
Abbildung 9: Minuten Laienreanimation zum Outcome	35
Abbildung 11: Initaler Herzrhythmus und Mortalität.....	36

7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplikationen während der ersten 7 Tage nach HKL-Stillstand in der Hypothermia after cardiac arrest (HACA)-Studie	14
Tabelle 2: Cerebral Performance Score	20
Tabelle 3: Basisdaten insgesamt	23
Tabelle 4: Basisdaten gekühlter und ungekühlter Patienten insgesamt	24
Tabelle 5: CPC-Score gekühlter vs. ungekühlter Patienten.....	25
Tabelle 6: Kühlmethoden, präklinische Kühlung	26
Tabelle 7: Erreichen der Zieltemperatur.....	28
Tabelle 8: Patienten aus Göttingen und Umgebung	33

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. med. Hasenfuß für die Möglichkeit der Promotion und Herrn Dr. med. Jacobshagen für die immerwährende wissenschaftliche Hilfe und Unterstützung während dieser Zeit.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich dahin gebracht haben, wo ich heute stehe. Ebenfalls danke ich meinen Geschwistern und Freunden, die mich auf meinem Weg stets mit Rat und Tat begleitet haben.