

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Nephrologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prä-Hospitale Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung bei
Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand
unter besonderer Berücksichtigung des
Targeted Temperature Management**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lars Trenkmann
aus Schwedt (Oder)

Datum der Promotion: 04.09.2015

Widmung

Diese Arbeit ist Elli und Stefan Trenkmann gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

WIDMUNG	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ZUSAMMENFASSUNG (Deutsch)	8
ABSTRACT (Englisch)	10
1 EINLEITUNG	11
1.1 Einleitung in die Thematik.....	11
1.2 Rettungsdienst in Deutschland.....	12
1.2.1 Rettungsdienst in Berlin.....	12
1.3 Akutes Koronarsyndrom.....	13
1.4 Diagnostik des Herz-Kreislauf-Stillstandes.....	15
1.4.1 Rhythmusanalyse bei Herz-Kreislauf-Stillstand.....	18
1.5 Therapiemöglichkeiten und Strategien.....	19
1.5.1 Defibrillation.....	26
1.5.2 Milde therapeutische Hypothermie.....	27
1.6 Nah-Infrarot-Spektroskopie.....	31
2 METHODEN	35
2.1 Studienprotokoll.....	35
2.2 Studienpopulation.....	35
2.3 Einschluss der Studienpatienten.....	36
2.4 Selektion der Studienpatienten und Identifizierung von Subgruppen.....	36
2.5 Datenerhebung.....	37
2.6 Datenanalyse.....	38
2.7 Statistische Auswertung.....	38

2.8	Messverfahren.....	38
2.8.1	Physikalische Grundlagen.....	39
2.8.2	Messverfahren Invos 5100.....	42
3	ERGEBNISSE	46
3.1	Charakterisierung des Studienkollektivs.....	47
3.2	Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung im Gesamtkollektiv.....	48
3.3	Veränderungen der regionalen Hirnsauerstoffsättigung im Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung des Targed Temperature Management.....	50
3.4	Charakterisierung der einzelnen Studiengruppen entsprechend des neurologischen Outcomes.....	51
3.5	Verlauf der Blutgaswerte in den jeweiligen Gruppen während der Therapiephase auf der Intensivstation unter Targed Temperature Management.....	52
3.6	Verlauf der rSO ₂ in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit der Körperkern-temperatur unter Targed Temperature Management.....	55
3.7	Darstellung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung über den gesamten Studienverlauf von 40 Stunden im Gruppenvergleich.....	56
3.8	Analyse der rSO ₂ der Patienten mit ROSC unter besonderer Betrachtung des Beginns der Datenaufzeichnung.....	59
3.9	Nachbeobachtung des neurologischen Outcomes der Patienten nach 12 Monaten.....	61
4	DISKUSSION	63
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	63
4.2	Diskussion der Methodik.....	73
	LITERATURVERZEICHNIS	76
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	89
	LEBENSLAUF	90
	PUBLIKATIONSLISTE	91
	DANKSAGUNG	92

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACLS	Advanced Cardiac Life Support (Erweiterte Reanimationsmaßnahmen)
AED	automatischer externer Defibrillator
AHA	American Heart Association
AZV	Atemzugvolumen
BLS	Basic Life Support (Basisreanimation)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CPC	Cerebral Performance Category Scale
CPR	Cadiopulmonary Resuscitation (Kardiopulmonale Reanimation)
EKG	Elektrokardiogramm
EMD	Elektromechanische Dissoziationen
ERC	European Resuscitation Council
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil beatmeter Patienten
GRC	German Resuscitation Council
HDM	Herzdruckmassage
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation

J	Joule
KHK	koronare Herzkrankheit
KKT	Körperkerntemperatur
LED	Licht-emittierende-Diode
mg	Milligramm
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MTH	milde therapeutische Hypothermie
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NIRS	Near-Infrared Spectroscopy (Nah-Infrarot-Spektroskopie)
nm	Nanometer
NSTEMI	Non-ST-Elevated-Myocardial-Infarction/ Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PEEP	positive endexpiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
pVT	pulslose ventrikuläre Tachykardie
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation (Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs)
rSO ₂	regionale Hirnsauerstoffsättigung
RTW	Rettungstransportwagen
SO ₂	Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Elevated-Myocardial-Infarction / ST-Strecken-Hebungsinfarkt

Supra	Suprarenin/Katecholamin
TTM	Targeted Temperature Management (Management zum Erreichen einer Zieltemperatur)
Tdp	Torsade de Pointes
VF	ventrikuläres Flimmern (Kammerflimmern)
VT	ventrikuläre Tachykardie
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die regionale Hirnsauerstoffsättigung (rSO_2) als möglicher Parameter für die Vorhersage des neurologischen Outcomes unter und im Anschluss an eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) gemessen. Besonders berücksichtigt wurde hierbei das „Targeted Temperature Management“ (TTM), dessen Zieltemperatur bei 33°C lag. Die rSO_2 erwies sich in vorherigen Studien als Parameter, der in der Lage zu sein scheint, veränderte zerebrale Perfusion und Oxygenierung darzustellen.

Die Messung der rSO_2 erfolgte mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) in einer Tiefe von ca. 2,5 cm, mit deren Hilfe das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin bestimmt wird. Die dargestellten Werte entsprechen einer gemischt arterio-venösen Sauerstoffsättigung.

Zentraler Bestandteil der Dissertation war die eigenständige Durchführung der NIRS-Messungen auf dem Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) 2505 der Berliner Feuerwehr.

In die vorliegende Studie konnten 29 Patienten eingeschlossen werden, bei denen die rSO_2 im präklinischen Umfeld gemessen wurde. Der Beginn der kontinuierlichen Messung erfolgte unter laufender Reanimation bzw. maximal 2 Minuten nach Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes (ROSC) und wurde nach dem TTM beendet. Parallel wurden das Alter, das Geschlecht, der initiale Rhythmus, die verabreichte Adrenalindosis, die Dauer der Reanimation, die Respiratorstunden, der APACHE II Score und die Aufenthaltsdauer erhoben. Das neurologische Outcome wurde bei Entlassung mittels der „Cerebral Performance Category“ (CPC) klassifiziert.

Das Gesamtkollektiv ($n=29$) wurde retrospektiv in 3 Gruppen unterteilt (1. gutes neurologisches Ergebnis = CPC 1-2; 3 Patienten – 2. schlechtes neurologisches Ergebnis = CPC 3-5 bei 8 Patienten – 3. nie ROSC = CPC 5 bei 18 Patienten). In der Gruppe mit einem CPC 1-2 war die rSO_2 zu Beginn der Messung im Median mit 23% (22-52%) vs. 19% (15-42%) höher. Die durchschnittliche rSO_2 über den gesamten Verlauf der Messung ($n=11$) ist mit 71% (70-73%) vs. 63% (54-73%) ebenfalls deutlich höher bei Patienten mit gutem Outcome. Bei den Patienten ohne ROSC ($n=18$) lag der Median der rSO_2 bei 16% (IQR 15-29). Zwei der Patienten, bei denen ein CPC von 1-2 bei der Entlassung vorlag, wurden unter Reanimation eingeschlossen. Deren initiale rSO_2 lagen bei 22% und 23%. In der Vergleichsgruppe (CPC 3-5) konnten 3 Patienten eingeschlossen werden. Deren initiale rSO_2 Werte lagen bei 15%, 16% und 46%.

Patienten mit gutem Outcome hatten initial höhere rSO_2 Werte und lagen auch im Verlauf bei deutlich höheren rSO_2 Werten. Ein Überleben mit CPC 1-2 scheint auch bei initial niedrigen

rSO₂ Werten möglich. Die initialen rSO₂ Werte sind daher wahrscheinlich keine guten Prädiktoren für das Outcome. Aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren auf die rSO₂ und der kleinen Patientenzahl sind jedoch weitere Untersuchungen an diesen Kollektiven nötig.

Abstract

In the context of the present work the regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) was measured during and subsequent to a cardiopulmonary resuscitation (CPR) as parameter potentially predicting the neurological outcome. In particular consideration was the 'Targeted Temperature Management' (TTM) with a target temperature of 33°C in this study. Previous studies showed rSO₂ as parameter having the ability to represent changed cerebral perfusion and oxygenation.

Regional cerebral oxygen saturation was measured by use of near infrared spectroscopy (NIRS) determining with infrared light the proportion of oxygenated to deoxygenated hemoglobin in a depth of about 2.5cm. The depicted values correspond to an arterio-venous oxygen saturation.

A key component of this dissertation was the independent NIRS measurement on the emergency doctor's vehicle 2505 of the Berlin fire department.

In the framework of this study 29 patients with pre-hospital measurement of rSO₂ were included. Continuous measurement was initiated under current reanimation or at the maximum two minutes after return of spontaneous circulation (ROSC) and was terminated at the end of therapeutic TTM. Simultaneously collected were the progress of body temperature, age, sex, initial rhythm, administered adrenalin dose, length of reanimation, hours on respirator, APACHE II score and the length of stay. At discharge neurological outcome was classified by 'cerebral performance category' (CPC).

Retrospectively all patients (n=29) were divided into three groups (1. – good neurological outcome = CPC 1-2, three patients; 2. – bad neurological outcome = CPC 3-5, eight patients; 3. – no ROSC = CPC 5, 18 patients). Group 1 with good CPC (1-2) showed a rSO₂ median of 23% (22 – 52%) being higher than that of the other group with 19% (15 – 42%). Average of rSO₂ measured across the complete process (n=11) also was distinctly higher in patients with good outcome (71% (70 – 73%) vs. 63% (54 – 73%)). Patients with no ROSC (n=18) had a rSO₂ median of 16.5% (IQR 15 – 29%). Two patients with CPC at discharge of 1-2 were included under reanimation. Their initial rSO₂ were at 22% and 23%. In the comparison group (CPC 3-5) three patients could be included under CPR. Their initial values were at 15%, 16% and 46%.

Patients with good outcome showed higher initial rSO₂ values and also showed higher rSO₂ values during the process. It appears that survival is possible with low initial rSO₂ values. Probably the initial rSO₂ values are not good outcome predictors. Due to the numerous factors influencing rSO₂ and the small number of patients in this study further investigations of such collectives are necessary.

1 Einleitung

1.1 Einleitung in die Thematik

Reanimationen sind sowohl im klinischen als auch im präklinischen Alltag Bestandteil der Notfalltherapie von Patienten. Obgleich im europäischen Raum Reanimationsstatistiken und Datenbanken über selbiges Thema existieren ist es gegenwärtig nicht möglich, genaue Zahlen bezüglich durchgeführter Wiederbelebungsmaßnahmen zu erheben. Aktuelle Statistiken zu Folge liegen die Reanimationsbemühungen in Europa bei circa 275.000-400.000 pro Jahr [1, 2].

Die Ursachen für den Herz-Kreislauf-Stillstand sind vielfältig, jedoch ist sowohl auf dem US-amerikanischen Kontinent, bei vergleichbarer Industrialisierung, als auch in Europa die kardiale Genese mit circa 80 % führend [3, 4]. Als Hauptproblem treten hier mit circa 75 % die kardiovaskulären Ursachen in den Vordergrund [3]. Internistische Erkrankungen ohne kardiale Ursache wie Erkrankungen pulmonaler Genese (4,3 %), der apoplektische Insult (2,2 %), oder Neoplasien (0,9%), die zu dem Beginn von Reanimationsbemühungen führten, ergeben einen Gesamtanteil von 8,6 % [4]. Anderweitige Ursachen nicht kardialer bzw. organischer Herkunft, die zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand geführt haben, liegen mit 9 % in einem ähnlich geringen Rahmen. In der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland vom Jahr 2011 sind die Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich dazu an Position eins mit einer Gesamtmortalität von 342.233 Fällen [5]. Auf dem Boden bestehender Risikofaktoren wie dem arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Adipositas entwickeln die Patienten durch arteriosklerotisch veränderte Gefäße eine koronare Herzkrankheit (KHK). Im Verlauf kann es zu einer chronischen oder akuten Ischämie des Myokards kommen. In Folge dieses Ereignisses treten nicht selten Herzrhythmusstörungen auf, die zum „plötzlichen Herztod“ und damit zum Herz-Kreislauf-Stillstand führen [3, 4, 6]. Zusätzlich können auch als Folge von strukturellen Herzerkrankungen (z.B. Kardiomyopathien) primär maligne Herzrhythmusstörungen zum Herz-Kreislauf-Stillstand führen.

Betrachtet man nun die Überlebenschancen bei Patienten mit plötzlichem Herz-Kreislauf-Stillstand, lässt sich feststellen, dass circa 30-50% unter Reanimationsbedingungen primär einen Spontankreislauf erlangen. Der prozentuale Anteil derer, die nach Therapie das Krankenhaus verlassen können ist mit 7-16 % weiterhin gering [2, 4, 7, 8].

In den folgenden Absätzen wird zunächst näher auf die Struktur des Rettungsdienstes in Deutschland und speziell in Berlin eingegangen, als auch die Pathophysiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes, sowie die Therapie des „Post-Reanimations-Syndroms“ näher betrachtet.

1.2 Rettungsdienst in Deutschland

Der zivile Rettungsdienst in Deutschland unterliegt dem Föderalismusprinzip, wodurch die rechtliche Regelung auf die einzelnen Bundesländer entfällt. Träger des Rettungsdienstes innerhalb der Bundesländer sind die einzelnen Landkreise beziehungsweise die kreisfreien Städte.

1.2.1 Rettungsdienst in Berlin

Da die durchgeführte Studie ausschließlich in Berlin erhoben wurde, wird im Folgenden unter näherer Betrachtung der örtlichen Gegebenheiten auf das Landesrettungsdienstgesetz der Stadt Berlin eingegangen.

Das Rettungsdienstgesetz der Stadt Berlin wurde am 21.07.1993 verkündet und ist nach seiner letzten Änderung am 04.03.2005 unverändert in Kraft. Es regelt alle Belange der Notfallrettung sowie des betreuungspflichtigen Krankentransportes. Seinen Geltungsbereich findet es sowohl in der Land-, der Wasser- als auch der Luftrettung. Bürger, die sich in einem lebensbedrohlichen Zustand befinden oder bei denen ohne medizinische Hilfe ein schwerer gesundheitlicher Schaden zu erwarten ist, gelten vor dem Gesetz als Notfallpatienten. Deren fachgerechte Versorgung, Betreuung und das Herstellen der Transportfähigkeit umfasst den Aufgabenbereich des Rettungsdienstes. In Berlin obliegt die Durchführung des Rettungsdienstes der Berufsfeuerwehr. Darüber hinaus ist die Senatsverwaltung befugt, Hilfsorganisationen wie dem Deutschen Roten Kreuz, dem Malteser-Hilfsdienst, der Johanniter-Unfall-Hilfe, dem Arbeiter-Samariter-Bund, der Deutschen Lebens-Rettungsgesellschaft und geeigneten privaten Trägern Aufgaben des Rettungsdienstes zu übertragen. Die Einsatzlenkung übernimmt die Leitstelle der Feuerwehr.

Die Durchführung des Rettungsdienstes wird in einem System realisiert, in dem auf ein nicht arztbesetztes Rettungsmittel, den Rettungswagen (RTW), und auf ein arztbesetztes Rettungsmittel, das Notarzteinsetzfahrzeug (NEF), zurückgegriffen werden kann. Bei Notfalleinsätzen, bei denen nicht primär von einer vitalen Bedrohung für den Patienten ausgegangen werden muss, kommt es zur alleinigen Alarmierung eines Rettungswagens. Die Besatzung des Fahrzeuges muss mindestens durch einen Rettungssanitäter und einen Rettungsassistenten sichergestellt sein. Das Hinzuziehen eines Notarzteinsetzfahrzeuges in der jeweiligen Einsatzsituation ist jederzeit möglich. Bei einer angenommenen vitalen Bedrohung für den Patienten kommt es primär zu einer Disposition beider Fahrzeuge. Der Notarzt/in muss über besondere Qualifikationen, die nicht näher bezeichnet wurden, und mehrjährige Berufserfahrung verfügen. Die zuständige Senatsverwaltung ist allgemein befugt, weitere Regelungen zu der Organisation, der Durchführung, der Qualitäts- und Ausstattungssicherung sowie zur Finanzierung zu treffen.

Ziel des Rettungsdienstgesetzes Berlin ist neben der fachgerechten Patientenversorgung die Einhaltung bestimmter, nicht näher definierter Eintreffzeiten am Einsatzort.

Die zuständige Senatsverwaltung für Inneres und Sport vereinbarte 2003 mit der Berliner Feuerwehr erstmals Hilfsfristen. Die Hilfsfrist wird hier definiert als Zeit zwischen dem Notrufeingang in der Leitstelle und dem Eintreffen des ersten Rettungsmittels am Einsatzort. Hierzu wurde das Stadtgebiet in zwei Schutzkreise unterteilt, wobei im Schutzkreis A in 75% und in Schutzkreis B in 50% aller Fälle der Einsatzort in acht Minuten erreicht werden muss.

1.3 Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom (ACS) vereint die klinischen Erscheinungsbilder der instabilen Angina pectoris, des nicht ST-Strecken- sowie des ST-Strecken Hebungsinfraktes [9]. Die Ursache der Erkrankungen liegt in arteriosklerotischen Veränderungen des Endothels der Herzkranzgefäße. Diese sind trotz gestörter Endothelfunktion und Lipideinlagerungen in der Gefäßwand im Frühstadium häufig symptomlos [10, 11]. Da sich Koronarstenosen und der daraus resultierende Blutfluss pro Zeiteinheit, unter der Annahme einer laminaren Strömung, nach dem „Hagen-Poiseuilleschem-Gesetz“ verhalten, erzeugen Einengungen der Koronararterien von 90% eine auf circa 0,01% des Ursprungswertes herabgesetzte Myokardperfusion. Eine folgende Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels kann dann zu Symptomen wie Brustschmerz, Brustenge, Dyspnoe in Ruhe und vielen weiteren vegetativen Symptomen führen [12]. Neben diesen durch arteriosklerotische Plaques verursachten Symptomen können koronare Gefäßspasmen, aber auch Entzündungen ein klinisch symptomatisch gleiches Erscheinungsbild aufweisen [13-15].

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose sind vielfältig. Vor allem die Prävention, aber auch die frühzeitige Therapie zählen zu den wichtigsten Maßnahmen, um eine am Ende daraus resultierenden KHK zu verhindern [16, 17]. So stellen vor allem ein bestehender Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und eine Hyperlipidämie die bedeutendsten Risikofaktoren dar. Weitere in der Literatur aufgezeigte Risikofaktoren zur Entwicklung einer KHK sind neben oxidativem Stress oder Hormonersatztherapien auch Strahlenbehandlungen im Rahmen von Neoplasien [12].

Schon seit geraumer Zeit beschäftigt sich die Forschung mit dem protektiven Einfluss der Einstellung von Risikofaktoren im Gleichgewicht des Körpers. So konnte schon 1990 gezeigt werden, dass die Senkung der Lipide die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer kardialen Folgeerkrankung senkt [18]. Große Metaanalysen mit bis zu 200.000 Patienten bestätigen den positiven Effekt der Anwendung von Statinen bei arteriosklerotischen Veränderungen [19]. Des Weiteren

konnte ebenfalls eine signifikante Abnahme akuter kardialer Ereignisse dokumentiert werden, wenn im Zuge der Therapie eines bestehenden arteriellen Hypertonus die dauerhafte Einstellung im homöostatischen Bereich, also kleiner 140/90 mmHg, gelingt [20]. Gleiches gilt auch für den Diabetes mellitus [21].

In der Präklinik weißt das Einsatzstichwort „akuter Brustschmerz“ eine sehr hohe Inzidenz und ein damit verbundenes Einsatzaufkommen auf. Aufgrund der eingeschränkten apparativen und laborchemischen Möglichkeiten vor Ort wird der Anamnese und der Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes eine besondere Bedeutung zu teil. Die gezielte Befragung des Patienten zu vorhandenen Symptomen, dem zeitlichen Verlauf seiner Beschwerden, einer bestehenden Medikation bei eventuell vorhandenen Vorerkrankungen und möglicher familiärer Prädisposition ist an dieser Stelle von besonderer Bedeutung. Des Weiteren ist zur Risikostratifizierung eine Beurteilung des äußeren Erscheinungsbildes und des Umfeldes zu empfehlen. So zeigen Patienten mit metabolischem Syndrom sowie bestehendem Alkohol- und Nikotinabusus ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzkrankgefäßerkrankungen [22].

Als wichtigste apparative Diagnostik dient das Anfertigen eines 12-Kanal-Elektrokardiogrammes. Die hier zu beurteilende ST-Strecke dient zur Feststellung möglicher ischämischer Prozesse am Myokard. So ist es präklinisch an dieser Stelle möglich, den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) von dem nicht ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) zu differenzieren.

Diese Verifizierung ist für den weiteren Verlauf des Einsatzes von entscheidender Bedeutung. So konnte schon 1977 nachgewiesen werden, dass bereits nach drei Stunden sistierender Perfusion eine irreversible Schädigung des Myokards mit daraus resultierenden Nekrosearealen entsteht. Diese bleibt im Verlauf der weiteren Stunden progredient [23]. Betrachtet man unter beschriebenen zeitkritischen Aspekt die präklinische Versorgung des STEMI wird deutlich, dass es für die Prognostik des Patienten wichtig ist, eine zügige Reperfusion zu gewährleisten. Für den Behandlungsansatz gibt es in Abhängigkeit der Zeit folgende zwei Therapieoptionen.

Für Patienten, die innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn den Rettungsdienst alarmieren und bei denen die Möglichkeit besteht, in den folgenden 60 Minuten (time to ballon), eine Herzkatheterintervention (PTCA) durchzuführen, wird diese empfohlen. Liegt der Beschwerdebeginn mehr als 2 Stunden zurück, sollte die „time to ballon“ weniger als 90 Minuten betragen. Können diese Voraussetzungen aufgrund der örtlichen Gegebenheiten nicht eingehalten werden, wird eine präklinische Thrombolyse empfohlen. Die Applikation von Fibrinolytika soll-

te in den ersten 30 Minuten nach Eintreffen beim Patienten eingeleitet werden. In Abhängigkeit des Therapieerfolges der Fibrinolyse wird ebenfalls entweder sofort oder mit einer Verzögerung von bis zu 24 Stunden eine PTCA durchgeführt [24]. Eine im Jahr 2013 erschienene Studie im New England Journal of Medicine, in die ebenfalls Patienten aus Berlin mit eingeschlossen wurden (TROICA Studie; Thrombolysis in Cardiac Arrest), vergleicht die Komplikationsraten einer präklinischen Lyse und der PTCA. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn und einer erwarteten „time to balloon“ von mehr als 60 Minuten lysiert wurden, konnten weniger negative Folgeerscheinungen festgestellt werden [25].

Betrachtet man das notfallmedizinische Herangehen an einen Patienten mit einem NSTEMI bzw. pectanginösen Beschwerden, steht die bereits oben beschriebene Risikostratifizierung im Vordergrund. So gehören Patienten mit anhaltendem, rezidivierendem Brustschmerz in Ruhe, vorhandener ST-Streckensenkung und einem erhöhten Troponin in die Hochrisikogruppe. Troponin T ist ein Biomarker der mit einer hohen Sensivität den Untergang von Herzmuskelgewebe anzeigt. Auch diesen Patienten wird eine sofortige PTCA empfohlen [26].

Alle anderen Patienten bekommen, wenn überhaupt nötig, in Abhängigkeit des Zusammenspiels von klinischen Symptomen, EKG und entsprechenden Biomarkern, im Verlauf von 24-72 Stunden eine PTCA. Unabhängig der Risikostratifizierung empfehlen die Leitlinien trotzdem eine Antikoagulation und eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung [26].

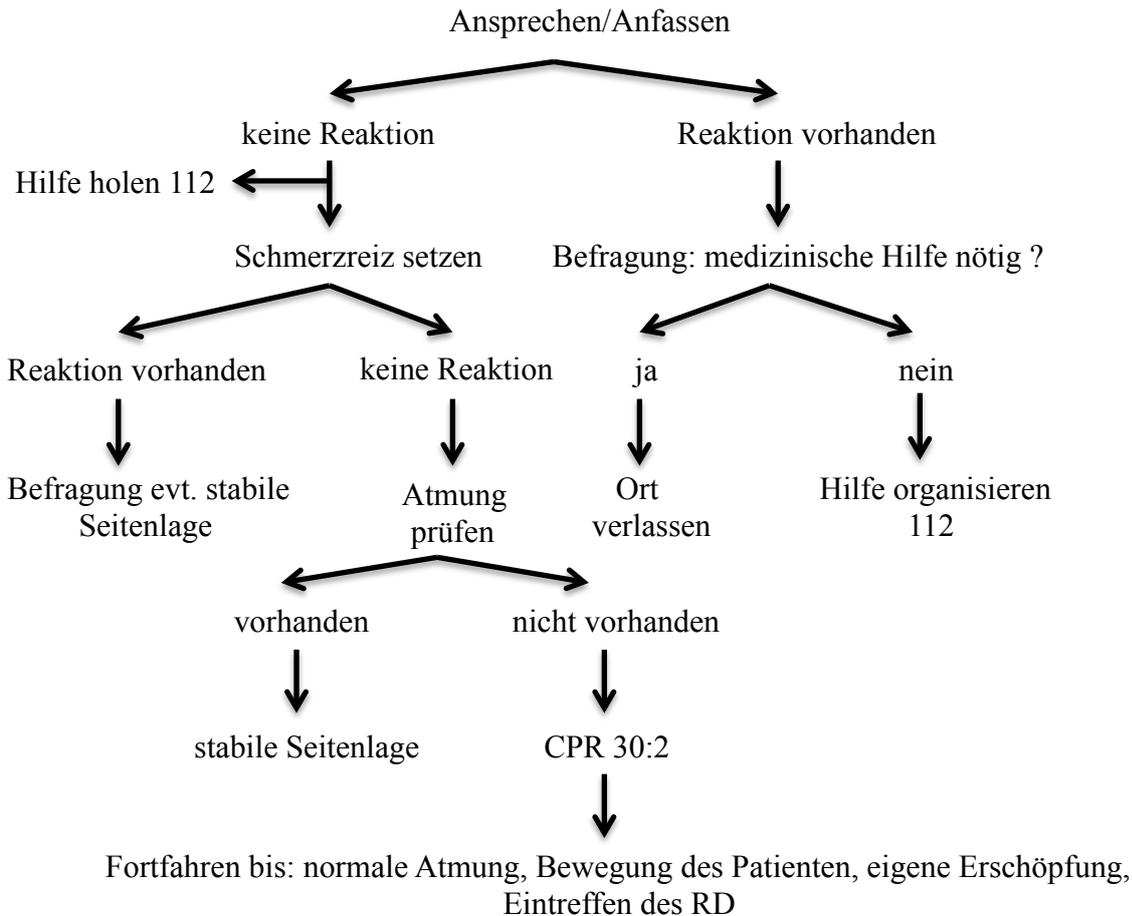
Abschließend bleibt festzustellen, dass die klinischen Erscheinungsbilder des STEMI bzw. NSTEMI zu gleichen Teilen die Gefahr der Entstehung von Komplikationen mit sich bringen [27]. So können im Verlauf einsetzende Rhythmusstörungen zum Auftreten eines Herz-Kreislauf-Stillstandes führen. So korrelieren die an erster Stelle stehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit der Todesursachenstatistik [28-30].

1.4 Diagnostik des Herz-Kreislauf-Stillstandes

Das Frühzeitige Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstands sowie die umgehende, korrekte Durchführung unerlässlicher Maßnahmen (Basic-Life-Support (BLS)) sind für das Überleben des Patienten von großer Bedeutung. Um dies gewährleisten zu können, empfiehlt die Leitlinie des European Resuscitation Council (ERC) von 2010 detaillierte Handlungsabläufe zum Herz-Kreislauf-Stillstand. In Abhängigkeit von der Qualifikation des Ersthelfers differenziert sich das Ausmaß therapeutischer Maßnahmen. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren der Basic-Life-Support (BLS) als Handlungsgrundlage für den medizinischen Laien sowie der Advanced-Life-Support (ALS) für den professionellen Ersthelfer [31].

Das Erkennen des Kreislauf-Stillstandes beruht in der Präklinik ausschließlich auf der klinischen Beurteilung des Patienten. Bis zum Beginn der Reanimation werden sowohl durch den Laien als auch durch den qualifizierten Ersthelfer keine technisch-unterstützenden Geräte zur Behandlung bzw. Diagnostik herangezogen.

Der BLS beginnt mit der Überprüfung des Bewusstseins. Dies erfolgt über laute Ansprache, kräftige Berührungen und letztlich einen gesetzten Schmerzreiz. Zeigt der Patient weder auf akustische noch auf taktile Reize eine Reaktion, wird die Atemfunktion kontrolliert. Zur richtigen Durchführung soll hierbei der Kopf des Patienten ausreichend rekliniert werden, um so eine eventuelle Verlegung der oberen Atemwege durch die Zunge zu beseitigen. Anschließend soll der Ersthelfer unter Zuhilfenahme seiner Sinnesfunktionen Sehen, Hören und Fühlen, eine möglicherweise vorliegende Atmung bzw. Atemstörung verifizieren [31]. Ist der Patient bewusstlos und es kann keine Atmung festgestellt werden, ist über die deutschlandweit gültige Notrufnummer 112 Hilfe zu organisieren [32]. Als möglicher Therapieansatz sollte an dieser Stelle an einen automatischen externen Defibrillator (AED) gedacht werden. Letzteres sowie das Organisieren von Hilfe sollte bei Anwesenheit Dritter durch diese übernommen werden [33, 34]. Im weiteren Verlauf ist unverzüglich mit der Herzdruckmassage zu beginnen [32, 35]. Den 30 Thoraxkompressionen sollten jeweils zwei Atemspenden folgen, auf die jedoch bei Laienreanimationen zu Gunsten der Herzdruckmassage (HDM) verzichtet werden kann. Die Reanimation im Verhältnis 30:2 ist bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes ununterbrochen durchzuführen. Sollte der Ersthelfer auf einen AED zurückgreifen können, ist dieser unverzüglich anzuwenden. Besondere Fähigkeiten des Laienhelfers sind an dieser Stelle nicht vonnöten. Es ist lediglich den Anweisungen des Gerätes zu folgen. Eine durch das Gerät selbstständig durchgeführte Rhythmusanalyse entscheidet letztlich über eine mögliche Defibrillation. Ziel ist es, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen zu terminieren [33, 34]. Zeigt der Patient eindeutige Lebenszeichen wie Augen öffnen, Bewegungen oder eine normale Atmung kann die Reanimation abgebrochen werden.



Grafik 1 : Basisdiagnostik eines Notfallpatienten

In Bezug auf das frühzeitige Erkennen des Herz-Kreislauf-Stillstandes differenzieren der BLS und ALS nur bedingt. Im Advanced-Life-Support ist neben der Überprüfung von Bewusstsein und Atmung eine maximal zehnssekündige Karotispulskontrolle zur Prüfung des Kreislaufes vorgesehen [36]. Auf die weiteren, vor allem therapeutischen Maßnahmen soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da sie im Späteren noch intensiv dargestellt werden. Das Hauptaugenmerk liegt aber auch hier auf einer kontinuierlichen Thoraxkompression und der zügigen Terminierung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen.

Das Erkennen und Beseitigen möglicher reversibler Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes sind Aufgaben, die dem medizinischen Fachpersonal im Rahmen des ALS zuteil werden. Zur Orientierung wurde aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum die „4xH's und T's-Regel“ übernommen und zur einfacheren Umsetzung im deutschen Sprachgebrauch in die „4 H's und HITS-Regel“ umgewandelt.

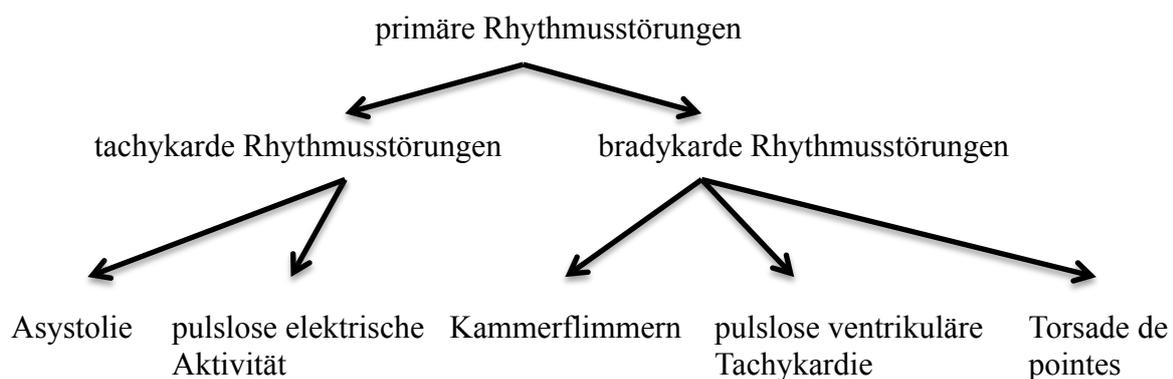
Zu den 4 H's zählen laut ERC Leitlinie entsprechend ihrer Häufigkeit Hypoxie, Hypovolämie, Hypo-/Hyperkaliämie und Hypothermie.

Erkrankungen, die zum Herz-Kreislauf-Stillstand geführt haben könnten und präklinisch nach ihrer Beseitigung zu einem erhöhten Wiederbelebungserfolg führen, zählen zu den HITS. Das sind neben der Herzbeutelamponade die Intoxikation, die Thrombose und der Spannungspneumothorax [31].

1.4.1 Rhythmusanalyse bei Herz-Kreislauf-Stillstand

Betrachtet man die prozentualen Wahrscheinlichkeiten einer erfolgreichen Wiederbelebung in Abhängigkeit des initialen Herzrhythmus stellt man fest, dass die zügige Anlage eines Elektrokardiogrammes (EKG) mit Defibrillationsmöglichkeit die positiven Outcome-Wahrscheinlichkeiten eines Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand deutlich erhöhen [37, 38]. Die Rhythmusanalyse dient hier zur Unterscheidung der fünf möglichen Rhythmusstörungen, die zu einem Kreislaufstillstand führen.

Das primäre Ziel ist es an dieser Stelle, die bradykarden von den tachykarden Formen der Herz-erregung zu unterscheiden. Während die pulslosen tachykarden Rhythmusstörungen durch eine Defibrillation terminiert werden können, erfolgt bei den bradykarden Formen des Herz-Kreislauf-Stillstandes eine CPR ohne Defibrillation.



Grafik 2: mögliche Rhythmusstörungen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes

Patienten, denen innerhalb der ersten drei Minuten nach Herz-Kreislauf-Stillstand bei Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie eine therapeutische Defibrillation zukommt, zeigen, dass die Aussichten auf einen Spontankreislauf bzw. einen „Return of spontaneous circulation“ (ROSC) je nach Studienlage bei bis zu 75% liegen [34, 37, 38]. Schon bei einer hier bei-

spielhaft angenommenen Eintreffzeit von sieben Minuten reduziert sich diese Aussicht auf nur noch 35-40% [39]. Zieht man nun noch in Betracht, dass weitere ein bis zwei Minuten bis zu der tatsächlichen Anwendung der Frühdefibrillation vergehen, sind nur 25-30% der initial ange-troffenen präklinischen Herzrhythmen zu defibrillieren [40-42]. Das bedeutet, dass mit jeder vergehenden Minute des bestehenden Herz-Kreislauf-Stillstandes die Wahrscheinlichkeit dafür, dass mit der ersten Analyse ein Kammerflimmern bzw. eine pulslose ventrikuläre Tachykardie vorliegt, um 10-12% sinkt [35, 43].

An dieser Stelle wird gerade im präklinischen Bereich die extrem große Bedeutung von Ersthelfern deutlich. Eine durch den Laien durchgeführte CPR erhöht die Wahrscheinlichkeit des initialen Vorfindens eines zu defibrillierenden Rhythmus um das Zwei- bis Dreifache gegenüber dem zeitlich verzögerten Beginn der Reanimation durch den Rettungsdienst [44, 45]. Gelingt gleichzeitig die zügige Anlage eines AED bei suffizienter Thoraxkompression, ist der dokumentierte erste Rhythmus in bis zu 65% der Fälle defibrillierbar [37, 38]. Wie wichtig das oben beschriebene initiale Rhythmusbild für die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Reanimation und das neurologische Outcome ist, zeigt der Vergleich zwischen der Gruppe der defibrillierten und nicht-defibrillierten Patienten. In der tachykarden Gruppe, also bei Vorliegen eines Kammerflimmerns bzw. einer pulslosen ventrikulären Tachykardie, konnte bei bis zu 52% der Probanden ein „return of spontaneous circulation“ erzielt werden, während bei den Patienten mit pulsloser elektrischer Aktivität in nur 40% bzw. bei Asystolie in nur noch circa 22% ein Kreislauf wiederhergestellt werden konnte [46].

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle feststellen, dass es aktuell bei insgesamt circa 30-50% der Reanimationen gelingt einen Spontankreislauf zu erzielen. Die Zahl derer, die nach erfolgreich durchgeführter Reanimation jedoch aus dem Krankenhaus entlassen werden, fällt mit 7-16% vergleichsweise gering aus. Die umgehende Durchführung der Defibrillation, bei Patienten die einen Herz-Kreislauf-Stillstand im Beisein des Rettungsdienstes oder unter Anwesenheit von Ersthelfern mit der sofortigen Anwendung des AED's erleiden, zeigt mit 16% die höchste Entlassungsquote. Bei Patienten die präklinisch aufgefunden werden und bei denen bis zum Zeitpunkt des Eintreffens des Rettungsdienstes keine CPR eingeleitet wurde, liegt die Quote bei nur 3-4% [7].

1.5 Therapiemöglichkeiten und Strategien

Im Laufe des 20. Jahrhunderts richteten sich eine Vielzahl von wissenschaftlichen Projekten auf die Erforschung von Diagnostik und Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes. Aus heutiger

Sicht ist einer der wichtigsten Begründer der erweiterten kardiopulmonalen Reanimation und Post-Reanimations-Therapie Peter J.F. Safar. Seine Theorien, die bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts zurückgehen, haben über die Entstehung des European Research Council (ERC) 2000 hinaus, bis heute Bestand. Den Fokus richtete J.F. Safar hier auf den im Zuge des Herz-Kreislauf-Stillstandes erlittenen Atemstillstand. Folglich stand eine zügige und adäquate Ventilation als Wiederbelebungsmaßnahme im Vordergrund [47-49]

Zum aktuellen Zeitpunkt gelten die ERC Guidelines 2010 als Handlungsgrundlage für die kardiopulmonale Reanimation, die als überarbeitete Fassung die ERC Guidelines 2005 abgelöst hat.

Im Rahmen des bereits erwähnten „basic life support“ gilt für den Ersthelfer im Falle eines Herz-Kreislauf-Stillstandes schnellst möglich mit der CPR zu beginnen. Vorausgesetzt, es erfolgte der bereits im Abschnitt „herangehen an einen Notfallpatienten“ beschriebene diagnostische Block und ein Herz-Kreislauf-Stillstand ist nicht auszuschließen. Um eine korrekte Thoraxkompression durchführen zu können, muss der Brustkorb des Patienten vollständig entkleiden werden. Im Anschluss kommt es zum Aufsuchen des Druckpunktes. Dieser muss so gewählt werden, dass der Handballen im unteren Drittel des Brustbeins zum liegen kommt. Komplizierte Techniken wie gedachte Hilfslinien haben sich als zeitverzögernd erwiesen und werden nicht empfohlen [50].

Die Qualität der CPR lässt sich durch in Studien ermittelte Blutdruckwerte ableiten. So konnte festgestellt werden, dass die systolischen Blutdruckwerte bei suffizienter Reanimation zwischen 60-80 mmHg liegen. Die diastolischen Blutdruckwerte hingegen konnten im Mittel 20 mmHg nicht überschreiten und der mittlere arterielle Druck lag nur selten über 40 mmHg. Daraus resultiert, dass es in Phasen der Reanimationspausen schnell zu einem Sistieren des Blutflusses kommt [51]. Entsprechend dieser Ergebnisse ist es also wichtig, neben dem zügigen Beginn der CPR auch eine fast kontinuierliche Thoraxkompression durchzuführen. Dabei wird der Häufigkeit, mit der pro Minute gedrückt wird, eine besondere Bedeutung zu Teil. Um ein gutes Verhältnis zwischen diastolischer Füllungsphase und systolischer Auswurfphase zu gewährleisten, wird eine Frequenz von 100-120/min. empfohlen. Damit wird unter anderem auch sichergestellt, dass die tatsächliche Anzahl an Thoraxkompressionen von 60/min., bedingt durch Unterbrechungen für die Beatmung oder den Einsatz eines AED's, nicht unterschritten wird [52, 53]. Neben der richtigen Druckfrequenz ist auf die vollständige Entlastung des Brustkorbes zu achten. So soll sichergestellt werden, dass es zur im Rahmen der Reanimation maximal möglichen diastolischen Füllung der Ventrikel kommt. Ein Abheben des Handballens vom Brustbein wird hierfür jedoch nicht empfohlen. Die korrekte Ausführung bewirkt, dass jeweils am Ende einer Thoraxkompression

sion der intrathorakale Druck dem Umgebungsdruck entspricht. Somit wird nicht nur die bereits erwähnte Ventrikelfüllung sichergestellt, sondern gleichzeitig kann der dafür benötigte venöse Rückstrom überhaupt erst ungehindert entstehen [54, 55]. Ein letzter wichtiger Punkt, auf den während der Thoraxkompression zu achten ist, ist die Drucktiefe. Zum aktuellen Zeitpunkt empfiehlt der ERC im Rahmen der Erwachsenenreanimation eine Drucktiefe von 5-6 cm. Verschiedenste Studien haben festgestellt, dass das Outcome von Patienten, bei denen die Thoraxkompression mit weniger als 5 cm Drucktiefe durchgeführt wurde, schlechter ist als bei den Patienten, die mit der empfohlenen Drucktiefe reanimiert wurden [56]. Aufgrund der starken körperlichen Anstrengung, die bei der Einhaltung der empfohlenen Drucktiefe von 5-6 cm sowie der entsprechenden Druckfrequenz von 120/min vonnöten ist, konnte gezeigt werden, dass nach circa 2 Minuten eine Abnahme der Suffizienz der Thoraxkompression zu verzeichnen ist. Daher empfiehlt der ERC, dass unter fortlaufender CPR alle 2 Minuten mit der Thoraxkompression gewechselt wird, um eine suffiziente Wiederbelebung gewährleisten zu können [56, 57].

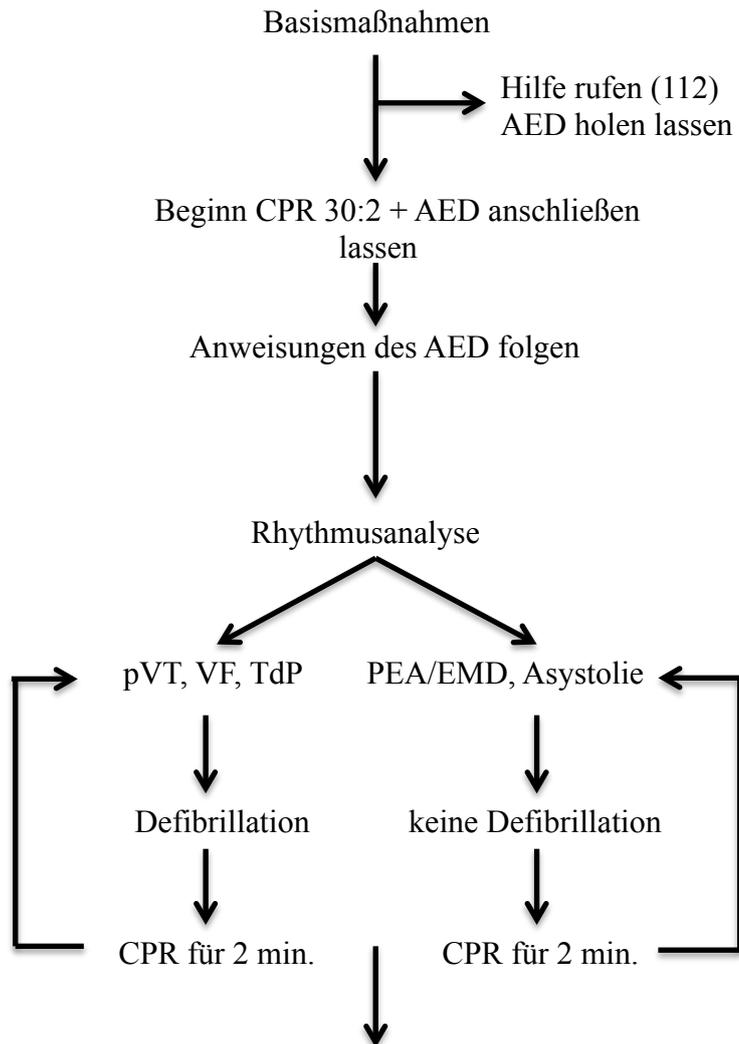
Zusammenfassend kann man an dieser Stelle also festhalten, dass neben einer zügigen und möglichst ununterbrochenen Reanimation im Zuge der Thoraxkompression weiterhin auf den richtigen Druckpunkt, die Druckfrequenz und ein vollständiges Entlasten zu achten ist. Entsprechend der personellen Ressourcen sollte man dann an ein regelmäßiges Abwechseln denken.

Neben der oben beschriebenen Thoraxkompression gehört zu einer vollständigen und leitlinienentsprechenden CPR auch die Ventilation des Patienten. Die hierbei verwendeten Techniken der Mund- zu Mund-, Mund- zu Mund-Nase- oder Mund- zu Nasebeatmung machen, das jeweilige Outcome vergleichend, keinen signifikanten Unterschied [58]. Betrachtet man die Entwicklung der vergangenen Jahre ist festzustellen, dass eine deutliche Verschiebung zu Lasten der Beatmung hin zur Thoraxkompression stattgefunden hat. So konnte gezeigt werden, dass bei nicht-asphyktischen bedingten Herz-Kreislauf-Stillständen das arterielle Blut ausreichend gesättigt ist, um auf initiale Beatmungen verzichten zu können. Diese unnötigen ersten Ventilationen führen vor allem zu einem verzögerten Beginn der CPR und verringern somit das neurologische Outcome. Studien zufolge ist die Sauerstoffreserve erst nach 2-4 Minuten aufgebraucht [59-62]. Bei der Beatmung des Patienten ist darauf zu achten, dass das Atemzugvolumen (AZV) bei circa 6-7 ml/kgKG liegt. Wird das AZV deutlich größer ($AZV > 1$ Liter) führt dies im Verlauf zu einer vermehrten Magenblähung, die mit der Gefahr der Regurgitation und anschließender Aspiration einhergeht. Eine Verschlechterung des Outcomes konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden [63, 64]. Eine am Tiermodell durchgeführte Studie zeigt, dass bei geringerer Perfusion der Lunge im Rahmen einer Reanimation zum Erreichen eines günstigen Ventilations-

Perfusionsverhältnisses ein reduziertes Atemzugvolumen und eine reduzierte Atemfrequenz zur Oxygenierung des Patienten ausreichend ist [65]. Des Weiteren sollte es vermieden werden, dass der Patient im Rahmen der Beatmung hyperventiliert wird. So kommt es neben dem Anstieg des intrathorakalen Druckes zu einer Verringerung der koronaren Perfusion und somit zu einem geringeren Gesamtüberleben [66].

Zusammenfassend zeigt die Studienlage, dass eine Beatmung im Zuge der Reanimation mit reduzierten Atemzugvolumina zum Einen die Überblähung des Magens verhindern kann und zum Anderen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokapnie senkt. Ferner steht nicht die Oxygenierung des Hämoglobins, sondern die Perfusion und somit die Oxygenierung des Gewebes im Vordergrund. Diese wird bereits durch kontinuierliche Thoraxkompression gewährleistet.

Basierend auf den Forschungsergebnissen der letzten Jahre konnte mathematisch berechnet werden, dass das beste Perfusions-Oxygenierungsverhältnis bei 30 Thoraxkompressionen zu 2 Beatmungen liegt [67, 68]. Weltweit hat das Verhältnis von 30:2 bei der Ausbildung von Laien sowie professionellen Ersthelfern und von medizinischem Fachpersonal in der Erwachsenenreanimation bestand.



Fortfahren bis: normale Atmung, Bewegung des Patienten, eigene Erschöpfung, Eintreffen des RD

Grafik 3: BLS-Algorithmus nach ERC-Richtlinien

Betrachtet man nun vergleichend den „Advanced life support“ basieren alle zusätzlichen Maßnahmen auf den oben beschriebenen Basismaßnahmen. Erweiterte bzw. invasive Maßnahmen, die ausschließlich durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt werden, finden hier ihre Regelung. In der 2004 veröffentlichten Studie „Ontario Prehospital Advanced Life Support“ konnte gezeigt werden, dass jegliche bisher angewendeten Maßnahmen über den BLS hinaus keine signifikante Steigerung der Krankenhausentlassungen nach sich zog. Lediglich eine frühzeitige Defibrillation der tachykarden Rhythmusstörungen steigert die Zahl der Krankenhausentlassungen [69]. Diesem Thema wird im Folgenden ein extra Abschnitt gewidmet. Unabhängig dieser Entwicklung empfiehlt die aktuelle Leitlinie erweiterte Maßnahmen im Rahmen der Reanimation.

Unklare Studienlagen und vor allem die Schwierigkeit, dass randomisierte Fall-Kontroll-Studien aus ethischen Gründen nicht vertretbar sind, führen zu dieser Situation.

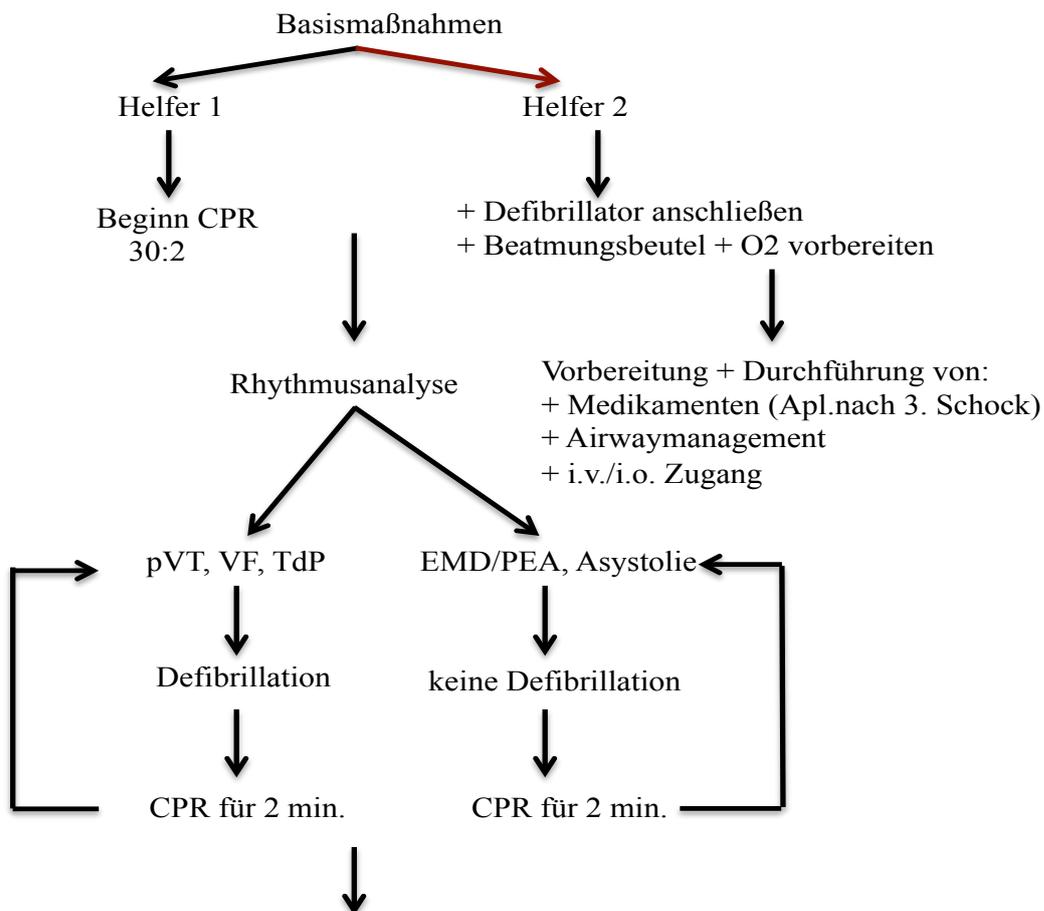
Im Rahmen des ALS wird neben der medikamentösen Therapie auch die Schaffung einer sicheren Sauerstoffversorgung mit Aspirationsschutz des Patienten forciert. Hier lassen sich unter Betrachtung der Entwicklung der Reanimation in den vergangenen Jahren die größten Veränderungen feststellen. Zwar gilt zum aktuellen Zeitpunkt die endotracheale Intubation immer noch als Goldstandard, jedoch haben die alternativen Atemwegshilfen beachtlich an Bedeutung gewonnen. Ursächlich für diese Entwicklung ist die oben beschriebene Bedeutung der kontinuierlichen Thoraxkompression. Die Studienlage zeigt, dass durch die endotracheale Intubation, vor allem wenn sie von weniger geübten beziehungsweise erfahrenen Personen durchgeführt wird, erhebliche zeitliche Verzögerungen entstehen. Diese lagen im Median bei 109,5 Sekunden. Bei einem Drittel der Anwender entstanden sogar Verzögerungen von über drei Minuten [70]. Neben der aufgewendeten Zeit, die stark mit der Erfahrung des Anwenders korreliert, kommt es zu einer nicht zu vernachlässigenden Anzahl von Fehlintubationen. Hierbei liegt der endotracheale Tubus fälschlicherweise im Ösophagus [71-73]. Wegen der leichteren Anwendbarkeit der alternativen Atemwegshilfen konnte bei Verwendung dieser eine deutliche Verkürzung der CPR-Pausen beobachtet werden. Darüber hinaus ist die Handhabung mit dem jeweiligen Produkt leicht zu erlernen. Eine Abnahme bzw. ein Anstieg der Krankenhausentlassungen konnte unter dem Einsatz der alternativen Atemwegshilfen nicht verzeichnet werden. [74-76]. Des Weiteren führt die rein passive Oxygenierung von Patienten, die eine initial tachykarde Rhythmusstörung aufweisen, zu einem besseren neurologischen Outcome als die Verwendung aufwendiger Atemwegshilfen [77]. All die aufgeführten Punkte einer schnellen und komplikationslosen Atemwegssicherung stehen im Einklang mit dem besseren neurologischen Überleben, bei Verkürzung der Phasen, in denen keine Herz-Druck-Massage durchgeführt wird [59].

Eine ähnliche komplexe Studienlage existiert im Bezug auf die Verwendung von Medikamenten im Rahmen der Reanimation. Aktuell gibt es keine Studie, die eine signifikante Erhöhung der Krankenhausentlassungen unter Verwendung ausgewählter Medikamente zeigt. So konnte gezeigt werden, dass sowohl Adrenalin, Amiodaron und Lidocain die Wahrscheinlichkeit eines ROSC erhöhen und damit das Kurzzeitüberleben verlängern. Die Dauer des Langzeitüberleben bleibt aber unverändert [78-80].

Aufgrund dieser Studienlage empfehlen die Leitlinien der ERC 2010 bei Patienten, die eine tachykarde Rhythmusstörung im Rahmen der Reanimation aufweisen, eine medikamentöse Therapie erst nach der dritten Defibrillation. Bei persistierendem EKG-Bild sollen 1mg Adrenalin, 300

mg Amiodaron und ggf. im Verlauf auch 1 mg/kgKG Lidocain appliziert werden. Die Gabe von 1 mg Adrenalin wird im Folgenden alle 3-5 Minuten wiederholt. Des Weiteren ist eine einmalige weitere Gabe von 150 mg Amiodaron im Verlauf der Reanimation möglich. Bei den bradykarden Formen der Rhythmusstörungen soll über einen frühzeitig geschaffenen peripher, venösen Zugang alle 3-5 Minuten 1 mg Adrenalin verabreicht werden. Weitere Medikamente werden in der Standardtherapie nicht empfohlen.

Der während einer Reanimation sistierende Blutfluss und die daraus resultierende schlechte Venenfüllung können zu Schwierigkeiten bei der Anlage eines peripher venösen Zugangs führen. Diesbezüglich empfiehlt die Leitlinie die Benutzung einer intraossären Kanüle. Indikationen für die Verwendung eines intraossären Zuganges sind nach der ERC 2010 die nicht zeitgerechte Anlage eines peripher venösen Zugangs bzw. zwei frustrane Versuche der Punktion. Die ursprünglich aus der Pädiatrie stammende Technik hat sich auch bei Erwachsenen bewährt. Die Plasmakonzentration der applizierten Medikamente betrachtend, konnte festgestellt werden, dass sie der bei der venösen Darreichungsform entspricht [81, 82].



Bei Spontankreislauf ABCDE-Schema und Ursachensuche/Therapie

Grafik 4: ACLS-Algorithmus nach ERC-Richtlinien

1.5.1 Defibrillation

Der aktuellen Studienlage zufolge ist die Defibrillation im Rahmen der Reanimation die einzige Therapie, die zu einem ROSC und gleichzeitig zu einem besseren Langzeitüberleben führen kann. Rein physikalisch betrachtet führt die Abgabe der elektrischen Aktivität zu einer Depolarisation der Herzmuskelzellen. Ziel ist es, im Anschluss an die Defibrillation eine gerichtete Aktion des Herzreizleitungssystems zu ermöglichen, um somit die nicht vorhandene Hämodynamik wieder neu zu erzeugen. Definitionsgemäß ist die Maßnahme erfolgreich, wenn die ursprüngliche Rhythmusstörung für mindestens fünf Sekunden nach der Schockabgabe sistiert. Zu defibrillierende, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen sind das Kammerflimmern, die pulslose ventrikuläre Tachykardie und die Spitzenumkehrtachykardie, Torsade de Points.

Bei der Anwendung von Defibrillatoren spielt die transthorakale Impedanz eine entscheidende Rolle. Diese beträgt im Falle eines normalen Erwachsenen 70-80 Ohm [83]. So hängt die Stärke des am Herzen ankommenden Stroms und die daraus resultierende Depolarisation von Herzmuskelzellen stark von der korrekten Anwendung des Gerätes ab. Eine Erhöhung der Impedanz kann durch verschiedene Maßnahmen erzielt werden. Es ist von enormer Bedeutung, die entsprechenden Klebeelektroden (Fast-patches) fest auf dem Brustkorb anzudrücken, um eventuelle Lufteinschlüsse zu vermeiden. Aus selbigem Grund sollte bei Patienten mit entsprechender Brustbehaarung zunächst eine zügige Rasur erfolgen. Ferner führt ein erhöhtes intrathorakales Volumen am Ende der Inspiration zu einer erhöhten Impedanz, weshalb es sich empfiehlt die Defibrillation am Ende der Expiration durchzuführen. Ähnliches gilt für das Vorliegen eines erhöhten PEEP [84]. Sollte es zur Verwendung von manuellen Paddels kommen, muss ein Anpressdruck von circa 8 kg aufgebracht werden [85]. Darüber hinaus ist es hier notwendig ein Elektrodengel zu verwenden. Dieses dient als elektrischer Leiter zwischen der Metallplatte des Paddels und der Haut. Es minimiert neben der Impedanz die Wahrscheinlichkeit für einen Lichtbogen (Funkenflug) und für mögliche Hautverbrennungen [85].

Die Anlagepunkte für die Elektroden sollten so gewählt werden, dass eine möglichst große Zahl der Herzmuskelzellen depolarisiert werden kann. Dementsprechend wird die sternal-apikale oder anterior-posteriore Position empfohlen.

Defibrillatoren variieren je nach Hersteller in ihrem Design und dem Angebot ihrer Zusatzfunktionen. Allen gemein ist jedoch die Möglichkeit, einen therapeutischen Stromstoß abgeben zu können. Aktuell befinden sich, den Stromfluss betrachtend, zwei unterschiedliche Gerätetypen auf dem Markt. Zum Einen das monophasische Gerät, das einen Stromstoß abgibt, der aus-

schließlich in eine Richtung fließen kann und zum Anderen das biphasische Gerät, bei dem die Elektrizität von einer Elektrode zur anderen verläuft und dabei seine Richtung wechselt.

Bei der biphasischen Technologie konnte ein effektiver Impedanzausgleich festgestellt werden, was folglich zur Nutzung von geringerer Spannung und so zu weniger Myokardschäden führt. Wiederum erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Spontankreislaufes und verlängert somit das Kurzzeitüberleben [86, 87]. Die biphasische Defibrillation mit geringerer Energie hat aufgrund ihrer positiven Auswirkungen auf die Herzfunktion und das neurologische Outcome in den letzten Jahren soweit an Bedeutung gewonnen, dass die Produktion monophasischer Gerätetypen weitestgehend eingestellt wurde.

Die Wahl der Richtigen Menge an Energie, um zum einen eine erfolgreiche Defibrillation durchzuführen, aber zum anderen möglichst wenige Myokardzellen zu schädigen, unterliegt der aktuellen Forschung und ist nicht abschließend geklärt [88]. Derzeitigen Vermutungen zufolge liegt diese Energiemenge zwischen 15-20 A [89].

In der Gesamtheit, bleibt auch hier nochmals die Bedeutung der richtigen und vor allem fortwährenden HDM zu erwähnen. Die Kompressionspause, die im Rahmen der sofort durchgeführten Frühdefibrillation entsteht, wird hier geduldet [90]. Letzteres begründet sich wahrscheinlich damit, dass eine deutliche Zunahme derer, die aus dem Krankenhaus entlassen werden, zu verzeichnen ist, wenn Sie innerhalb der ersten drei Minuten eine Defibrillation erfahren haben [37, 38]. Ausgehend von dem Ansatz, dass die Mehrfachdefibrillation nicht die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Defibrillation erhöht und zugleich verlängerte Kompressionspausen durch sie entstehen, existiert aktuell die „Ein-Schocktherapie“. Dementsprechend wird bei entsprechender Rhythmusstörung circa alle 2 Minuten eine Defibrillation durchgeführt. Die dabei gewählte Energiemenge sollte bei monophasischen sowie bei biphasischen Geräten 200 Joule (J) bzw. 150 J betragen. Diese Angaben betreffen allerdings nur die erste Schockabgabe. Bei jeder weiteren Defibrillation sollte die Energie auf 360 J bzw. 200 J erhöht werden [91]. Geräte, die in Abhängigkeit der Kammerflimmer-Wellenanalyse eine Schockabgabe empfehlen, sind aktueller Gegenstand der Forschung, da der Erfolg einer Defibrillation wesentlich vom „Flimmerbild“ abhängig ist [92, 93].

1.5.2 Milde therapeutische Hypothermie

Die hohe Mortalität und das schlechte neurologische Outcome nach erlittenem Herz-Kreislauf-Stillstand lassen sich mit der geringen Hypoxietoleranz des Gehirnes erklären. Lediglich 7-16 %

der primär erfolgreich reanimierten Patienten können aus einem Krankenhaus entlassen werden [2, 4, 7, 8].

Aus einer Vielzahl von Behandlungskonzepten stellte sich heraus, dass zum aktuellen Zeitpunkt ein Temperaturmanagement mit einer Zieltemperatur zwischen 32-36°C den größten Benefit für das neurologische Outcome der Patienten mit sich bringt. Derzeit wird für die Beurteilung des neurologischen Outcomes die international gültige, nachfolgend aufgeführte Einteilung nach der „Cerebral Performance Category“ (CPC) verwendet.

CPC	Klinischer Zustand des Patienten
1	- der Patient ist wach und zeigt eine normale kognitive Funktion
2	- der Patient ist wach und zeigt leichte kognitive Einschränkungen
3	- der Patient ist wach und zeigt schwere kognitive Einschränkungen
4	- der Patient ist anhaltend komatös
5	- der Patient ist Tod

Tabelle 1: Cerebral Performance Category

Ein Ergebnis von CPC 1 oder 2 wird im Rahmen der Studien als gutes Outcome angenommen, während die Kategorien CPC 3-5 dem schlechten neurologischen Zustand entsprechen.

Erstbeschreibungen der milden therapeutischen Hypothermie stammen aus dem Jahr 1958. Im Rahmen einer Studie wurden 12 Patienten während der stationären Nachsorge gekühlt, von denen 6 (50%) überlebten. Der Anteil derer, die in der Postreanimationsphase in der Kontrollgruppe überlebten, lag hingegen bei nur 14% [94]. In den Folgejahren und Jahrzehnten gab es insbesondere in den USA, in Pittsburgh, durch die Gruppe um Peter Safar, intensive tierexperimentelle Untersuchungen zur Neuroprotektivität der Hypothermie nach Reanimation.

Im Jahr 2002 kam es zu den bis dahin größten klinischen Studien in Europa und Australien, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass die milde therapeutische Hypothermie im Anschluss an eine erfolgreiche Reanimation zu den Standards der innerklinischen Versorgung hinzugefügt wurde. „The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ konnte in der Studie „Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest“ mit 275 Patienten

ten zeigen, dass Patienten nach Anwendung einer MTH sowohl ein besseres neurologisches Outcome als auch eine reduzierte Mortalität aufwiesen. So konnte dargestellt werden, dass 55% der Patienten im Anschluss an einen MTH ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) aufwiesen und 41% der Patienten nach 6 Monaten verstorben waren. In der Vergleichsgruppe, in der die Therapie unter normothermen Bedingungen durchgeführt wurde, hatten lediglich 39% einen CPC 1-2 und die Mortalität lag nach 6 Monaten bei 55% [95]. Entsprechend der zuvor erwähnten Studie gelang es auch der Gruppe um Bernard et. al im Jahr 2002, in „Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia“ zu zeigen, dass in der von ihnen durchgeführten Studie ein besseres neurologisches Outcome bei den Patienten zu erheben war, denen im Rahmen der Therapie nach Kreislauf-Stillstand MTH zu teil wurde. Innerhalb dieser Studie wurden 43 Patienten auf eine Zieltemperatur von 33°C gekühlt, von denen 49% mit einem guten neurologischen Outcome entlassen werden konnten. Dem gegenüber konnte ein CPC von 1-2 bei lediglich 26% der Patienten in der normothermen Kontrollgruppe erhoben werden [96].

Als Resultat aus diesen im Jahr 2002 veröffentlichten Studien, in denen die Daten von mehr als 350 Patienten dargelegt wurden, pflegte das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) im Jahr 2003 die milde therapeutische Hypothermie in ihre Richtlinien ein. Den Richtlinien entsprechend soll derzeit jedem komatösen Patienten nach erfolgreich durchgeführter Reanimation eine milde therapeutische Hypothermie zu Teil werden [97].

Diese in der Frühphase der MTH erhobenen Daten wurden in den folgenden Jahren bestätigt [98]. In einer Untersuchung zum Zwei-Jahres-Langzeitüberleben nach Reanimation und Hypothermie konnte mittels Kaplan-Meier-Analyse gezeigt werden, dass der positive Effekt der Hypothermie mit einem Überleben von 55% im Vergleich zu 34% in der Kontrollgruppe nachhaltig ist [99]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die innerklinischen Liegezeiten signifikant verkürzt sowie die Beatmungstunden auf Intensivstationen (ITS) zum Teil verringert werden konnten. So liegen einige Patienten im Median 7 Tage kürzer auf einer Intensivstation und sind im Durchschnitt zum Teil ca. 100 Stunden früher von der maschinellen Beatmung entwöhnt als Patienten, denen keine MTH zu teil wurde [100].

Der positive Einfluss von MTH bei Patienten mit einem initial bradykarden reanimationspflichtigem Rhythmus zum Zeitpunkt des Herz-Kreislauf-Stillstandes ist bis heute nicht eindeutig nachgewiesen. So zeigen zahlreiche Studien, dass das neurologische Outcome nicht signifikant besser ist und bestätigen somit die Empfehlungen der ILCOR 2003 [101, 102]. Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 betrachtet die „time to ROSC“ als Indikator für den Erfolg der milden

therapeutischen Hypothermie. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit nicht zu defibrillierendem Rhythmus zum Zeitpunkt des Herz-Kreislauf-Stillstandes, die weniger als sechzehn Minuten reanimiert wurden, signifikant von der MTH profitierten [103]. Aus einer weiteren Untersuchung geht hervor, dass sich die Überlebenschancen der Patienten unabhängig von der Art des initial erhobenen Herzrhythmus prozentual erhöht. So konnte ein neurologischer Benefit, erhoben mit Hilfe des CPC-Score, in 29% der Fälle dokumentiert werden. Das positive Outcome in der Kontrollgruppe lag lediglich bei 10% [104]. An dieser Stelle bleibt also festzustellen, dass eine endgültige Meinungsbildung erst mit weiteren Untersuchungen möglich sein wird, jedoch mit höherer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass der positive Effekt der Hypothermie nur zum Teil vom initialen Rhythmus im Rahmen der Reanimation abhängig zu sein scheint.

Im Rahmen mehrerer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einfacher Kühlmethoden bereits einen möglicherweise positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat, wenn die Kühltherapie schnellstmöglich nach ROSC begonnen wird. Betrachtet man jetzt die präklinischen Reanimationen, könnte eine frühzeitige Kühlung bereits durch den Rettungsdienst realisiert werden. So konnte gezeigt werden, dass durch die Anlage einer „Kühlhaube“ nach ROSC eine merkliche Senkung der Temperatur bis zur Ankunft im Krankenhaus erreicht wird. Diese lag im Durchschnitt bei 34,4°C, wohin gegen sie bei den Patienten ohne präklinische Kühlmöglichkeit bei 35,9 °C lag [105]. Im Ergebnis führte dies zu einem schnelleren Erreichen der Zieltemperatur innerhalb der Klinik. Um die gewünschte Körperkerntemperatur zu erreichen, bewährten sich ebenso Kühlakkus und die intravenöse Infundierung kalter Infusionen [106]. Die Anwendung hier beschriebener Kühlmethoden schon während der Reanimationsbemühung erwies sich als nicht signifikant vorteilhaft in Bezug auf das neurologische Outcome. Auch die Verwendung aufwendiger Technik wie dem „RhinoChill“ brachte nur in einzelnen Subgruppen der Studie einen statistisch signifikanten Benefit, sodass auch diese Ergebnisse nicht auf das gesamte Patientenkollektiv anzuwenden sind [107]. „RhinoChill“ verwendet transnasale Katheter, die einen perfluorchlorcarbonhaltigen Sprühnebel in den Nasenrachenraum einbringen und über die Gefäße der Lamina cribrosa eine Temperatursenkung bewirken. Bedenken der Anwender, aufgrund der nicht vorhandenen Möglichkeit einer kontinuierlichen Temperaturmessung mit automatischem Feedback die Zieltemperatur zu unterschreiten, konnten insofern entkräftet werden, als dass die nichtinvasive Messung im Ohr bei korrekter Anwendung eine statistisch nur geringe und zu vernachlässigende Abweichung ergab (0,021 °C) [108].

Unter Betrachtung der obigen Ergebnisse im Rahmen der Anwendung von MTH wird ein Temperaturmanagement in der Postreanimationsphase unabdingbar. Trotz allem kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht sicher gesagt werden, welche Zieltemperatur bezogen auf die KKT, zum besten neurologischen Outcome führt. Unabhängig davon gelang es der Arbeitsgruppe um Nunnally ME et al., in der Nachbetrachtung vieler internationaler Studien festzustellen, dass eine kontrollierte Absenkung der KKT auf 32-34°C im Gegensatz zu einem unkontrolliertem Temperaturmanagement bei initial tachykarden Rhythmusstörungen vorzuziehen ist [109]. Dementsprechend wurde in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaften der Begriff „Target temperature management“ (TTM) eingeführt und auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit verwendet.

Zusammenfassend ist das TTM eine zwingend zu berücksichtigende therapeutische Maßnahme in der Nachsorge reanimierter Patienten. Trotz bisher nicht endgültig geklärtem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer Hypothermie und deren Zieltemperatur zeigen einzelne kleine Studien, dass eine Verzögerung der Durchführung von TTM das relative Risiko, mit jeder begonnenen Stunde, im Verlauf zu versterben um 20% steigen lassen [110].

1.6 Nah-Infrarot-Spektroskopie

Die Technologie der Nah-Infrarot-Spektroskopie (Near-Infrared Spectroscopy; NIRS) wurde in den vergangenen Jahren in den unterschiedlichsten Bereichen der Medizin verwendet. Mit Hilfe von Infrarotstrahlung gelingt es hierbei, einen Eindruck über die Mikroperfusion von Hirngewebe zu erlangen. Entsprechend der anatomischen Gegebenheiten und unter Zuhilfenahme der physikalischen Prinzipien von Absorption und Streuung gelingt es mittels der auch in dieser Studie verwendeten Technik, eine gemischt arterio-venöse Sauerstoffsättigung nichtinvasiv zu bestimmen.

Eine Studie des Thomas Jefferson University Hospitale zeigt die Verwendung der Messung der regionalen Hirnsauerstoffmessung im Zusammenhang mit der Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). In anderen Fachbereichen wie dem der Herz-/Thoraxchirurgie, hat NIRS als zusätzliche Überwachungsmethode in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [111-113].

Über die Verwendung von NIRS während und nach der Reanimation existieren zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige Studien. Im Rahmen der Reanimation bzw. des Herz-Kreislauf-Stillstandes kommt es durch die nicht vorhandene Perfusion zu einer globalen Hypoxie des gesamten Körpers, bei der neuronale Strukturen, bedingt durch die niedrige Hypoxietoleranz, nach kurzer Zeit

irreversibel geschädigt werden. Auch unter Reanimation oder nach ROSC ist die Sauerstoffversorgung und Perfusion des Hirngewebes oft nicht bekannt und auch schwer erfassbar. Des Weiteren sind Störungen der zerebralen Autoregulation, auch nach ROSC, in der initialen klinischen Diagnostik nur schwer erfassbar, sodass Hirnperfusion und Oxygenierung unbekannt sind. Mittels NIRS erscheint es denkbar, dass durch Messungen der Mikroperfusion an der Hirnoberfläche zumindest eine erste, nicht-invasive Einschätzung der cerebralen Sauerstoffsättigung möglich ist.

In den folgenden Absätzen werden einige bisher vorgenommene Anwendungen in diesem Rahmen diskutiert.

In einer an sieben Schweinen durchgeführten Untersuchung stellte man fest, dass der gemessene regionale Hirnsauerstoff (rSO_2) ein gutes Merkmal für fehlende Hämodynamik und damit für einen Herz-Kreislauf-Stillstand ist. Folgende drei Untersuchungsergebnisse gehen aus dem Tiermodell hervor:

1. Bei sistierendem Blutfluss lässt sich ein rapider Abfall des rSO_2 konstatieren.
2. Nach einem wiedererlangten Spontankreislauf steigt die zerebrale Sauerstoffsättigung nur langsam.
3. Im Zuge einer künstlich hervorgerufenen Hyperventilation mittels maschineller Beatmung nimmt die gemessene Hirnsauerstoffkonzentration ab.

Bezogen auf diese Ergebnisse stellen sich Fragen zur Anwendbarkeit auf den Menschen sowie zu möglichen Einsatzgebieten im klinischen und präklinischen Alltag. In Betracht auf die aktuell in den ERC Guidelines diskutierte Handhabung der Puls Untersuchung zur Verifizierung vorhandener Hämodynamik wäre es möglich, dass NIRS eine Alternative darstellt. Eine Auswertung der zerebralen Sauerstoffsättigung könnte unter anderem Aufschluss über die Frage einer möglichen Auswurfleistung des Herzens beantworten. In Abhängigkeit des gemessenen rSO_2 wird diskutiert, inwieweit das initial erhobene EKG ein Rhythmus mit vorhandener Hämodynamik darstellt oder eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) vorliegt [114].

Studien aus den USA, Belgien und Finnland zeigen die Anwendbarkeit von NIRS am Menschen unter Reanimationsbedingungen. Verglichen mit dem Tiermodell finden sich die Hirnsauerstoffsättigung betrachtend bestätigende, aber auch divergierende Ergebnisse.

Diametral zum Tiermodell steigt der Wert der rSO_2 nach Wiedererlangung eines Spontankreislaufes rapide an [115]. Dieser Wertzuwachs wird auch in anderen Studien bestätigt. Wiederum Analog zu der Studie am Schwein verhält sich der Sättigungsabfall vor dem Auftreten eines

Herz-Kreislauf-Stillstandes. Aufgrund dieser Ergebnisse sehen die Autoren hier eine eventuelle Möglichkeit, die NIRS-Technologie als Prädiktor zur Risikostratifizierung eines möglichen Verlustes des Spontankreislaufes zu nutzen [116].

MEEEX et al. haben in „Resuscitation“ im Jahr 2013 Ergebnisse zur Hirnsauerstoffmessung mit Hilfe von NIRS bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand unter dem Einfluss von TTM veröffentlicht [117]. Analysiert wurde das Verhalten der zerebralen Sauerstoffsättigung vom Beginn des TTM bis zur aktiven Wiedererwärmung des Patienten. Es zeigte sich in dieser Untersuchung, dass es unter der Therapie des TTM zu einer Abnahme der Hirnsauerstoffsättigung von 68% (65-72) auf 59% (57-64) kam. Dieser Effekt der Abnahme des rSO_2 unter Kühlung wurde bereits in ähnlichen Studien, unter anderer Fragestellung, beschrieben [118]. Vergleicht man die rSO_2 -Werte zwischen der Gruppe der überlebenden und der Gruppe der im Verlauf verstorbenen Probanden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Ein für die Gruppe der verstorbenen Patienten erhobener Median, zu einem Zeitpunkt drei Stunden nach ROSC, ergibt einen rSO_2 von 58%. In der Gruppe der überlebenden Patienten liegt der Median der Hirnsauerstoffsättigung nach drei Stunden bei 62% [117].

Ogleich es hier der weiteren Charakterisierung des Verhaltens der zerebralen Sauerstoffsättigung bei der Anwendung verschiedenster therapeutischer Maßnahmen bedarf, ist die Bedeutung von NIRS im Zusammenhang mit neuronaler Protektion nicht von der Hand zu weisen. So könnte die Möglichkeit einer dauerhaften Überwachung und Dokumentation der rSO_2 positiven Einfluss auf das Outcome von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand haben [117, 119].

Warum es im Rahmen des TTM zu einem Abfall der Hirnsauerstoffsättigung kommt, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht eindeutig untersucht. Jedoch existieren verschiedenste Überlegungsansätze zu dieser Thematik. Eine mögliche Ursache könnte die verminderte kardiale Pumpleistung nach Herz-Kreislauf-Stillstand sein. Mit dem Vorhandensein einer zusätzlich erhöhten Nachlast kommt es möglicherweise zur Minderung der Auswurfleistung des Herzens und damit zum Abfall der rSO_2 . Die vermehrte Nachlast begründet sich mit der im Rahmen einer Hypothermie auftretenden Vasokonstriktion. Ein weiteres Erklärungsmodell beinhaltet den Ansatz, dass die im Rahmen der Kreislaufstabilisierung eingesetzten Alpha-Adrenorezeptor-Agonisten eine zeitweilige zerebrale Vasokonstriktion verursachen. Der daraus resultierende verminderte Blutfluss soll hier als Ursache der reduzierten Hirnsauerstoffsättigung gelten [119]. Des Weiteren scheint es möglich, dass eine Störung der zerebralen Autoregulation nach Reanimation ebenfalls einen Einfluss auf die Hirnsauerstoffsättigung hat.

Zuletzt bleibt zu erwähnen, dass im Abgleich der Studien einvernehmlich festzustellen ist, dass ein verminderter $p\text{CO}_2$ im Rahmen einer künstlich hervorgerufenen Hyperventilation zur zerebralen Vasokonstriktion führt. Als Folge ergibt sich auch hier eine Minderung des Hirnsauerstoffs [117, 119].

2 Methoden

2.1 Studienprotokoll

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Studienprotokoll wurde vor Beginn der Studie bei der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingereicht und nach entsprechendem Prüfungsverfahren unter der Nummer EA4/088/11 genehmigt. Neben den Ein- und Ausschlusskriterien, dem Beginn sowie dem Ende der Messungen, beinhaltet das Protokoll die Dauer und die angestrebte Studienpopulation.

Die Erstellung bzw. die inhaltliche Gestaltung des Studienprotokolls sowie des Ethikantrages waren nicht Bestandteil dieser Arbeit. Das Studiendesign ist eine prospektive Beobachtungsstudie.

2.2 Studienpopulation

Im Zeitraum von Januar 2012 bis Januar 2013 konnten insgesamt 92 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von ihnen wurden 91 Patienten im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes erfolgreich reanimiert und anschließend auf einer der beiden internistischen Intensivstationen der Charité am Campus Virchow Klinikum therapiert. Wie bereits in Absatz 1.4.1 erwähnt, existieren zwei in ihrer Erregungsfrequenz verschiedenartige Herzrhythmusstörungen die zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand führen. Auf der einen Seite gibt es die tachykarden (VF, pVT, Torsade de pointes) und auf der anderen Seite die bradykarden (Asystolie, EMD/PEA) Herzrhythmusstörungen. Der Einschluss in diese Studie erfolgte hierbei unabhängig vom initialen Herzrhythmus. Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie wurde bei allen Patienten ein TTM vorgenommen. Umgesetzt wurde diese nach einem standardisierten Hypothermieprotokoll, welches als Standard Operating Procedure (SOP) bereits in der Charité etabliert ist. Hierbei wird über einen Zeitraum von 24 Stunden die Körperkerntemperatur der Patienten auf 33 °C reduziert. Die Wiedererwärmung erfolgte aktiv und kontrolliert mit einer Steigerung der Körperkerntemperatur von 0,25°C pro Stunde mittels eines Oberflächen Feedback-Device (Arctic Sun 2000; BARD GmbH, Deutschland). Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaft (ERC, GRC und AHA). Die Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung erfolgte kontinuierlich bis zum Wiedererlangen einer Körperkerntemperatur von ca. 36 °C beziehungsweise bis zum Eintritt des Todes des Patienten. Im Regelfall wurde somit für 24 Stunden die KKT auf ca. 33 °C verringert und in diesem Temperaturbereich gehalten. Anschließend erfolgte eine ca. 16 Stunden andauernde Wiedererwärmung auf ca. 36 °C, woraus sich ein zeitlicher Gesamtrahmen für das TTM von 40 Stunden ergibt.

Dem Studienprotokoll entsprechend, wurden Patienten mit einem Alter größer 18 Jahren und dem Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes unter Reanimationsbedingungen im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes in die Studie eingeschlossen.

Das TTM erfolgte kontrolliert auf den internistischen Intensivstationen des Virchow Klinikums, wurde jedoch bei Patienten, die einen präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitten hatten, bereits prähospital durch die Berliner Feuerwehr begonnen. Nicht-invasiv erfolgte dies insbesondere mit Hilfe einer Kühlhaube sowie Kühlakkus zur transkutanen Kühlung von Karotiden und Axillarerterien. Invasiv wurden 4 °C kalte Infusionen intravenös appliziert.

Als Ausschlusskriterium galt ein Alter von unter 18 Jahren bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand.

Unter Berücksichtigung und Erfüllung der oben beschriebenen Kriterien wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Einverständniserklärung zur Studie, die den Vorgaben der lokalen Ethikkommission entsprach, wurde entweder nach Wiedererlangen ausreichend kognitiver Leistungen unter detaillierter Aufklärung durch den Patienten selbst oder durch einen gesetzlich bestellten Betreuer unterzeichnet. Konnte eine entsprechende Teilnahme durch Unterschrift auf der Einverständniserklärung nicht erzielt werden, wurden die gewonnenen Daten verworfen. Aufgrund des nicht-invasiven Studiendesigns war dieses Vorgehen genehmigt worden, d.h. Beginn der Messungen und nachträgliche Einholung des Einverständnisses zur Studienteilnahme.

2.3 Einschluss der Studienpatienten

Mit der Voranmeldung durch den Notarzt oder durch das hausinterne Reanimationsteam wurden die Patienten direkt auf die Intensivstation aufgenommen. Dort wurde die intensivmedizinische Erstversorgung vorgenommen und das TTM mit Hilfe des Gerätes Arctic Sun 2000 eingeleitet.

Die Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung wurde entweder direkt mit der stationären Aufnahme der Patienten begonnen oder aber bei bereits präklinisch begonnener Messung ohne Unterbrechung fortgesetzt.

Die gesamte intensivmedizinische Versorgung erfolgte unabhängig der erhobenen Studienwerte und nach den aktuell geltenden Richtlinien der Fachgesellschaften.

2.4 Selektion der Studienpatienten und Identifizierung von Subgruppen

In der gesamten Studienzeit konnten 92 Patienten eingeschlossen werden. Drei Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei Zwei von ihnen erwies sich die Dokumentation aufgrund des Ausfalles eines Aufzeichnungskanals (technisches Problem) als lückenhaft, während

bei dem anderen Patienten die Messung frühzeitig beendet wurde, da dieser innerklinisch verlegt werden musste. Alle drei Patienten stammen aus der Subgruppe der innerklinischen Reanimationen, aus der am Ende $n=60$ auswertbare Patientendatensätze vorlagen.

In der präklinischen Studiengruppe konnten 29 Patienten mit auswertbaren Datensätzen eingeschlossen werden. Innerhalb dieser Population wurde eine Unterteilung in zwei Untergruppen vorgenommen.

Die erste Gruppe umfasst alle Patienten, bei denen kein Kreislauf im Rahmen der Reanimation erzeugt werden konnte und der Versuch der Wiederbelebung daher frustriert blieb (Gruppe 1). Die zweite Studiengruppe umfasst alle Patienten, die initial erfolgreich reanimiert wurden und mit Spontankreislauf in die Klinik aufgenommen werden konnten (Gruppe 2).

Als Selektionsgrundlage innerhalb der Gruppe 2 wurde das neurologische Outcome mittels der Cerebral Performance Kategorie (CPC) benutzt. Patienten mit einem CPC Wert von 1 oder 2 wurden als gutes neurologisches Ergebnis gewertet und bilden die Gruppe 2.1. Alle Patienten mit CPC Werten zwischen 3 und 5 wurden als schlechtes neurologisches Outcome gewertet und bilden die Gruppe 2.2. Die vorgenommene Einteilung entspricht den aktuellen Standards in der neurologischen Betrachtung reanimierter Patienten. Das Outcome mittels CPC wurde am Tag der Verlegung von der Intensivstation festgelegt. Im weiteren Verlauf wurden alle Patienten direkt in eine Anschlussheileinrichtung verlegt. Nach 12 Monaten erfolgte ein Follow up bzgl. Mortalität und Verlaufsbeurteilung des CPC.

2.5 Datenerhebung

Entsprechend des Studienprotokolls wurden die Daten unter dem TTM kontinuierlich bis zum Wiedererreichen einer normalen Körperkerntemperatur erhoben. Der Beginn der Messungen erfolgte präklinisch sobald es entsprechend der personellen Ressourcen und bei ungestörtem Ablauf der Reanimation möglich war, die Klebeelektroden auf der Stirn der Patienten zu platzieren. Um Patientendaten im präklinischen Bereich und damit im Rettungsdienst erheben zu können, war es Bestandteil der Dissertation, dass der Doktorand selbstständig mit Erlaubnis der Berliner Feuerwehr auf dem Notarzteinsatzfahrzeug, dem NEF 2505 am Virchow-Klinikum, mitgefahren ist. Dies garantierte einen zügigen Beginn der Messungen vor Ort, ohne Ablenkung des Notarztes von den notwendigen Reanimationsmaßnahmen. Der Doktorand war im Rahmen der Studie sowohl im Tag- als auch im Nachtdienst als zusätzlicher Mitfahrer auf dem NEF 2505 eingeteilt. Die Aufzeichnung der rSO_2 erfolgte vollautomatisch über einen von der Firma Covidien zur Verfügung gestellten INVOS Monitor (INVOS 5100 C; Covidien; Deutschland).

2.6 Datenanalyse

Die initiale Datenanalyse aus den Monitordaten wurde mit einer vom Hersteller des Gerätes zur Verfügung gestellten Software der Version 1.2 des Analyseprogrammes vorgenommen.

Analytisch wurde hierfür eine Berechnung der Fläche unterhalb der dargestellten Kurve durchgeführt (Area undercurve; AUC). Hierfür wurde unter Betrachtung eines möglichen Cut-offs für ein entsprechendes neurologisches Outcome, im Anschluss an die 40 Stunden nach Reanimation durchgeführte Messung, ein Wert von 50% kalkuliert und ausgewertet.

Die Lagerung der Patienten erfolgte in allen Fällen standardisiert in einer 30° Oberkörperhochlage unmittelbar nach Herstellung eines Kreislaufs.

2.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde die Statistiksoftware SPSS Version 2.0 (IBM) genutzt. Die grafische Darstellung und Verarbeitung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS, Microsoft Excel (Office Home and Student, Version 2011) und SAS Version 9.2. Die Grafiken wurden mit Hilfe von Microsoft Power Point (Office Home and Student, Version 2011) erstellt und bearbeitet.

Im Rahmen der Datenverteilungsanalyse konnte keine Gaußsche-Normalverteilung nachgewiesen werden. Aus diesem Grund erfolgte die Analyse der Ergebnisse mittels statistischer Tests für nicht-parametrisch verteilte Daten. Diese zeigen sich bei kleinen Populationen unempfindlicher gegenüber statistischen Ausreißern und sind gleichzeitig auch für die Analyse normalverteilter Daten geeignet.

Der Vergleich beider Gruppen, die unverbundene Stichproben darstellen, wurde mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0.05$ definiert. Aufgrund der nicht-parametrischen Verteilung sind die Daten in Tabellen und Grafiken als Median (25.-75. Perzentile) oder als absolute Zahlen mit dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv angegeben.

2.8 Messverfahren

Die Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung (rSO₂) erfolgte mittels der Nah-Infrarot-Spektroskopie. Aus technischer Sicht bedient man sich hier, ähnlich wie bei der Pulsoxymetrie, dem physikalischen Prinzip der Absorption und Streuung von abgegebenem Licht.

2.8.1 Physikalische Grundlagen

Grundlage der Nah-Infrarot-Spektroskopie ist die Messung des oxygenierten- und desoxygenierten Hämoglobin nach dem Prinzip der Absorptions-Spektrophotometrie. Hierbei wird nahinfrarotes Licht durch einen Sender in Gewebe abgegeben und mittels Detektor die Menge des wieder austretenden Lichtes gemessen. Besondere Bedeutung erlangen die speziellen Absorptionseigenschaften der unterschiedlichen Chromophore. Diese werden als farbgebende Atomgruppen organischer Farbstoffe definiert und besitzen jeweils ein spezifisches Absorptionsspektrum. Im nahinfraroten Wellenlängenbereich gelten Hämoglobin und die Cytochromoxidase als die wichtigsten Absorber.

Das Lambert-Beersche-Gesetz beschreibt das Verhältnis zwischen Absorption (A) und Konzentration eines Chromophors in einem entsprechenden Medium wie folgt:

$$A = \log \left[\frac{I_0}{I} \right] = \alpha * c * d$$

I_0 = Intensität des eingestrahltten Lichtes

I = Intensität des austretenden Lichtes

α = spezifischer Extinktionskoeffizient

c = Konzentration der Substanz in der Lösung

d = Wegstrecke des Lichtes in einer Substanz

Wird Licht mit einer Ausgangsintensität I_0 durch ein Medium mit absorbierenden Molekülen geleitet wird es um die Intensität (I) geschwächt. Das Verhältnis von I zu I_0 wird als Transmission (T) bezeichnet und stellt die exponentielle Funktion der Konzentration des absorbierenden Stoffes dar. Die Abschwächung (A) entspricht somit dem Logarithmus aus I zu I_0 . Ebenso ergibt sich, dass die Absorption (A) proportional dem spezifischen Extinktionskoeffizienten (α) der Konzentration des gelösten Stoffes (c) und der entsprechenden Wegstrecke (d) ist. Der Extinktionskoeffizient ist eine für jeden Stoff spezifische Konstante und hängt maßgeblich von der einfallenden Wellenlänge ab.

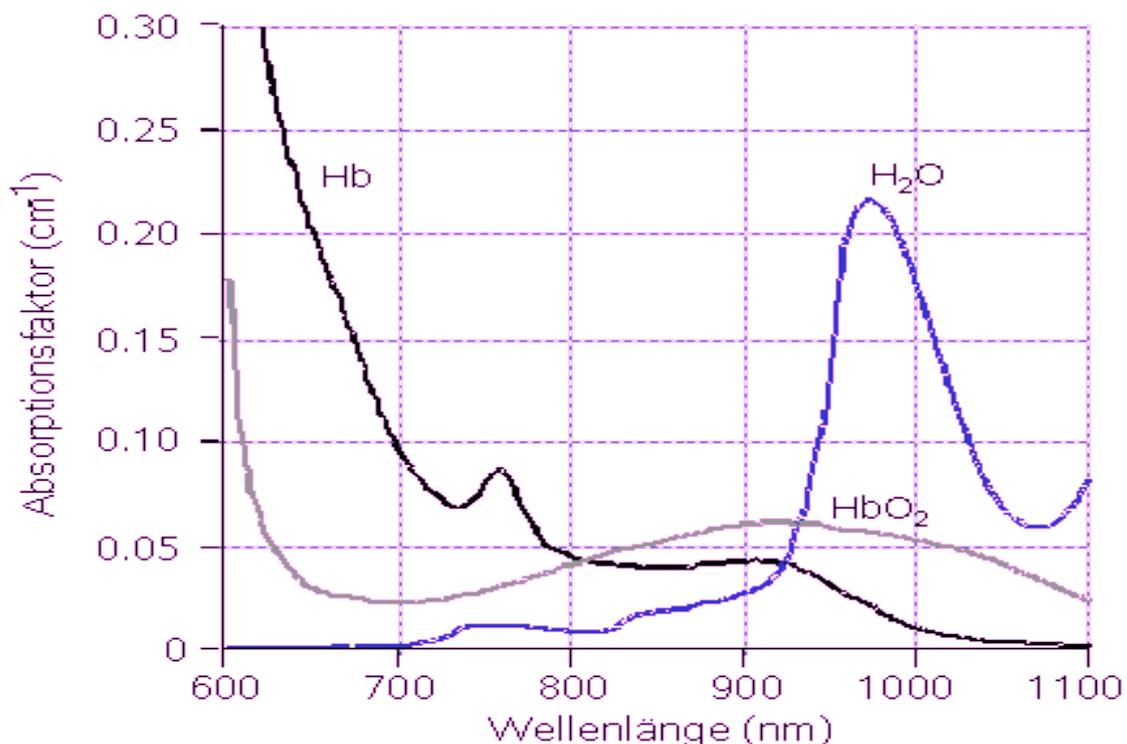
Die Messung der Absorption eines jeden Stoffes erfolgt mit Licht einer Wellenlänge bei der der zu bestimmende Stoff sein Absorptionsmaximum hat. Handelt es sich bei einer Lösung um ein Stoffgemisch ist eine Messung mit unterschiedlichen Wellenlängen notwendig, deren Summe der

Einzelkoeffizienten den Gesamtextinktionskoeffizienten ergibt. Die gemessene Gewebemenge wird über die Wegstrecke (d) der Photonen dargestellt und entspricht in nichtstreuenden Geweben der Distanz zwischen Sender und Detektor.

Um eine entsprechend gute Transmission im Gewebe zu erreichen, eignet sich Licht im nahinfraroten Wellenlängenbereich zwischen 700-900 nm [120]. Sowohl unter- als auch oberhalb dieses Bereiches nimmt die Genauigkeit der Messungen durch den Einfluss anderer Chromophore ab.

Da es bezogen auf die durchgeführte Studie nötig war, tiefer liegende Strukturen nicht-invasiv zu messen, ist eine der Grundvoraussetzungen, dass nahinfrarotes Licht mehrere Zentimeter in verschiedene Gewebe eindringen kann, ohne eine komplette Absorption zu erfahren. Dies wurde schon 1981 von Wan gezeigt und liegt darin begründet, dass der Anteil der Absorption stark abnimmt, die Streuung jedoch relativ gleichbleibt [120-122]. Dementsprechend ist es möglich mittels nahinfrarotem Licht auch sehr dichtes Gewebe wie extrazerebrale Strukturen zu passieren und im Anschluss genügend Intensität zu haben, um entsprechende zerebrale Strukturen zu detektieren [121, 122].

Da oxygeniertes sowie desoxygeniertes Hämoglobin in dem beschriebenen Wellenlängenbereich ein jeweils spezifisches Absorptionsspektrum aufweisen [123, 124], ist eine Messung der jeweiligen Konzentration möglich.



Grafik 5: Absorptionskurve unterschiedlicher Wellenlängen von Hb, HbO₂ und H₂O

Die Grafik 5 zeigt, dass das Absorptionsmaximum von desoxygeniertem Hämoglobin im unteren Level des nahinfraroten Bereiches liegt, während das Maximum des oxygeniertem Hämoglobins zwischen 850-900 nm liegt. Der Schnittpunkt beider Spektren bei 810 nm wird als isobestischer Punkt bezeichnet und ermöglicht die Messung der Gesamthämoglobinkonzentration unabhängig der Oxygenierung. Die Berechnung der Gesamthämoglobinkonzentration erfolgt aus der Summe von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und gibt näherungsweise einen Hinweis auf Veränderungen des korpuskulären Blutvolumens [125].

Um eine serielle Bestimmung von Absorptionsänderungen der einzelnen Chromophore zu erzielen, ist also eine Messung mit mehreren Wellenlängen im jeweiligen Absorptionsmaximum nötig [123, 126, 127].

Bei der gesamten Betrachtung der bisherigen Grundlagen wurde vernachlässigt, dass Gewebe ein stark streuendes Medium darstellt. Die Streuung ist abhängig von der Gewebezusammensetzung sowie der Dichte des jeweiligen Mediums und ist durch die menschliche Inhomogenität der jeweiligen Strukturen sehr unterschiedlich. Der größte Teil der Streuung wird an Grenzflächen unterschiedlicher Medien erzeugt, wo es zur Lichtbrechung kommt. Als biologische Grenzflächen gelten Knochen, weiße und graue Substanz, aber auch Zellmembranen oder deren Bestandteile [128]. Die Streuung des einfallenden Lichtes führt zum Lichtverlust, da nicht alle einfallenden Photonen den Detektor erreichen und deren Wegstrecke verlängert wird [129]. Der Einfluss der Streuung und die differenzierte Betrachtung der Absorption lässt sich mittels unterschiedlicher Modelle und Simulationen darstellen [130-132]. Eine daraus resultierende serielle Betrachtung von Absorption und Streuung wurde mithilfe von zeit- und frequenz- aufgelöster Technik möglich [133].

Um den Effekt der Streuung auf die Lichtintensität und die Wegstrecke zu berücksichtigen, erfolgt die Absorptionsmessung in streuendem Gewebe durch eine Erweiterung des Lambert-Beerschen-Gesetzes wie folgt:

$$A = \log \left[\frac{I_0}{I} \right] = \alpha \cdot c \cdot d \cdot B + G$$

B = Faktor für die verlängerte Wegstrecke

G = Faktor für den Lichtverlust

Bezogen auf die Streuung, berücksichtigt G den Anteil des Lichtverlustes und B die Verlängerung des Weges. Eine Limitation erfährt das modifizierte Gesetz durch Schwierigkeiten bei der Messung des Lichtverlustes (G). Um diesem Problem Rechnung zu tragen, wurde ein differenzi-

eller Pfadlängenfaktor (DPF) eingeführt, der experimentell unter Berücksichtigung der Gewebezusammensetzung, der Wellenlänge und der Detektorbeschaffenheit bestimmt wurde [134, 135]. Abweichungen durch interindividuelle Unterschiede von bis zu 15 % sind beschrieben [136], jedoch ermöglicht die Einführung des DPF die Messung der Absorptionsänderung unter Nutzung einer kontinuierlichen Lichtquelle.

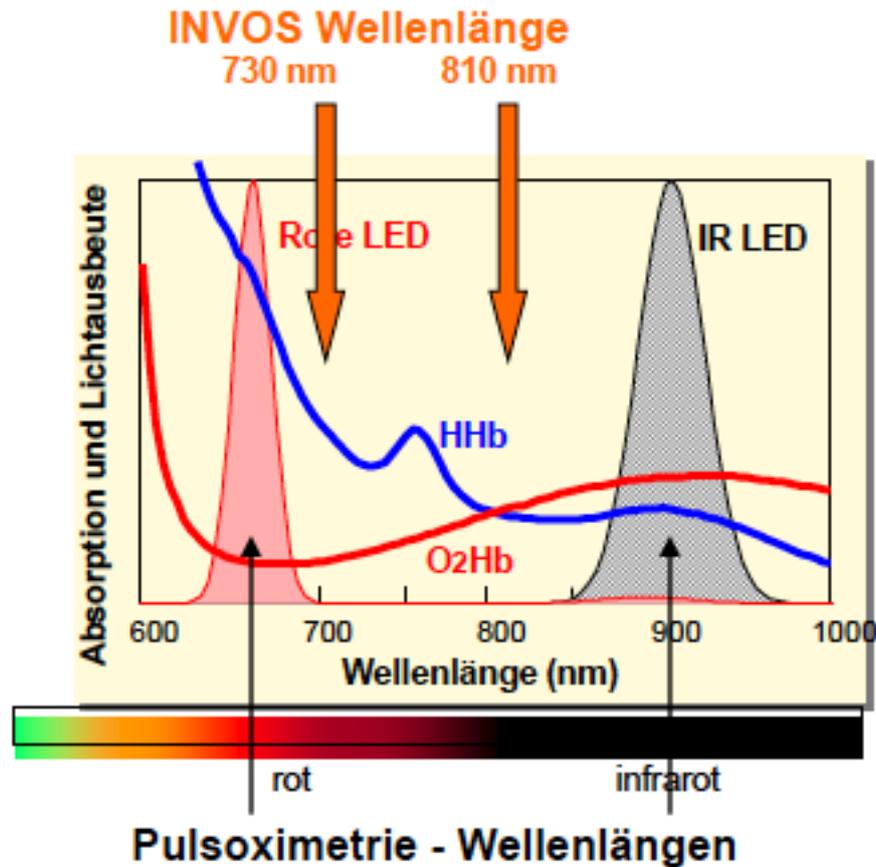
Durch die anatomischen Gegebenheiten des menschlichen Schädels ist es notwendig, eine entsprechend hohe Eindringtiefe des Lichtes zu gewährleisten. Die Eindringtiefe hängt wesentlich von der Anordnung von Sender und Detektor ab [134]. Durch die Streuung des Lichtes durchdringt dieses das Gewebe halbkreisförmig zwischen Sender und Empfänger [130, 137, 138]. Die Eindringtiefe ist abhängig vom Interoptodenabstand. Wird dieser größer, nimmt die Eindringtiefe zu [134, 138]. Demzufolge nimmt der Anteil zerebral gemessener Strukturen zu, je größer der Abstand zwischen Sender und Empfänger ist [139, 140].

Da, wie bereits beschrieben, Hämoglobin der wichtigste Absorber ist, ist das zu erwartende Absorptionssignal Ausdruck der jeweiligen Perfusion. Unter dieser Annahme haben die Haut und deren Durchblutung sowie die Spongiosa der knöchernen Strukturen den größten Anteil an der Absorption. Intrazerebral ist arterielle und venöse Mikrozirkulation führend. Die Bedeutung großer Gefäße ist von geringer Relevanz [141].

2.8.2 Messverfahren Invos 5100

Entsprechend der oben beschriebenen physikalischen Grundlagen ist es möglich, mit dem in der Studie verwendeten Gerät Invos 5100C eine kontinuierliche Überwachung der zerebralen Oxygenierung regional sicherzustellen. Die Messung erfolgte ausnahmslos nicht-invasiv. Die regional abgeleiteten Sauerstoffsättigungen sind Werte des gemischt arterio-venösen Blutsystems. Die Gewichtung liegt hier auf der venösen Seite, da sich im frontalen Hirn 75-85% des Blutes im venösen bzw. kapillären Gefäßsystem befinden. Entsprechend dem verwendeten Messalgorithmus wird ein konstantes Verhältnis von 25% arteriellem und 75% venösem Blut angenommen. Die Normwerte der zerebralen Oxygenierung liegen laut Herstellerangaben zwischen 55-82%.

Die Messungen erfolgten im nahinfraroten Wellenlängenbereich. Hierbei ist es möglich, mittels einer Licht-emittierenden Diode (LED) zwei unterschiedliche Lichtwellenlängen abzugeben. Das zurückkehrende Licht wird über 2 Detektoren aufgefangen.



Grafik 6: Darstellung verwendeter Wellenlängen entsprechend den Angaben der Firma Covidien

Die Grafik 6 zeigt die oben beschriebenen Wellenlängenbereiche. Die abgegebenen 730 nm detektieren die Menge des desoxygenierten Hämoglobins. In diesem Bereich liegt das Absorptionsmaximum des entsättigten Blutes deutlich über dem des gesättigten.

Die zweite Wellenlänge bei 810 nm entspricht dem isosbestischen Punkt und stellt somit eine Schnittstelle dar, an der die Absorption beider Spektren gleich groß ist. Es ist somit möglich die Gesamtmenge des Hämoglobins zu ermitteln.

Aus den Ergebnissen der beiden Werte lässt sich folglich durch Subtraktion des desoxygenierten Hämoglobins von der Gesamthämoglobinkonzentration die Konzentration oxygenierten Hämoglobins errechnen.

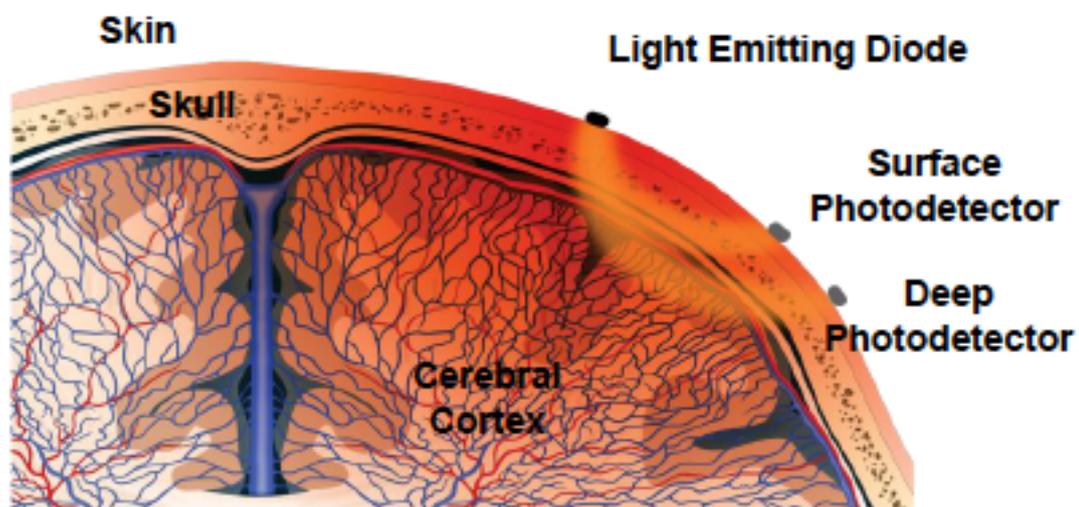
$$\Delta [Hb\text{-oxy}] = \Delta [Hb\text{-ges}] - \Delta [Hb\text{-desoxy}]$$

Hb-oxy = mit Sauerstoff gesättigtes Hämoglobin

Hb-ges = Gesamtmenge an Hämoglobin

Hd-desoxy = ungesättigtes Hämoglobin

Die Sicherung der Darstellung der cerebralen Oxygenierung erfolgt über die Verwendung von 2 Detektoren. Die beiden Detektoren weisen einen unterschiedlichen Abstand zum Sender auf.



Grafik 7: Darstellung des Messprinzips von Oberflächen- und Tiefendetektor den Angaben der Firma Covidien

Der Detektor, der näher am Sender liegt, analysiert unter der in den physikalischen Grundlagen beschriebenen Annahme einer halbkreisförmigen Durchdringung der Photonen des Schädelknochens die oberflächlichen Strukturen wie Haut und Schädelknochen. Der beschriebene Detektor ist in der Abbildung als surface Photodetector gekennzeichnet.

Der zweite, als deep Photodetector bezeichnete, Empfänger weist einen größeren Abstand zum Sender auf. Durch den wie in der Abbildung sichtbar größeren Halbkreis, den die Photonen bei der Durchdringung des Gewebes zurücklegen, nimmt die Eindringtiefe zu. Daraus ergibt sich, dass an dieser Stelle neben der Haut und dem Schädelknochen auch cerebrale, vornehmlich kortikale Strukturen durchleuchtet werden.

Aus dem Ergebnis der beiden Einzeldetektoren lässt sich nun mittels Subtraktion die regionale zerebrale Oxygenierung darstellen.

$$\text{Cer-rSO}_2 = \text{OD}_{\text{H+Sk}} - \text{TD}_{\text{H+Sk+Kortex}}$$

Cer-rSO_2 = regionale Sauerstoffsättigung des Gehirns

$\text{OD}_{\text{H+Sk}}$ = Ergebnis des Oberflächendetektors aus Haut und Schädelknochen

$\text{TD}_{\text{H+Sk+Kortex}}$ = Ergebnis des Tiefendetektors aus Haut/Schädelknochen und Kortex

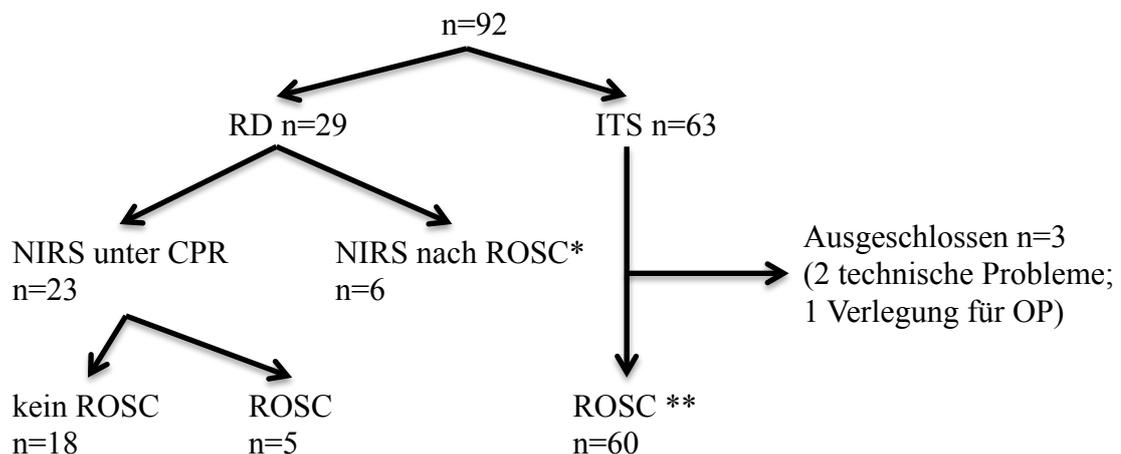
Die Eindringtiefe des Oberflächendetektors liegt laut Herstellerangaben bei 2,5 cm, während die des Tiefendetektors bei 3-4 cm liegt.

3. Ergebnisse

Im Rahmen der dieser Dissertation zugrundeliegenden Beobachtungsstudie konnten im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2012 insgesamt 92 Patienten eingeschlossen werden. Eine orientierende Einteilung in die verschiedenen Patientengruppen zeigt Grafik 8. Von den insgesamt 92 reanimierten Patienten wurden 63 primär auf der Intensivstation in die Studie eingeschlossen und 29 vom Rettungsdienst im präklinischen Bereich.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Untersuchung und Darstellung der Ergebnisse der präklinischen Studiengruppe. Von den durch den Doktoranden im Rettungsdienst präklinisch eingeschlossenen Patienten (n=29) wurde die Messung und Aufzeichnung der rSO₂ bei 23 Patienten bereits unter Reanimationsmaßnahmen vorgenommen. Bei 6 Patienten konnte das Monitoring der Nahinfrarotspektroskopie aufgrund mangelnder Platzverhältnisse beziehungsweise eines entsprechend schnellen Wiedereinsetzens des Spontankreislaufes erst kurz nach ROSC aufgezeichnet werden (innerhalb 120 Sekunden nach ROC).

Von den Patienten (n=23), bei denen NIRS bereits während der CPR eingesetzt wurde, erlangten 5 Patienten Spontankreislauf. Bei 18 Patienten konnte präklinisch zu keinem Zeitpunkt wieder ein Spontankreislauf etabliert werden und die Reanimation wurde vor Ort vom Notarzt beendet.



RD: Rettungsdienst

NIRS: near infrared spectroscopy/nah infrarot spektroskopie

ROSC: Return of spontaneous circulation/ Wiedererlangen von Spontankreislauf

*NIRS-Monitoring startete maximal 2 Minuten nach Spontankreislauf

**NIRS-Monitoring startete sofort nach Eintreffen auf der ITS, im Median nach 30 min.

Grafik 8: Darstellung des eingeschlossenen Studienkollektivs

Wie bereits im Methodenteil ausführlich beschrieben, wurden alle erfolgreich wiederbelebten Patienten nach dem Transport auf die Intensivstation dort über 24 Stunden einem TTM zugeführt. Mit dem Wiedererlangen der physiologischen Körperkerntemperatur, nach langsamer Wiedererwärmung im Anschluss an die Phase der Hypothermie bei 33°C, wurde die Aufzeichnung der NIRS-Daten beendet. Die Studiendauer lag bei diesen Patienten insgesamt bei circa 40 Stunden.

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Für das gesamte Studienkollektiv wurden Basisparameter erhoben, die bei der Charakterisierung der Patientengruppen von Bedeutung waren. Die abgebildeten Daten sind als Median mit entsprechendem 25. und 75. Perzentil angegeben, beziehungsweise als absolute Zahl mit dem entsprechendem relativen Anteil am Gesamtkollektiv. Alle erhobenen Parameter sind zur besseren Übersichtlichkeit in Tabelle 2 dargestellt.

Variable	Gesamt n = 29
Alter [Jahre]	63 (58-73)
Alter [männl.]	82,76%
APACHE Score	27,5 (18,8-37)
Zeit bis ROSC [Minuten]	15 (20-19)
Hämoglobingehalt [g/dl]	12,6 (11,2-14,8)
Initial defibrillierbarer Rhythmus	24,1 (13,6 - 34,7)
Dosis Suprarenin [mg]	4 (2-7)
Die Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben.	
ROSC = Return of spontaneous circulation	

Tabelle 2: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Die Bewertung des neurologischen Outcome wurde mittels Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) vorgenommen. Die entsprechende Validierung des Patienten erfolgte bei der Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung oder wurde mit 5 bewertet, wenn der Patient während der Therapie verstorben war. Entsprechend der aktuell üblichen Empfehlungen wurde ein CPC von 1 und 2 als gutes neurologisches Outcome angenommen, während ein Wert von 3-5 als

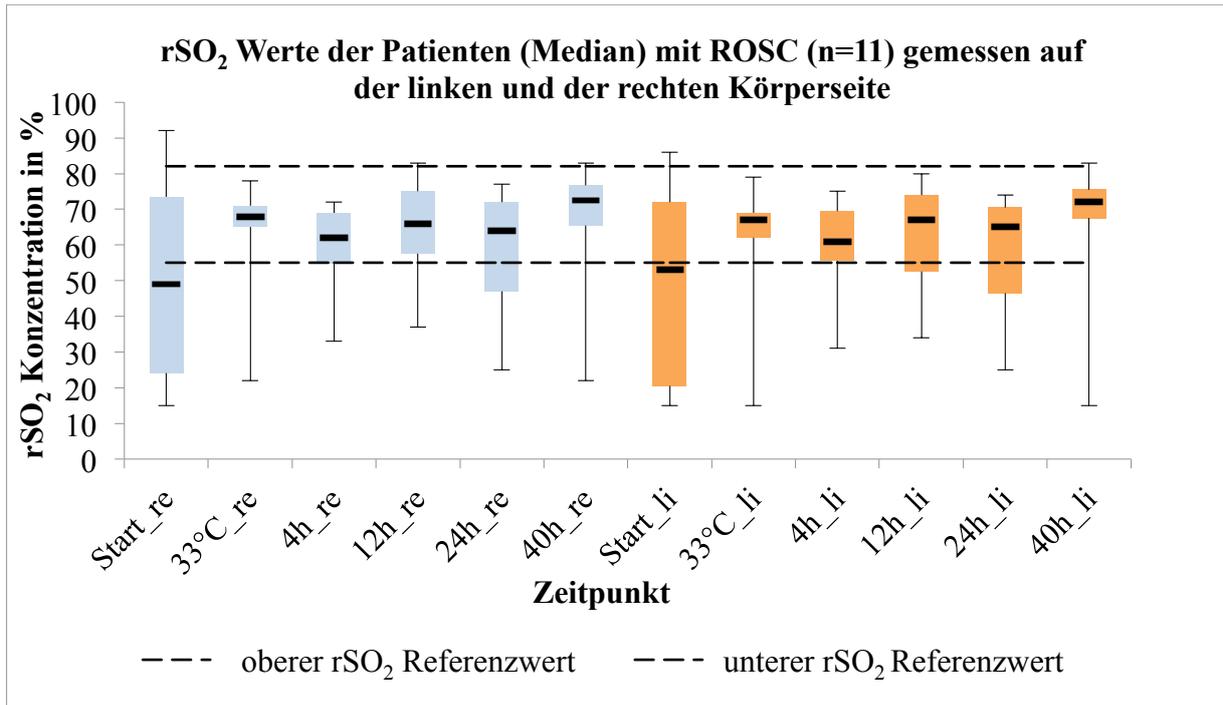
schlechtes neurologisches Outcome angenommen wurde. Die Verteilung ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Variable	
CPC	gesamt n = 29
1 = keine Schädigung	3 (10,34%)
2 = leichte Schädigung	0 (0%)
3 = schwere Schädigung	1 (3,45%)
4 = Koma	0 (0%)
5 = Tod	25 (86,2%)
absolute Zahl (Anteil an Hundert)	

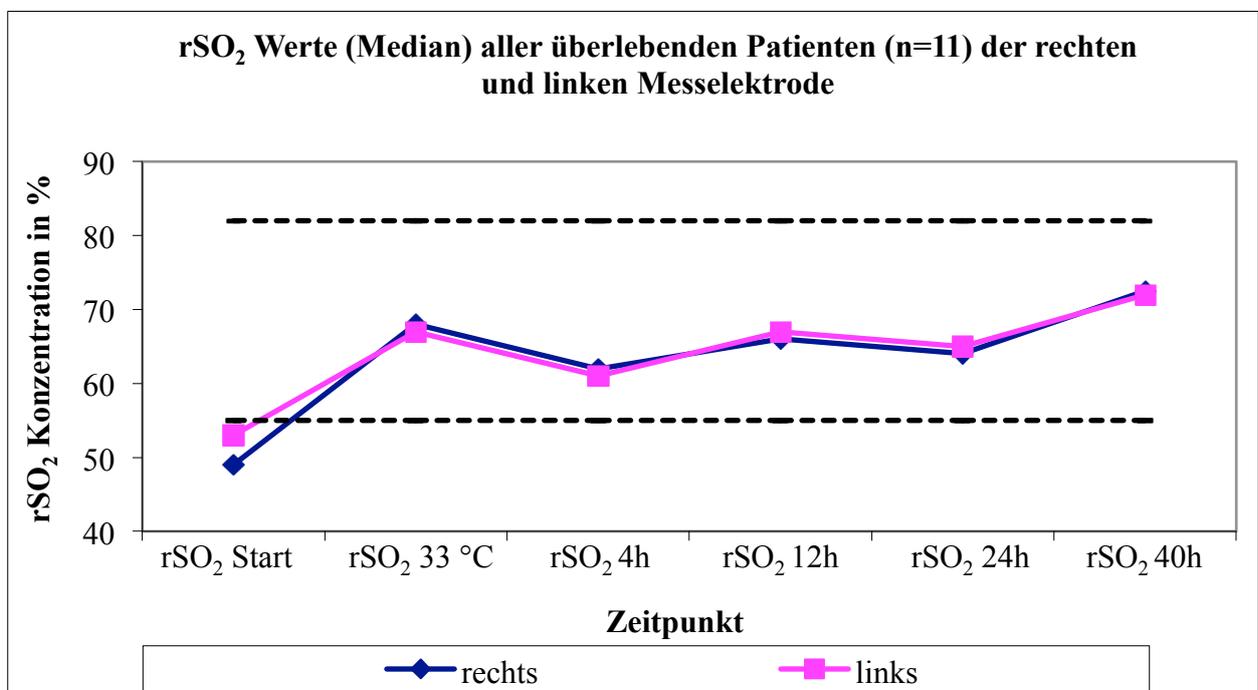
Tabelle 3: Neurologisches Outcome anhand der cerebral performance category (CPC)

3.2 Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung im Gesamtkollektiv (n=29)

Die regionale Hirnsauerstoffsättigung unterlag während des gesamten Verlaufs der Aufzeichnung deutlichen Schwankungen. Es erfolgte eine kontinuierliche Messung und Dokumentation der Werte, die mehrfach pro Minute durch das Gerät bestimmt wurden. Die unter laufender Reanimation gemessenen Daten waren durchgehend und unabhängig vom neurologischen Outcome sehr niedrig. Bei Patienten, bei denen die Messung kurz nach Wiedererlangen des Spontankreislaufs vorgenommen wurde, konnte festgestellt werden, dass die rSO₂ im zeitlichen Verlauf unter Stabilisierung der hämodynamischen Situation angestiegen ist. Im weiteren Verlauf blieb die Sättigung konstant in dem vom Hersteller für das Gerät Invos 5100 angegebenen Referenzbereich von 55%-82%. Die Auswertungen der erhobenen Hirnsauerstoffsättigungswerte über eine Zeit von 48 Stunden sind in den Grafiken 9 und 10 dargestellt.



Grafik 9: rSO₂-Werte als Median mit Interquartilsabstand (25 und 75) sowie Minimum und Maximum über den gesamten Verlauf der Studie unterteilt in die linke (braun) und rechte (blau) Messelektrode

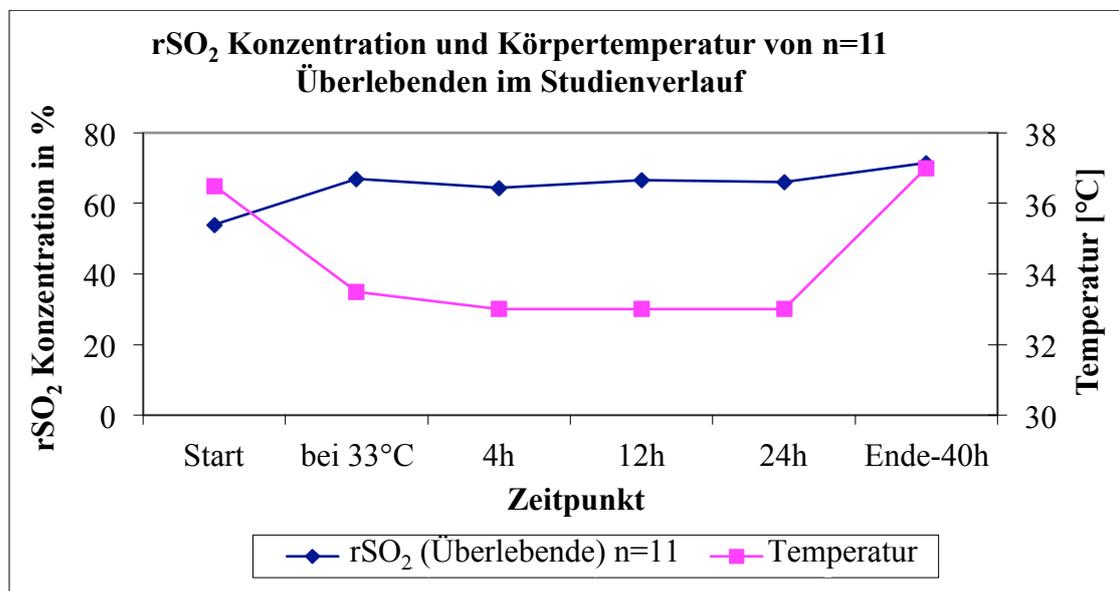


Grafik 10: rSO₂-Werte als Median über den gesamten Verlauf der Studie unterteilt in die linke und rechte Messelektrode

3.3 Veränderungen der regionalen Hirnsauerstoffmessung im Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung des Targeted Temperature Management

Die Auswertung der dokumentierten Körperkerntemperaturen (Temperaturmessung alle 15 Minuten ösophageal) unter Anwendung des TTM zeigte, dass die angestrebte Zieltemperatur von 33°C im Median nach 130 (85-195) Minuten erreicht wurde. Ein Patient wurde bereits mit der Zieltemperatur von 33 °C auf die Intensivstation aufgenommen. Ein weiterer Patient erreichte die Zieltemperatur von 33°C erst nach insgesamt 465 Minuten. Mit dem Gerät Arctic Sun 2000 (C.R.BARD GmbH, Deutschland) wurde bei jedem an dieser Studie beteiligten Patienten sofort nach der Aufnahme auf die Intensivstation ein kontrolliertes TTM eingeleitet. Die frühzeitige, präklinische Kühlung wurde – wenn überhaupt - bei allen Patienten mit Hilfe der Kopfkühlhaube realisiert.

Der Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung über einen Zeitraum von 0-40 h im Vergleich zum Verlauf der Körperkerntemperatur ist in Grafik 11 veranschaulicht.



Grafik 11: Darstellung der rSO₂-Werte als Median über die Zeit im Vergleich zur KKT unter TTM

3.4 Charakterisierung der einzelnen Studiengruppen entsprechend des neurologischen Outcomes

Die Einteilung der Studienpatienten in entsprechende Untergruppen erfolgte in Abhängigkeit des neurologischen Outcomes.

Gruppe 1 beinhaltet die Patienten, bei denen über den gesamten Verlauf der Reanimationsbemühungen kein Spontankreislauf erzeugt werden konnte und noch vor Ort der Tod durch den Notarzt festgestellt wurde. Diese Gruppe besteht aus insgesamt 18 Patienten.

Gruppe 2 besteht aus 3 Patienten. Hierzu wurden alle Patienten mit einem guten neurologischen Outcome, entsprechend einem CPC von 1-2, gezählt.

Gruppe 3 beinhaltet alle Patienten, die bei der Erhebung des neurologischen Outcomes ein CPC von 3-5 erreicht haben. Das Studienkollektiv entspricht in dieser Gruppe 8 Patienten

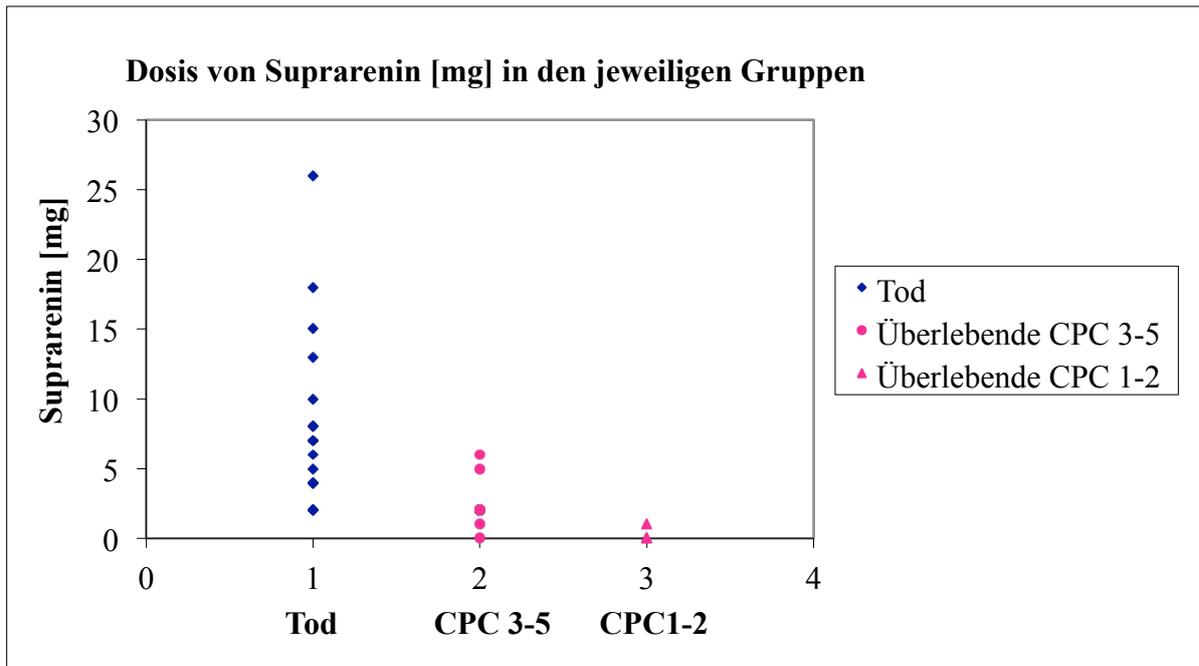
Die Basischarakteristika der Gruppen 1-3 im Vergleich sind in Tabelle 4 abgebildet.

Variable	Tot (n=18); 1	CPC 1-2 (n=3); 2	CPC 3-5 (n=8), 3	<i>p</i> * (2 vs 3)
Alter [Jahre]	62 (50.5 - 72.75)	61 (59.5 - 67)	66.5 (60.75 - 72.25)	0,63
Geschlecht [%männl.]	77,8	100	87,5	-
APACHE score	0 (0-0)	20 (19 - 28.5)	34 (60.75 - 72.25)	0.38
Zeit bis ROSC [min]	13 (10.25 - 22.5)	9 (8.5 - 9)	18.5 (15 - 21.75)	0.09
Hemoglobin [mg/dl]	0 (0-0)	15.2 (13.9 - 15.9)	12 (10.35 - 13.05)	0.09
defibr. Rhythmus [%]	22,2	66,7	12,5	-
Supra [mg]	7 (4 - 9.5)	0 (0 - 0.5)	2 (1.75 - 2.75)	0.05
* Mann-Whitney U Test				
Daten als Median mit 25./75. Perzentil oder als absolute Zahl (Anteil an Hundert)				
ROSC = Return of spontaneous circulation				
defibrillierbarer Rhythmus = Kammerflimmern/ pulslose ventrikuläre Aktivität				
Supra=Suprarenin/Adrenalin				

Tabelle 4: Basischarakteristika der Gruppen 1-3

Im folgenden Abschnitt wird auf die unterschiedliche Anwendung der Katecholamintherapie während der CPR in den Gruppen 1-3 eingegangen.

Vergleicht man Gruppe 1 der bereits am Notfallort verstorbenen Patienten mit den Gruppen 2 und 3, ist ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die applizierte Dosis von Katecholaminen festzustellen. Patienten der Gruppe 1 erhielten im Median 7 mg Suprarenin, während Patienten der Gruppen 2 und 3, die der primär Überlebenden, im Median 2 mg Suprarenin erhielten. Das entspricht einem p-Wert von 0,003. Der Verbrauch von Suprarenin im Vergleich der Gruppen 1-3 ist in Grafik 12 veranschaulicht.



Grafik 12: Verbrauch von Suprarenin in den 3 Gruppen tot (n=18), CPC schlecht (3-5) (n=8) und CPC gut (1-2) (n=3)

3.5 Verlauf der Blutgaswerte in den jeweiligen Gruppen während der Therapiephase auf der Intensivstation unter Targed Temperature Management

Im Rahmen der innerklinischen, intensivmedizinischen Behandlung konnten bei den Patienten der Gruppe 2 (CPC 1-2) und der Gruppe 3 (CPC 3-5) kontinuierlich der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und der Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), nach Schaffung eines arteriellen Zugangs, mit Hilfe einer Blutgasanalyse, gemessen werden. Parallel hierzu wurden die periphere Sauerstoffsättigung und der prozentuale Anteil an Sauerstoff in der Inspirationsluft (FiO_2) gemessen sowie dokumentiert. Die Daten wurden zu festgelegten Zeitpunkten erhoben. Die Initialwerte konnten direkt nach der Etablierung eines arteriellen Zugangs mit Hilfe einer Blutgasanalyse erhoben werden. Die weitere Datenerhebung erfolgte jeweils nach 4 h, 12 h, 24 h sowie nach der Wiedererwärmung auf eine physiologische Körperkerntemperatur (nach circa

40h). Nach 4 Stunden konnte bei 10 von 11 Patienten eine KKT von 33 °C erreicht werden. Die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten sind somit die ersten, die im Rahmen des TTM bei einer Zieltemperatur von 33°C KKT verzeichnet wurden. Die Datenerfassung zum Zeitpunkt 12 h spiegelt den Verlauf der betrachteten Parameter unter TTM wieder. Zu dem Zeitpunkt 24 h wurde das Targed Temperature Management beendet und die Erwärmung auf eine Zieltemperatur von 36,5 °C Körperkerntemperatur mit 0,25 °C/h eingeleitet. Die letzte Datengruppe wurde bei Erreichen der Zieltemperatur (36,5 °C) nach circa 40 Stunden erfasst. Das beschriebene Datenkollektiv ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Variable	alle Patienten n=29	überlebende Patienten		<i>p</i> Wert t-Test
		CPC 1-2 (n=3)	CPC 3-5 (n=8)	<i>p</i> Wert (CPC 1-2/3-5)
Start				
PaO ₂ [mmHg]	129 (94,2-199)	153 (129,0 - 173,5)	129,8 (92,3 - 231,5)	0,78
SO ₂ [mmHg]	97,8 (96,4 -99,1)	97,9 (97,8 - 98,6)	98,1 (96,4 - 99,1)	0,61
PaCO ₂ [mmHg]	49 (41,5- 56,8)	50,9 (49,0 -56,7)	44,5 (38,5 - 52,8)	0,78
FiO ₂ [%]	50 (40-61)	50,0 (49,5 - 55,0)	55,5 (40,0 - 65,8)	0,71
33°C				
PaO ₂ [mmHg]	119 (65,7 -146,5)	134 (118,0 - 159,0)	94,0 (62,3 - 145,8)	0,27
SO ₂ [mmHg]	98 (91,7 -98,7)	98,0 (97,7 - 98,8)	95,2 (91,1 - 98,6)	0,23
PaCO ₂ [mmHg]	45,7 (43,7- 48,7)	44,1 (43,8 - 46,2)	46,7 (43,7 - 52,7)	0,58
FiO ₂ [%]	50 (37-71,5)	40,0 (35,0 - 45,0)	64,0 (42,3 - 77,0)	0,17
12h				
PaO ₂ [mmHg]	93,8 (85,1-170,5)	84,3 (76,9 - 142,2)	95,9 (91,2 - 159,8)	0,92
SO ₂ [mmHg]	97 (95,3 - 98,7)	94,4 (93,9 - 96,9)	97,1 (96,6 - 98,4)	0,64
PaCO ₂ [mmHg]	52,2 (43,4 - 60,0)	58,2 (55,5 - 64,4)	47,4 (42,0 - 54,6)	0,10
FiO ₂ [%]	55 (40- 71,5)	35,0 (32,5 - 40,0)	61,0 (53,5 - 81,3)	0,06
24h				
PaO ₂ [mmHg]	86,1 (81,8- 107)	80,7 (77,7 - 95,4)	86,8 (85,2 - 106,0)	0,54
SO ₂ [mmHg]	96,3 (95,8 - 97,9)	96,3 (95,3 - 97,0)	96,2 (95,9 - 98,4)	0,46
PaCO ₂ [mmHg]	47,6 (41,6 - 53,0)	44,3 (41,4 - 62,6)	50,5 (42,7 - 52,3)	0,50
FiO ₂ [%]	47,5 (33,3-50)	40,0 (35,5 - 42,5)	50,0 (40,0 - 60,0)	0,31
40h				
PaO ₂ [mmHg]	81,6 (78,2-105,3)	79,8 (80,8 - 92,9)	83,4 (78,6 - 106,5)	0,50
SO ₂ [mmHg]	96,8 (95,6 - 97,8)	95,4 (93,2 - 96,9)	96,8 (96,5 - 97,6)	0,42
PaCO ₂ [mmHg]	45,5 (41,5 -53,2)	45,4 (42,9 - 55,4)	45,5 (42,9 - 55,4)	0,69
FiO ₂ [%]	50 (38,8 -58,8)	50,0 (42,5 - 50,0)	55,0 (40,5 - 75,0)	0,40
Die Daten sind als Median mit der 25. und 75. Perzentile angegeben				
Pa O ₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck				
SO ₂ = Sauerstoffsättigung				
PaCO ₂ = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck				
FiO ₂ = inspiratorischer Sauerstoffanteil beatmeter Patienten				

Tabelle 5: Darstellung von PaO₂, SO₂, PaCO₂ und FiO₂ bei Beginn-, 33°C (4h), nach 12h, 24h und 40h

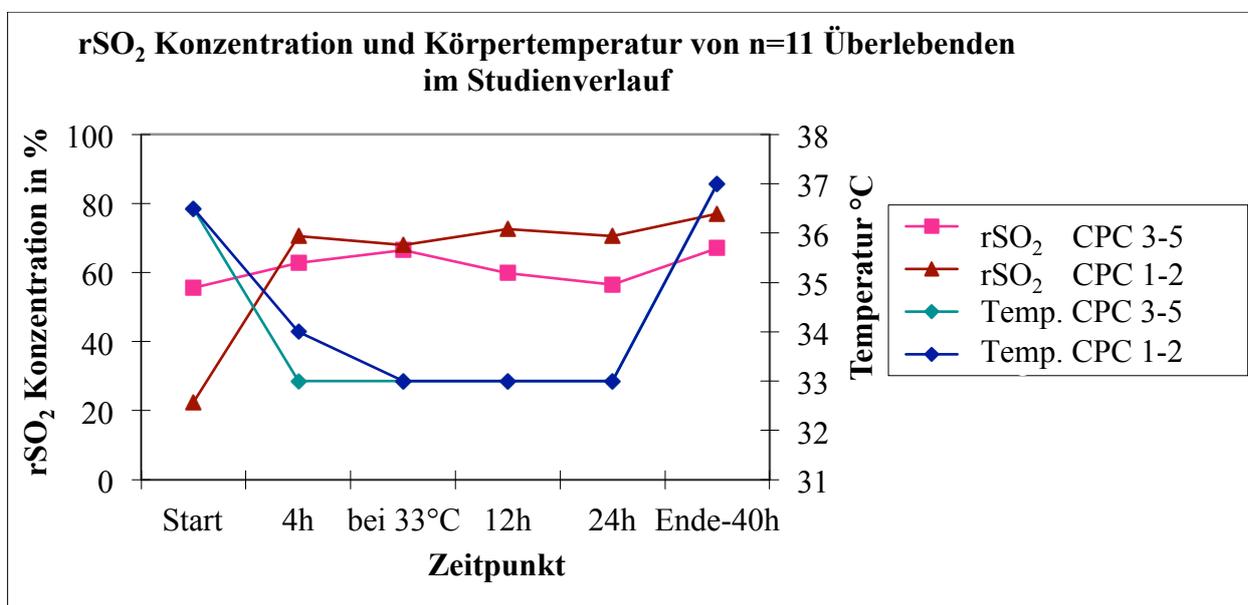
3.6 Verlauf der rSO₂ in den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit der Körperkerntemperatur unter Targed Temperature Management

Bei dem Vergleich der Körperkerntemperaturen zwischen den Gruppen 2 (CPC 1-2) und 3 (CPC 3-5) konnten zwei wesentliche Auffälligkeiten festgestellt werden.

Patienten mit einem CPC 3-5 und damit schlechtem neurologischen Outcome erreichten im Median nach 115 min (87,5- 65) die angestrebte Zieltemperatur von 33°C unter TTM. Patienten mit einem CPC 1-2 hingegen erreichten diese im Median nach 255 min (140-360). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,14 nicht signifikant.

Den Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung der jeweiligen Gruppe betrachtend, lassen sich unter Veränderung der Körperkerntemperatur ebenfalls Unterschiede feststellen.

Patienten mit einem CPC 1-2 weisen zu Beginn der Targed Temperature Management einen Abfall der rSO₂ auf. Dieser Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung ist bei Patienten mit einem CPC 3-5 nicht zu verzeichnen. Der zeitliche Verlauf der Hirnsauerstoffsättigung sowie der Körperkerntemperatur (KKT) der Gruppen 2 und 3 sind in Grafik 13 dargestellt.



Grafik 13: Darstellung der rSO₂-Werte als Median über die Zeit im Vergleich zum Temperaturverlauf unter Targed Temperature Management in den jeweiligen Gruppen (CPC 1-2 vs. CPC 3-5)

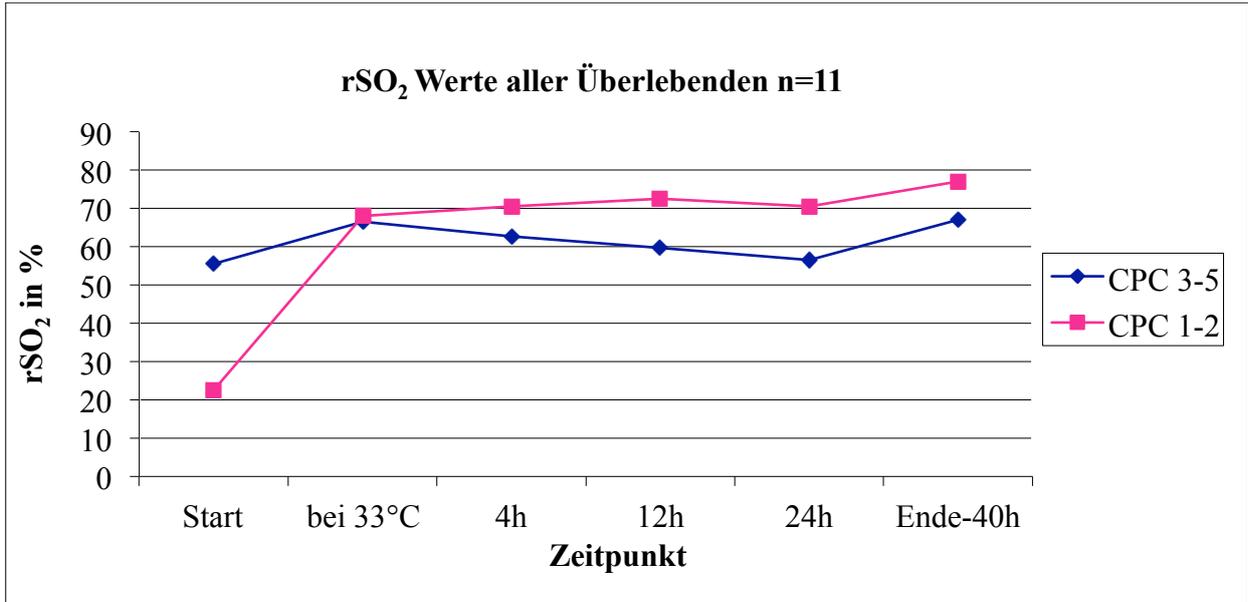
3.7 Darstellung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung über den gesamten Studienverlauf von 40 Stunden im Gruppenvergleich

Ein Vergleich der Gruppe 2 (Patienten mit gutem neurologischem Outcome) mit der Gruppe 3 (Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome) weist in Bezug auf die zerebrale Sauerstoffsättigung deutliche Unterschiede auf. Über den gesamten Verlauf der Studie wurden bei Patienten der Gruppe 2 (CPC 1-2) höhere rSO₂ Werte verzeichnet als bei Patienten der Gruppe 3 (CPC 3-5). Eine Signifikanz zeichnete sich jedoch zu keinem Zeitpunkt ab. Zur Veranschaulichung sind die Werte in Tabelle 6 dargestellt.

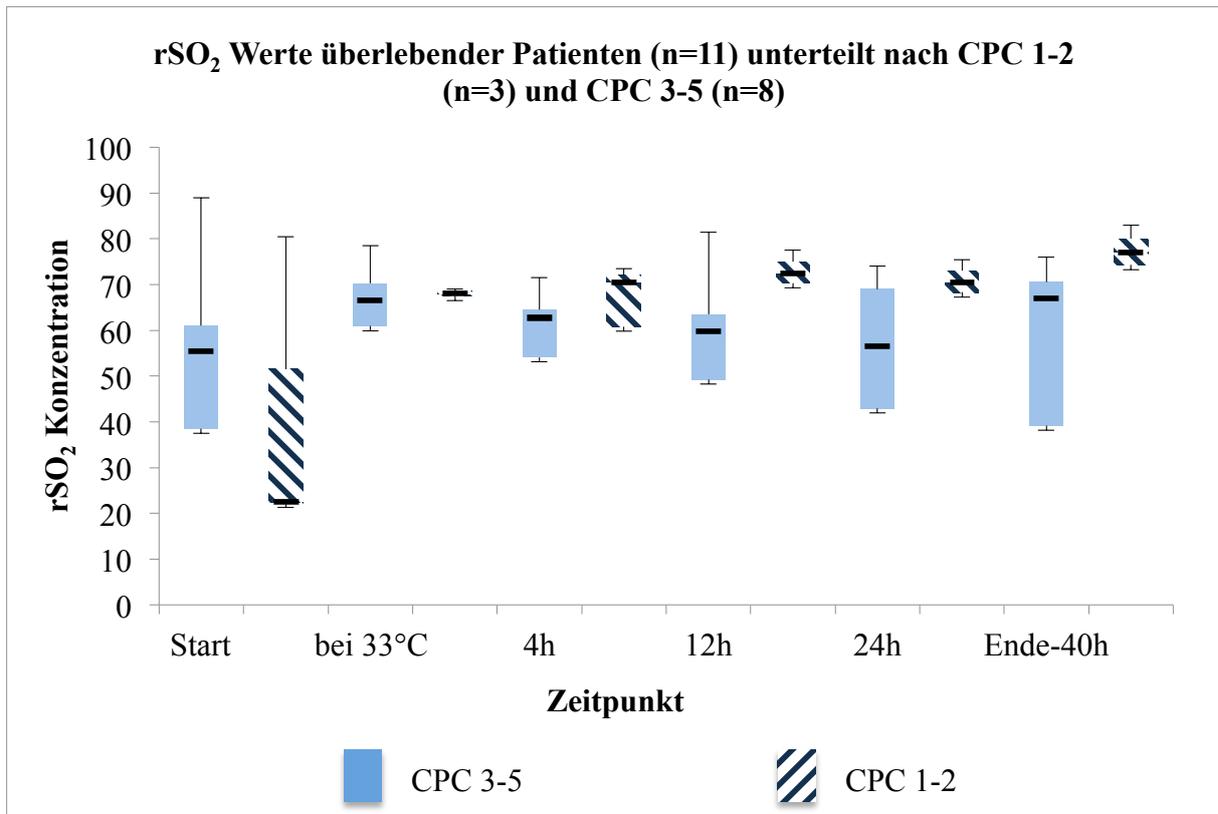
Variable	CPC 1-2 (n=3)	CPC 3-5 (n=8)	<i>p</i> Wert t-Test
Start	22,5 (22,3 - 51,5)	55,5 (38,5 - 70,0)	0,57
bei 33°C	68 (67,5 - 68,5)	66,5 (60,9 - 69,6)	0,54
4h	70,5 (60,8 - 72)	62,8 (54,1 - 65,4)	0,44
12h	72,5 (70,3 - 75)	59,8 (49,3 - 69,3)	0,20
24h	70,5 (68,3 - 73)	56,5 (42,9 - 67,5)	0,15
Ende-40h	77 (74,3 - 80)	67 (39,1 - 73,6)	0,20

Tabelle 6: rSO₂ Werte aller Patienten (n=11) mit ROSC zu allen Studienzeitpunkten (Median, 25.-75. Perzentil)

Die erhobenen Daten aus Tabelle 6 sind in den Grafiken 14 und 15 zum einen als Median über die Zeit und zum anderen als Boxplot mit der dazugehörigen Interquartilsabstand sowie den Minima und Maxima dargestellt.



Grafik 14: rSO₂ -Werte aller Patienten als Median (n=11) mit ROSC über den gesamten Verlauf der Studie der Gruppen 2 und 3

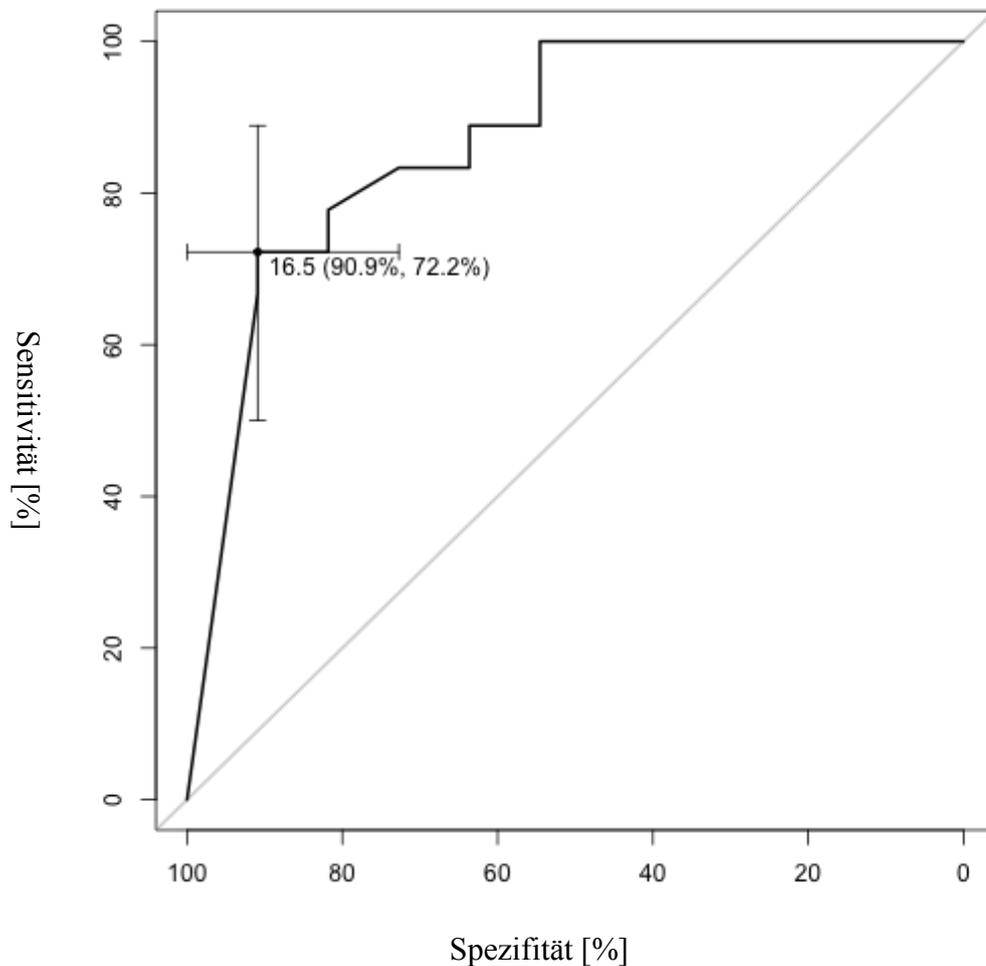


Grafik 15: Alle Patienten (n=11) unterteilt in CPC 1-2 (n=3) und CPC 3-5 (n=8); Boxplot zeigt den Median, die Interquartilsabstand (25 und 75) und das Minimum und Maximum der Messung

Der Startwert der rSO_2 der Patienten aus Gruppe 2 lag im Median bei 22,5 mmHg (22,3-51,5). Der der Gruppe 3 (CPC 3-5) hingegen bei 55,5 mmHg (38,5-70,0). Die in der Gruppe 3 deutlich höheren Werte begründen sich vermutlich mit den divergierenden Zeitpunkten, an denen mit der Messung der Hirnsauerstoffsättigung begonnen wurde. Von den $n=11$ eingeschlossenen Patienten mit ROSC erfolgte die Datenaufzeichnung bei 5 Patienten unter CPR und somit vor Wiedereinsetzen des Spontankreislaufes. Aufgrund der örtlichen Gegebenheiten beziehungsweise der frühzeitigen Wiederkehr des Spontankreislaufes wurden die Daten der rSO_2 bei 6 Patienten nach ROSC aufgezeichnet. Der Beginn der Datenaufzeichnung erfolgte hier spätestens zwei Minuten nach erfolgreich durchgeführter Reanimation.

Mit Hilfe einer Receiver Operating Characteristics (ROC) Analyse wurde unter Verwendung der in Tabelle 6 aufgeführten initialen rSO_2 Daten ein möglicher Cut-Off-Punkt für das Überleben bestimmt. Dieser liegt für unser untersuchtes Kollektiv bei einer Hirnsauerstoffsättigung von 16,5 %. So scheint es möglich, dass das Überleben der Patienten mit einer initialen regionalen rSO_2 von unter 16% mit einer höheren Sterblichkeit der Patienten korreliert. Die entsprechende Spezifität der Analyse liegt bei 90,9 %, während die Sensitivität bei 72,2 % liegt. Die Darstellung dieser Ergebnisse ist in Grafik 16 zu sehen.

ROC-Analyse für initiale rSO₂ Werte



Grafik 16: ROC-Analyse der Startwerte der regionalen Hirnsauerstoffsättigung

Der Startwert der rSO₂ der 18 Patienten aus Gruppe 1, bei denen zu keinem Zeitpunkt ein Spontankreislauf erzeugt werden konnte und die Todesfeststellung durch den Notarzt noch am Einsatzort erfolgte, lag im Median bei 15,5 mmHg (15-27,5).

3.8 Analyse der rSO₂ der Patienten mit ROSC unter besonderer Betrachtung des Beginns der Datenaufzeichnung

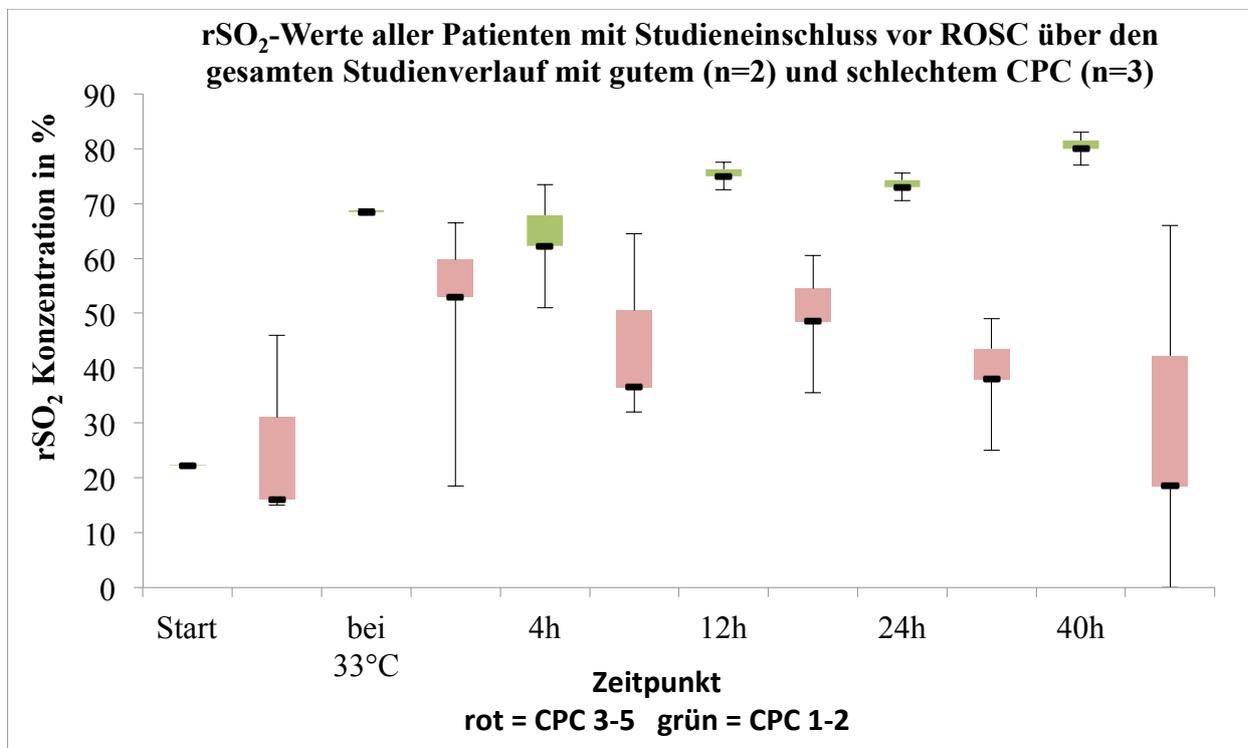
Wie bereits in Absatz 3.7 beschrieben, konnte die Aufzeichnung der Hirnsauerstoffsättigung bei 5 Patienten bereits vor ROSC erfolgen. Bei 2 Patienten der Gruppe 2 (CPC 1-2) lagen die Werte der rSO₂ dauerhaft über denen der Gruppe 3 (CPC 3-5, n=3).

Unter Berücksichtigung der sehr kleinen Patientenzahl (n=5) lassen sich hier signifikante Unterschiede nach 24 Stunden feststellen. Der *p*-Wert liegt zu diesem Zeitpunkt bei 0,03 Die erhobenen Daten sind in Tabelle 7 dargestellt.

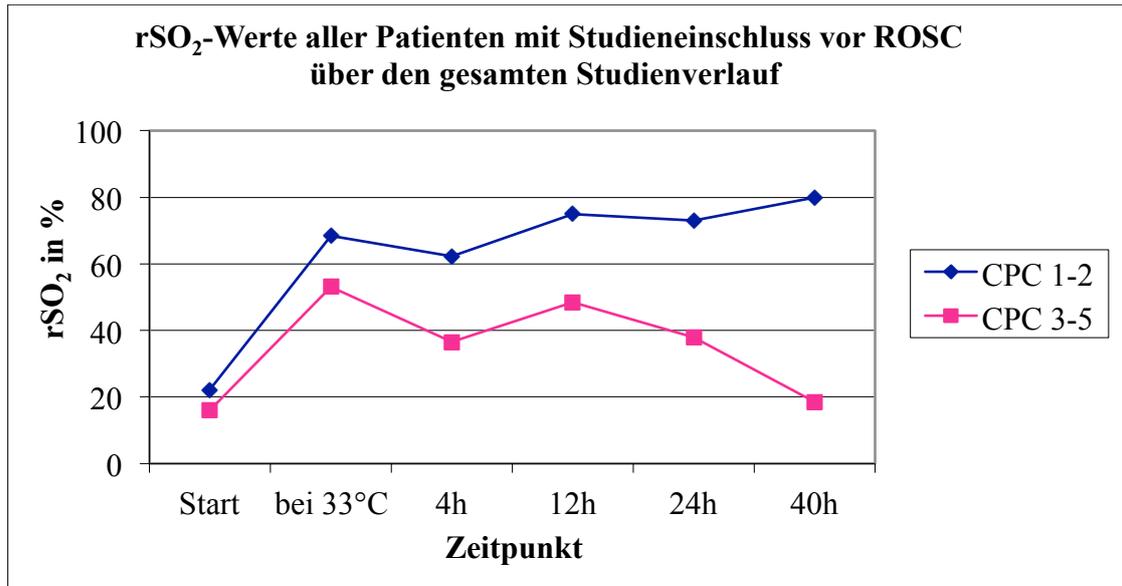
Variable	CPC 1-2 (n=2)	CPC 3-5 (n=3)	<i>p</i> Wert t-Test
Start	22,25	16	0,81
bei 33°C	68,5	53	0,31
4h	62,25	36,5	0,33
12h	75	48,5	0,07
24h	73	38	0,03
Ende-40h	80	18,5	0,13

Tabelle 7: rSO₂ Werte aller Patienten mit Studieneinschluss vor ROSC

Die erhobenen Daten aus Tabelle 7 sind in den Grafiken 17 und 18 als Boxplot und Liniendiagramm der Mediane über die Zeit dargestellt.



Grafik 17: rSO₂ aller Patienten mit Studieneinschluss vor ROSC über den gesamten Verlauf der Studie im Gruppenvergleich



Grafik 18: rSO₂-Werte aller Patienten als Median mit Studieneinschluss vor ROSC über den gesamten Verlauf der Studie im Gruppenvergleich

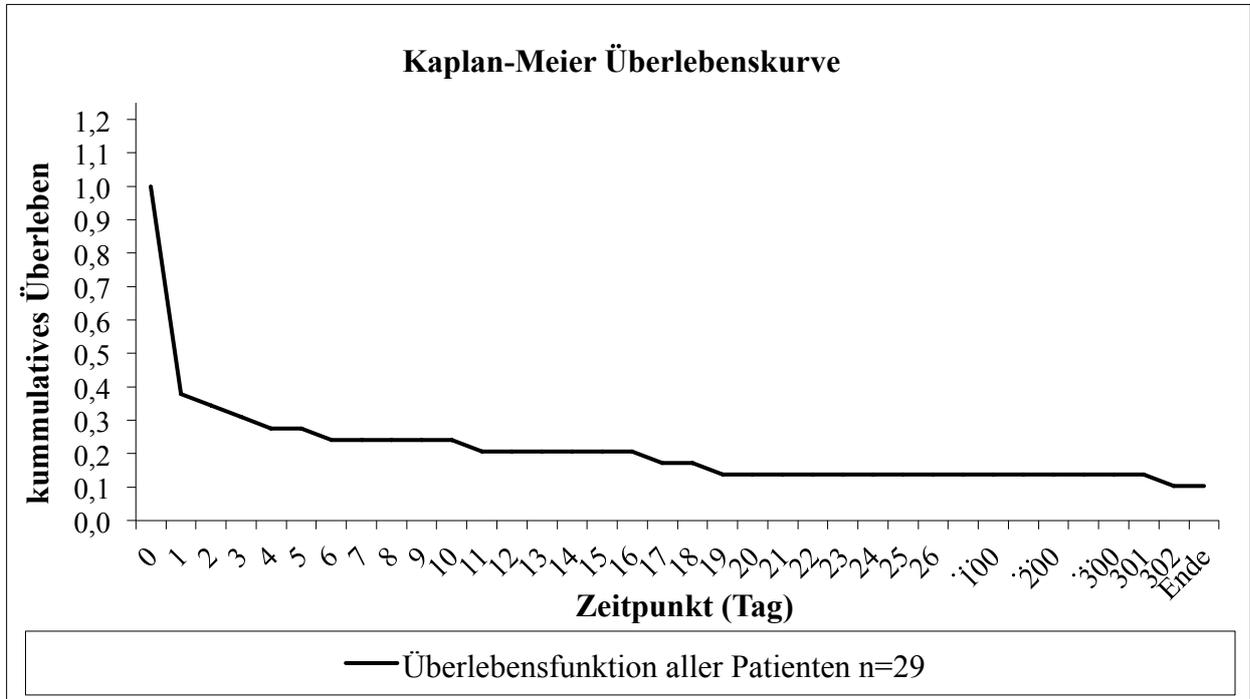
3.9 Nachbeobachtung des neurologischen Outcomes der Patienten nach 12 Monaten

Im Rahmen der Studie erfolgte nach 12 Monaten eine Nachuntersuchung der Patienten mit dem Ziel, Veränderungen im neurologischen Outcome über die Zeit zu untersuchen. Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht überlebt hatten, konnten mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes dementsprechend als verstorben dokumentiert werden. Die Neueinschätzung des neurologischen Outcomes der Patienten erfolgte nach Kontaktaufnahme durch direkte Gesprächsführung mit den Betroffenen oder mit den Angehörigen von Patienten mit entsprechend schlechtem Outcome.

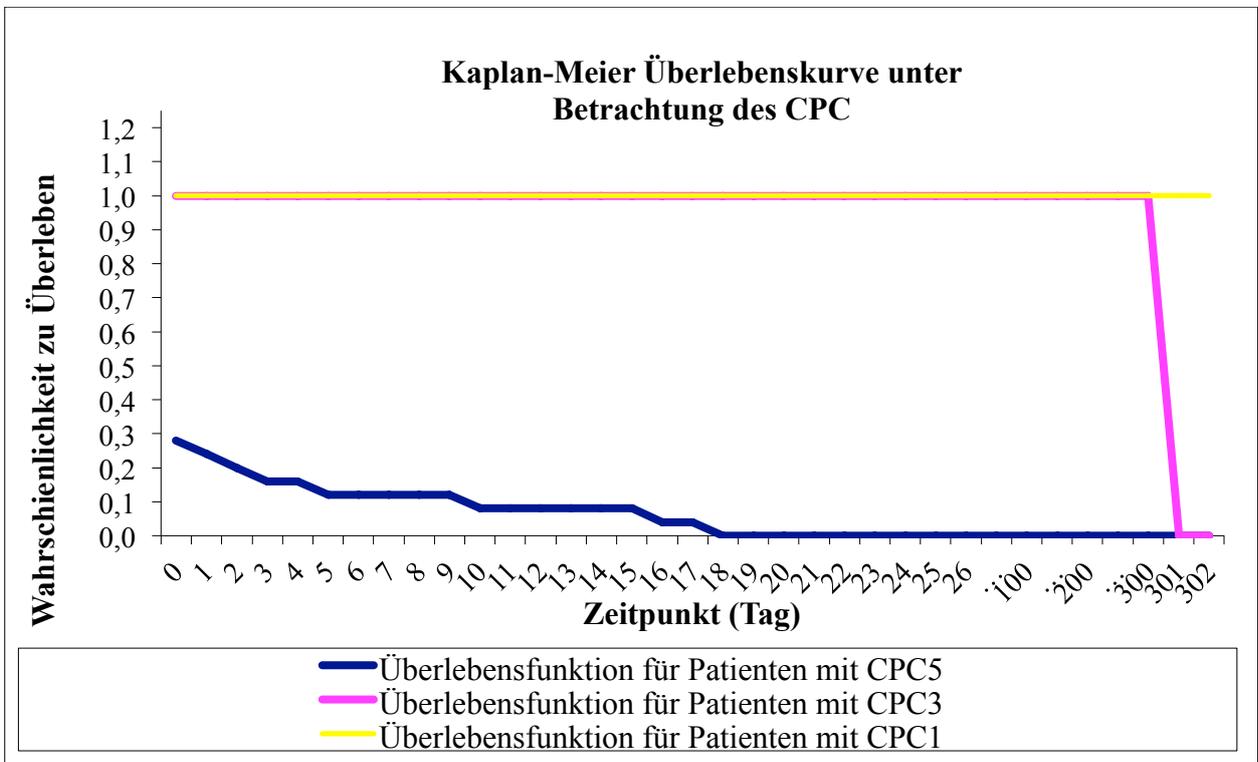
Neben den die Gruppe 1 bildenden 18 Patienten, denen ein initialer CPC von 5 zugeordnet wurde, erhielten 7 weitere Patienten einen CPC von 5. Letzteres Patientenkollektiv ist noch während der Behandlung innerhalb der Klinik verstorben. Von den ursprünglich 11 Patienten mit ROSC konnten demzufolge 4 Patienten in die neurologische Frührehabilitation entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt konnte für dieses Studienkollektiv für 1 Patient ein CPC von 3 und für 3 Patienten ein CPC von 1 dokumentiert werden. Die drei Patienten mit einem CPC von 1 entsprechen denen der Studiengruppe 2.

Zum Zeitpunkt der Reevaluierung nach 12 Monaten war der Patient mit einem initialen CPC von 3, der in die neurologische Frührehabilitation entlassen wurde, bereits verstorben. Der neurologische Status blieb für 3 Patienten mit einem initialen CPC von 1 unverändert.

Die Überlebensfunktionen sowohl des Gesamtkollektivs (Grafik 19) als auch der jeweiligen Untergruppen (Grafik 20) sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.



Grafik 19: Darstellung der Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs n=29



Grafik 20: Darstellung der Überlebensfunktion in Abhängigkeit des CPC-Status

4. Diskussion

Die regionale Hirnsauerstoffsättigung als möglicher Prädiktor für das neurologische Outcome während und nach der kardiopulmonalen Reanimation ist bisher nur in kleinen Fallstudien publiziert. Aus diesem Grund erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Untersuchung des Verlaufs der rSO_2 während und nach der Reanimation. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich die rSO_2 unter dem Einfluss des Targeted Temperature Management, die als Therapiemaßnahme nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand etabliert ist, möglicherweise verändert [96, 97].

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie gelang es bei insgesamt 92 Patienten eine prospektive Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung zu etablieren. Bei 29 der insgesamt 92 eingeschlossenen Patienten fand die kardiopulmonale Reanimation im präklinischen Umfeld statt. Diese 29 Patienten wurden im Rahmen dieser Dissertation durch den Doktoranden selbstständig im Rettungsdiensteinsatz eingeschlossen und bereits in der Reanimationssituation mittels NIRS vermessen. Diese Gruppe bildet im Folgenden die Grundlage der Diskussion.

Wie bereits in der Einleitung dieser Dissertation unter 1.6 beschrieben, existiert eine Vielzahl von Studien, die die Verwendung der NIRS und der damit verbundenen Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung untersuchen. Die bisher größte Studie unter Verwendung der NIRS-Technologie erfolgte unter der Fragestellung, inwieweit präoperativ gemessene regionale Hirnsauerstoffwerte mit dem klinischen Ergebnis wie Outcome, Mortalität und Morbidität korrelieren. Die 1178 Patienten umfassende Studie zeigt, dass Hirnsauerstoffsättigungen unter 50% mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes assoziiert sind [142]. Darüber hinaus geht aus der Studie hervor, dass eine verringerte Ejektionsfraktion und erhöhte Troponinwerte mit niedrigeren regionalen Hirnsauerstoffwerten einhergehen. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die am häufigsten zugrunde liegende Ursache für einen Herz-Kreislauf-Stillstand, steht das kardiovaskuläre Geschehen an erster Stelle. So konnte in prospektiven Studien gezeigt werden, dass in den Industrienationen sowohl auf dem amerikanischen als auch auf dem europäischen Kontinent in 70-80% eine kardiovaskuläre Ursache für einen präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand vorliegt [3, 4, 143].

Diese aus der Kardiochirurgie stammenden Daten, zeigen eine gewisse Ähnlichkeit zu den Ergebnissen der durch uns durchgeführten Studie. So scheint es möglich, dass ein Zusammenhang auch zu den unter und nach Reanimation erhobenen Daten besteht.

In unserer Untersuchung zeigt sich, dass Patienten, bei denen die NIRS Messung während der Reanimation begonnen wurde, unabhängig vom neurologischen Outcome insgesamt sehr niedrige rSO₂ Werte hatten. Selbst Patienten mit einem CPC von 1 (gutes neurologisches Outcome), der bei 2 von 23 Patienten dokumentiert wurde, hatten niedrige Werte von 22% bzw. 23% rSO₂ vor ROSC. Hier zeigt sich deutlich, dass im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ein gutes neurologisches Outcome nach Reanimation möglich sein kann, obwohl die initialen rSO₂Werte sehr niedrig waren.

Das entspricht nicht den Ergebnissen von Singer et al., denen zufolge initial höhere rSO₂ Werte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Wiedererlangen eines Spontankreislaufes und damit eines besseren neurologischen Outcomes korrelieren. Mit einer Signifikanz von $p=0,01$ konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, mit einer unter Reanimation gemessenen rSO₂ von größer als 30%, zu 91,7 % wieder ein Spontankreislauf erzeugt werden konnte. In der Vergleichsgruppe lag dieser Wert nur bei 62,9% [144].

Des Weiteren entsprechen unsere Ergebnisse nicht denen von Ahn und Parnia et al. die in einer Studie zeigten, dass bei keinem Patienten, bei dem unter laufender Reanimationen rSO₂-Werte unter 30% gemessen wurden, ein Spontankreislauf erzeugt werden konnte [145].

Der beste Grenzwert für die Bestimmung des möglichen neurologischen Outcomes, unter Nutzung der AUC min%, für den in der Studie verwendeten INVOS-Monitor liegt innerhalb unserer Studie bei einem Start-rSO₂ Wert von 16,5%. Die Spezifität liegt an diesem Punkt bei 91 %, während die Sensivität bei 72,2 % liegt. Kein Patient mit Werten unterhalb dieser Grenze konnte im Rahmen unserer Studie mit gutem neurologischen Outcome überleben.

Studien belegen, dass ein bevorstehender Herz-Kreislauf-Stillstand häufig mit vorausgegangenen hämodynamisch relevanten Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel ventrikulären Tachykardien assoziiert ist. Mit der Herzrhythmusstörung und der darunter veränderten Ejektionsfraktion nimmt die mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessene regionale Hirnsauerstoffmessung schon vor einem möglichen Herz-Kreislaufstillstand ab [146-148]. Die dann im Rahmen des Kreislauf-Stillstandes fortbestehende Desoxygenierung des Blutes und schlechtere Hirnmikroperfusion erzeugt möglicherweise die gemessenen niedrigen, eventuell einer Hypoxie gleichenden rSO₂-Werte im Rahmen der Reanimation. Die durch manuelle mechanische Kompression des Herzens erzeugte Ejektionsfraktion mit daraus resultierenden niedrigen Blutdruckwerten, scheint nach unseren Daten keinen Anstieg der regionalen Hirnsauerstoffsättigung zu erzeugen. So konnten wir auch entgegen der Studie der Arbeitsgemeinschaft um S. Parnia et al., der die regionale Hirn-

sauerstoffmessung als Prädiktor für das Wiedererlangen eines Spontankreislaufes nutze, keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen unter Reanimation feststellen. Parnia et al. dokumentierten in einer Studie mit 19 Patienten, dass bei denjenigen, bei denen ein Spontankreislauf erzeugt werden konnte ($n=5$), eine rSO_2 von mehr als 30 % bei mehr als 50 % der Reanimationszeit festzustellen war. Inwieweit dieser Unterschied durch das unterschiedliche Studiendesign erklärt werden kann, ist unklar. Während unsere Studie Patienten mit einem präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand betrachtet, beschäftigt sich die oben beschriebene Studie mit Patienten, die in Krankenhäusern reanimationspflichtig geworden sind. Ein Ansatz zur Erklärung der höheren rSO_2 -Werte in der Studie um Parnia et al. könnte der mögliche schnellere Beginn der CPR im innerklinischen Bereich sein. Eine damit verbundene geringere Desoxygenierung und daraus resultierende geringere Hypoxie des Blutes macht höhere Hirnsauerstoffwerte möglich.

Die Arbeitsgruppe um Meex et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung unter Reanimation. In der von ihr vorgestellten Studie konnte bei Patienten eine Start- rSO_2 von 23 % (\pm 17 %) dokumentiert werden. Es wurde bei 9 Patienten unter laufender Reanimation eine Datenerhebung vorgenommen. Der durchschnittliche Beginn der Messung unter fortlaufender Reanimation gelang innerhalb dieser Studie nach 29 Minuten (\pm 9 Minuten). Ein Unterschied zwischen den Patienten, die überlebten, zu denen, die im Verlauf verstarben, konnte in der initial erhobenen Hirnsauerstoffsättigung in dieser Studie nicht dokumentiert werden [149]. Die hier beschriebenen Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denen, die durch uns erhoben werden konnten. Trotz deutlich früherem Beginn der Datenaufzeichnung in unserer Untersuchung, die bei allen Patienten während oder innerhalb von 2 Minuten nach Beginn der CPR erfolgte, konnten in den 3 Gruppen keine höheren Start- rSO_2 Werte dokumentiert werden. So lag die rSO_2 bei Patienten mit einem späteren CPC von 1-2 im Median bei 22,5%, bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome (CPC 3-5) bei 16% und in der Gruppe derer, bei denen nie ein Spontankreislauf erzeugt werden konnte, bei 16%. Der Unterschied in den einzelnen Gruppen ist nicht signifikant.

Der zeitlich frühere Beginn der Messung in dieser Dissertation ist darin begründet, dass im Rahmen der präklinischen Einsatzsituationen neben der in Berlin aktuell geltenden Besatzung eines Notarztsinsatzfahrzeuges mit einem Notarzt und einem Rettungsassistenten eine zusätzliche Person die Einsätze begleitete. Diese Studienperson war in der Initialphase der Reanimation für den Beginn der Datenerfassung zuständig. Durch diesen Sachverhalt ist es gelungen, eine

sehr frühe Datenerhebung vorzunehmen und gleichzeitig den ERC-Guidelines entsprechend den Reanimationsablauf durch das Rettungsdienstpersonal ohne Störungen sicherzustellen.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die ähnlichen Ergebnisse trotz früherem Beginn der Messung bei damit verbundener längerer Zeit ohne Spontankreislauf könnte eine auch in unserer Studie bereits vorhandene Desoxygenierung des Blutes zu Beginn der Messung sein. Während andauernder Reanimation scheint eine signifikante Besserung der Hirnsauerstoffsättigung, die sich mit dem geringen Perfusions-Ventilations-Verhältnis begründet, nicht zu erzeugen zu sein. Das niedrige Perfusions-Ventilations-Verhältnis ist mit einem niedrigen Herzzeitvolumen unter Herzdruckmassage zu erklären, das bei gleichbleibender oder nach Hypoxie gesteigener Sauerstoffausschöpfung des Blutes zu konstant niedrigen rSO_2 Werten führen kann.

Des Weiteren konnte Meex et al. feststellen, dass Pausen während einer CPR zu einem Abfall der rSO_2 führen. Diese Pausen entstehen im Rahmen der Reanimation durch die Beatmung des Patienten, mögliche Defibrillationen im Rahmen der hyperdynamen Rhythmusstörungen und Positionswechsel derer, die den Patienten reanimieren. Der Abfall der rSO_2 korreliert hier mit dem sofortigen Absinken des systolischen Blutdruckes in Momenten, in denen keine Herz-Druck-Massage vorgenommen wird [149]. Diese Feststellungen unterstützen die aktuell geltenden Leitlinien der ERC zur Reanimation, insbesondere, dass Pausen zwischen den Thoraxkompressionen so kurz wie möglich gehalten werden sollen, um einen kontinuierlichen Blutfluss und damit eine Perfusion des Gehirns sicherzustellen.

Ein wichtiger Teil der Studie sowie auch zentraler Teil dieser Diskussion, ist die Betrachtung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung unter dem Einfluss des Targeted Temperature Management. Einen ähnlichen Studienansatz verfolgt auch hier die Arbeitsgruppe um Meex et al., die im Rahmen einer Studie 28 Patienten nach Reanimation einschließen konnte.

Im Zuge der Postreanimationstherapie wurde allen bei Eintreffen komatösen Patienten ein TTM zu teil, welches umgehend auf der Intensivstation eingeleitet wurde. Die Kühlung der Patienten erfolgte bis auf eine Körperkerntemperatur von 33°C und wurde für 24 Stunden aufrecht erhalten. Im Anschluss folgte eine aktive, kontrollierte Wiedererwärmung mit $0,3^\circ\text{C}$ pro Stunde [117]. Der hier beschriebene Verlauf der Therapie in der Arbeitsgruppe um Meex et al. ähnelt dem, der für die internistischen Intensivstationen des Virchow-Klinikums geltenden SOP. Auch im Rahmen unserer Studie wurden die Patienten für 24 Stunden gekühlt. Die Zieltemperatur lag ebenfalls bei 33°C und die aktive Wiedererwärmung erfolgte abweichend mit $0,25^\circ\text{C}$ pro Stunde. Aufgrund der ähnlichen SOP's kann eine Vergleichbarkeit der Daten angenommen werden.

Meex et al. stellte als zentrale Frage, inwieweit die regionale Hirnsauerstoffsättigung unter Hypothermie als Prädiktor für das neurologische Outcome verwendet werden kann. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ihrer Studie stellten sie fest, dass die rSO_2 in den ersten 3 Stunden nach Beginn des Targeted Temperature Management signifikant von 68% auf 59% gefallen ist. Dieser beobachtete Effekt war in der Gruppe der Patienten, die im Laufe der Therapie verstorben sind, noch größer [117]. Diesen von Meex et al. beschriebenen Verlauf der rSO_2 konnten wir im Rahmen unserer Studie nicht nachvollziehen. Innerhalb der ersten 3 Stunden lag der Median der rSO_2 innerhalb unserer Studie bei den Patienten mit gutem neurologischen Outcome bei 68% (IQR 67,5-68,5%) und bei Patienten mit einem CPC 3-5 bei 66,5% (IQR 60,86-70,25%). Diese Werte entsprechen innerhalb unserer Studie - bei einer im Median geltenden Zeit bis zum Erreichen der Körperkerntemperatur von 33°C von 130 Minuten (IQR 85-195 Minuten) - dem oben beschriebenen Zeitfenster von Meex et al.. Der Dritte von uns gewählte Punkt der Datenauswertung - neben der Start- rSO_2 und dem Zeitpunkt des Erreichens der Zielkörperkerntemperatur von 33°C - war der Zeitpunkt nach 4 Stunden. Auch hier konnte der Verlauf der oben beschriebenen Vergleichsstudie nicht bestätigt werden. In der Gruppe der CPC 1-2 Patienten lag die rSO_2 im Median bei 70,5% (IQR 60,75-72,0%), während sie bei Patienten mit schlechtem Outcome im Median bei 62,75% (IQR 54,13-64,5%) liegt. Signifikante Unterschiede konnten hier nicht festgestellt werden. Insgesamt hatten Patienten mit letztlich gutem neurologischen Outcome in unserer Studie durchgehend höhere rSO_2 Werte im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Gruppe mit schlechtem Outcome.

Ursächlich für die Unterschiede im Verlauf der rSO_2 innerhalb der Studie von Meex et al. und der von uns durchgeführten Studie sind möglicherweise vor allem die in der Vergleichsstudie beschriebenen vorgenommenen Einstellungen am Beatmungsgerät des Patienten. Die Arbeitsgruppe Meex et al. begründet den Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung mit dem durch Hyperventilation beschriebenen Anstieg des zerebrovaskulären Widerstandes, d.h. hieraus lässt sich keine Schlussfolgerung auf das Outcome ziehen [117].

Dieser Anstieg des zerebrovaskulären Widerstandes liegt an dem während der Hyperventilation sinkenden Kohlenstoffdioxidpartialdruck, der mit einer zerebralen Vasokonstriktion einhergeht [150].

Im Rahmen unserer Studie konnten wir wie bereits oben beschrieben keinen signifikanten Abfall der rSO_2 innerhalb der ersten 3 Stunden verzeichnen. Im Unterschied zu Meex et al. wurden unsere in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht hyperventiliert, da eine Hyperventilation in den derzeit gültigen Leitlinien zur Post-Reanimations-Therapie nicht empfohlen wird. Mit Hilfe re-

regelmäßiger Blutgasanalysen wurde während der Therapie auf unseren internistischen Intensivstationen darauf geachtet, dass sowohl der Partialdruck des Kohlenstoffdioxids, des Sauerstoffes aber auch der pH-Wert innerhalb der geltenden Normwerte gehalten wurden. Eine Hypokapnie wurde ebenfalls zu jederzeit vermieden. Betrachtet man also den Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung in der Studie von Meex et al., der mit Beginn des Targed Temperature Management einhergeht, scheint eine mögliche Erklärung in den Beatmungseinstellungen mit assoziierter Hypokapnie zu liegen [117].

Betrachtet man in diesem Zusammenhang den Therapieansatz der Arbeitsgruppe um Meex et al. mit dem unserer Studie, bleibt die Frage zu klären, inwieweit Veränderungen der Partialdrücke einzelner Gase das neurologische Outcome von Patienten beeinflussen können. Innerhalb der beschriebenen Vergleichsstudie lag der Start- $p\text{CO}_2$ bei 47,2 mmHg (IQR 36,6-51,4 mmHg). Mit Beginn des Targed Temperature Management wurde eine leichte Hypokapnie mittels Hyperventilation erzeugt, die im Median bei 36,6 mmHg (IQR 33,9-44,7 mmHg) lag. Entsprechend der beschriebenen SOP's von Meex et al. liegt deren Zielbereich des $p\text{CO}_2$ binnen dieser Phase der Therapie zwischen 32-38 mmHg. Vergleicht man dahin gehend unsere Studienergebnisse mit den eben beschriebenen, so liegt der Start- $p\text{CO}_2$ im Median bei 49,0 mmHg (IQR 41,5-56,8 mmHg). Diese normokapnischen Bereiche wurden im gesamten Verlauf der Therapie eingehalten. Dementsprechend konnten bei Erreichen der Zieltemperatur von 33 °C ein $p\text{CO}_2$ von 45,7 mmHg (43,7-48,7 mmHg) und bei Beendigung des TTM nach 24 Stunden ein $p\text{CO}_2$ von 47,6 mmHg (IQR 41,6-53,0 mmHg) dokumentiert werden. Betrachtet man nun die aktuelle Studienlage bezüglich des neurologischen Outcomes nach Reanimation bei Veränderungen des Partialdruckes von Kohlenstoffdioxid, ist festzustellen, dass Werte außerhalb eines normalen Referenzbereiches, der bei 40-45 mmHg liegt, mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert sind. Schneider et al. und Immink et al. zeigten, dass sowohl die interhospitalen Sterberate, aber auch ein schlechteres neurologische Outcome bei Patienten mit von der Norm abweichenden $p\text{CO}_2$ Werten zunehmen [150, 151].

Unter Betrachtung dieser Ergebnisse scheint es zusammenfassend am ehesten ein beatmungsassoziierter Abfall der $r\text{SO}_2$ in der Studie von Meex et al. zu sein und ein Zusammenhang zur Hypothermie erscheint unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

Des Weiteren erklärt Meex et al. in der selben Studie den Abfall der $r\text{SO}_2$ mit einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve unter Targed Temperature Management [117]. Diese führt zu einer Affinitätssteigerung von Sauerstoff am Hämoglobin während des Oxygenierungs-

prozesses in der Lunge, jedoch gleichzeitig zu einer schlechteren Abgabe des O_2 in der Peripherie.

Auch diese Erklärung erläutert den beschriebenen Effekt des Abfalls der rSO_2 nur unzureichend. Da es auch innerhalb unserer Studie zur Anwendung des Targeted Temperature Management kam, hätte dieser Effekt auch innerhalb der Studie beobachtet werden müssen. Daher scheint auch hier die eingeleitete Hyperventilation die Hauptursache des Abfalles der rSO_2 zu sein. Zwar führt ein TTM zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, jedoch wird gleiches durch eine Hypokapnie verursacht. Des Weiteren hat eine Affinitätssteigerung zwischen Hämoglobin und dem gebundenen Sauerstoff in Phasen nach potenzieller Hypoxie im Rahmen des Kreislaufstillstandes nicht zwangsläufig einen positiven Effekt auf das möglicherweise geschädigte Gehirnareal. Auch dies könnte möglicherweise das oben beschriebene, schlechtere neurologische Outcome von Patienten mit Hypokapnie erklären.

Vergleicht man nun abschließend die Ergebnisse der Studie von Meex et al., bezogen auf den weiteren zeitlichen Verlauf der rSO_2 unter Targeted Temperature Management mit unseren Ergebnissen, lässt sich ein weiterer Unterschied feststellen. Während in der Vergleichsstudie dem Abfall der rSO_2 nach 3 Stunden ein kontinuierlicher Anstieg der regionalen Hirnsauerstoffsättigung folgt, verhält sich die regionale Hirnsauerstoffsättigung in unserer Studie während der gesamten Zeit der Hypothermie konstant bzw. fällt leicht ab [117]. So konnten wir einen unterschiedlichen Verlauf der rSO_2 über den gesamten Studienverlauf von 40 Stunden zwischen den Patienten mit gutem neurologischen Outcome (CPC 1-2) und denen mit schlechtem neurologischen Outcome (CPC 3-5) konstatieren. Patienten mit einem CPC 1-2 hatten dauerhaft höhere rSO_2 Werte im Verhältnis zu Patienten mit einem CPC 3-5. Diese Unterschiede waren zwar zu keinem Zeitpunkt signifikant, jedoch kann das an der kleinen Studienpopulation liegen und bei einem größeren Patientenkollektiv eventuell Signifikanz erhalten.

Diese Auffälligkeiten im Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung konnten ebenfalls in anderen Studien, jedoch häufig unter anderer Fragestellung, beobachtet werden. In einer Studie an 92 Patienten konnte gezeigt werden, dass für Patienten, die nach einem Herz-Kreislaufstillstand erfolgreich reanimiert wurden, bei denen jedoch rSO_2 -Werte unter 25% bei Eintreffen in der Klinik gemessen wurden, kein gutes neurologisches Outcome evaluiert werden konnte [152]. An dieser Stelle bleibt jedoch unklar inwieweit die in dieser Studie erhobenen Daten, die nach Einlieferung des Patienten in die entsprechende Zielklinik und Transport unter Reanimation, den direkt präklinisch erhobenen Daten entsprechen.

Des Weiteren konnte auch Murkin et al. zeigen, dass eine kontinuierliche Überwachung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung mit einer niedrigeren Inzidenz an Komplikationen im Rahmen einer postoperativen Betreuung von Patienten nach chirurgischen Eingriffen einhergeht [153]. Aus dieser Studie wird ersichtlich, dass Werte unter einer AUC 50%min in einer ROC-Analyse, mit längeren Liegezeiten auf Intensivstationen, einer längeren Gesamtliegedauer in Krankenhäusern und erhöhten postoperativen Komplikationen korrelieren.

Letztere sowie davor beschriebene Ergebnisse aus anderen Studien zeigen, dass analog zu unserer Studie geringe rSO_2 -Werte mit einem schlechteren neurologischen Outcome einhergehen. Ursächlich dafür sind mehrere Erklärungen.

So scheint es möglich, dass wenn bei Patienten im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes, von Herzrhythmusstörungen auf der Intensivstation oder aber auch infolge von chirurgischen Eingriffen niedrige rSO_2 -Werte gemessen wurden, eine Zeit der regionalen zerebralen Hypoxie vorlag, die je nach Dauer und individueller Hypoxietoleranz möglicherweise zu irreversiblen hirnorganischen Schäden führen können. Diese Schädigungen korrelieren dann wahrscheinlich mit dem bereits beschriebenen schlechten neurologischen Outcome.

Des Weiteren könnte nach Analyse der vorliegenden Studien der Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung aus einer zerebralen Hypoperfusion resultieren. Die für diese Hypoperfusion ursächlichen Herzrhythmusstörungen können einem unmittelbaren Herz-Kreislauf-Stillstand vorausgehen und scheinen somit - genau wie ein Abfall der rSO_2 - als möglicher Prädiktor eines bevorstehenden kardialen Ereignisses angesehen werden zu können. So konnten Wutzler et al zeigen, dass es unter Herzrhythmusstörungen wie supra- und ventrikulären Tachykardien zu einem Abfall der rSO_2 kommt, die im späteren Verlauf zu einem Kreislauf-Stillstand führen können [154].

Der in unserer Studie beschriebene konstante bzw. leicht sinkende Verlauf der regionalen Hirnsauerstoffsättigung begründet sich offenbar in zwei Ursachen. Bergman et al. konnte zeigen, dass im Rahmen des Targeted Temperature Management eine Veränderung der Hämodynamik stattfindet. So kommt es im Rahmen des TTM zu einem Abfall der Herzfrequenz und dementsprechend auch des arteriellen Blutdruckes. Zur Aufrechterhaltung eines nötigen mittleren arteriellen Blutdruckes, der für eine ausreichende zerebrale Perfusion nötig ist, ist zum einen eine Erhöhung des systemischen Widerstandes nötig, der physiologisch im Rahmen des TTM durch Vasokonstriktion entsteht und zum anderen manchmal mit einem erhöhten Bedarf an Katecholaminen korreliert [155, 156]. Diese Veränderung der Hämodynamik lässt es plausibel erscheinen, dass es im Rah-

men des TTM zu einem Abfall der rSO_2 kommen kann. Eine an dieser Stelle zu vermutende Assoziation, nämlich die einer schlechten regionalen Hirnsauerstoffsättigung unter Targed Temperature Management mit einem späteren schlechten neurologischen Outcome, konnte nicht festgestellt werden [155].

Des Weiteren scheint der veränderte zerebrale Metabolismus einen Einfluss auf den Verlauf der rSO_2 zu haben. Studien konnten zeigen, dass es im Rahmen von TTM zu einer Verringerung des zerebralen Metabolismus kommt, der zu einer längeren Hypoxietoleranz von Hirngewebe führt [157]. Dieser hier beschriebene Abfall des zerebralen Metabolismus führt zu einem geringeren Verbrauch von Sauerstoff und dementsprechend zu einer geringeren Desoxygenierung des Blutes. Dieser Effekt scheint neben der bereits beschriebenen Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve dem deutlichen Abfall der rSO_2 , bedingt durch die veränderte Hämodynamik, entgegen zu wirken. Des Weiteren ist nicht ausreichend belegt, inwieweit der veränderte zerebrale Metabolismus direkt nach Wiederherstellung eines Spontankreislaufes und vorheriger Hypoxie Einfluss auf den Verlauf der rSO_2 hat. Ein denkbarer Erklärungsansatz ist, dass es in Folge einer eingetretenen Hypoxie und einer im Anschluss möglicherweise sogar gesteigerten Hirnaktivität zu einem erhöhten Verbrauch von Sauerstoff kommen kann. Diese erhöhte Desoxygenierung könnte mit der bereits oben erwähnten Studie um Ito et al. korrelieren, die besagt, dass bei Patienten die das Krankenhaus mit einer rSO_2 von kleiner als 25% erreichen mit einem schlechten neurologischen Outcome zu rechnen ist.

Betrachtet man diesen Verlauf der rSO_2 unter der Annahme, dass der zerebrale Metabolismus im Anschluss an Phasen der Hypoxie gesteigert ist, scheint eine schnelle Senkung dieses Metabolismus sinnvoll. Dieser positive Effekt konnte auch in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. So konnte Howes et al. und Wolf et al. zeigen, dass der schnelle Beginn des Targed Temperature Management mit einem besseren neurologischen Outcome korreliert [158-160].

Zusammenfassend bleibt an dieser Stelle festzustellen, dass die zügige Einleitung eines TTM zu einem Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung führt. Der individuell unterschiedliche zerebrale Metabolismus, der scheinbar deutlich mit der Körperkerntemperatur und der vor Wiedererlangen eines Spontankreislaufes stattgefundenen Dauer der Hypoxiezeit in Verbindung zu bringen ist, wirkt diesem Abfall der regionalen Hirnsauerstoffsättigung entgegen. Das in dieser Studie erhobene Ergebnis, aus denen, die rSO_2 beeinflussenden Faktoren, einen konstanten bzw. leicht sinkenden rSO_2 Verlauf darstellen, bedarf zur Verifizierung einer möglichen Wiederholbarkeit weitere Studien.

Ein weiterer Punkt der innerhalb unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Studien korreliert, ist die Abhängigkeit des neurologischen Outcomes von der Zeit bis zum Erreichen der erwünschten Körperkerntemperatur von 33°C unter Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie. So konnte Haugk et al. zeigen, dass ein schnellerer Abfall der Körperkerntemperatur auf die gewünschte Zieltemperatur, mit einem schlechten neurologischen Outcome korreliert. In einer Studie mit 588 Patienten konnte (mit einer Signifikanz von $p < 0,01$) gezeigt werden, dass die Zieltemperatur in der Gruppe der Patienten mit einem CPC 3-5 im Median nach 158 Minuten (IQR 101-230 Minuten) erreicht wurde. In der Vergleichsgruppe, Patienten mit einem CPC 1-2, konnte diese im Median erst nach 209 Minuten (IQR 130-302 Minuten) erreicht werden [161].

Diesen Effekt konnten auch wir in unserer Studie darstellen. Patienten mit einem CPC 1-2 erreichten die Zieltemperatur nach 255 Minuten (IQR 140-360 Minuten), während jene mit einem schlechten neurologischen Outcome die Körperkerntemperatur von 33 °C schon nach 115 Minuten (IQR 65-87,5 Minuten) erreichten.

Eine mögliche Erklärung könnte an einer geringeren zerebralen Gegenregulation bei Induktion der Hypothermie liegen. Diese wäre weniger ausgeprägt bei Patienten mit ausgeprägtem Schaden nach längerer Hypoxie. Demnach versagen höchstwahrscheinlich, im Rahmen der Hypoxie nach Herz-Kreislauf-Stillstand, die Autoregulationsmaßnahmen des Körpers. In dem hier beschriebenen Fall die der Aufrechterhaltung einer konstanten Körperkerntemperatur dienenden Mechanismen wie z.B. Muskelzittern.

Betrachtet man abschließend die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien bezüglich der Erfolgsaussichten nach Reanimation, ist festzustellen, dass wir mit unseren Ergebnissen denen der anderen Studien entsprechen. Eine verzögerte bzw. verhinderte zerebrale Hypoxie und das dadurch entsprechend bessere neurologische Outcome nach Reanimationen im innerklinischen Bereich ist durch einen schnellen Beginn einer CPR sowie ein schnelles Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes zu erklären. So führt die empfohlene Überwachung kritisch kranker Patienten zum schnelleren Erkennen einer möglicherweise akut einsetzenden vitalen Bedrohung für den Patienten, welche wiederum ein schnelleres Eingreifen mit einer entsprechend adäquateren Therapie als in der Präklinik ermöglicht [162]. Die im Rahmen des prähospitalen Bereiches erhobenen Daten nach Reanimation weisen eine prozentuale Krankenhausentlassungsquote zwischen 7-16 % auf, wobei bei circa 30-50 % der Patienten ein Spontankreislauf erzeugt werden kann [2, 4]. Diese Daten konnten auch wir in unserer Studie bestätigen. Es konnte bei 37,9 % der Patienten ein Spontankreislauf erzeugt werden. Bei 13,8 % konnte eine Entlassung in eine neurologische Frührehabilitation erfolgen. Die innerklinischen Ergebnisse zur Wiederherstellung eines Spon-

tankreislaufes, aber auch die Krankenhausentlassungen nach Reanimation liegen bei einem Kreislaufstillstand auf einer Intensivstation deutlich höher. So konnte gezeigt werden, dass durch kontinuierliche Überwachung kritisch kranker Patienten bei Einsetzen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes eine tachykarde Rhythmusstörung in 59-65 % ursächlich war [37, 38]. Die Wahrscheinlichkeit, diese defibrillierbare Rhythmusstörung bei Erstanlage eines Rhythmus-EKG zu detektieren, sinkt mit jeder verstrichenen Minute um circa 10-12 % [35]. Entsprechend dieser Daten und den aktuell in Berlin geltenden Eintreffzeiten eines qualifizierten Rettungsmittels, sind diese gut mit den Studien von van Alem et al. und Weisfeldt et al. zu vergleichen. Die hier beschriebenen Eintreffzeiten liegen im Schnitt zwischen 5-8 Minuten [37, 38]. Eine erste Defibrillation erfolgt im Schnitt nach circa 11 Minuten [163]. Die daraus resultierende Verzögerung der Defibrillation sowie ein gleichzeitig späterer Beginn der CPR führen wahrscheinlich zu den dargestellten Studienergebnissen. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten decken sich mit den Studienergebnissen.

4.2 Diskussion der Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit konnten 29 Patienten entsprechend der bereits beschriebenen Einschlusskriterien in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Beobachtungsstudien sind generell nicht-interventionelle Studien. Hinweise für eine mögliche Gültigkeit aufgestellter Hypothesen werden im Anschluss mittels kontrollierter randomisierter Studien geprüft, deren Evidenzgrad im Rahmen der evidenzbasierten Medizin höher einzuschätzen ist. Trotzdem stellen Beobachtungsstudien einen wichtigen Baustein insbesondere der klinischen Grundlagenforschung dar.

Die präklinische Messung der regionalen Hirnsauerstoffsättigung und deren weitere Betrachtung unter Targeted Temperature Management mit dem Ansatz, einen möglichen Prädiktor für das neurologische Outcome der Patienten zu detektieren, ist in der Literatur bisher nur in kleinen Fallstudien beschrieben. Es war daher das Ziel, im Rahmen der durchgeführten Beobachtungsstudie, Kenntnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen der rSO_2 unter Reanimation und unter TTM mit dem neurologischen Outcome der Patienten zu erhalten. Da der Einfluss möglicher Störgrößen (Confounder) schwieriger einzuschätzen ist, ist eine abschließende Kausalitätsprüfung im Rahmen weiterführender Untersuchungen notwendig.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden auf einer der beiden internistischen Intensivstationen der Charité- Campus Virchow Klinikum aufgenommen. Die dortige Therapie erfolg-

te bei allen 29 Patienten nach einem präklinisch erlittenen Herz-Kreislauf-Stillstand und anschließender erfolgreicher präklinischer Reanimation.

Der Beginn der Messung erfolgte bei 23 Patienten unter laufender Reanimation. Bei 6 Patienten konnte aufgrund der örtlichen Gegebenheiten oder aber eines schnellen Wiedererlangens eines Spontankreislaufes die Messung erst kurz nach ROSC begonnen werden. Die maximale Verzögerung des Beginns der Datenerfassung lag bei 2 Minuten. Ziel war es möglichst umfassende Daten auch unter Reanimation zu erhalten. So ist in der Literatur beschrieben, dass die rSO_2 ein guter Indikator für das Vorhandensein einer möglichen Hämodynamik ist und dass sie als möglicher Prädiktor für einen bevorstehenden Herz-Kreislauf-Stillstand in Frage kommen könnte [114, 117, 119]. Des Weiteren wurde beschrieben, dass die rSO_2 kein guter Parameter für die Qualität der durchgeführten CPR ist [115].

Im weiteren Verlauf unserer Studie wurde die regionale Hirnsauerstoffsättigung unter Targeted Temperature Management dokumentiert. In einer vorher veröffentlichten Vergleichsstudie konnten signifikante Unterschiede im Vergleich der Patienten mit gutem mit denen mit schlechtem neurologischen Outcome festgestellt werden. Bedingt durch die kleine Studienpopulation von 29 Patienten ließen sich innerhalb dieser Studie vorerst keine Signifikanzen bzw. statistische Effekte nachweisen.

Der Studieneinschluss erstreckte sich für die präklinische Gruppe über insgesamt 12 Monate. Es war insbesondere auch wichtig, den Ablauf der Reanimation vor Ort durch diese Untersuchung nicht zu behindern. Dennoch müssen unsere Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahl von 29 kritisch bewertet werden und können nicht zwangsläufig für alle Patienten gelten.

Die korrekte Handhabung des Gerätes wurde vor Beginn der Studie durch eine Einweisung durch den Hersteller sichergestellt. Im Anschluss erfolgte die Schulung all derjenigen, die im Verlauf der Studie das Gerät einsetzten. Da die Messung ein rein nicht-invasives Verfahren darstellt, bei dem lediglich eine gute und sichere Positionierung der Klebeelektroden sichergestellt werden musste, und die Bedienung des Gerätes schnell erlernbar war, können Fehler bei der Anwendung ausgeschlossen werden.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte am Ende der Studie. Zur Auswertung wurde eine speziell für dieses Gerät vorhandene Software der Firma Covidien verwendet, die auch im Laufe der Studie nicht durch Aktualisierungen oder neuere Versionen verändert oder ersetzt wurde. Im Rahmen der Auswertung traten keine Unregelmäßigkeiten auf, die auf eine Fehlerquelle hindeuten könnten.

Ein Problem stellt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei Anwendung unterschiedlicher Gerätetypen in den einzelnen Studien dar. Alle in der Literatur beschriebenen Geräte arbeiten mit der Methode der Nah-Infrarot-Spektroskopie, die unter Ausnutzung der unterschiedlichen Absorptions- und Resorptionsmaxima bei entsprechenden Wellenlängen des Lichtes das oxygenierte Hämoglobin direkt oder indirekt bestimmen. Im Rahmen der indirekten Bestimmung erfolgt die Messung des Gesamthämoglobins und des desoxygenierten Hämoglobins, aus dem dann mittels Subtraktion das oxygenierte Hämoglobin errechnet wird. Potenziell mögliche Ungenauigkeiten, die durch die nicht vorhandene Betrachtung anderer Hämoglobinformen wie MetHb oder COHb entstanden sein könnten, scheinen vernachlässigbar. Es ist daher möglich, dass unterschiedliche Geräte auch abweichende Ergebnisse liefern können.

Des Weiteren wurde die Studie aufgrund der hohen Materialkosten durch die Firma Covidien (USA) mit 30.000 Euro unterstützt, die zur Deckung der Ausgaben im Studienverlauf verwendet wurden. Dieser aus der Industrie stammende Sponsor hatte keinen Einfluss auf das Studienprotokoll, die Auswahl der eingeschlossenen Patienten und - außer durch das zur Verfügung stellen der Software für die Analyse - auch nicht auf die Datenauswertung.

Literaturverzeichnis

1. Atwood, C., et al., *Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe*. Resuscitation, 2005. **67**(1): p. 75-80.
2. Bottiger, B.W., et al., *Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area*. Heart, 1999. **82**(6): p. 674-9.
3. Zheng, Z.J., et al., *Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998*. Circulation, 2001. **104**(18): p. 2158-63.
4. Pell, J.P., et al., *Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology*. Heart, 2003. **89**(8): p. 839-42.
5. Statistisches-Bundesamt-Deutschland, *Todesursachen in Deutschland*, 2012: Wiesbaden. p. 1-51.
6. Salehi-Abargouei, A., et al., *Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies*. Nutrition, 2013. **29**(4): p. 611-8.
7. Axelsson, C., et al., *Outcome after out-of-hospital cardiac arrest witnessed by EMS: changes over time and factors of importance for outcome in Sweden*. Resuscitation, 2012. **83**(10): p. 1253-8.
8. Eckstein, M., S.J. Stratton, and L.S. Chan, *Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA*. Ann Emerg Med, 2005. **45**(5): p. 504-9.
9. Braunwald, E., *Unstable angina: an etiologic approach to management*. Circulation, 1998. **98**(21): p. 2219-22.
10. Guyton, J.R., *Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows*. Circulation, 2002. **106**(11): p. 1308-9.
11. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1355-74.
12. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task*

- Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)*. *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1883-92.
13. Davies, M.J., *The pathophysiology of acute coronary syndromes*. *Heart*, 2000. **83**(3): p. 361-6.
 14. Tousoulis, D., et al., *Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries*. *Heart*, 2002. **87**(4): p. 320-1.
 15. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
 16. Ades, P.A., *Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(12): p. 892-902.
 17. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. *Circulation*, 1999. **99**(6): p. 779-85.
 18. Brown, G., et al., *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(19): p. 1289-98.
 19. Zhou, X., et al., *Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: A meta-analysis*. *Eur J Pharmacol*, 2013.
 20. Dahlof, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. *Lancet*, 2002. **359**(9311): p. 995-1003.
 21. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(5): p. 383-93.
 22. Hutcheson, R. and P. Rocic, *The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration*. *Exp Diabetes Res*, 2012. **2012**: p. 271028.
 23. Reimer, K.A., et al., *The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs*. *Circulation*, 1977. **56**(5): p. 786-94.
 24. Taylor, J., *2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2501-2.
 25. Armstrong, P.W., et al., *Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*, 2013.

26. Hamm, C.W., et al., *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2999-3054.
27. Montalescot, G., et al., *STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*. Eur Heart J, 2007. **28**(12): p. 1409-17.
28. Volpi, A., et al., *Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. GISSI Investigators*. Circulation, 1990. **82**(4): p. 1279-88.
29. Volpi, A., et al., *Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction--results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database*. Am J Cardiol, 1998. **82**(3): p. 265-71.
30. Volpi, A., et al., *Incidence and short-term prognosis of late sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3) Data Base*. Am Heart J, 2001. **142**(1): p. 87-92.
31. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section I. Executive summary*. Resuscitation, 2010. **81**(10): p. 1219-76.
32. Waalewijn, R.A., J.G. Tijssen, and R.W. Koster, *Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST)*. Resuscitation, 2001. **50**(3): p. 273-9.
33. Auble, T.E., J.J. Menegazzi, and P.M. Paris, *Effect of out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality: a metaanalysis*. Ann Emerg Med, 1995. **25**(5): p. 642-8.
34. Valenzuela, T.D., et al., *Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos*. N Engl J Med, 2000. **343**(17): p. 1206-9.
35. Valenzuela, T.D., et al., *Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3308-13.
36. Tibballs, J. and P. Russell, *Reliability of pulse palpation by healthcare personnel to diagnose paediatric cardiac arrest*. Resuscitation, 2009. **80**(1): p. 61-4.

37. Weisfeldt, M.L., et al., *Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(16): p. 1713-20.
38. van Alem, A.P., et al., *Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial*. BMJ, 2003. **327**(7427): p. 1312.
39. Deasy, C., et al., *Cardiac arrest outcomes before and after the 2005 resuscitation guidelines implementation: evidence of improvement?* Resuscitation, 2011. **82**(8): p. 984-8.
40. Cobb, L.A., et al., *Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation*. JAMA, 1999. **281**(13): p. 1182-8.
41. Rea, T.D., et al., *Incidence of out-of-hospital cardiac arrest*. Am J Cardiol, 2004. **93**(12): p. 1455-60.
42. Ringh, M., et al., *Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009. **17**: p. 18.
43. Waalewijn, R.A., et al., *Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic*. Resuscitation, 2001. **51**(2): p. 113-22.
44. Swor, R.A., et al., *Bystander CPR, ventricular fibrillation, and survival in witnessed, unmonitored out-of-hospital cardiac arrest*. Ann Emerg Med, 1995. **25**(6): p. 780-4.
45. Holmberg, M., S. Holmberg, and J. Herlitz, *Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden*. Resuscitation, 2000. **47**(1): p. 59-70.
46. Grasner, J.T., et al., *A national resuscitation registry of out-of-hospital cardiac arrest in Germany-a pilot study*. Resuscitation, 2009. **80**(2): p. 199-203.
47. Baskett, P.J., *Peter J. Safar, the early years 1924-1961, the birth of CPR*. Resuscitation, 2001. **50**(1): p. 17-22.
48. Baskett, P.J., *Peter J. Safar. Part two. The University of Pittsburgh to the Safar Centre for Resuscitation Research 1961-2002*. Resuscitation, 2002. **55**(1): p. 3-7.
49. Behringer, W., *[Peter Safar--father of resuscitation]*. Wien Klin Wochenschr, 2004. **116**(3): p. 102-6.

50. Kusunoki, S., et al., *Safety of the inter-nipple line hand position landmark for chest compression*. Resuscitation, 2009. **80**(10): p. 1175-80.
51. Paradis, N.A., et al., *Simultaneous aortic, jugular bulb, and right atrial pressures during cardiopulmonary resuscitation in humans. Insights into mechanisms*. Circulation, 1989. **80**(2): p. 361-8.
52. Wik, L., et al., *Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest*. JAMA, 2005. **293**(3): p. 299-304.
53. Christenson, J., et al., *Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation*. Circulation, 2009. **120**(13): p. 1241-7.
54. Aufderheide, T.P., et al., *Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by trained laypersons and an assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques*. Resuscitation, 2006. **71**(3): p. 341-51.
55. Yannopoulos, D., et al., *Effects of incomplete chest wall decompression during cardiopulmonary resuscitation on coronary and cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest*. Resuscitation, 2005. **64**(3): p. 363-72.
56. Kramer-Johansen, J., et al., *Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study*. Resuscitation, 2006. **71**(3): p. 283-92.
57. Sugerman, N.T., et al., *Rescuer fatigue during actual in-hospital cardiopulmonary resuscitation with audiovisual feedback: a prospective multicenter study*. Resuscitation, 2009. **80**(9): p. 981-4.
58. Ruben, H., *The Immediate Treatment of Respiratory Failure*. Br J Anaesth, 1964. **36**: p. 542-9.
59. Bobrow, B.J., et al., *Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest*. JAMA, 2008. **299**(10): p. 1158-65.
60. Dorph, E., et al., *Oxygen delivery and return of spontaneous circulation with ventilation:compression ratio 2:30 versus chest compressions only CPR in pigs*. Resuscitation, 2004. **60**(3): p. 309-18.
61. Kern, K.B., et al., *Importance of continuous chest compressions during cardiopulmonary resuscitation: improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario*. Circulation, 2002. **105**(5): p. 645-9.

62. Turner, I., S. Turner, and V. Armstrong, *Does the compression to ventilation ratio affect the quality of CPR: a simulation study*. Resuscitation, 2002. **52**(1): p. 55-62.
63. Wenzel, V., et al., *Influence of tidal volume on the distribution of gas between the lungs and stomach in the nonintubated patient receiving positive-pressure ventilation*. Crit Care Med, 1998. **26**(2): p. 364-8.
64. Dorph, E., L. Wik, and P.A. Steen, *Arterial blood gases with 700 ml tidal volumes during out-of-hospital CPR*. Resuscitation, 2004. **61**(1): p. 23-7.
65. Taylor, R.B., et al., *A model for regional blood flow measurements during cardiopulmonary resuscitation in a swine model*. Resuscitation, 1988. **16**(2): p. 107-18.
66. Aufderheide, T.P., et al., *Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 1960-5.
67. Babbs, C.F. and K.B. Kern, *Optimum compression to ventilation ratios in CPR under realistic, practical conditions: a physiological and mathematical analysis*. Resuscitation, 2002. **54**(2): p. 147-57.
68. Fenici, P., et al., *What is the optimal chest compression-ventilation ratio?* Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(3): p. 204-11.
69. Stiell, I.G., et al., *Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest*. N Engl J Med, 2004. **351**(7): p. 647-56.
70. Wang, H.E., et al., *Interruptions in cardiopulmonary resuscitation from paramedic endotracheal intubation*. Ann Emerg Med, 2009. **54**(5): p. 645-652 e1.
71. Garza, A.G., et al., *Effect of paramedic experience on orotracheal intubation success rates*. J Emerg Med, 2003. **25**(3): p. 251-6.
72. Jones, J.H., et al., *Emergency physician-verified out-of-hospital intubation: miss rates by paramedics*. Acad Emerg Med, 2004. **11**(6): p. 707-9.
73. Jemmett, M.E., et al., *Unrecognized misplacement of endotracheal tubes in a mixed urban to rural emergency medical services setting*. Acad Emerg Med, 2003. **10**(9): p. 961-5.
74. Rabitsch, W., et al., *Comparison of a conventional tracheal airway with the Combitube in an urban emergency medical services system run by physicians*. Resuscitation, 2003. **57**(1): p. 27-32.

75. Wiese, C.H., et al., *Using a laryngeal tube suction-device (LTS-D) reduces the flow time in a single rescuer manikin study.* J Emerg Med, 2011. **41**(2): p. 128-34.
76. Gatward, J.J., et al., *Effect of chest compressions on the time taken to insert airway devices in a manikin.* Br J Anaesth, 2008. **100**(3): p. 351-6.
77. Bobrow, B.J., et al., *Passive oxygen insufflation is superior to bag-valve-mask ventilation for witnessed ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest.* Ann Emerg Med, 2009. **54**(5): p. 656-662 e1.
78. Herlitz, J., et al., *Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference?* Resuscitation, 1995. **29**(3): p. 195-201.
79. Olasveengen, T.M., et al., *Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial.* JAMA, 2009. **302**(20): p. 2222-9.
80. Kudenchuk, P.J., et al., *Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation.* N Engl J Med, 1999. **341**(12): p. 871-8.
81. Glaeser, P.W., et al., *Five-year experience in prehospital intraosseous infusions in children and adults.* Ann Emerg Med, 1993. **22**(7): p. 1119-24.
82. Wenzel, V., et al., *Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs.* Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1565-9.
83. Kerber, R.E., et al., *Transthoracic resistance in human defibrillation. Influence of body weight, chest size, serial shocks, paddle size and paddle contact pressure.* Circulation, 1981. **63**(3): p. 676-82.
84. Deakin, C.D., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on transthoracic impedance--implications for defibrillation.* Resuscitation, 1998. **37**(1): p. 9-12.
85. Deakin, C.D., et al., *Determining the optimal paddle force for external defibrillation.* Am J Cardiol, 2002. **90**(7): p. 812-3.
86. van Alem, A.P., et al., *A prospective, randomised and blinded comparison of first shock success of monophasic and biphasic waveforms in out-of-hospital cardiac arrest.* Resuscitation, 2003. **58**(1): p. 17-24.
87. Hess, E.P., E.J. Atkinson, and R.D. White, *Increased prevalence of sustained return of spontaneous circulation following transition to biphasic waveform defibrillation.* Resuscitation, 2008. **77**(1): p. 39-45.

88. Kerber, R.E., *External defibrillation: new technologies*. Ann Emerg Med, 1984. **13**(9 Pt 2): p. 794-7.
89. Koster, R.W., et al., *A randomized trial comparing monophasic and biphasic waveform shocks for external cardioversion of atrial fibrillation*. Am Heart J, 2004. **147**(5): p. e20.
90. Hayakawa, M., et al., *Shortening of cardiopulmonary resuscitation time before the defibrillation worsens the outcome in out-of-hospital VF patients*. Am J Emerg Med, 2009. **27**(4): p. 470-4.
91. Martens, P.R., et al., *Optimal Response to Cardiac Arrest study: defibrillation waveform effects*. Resuscitation, 2001. **49**(3): p. 233-43.
92. Brown, C.G. and R. Dzwonczyk, *Signal analysis of the human electrocardiogram during ventricular fibrillation: frequency and amplitude parameters as predictors of successful countershock*. Ann Emerg Med, 1996. **27**(2): p. 184-8.
93. Nakagawa, Y., et al., *Electrical defibrillation outcome prediction by waveform analysis of ventricular fibrillation in cardiac arrest out of hospital patients*. Tokai J Exp Clin Med, 2012. **37**(1): p. 1-5.
94. Benson, D.W., et al., *The use of hypothermia after cardiac arrest*. Anesth Analg, 1959. **38**: p. 423-8.
95. Hypothermia after Cardiac Arrest Study, G., *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
96. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 557-63.
97. Nolan, J.P., et al., *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation*. Circulation, 2003. **108**(1): p. 118-21.
98. Wang, C.J., et al., *Therapeutic hypothermia application vs standard support care in post resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients*. Am J Emerg Med, 2013. **31**(2): p. 319-25.
99. Storm, C., et al., *2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2010. **18**: p. 2.

100. Storm, C., et al., *Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls*. Crit Care, 2008. **12**(3): p. R78.
101. Dumas, F., et al., *Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry*. Circulation, 2011. **123**(8): p. 877-86.
102. Storm, C., et al., *Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest*. Emerg Med J, 2012. **29**(2): p. 100-3.
103. Soga, T., et al., *Neurological benefit of therapeutic hypothermia following return of spontaneous circulation for out-of-hospital non-shockable cardiac arrest*. Circ J, 2012. **76**(11): p. 2579-85.
104. Lundbye, J.B., et al., *Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms*. Resuscitation, 2012. **83**(2): p. 202-7.
105. Storm, C., et al., *Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(10): p. 768-72.
106. Larsson, I.M., E. Wallin, and S. Rubertsson, *Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Resuscitation, 2010. **81**(1): p. 15-9.
107. Castren, M., et al., *Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)*. Circulation, 2010. **122**(7): p. 729-36.
108. Hasper, D., et al., *Tympanic temperature during therapeutic hypothermia*. Emerg Med J, 2011. **28**(6): p. 483-5.
109. Nunnally, M.E., et al., *Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies*. Crit Care Med, 2011. **39**(5): p. 1113-25.
110. Mooney, M.R., et al., *Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling*. Circulation, 2011. **124**(2): p. 206-14.
111. Demir, A., et al., *Near-Infrared Spectroscopy Monitoring of the Spinal Cord During Type B Aortic Dissection Surgery*. J Card Surg, 2013.

112. Zheng, F., et al., *Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review*. *Anesth Analg*, 2013. **116**(3): p. 663-76.
113. Wong, J.K., et al., *Cerebral and lower limb near-infrared spectroscopy in adults on extracorporeal membrane oxygenation*. *Artif Organs*, 2012. **36**(8): p. 659-67.
114. Reynolds, J.C., et al., *Tissue oximetry by near-infrared spectroscopy in a porcine model of out-of-hospital cardiac arrest and resuscitation*. *Resuscitation*, 2012.
115. Kamarainen, A., et al., *Quality controlled manual chest compressions and cerebral oxygenation during in-hospital cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2012. **83**(1): p. 138-42.
116. Frisch, A., et al., *Potential utility of near-infrared spectroscopy in out-of-hospital cardiac arrest: an illustrative case series*. *Prehosp Emerg Care*, 2012. **16**(4): p. 564-70.
117. Meex, I., et al., *Cerebral tissue oxygen saturation during therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients*. *Resuscitation*, 2013.
118. Joshi, B., et al., *Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(2): p. 321-8.
119. Absalom, A.R. and T.W. Scheeren, *NIRS during therapeutic hypothermia: Cool or hot?* *Resuscitation*, 2013.
120. Jobsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. *Science*, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
121. Svaasand, L.O. and R. Ellingsen, *Optical properties of human brain*. *Photochem Photobiol*, 1983. **38**(3): p. 293-9.
122. Wan, S., et al., *Transmittance of nonionizing radiation in human tissues*. *Photochem Photobiol*, 1981. **34**(6): p. 679-81.
123. Wray, S., et al., *Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation*. *Biochim Biophys Acta*, 1988. **933**(1): p. 184-92.
124. Jobsis-VanderVliet, F.F., et al., *Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. I. Spectra of cytochrome c oxidase*. *Neurol Res*, 1988. **10**(1): p. 7-17.
125. Wyatt, J.S., et al., *Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy*. *J Appl Physiol* (1985), 1990. **68**(3): p. 1086-91.

126. Cope, M. and D.T. Delpy, *System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination*. Med Biol Eng Comput, 1988. **26**(3): p. 289-94.
127. Chance, B., *Optical method*. Annu Rev Biophys Biophys Chem, 1991. **20**: p. 1-28.
128. Beauvoit, B., et al., *Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors*. Anal Biochem, 1995. **226**(1): p. 167-74.
129. Sevick, E.M., et al., *Frequency domain imaging of absorbers obscured by scattering*. J Photochem Photobiol B, 1992. **16**(2): p. 169-85.
130. Chance, B., et al., *Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(14): p. 4971-5.
131. Fishkin, J.B. and E. Gratton, *Propagation of photon-density waves in strongly scattering media containing an absorbing semi-infinite plane bounded by a straight edge*. J Opt Soc Am A, 1993. **10**(1): p. 127-40.
132. Boas, D.A., et al., *Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(11): p. 4887-91.
133. Yodh, A. and B. Chance, *Spectroscopy and Imaging with Diffusing Light*. Physics Today, 1995. **48**(3): p. 34-40.
134. van der Zee, P., et al., *The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain*. Adv Exp Med Biol, 1990. **277**: p. 79-84.
135. Essenpreis, M., et al., *Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy*. Adv Exp Med Biol, 1993. **333**: p. 9-20.
136. Duncan, A., et al., *Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy*. Phys Med Biol, 1995. **40**(2): p. 295-304.
137. Bonner, R.F., et al., *Model for photon migration in turbid biological media*. J Opt Soc Am A, 1987. **4**(3): p. 423-32.
138. Gratton, G., et al., *Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning*. Psychophysiology, 1994. **31**(2): p. 211-5.

139. McCormick, P.W., et al., *Intracerebral penetration of infrared light. Technical note.* J Neurosurg, 1992. **76**(2): p. 315-8.
140. Harris, D.N. and S.M. Bailey, *Near infrared spectroscopy in adults. Does the Invos 3100 really measure intracerebral oxygenation?* Anaesthesia, 1993. **48**(8): p. 694-6.
141. Liu, H., et al., *Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy.* Med Phys, 1995. **22**(8): p. 1209-17.
142. Heringlake, M., et al., *Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery.* Anesthesiology, 2011. **114**(1): p. 58-69.
143. Franek, O., M. Pokorna, and P. Sukupova, *Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic--the Utstein-style report.* Resuscitation, 2010. **81**(7): p. 831-5.
144. Singer, A.J., et al., *Cerebral oximetry levels during CPR are associated with return of spontaneous circulation following cardiac arrest: an observational study.* Emerg Med J, 2014.
145. Ahn, A., et al., *A pilot study examining the role of regional cerebral oxygen saturation monitoring as a marker of return of spontaneous circulation in shockable (VF/VT) and non-shockable (PEA/Asystole) causes of cardiac arrest.* Resuscitation, 2013. **84**(12): p. 1713-6.
146. Hershenson, J.A., et al., *Changes in hemodynamic parameters and cerebral saturation during supraventricular tachycardia.* Pediatr Cardiol, 2012. **33**(2): p. 286-9.
147. Sadeghi, R., et al., *Risk of sudden cardiac death.* ARYA Atheroscler, 2013. **9**(5): p. 274-9.
148. Yokoyama, H., et al., *Report from the Japanese registry of CPR for in-hospital cardiac arrest (J-RCPR).* Circ J, 2011. **75**(4): p. 815-22.
149. Meex, I., et al., *Feasibility of absolute cerebral tissue oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation.* Crit Care, 2013. **17**(2): p. R36.
150. Immink, R.V., et al., *Hyperventilation, Cerebral Perfusion and Syncope.* J Appl Physiol (1985), 2013.
151. Schneider, A.G., et al., *Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest.* Resuscitation, 2013. **84**(7): p. 927-34.

152. Ito, N., et al., *Regional cerebral oxygen saturation on hospital arrival is a potential novel predictor of neurological outcomes at hospital discharge in patients with out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2012. **83**(1): p. 46-50.
153. Murkin, J.M., *Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ*. Anesthesiology, 2011. **114**(1): p. 12-3.
154. Wutzler, A., et al., *Acute Decrease of Cerebral Oxygen Saturation during Rapid Ventricular and Supraventricular Rhythm: A Pilot Study*. Pacing Clin Electrophysiol, 2014.
155. Bergman, R., et al., *Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Eur J Anaesthesiol, 2010. **27**(4): p. 383-7.
156. Espinoza, A., et al., *Effects of therapeutic hypothermia on left ventricular function assessed by ultrasound imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(11): p. 1353-63.
157. Orłowski, P., F. Kennedy McConnell, and S. Payne, *A Mathematical Model of Cellular Metabolism during Ischemic Stroke and Hypothermia*. IEEE Trans Biomed Eng, 2013.
158. Howes, D. and D.W. Messenger, *Is faster still better in therapeutic hypothermia?* Crit Care, 2011. **15**(3): p. 162.
159. Howes, D., et al., *Rapid induction of therapeutic hypothermia using convective-immersion surface cooling: safety, efficacy and outcomes*. Resuscitation, 2010. **81**(4): p. 388-92.
160. Wolff, B., et al., *Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest*. Int J Cardiol, 2009. **133**(2): p. 223-8.
161. Haugk, M., et al., *Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R101.
162. DeVita, M.A., et al., *Identifying the hospitalised patient in crisis"-a consensus conference on the afferent limb of rapid response systems*. Resuscitation, 2010. **81**(4): p. 375-82.
163. Kitamura, T., et al., *Nationwide public-access defibrillation in Japan*. N Engl J Med, 2010. **362**(11): p. 994-1004.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lars Trenkmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prä-Hospitale Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand unter besonderer Berücksichtigung des Targeted Temperature Management“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lars Trenkmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Storm, C., Leithner, C., Krannich, A., Wutzler, A., Ploner, C.J., Trenkmann, L., von Rheinbarben, S., Schroeder, T., Luckenbach, F., Nee, J.:

Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients-A prospective outcome study. Resuscitation. 2014;

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand hatte Anteil an der Datenerhebung und der Datenauswertung.

Lars Trenkmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Kongressbeiträgen (Poster):

Poster 1: L.Trenkmann, C.Storm: Verwendung von Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) im Rahmen der präklinischen Reanimation. 13. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2013

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand hatte Anteil an der Datenerhebung, der Datenauswertung und bei der Erstellung des Posters.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Christian Storm für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung bei der Planung der Arbeit und deren Umsetzung.

Herrn PD Dr. med. Storm gilt auch mein ganzer Dank für die exzellente Betreuung während der Durchführung der Studie; aber auch über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Besonders bedanken möchte ich mich noch für die Durchsicht der Arbeit und die konstruktiven Anregungen.

Ich danke der Firma Covidien für Bereitstellung der Geräte Invos 5100 und für die freundlich überlassenen Copyrightrechte ihrer Bildmaterialien.

Ich danke allen beteiligten Ärzten für die Unterstützung und Durchführung der Studie.

Ich danke allen Feuerwehrleuten des NEF 2505 für die Unterstützung und Durchführung der Studie.

Ich danke Susann Fischer für die Durchsicht der Arbeit.

Ich danke Karoline Koerner und Jana Förster für die Unterstützung bei der Umsetzung verschiedener Ideen zu dieser Dissertation.