

Aus dem  
Charité Centrum 13 für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie  
Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité Campus Virchow  
Direktor Professor Dr. med. U. Frei

## **Habilitationsschrift**

### **Klinische Anwendung der therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Herrn Dr. Dietrich Hasper  
geb. am 19.03.69 in Marienberg

eingereicht: März 2010

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 22. November 2010

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Werdan, Halle  
2. Gutachter Prof. Dr. U. Kaisers, Leipzig

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Einführung	4
Wissenschaftliche Fragestellung	7
Implementierung der therapeutischen Hypothermie in die klinische Praxis	
I. Ergebnisse der therapeutischen Hypothermie außerhalb klinischer Studien	8
II. Intensivbehandlungsdauer unter therapeutischer Hypothermie	15
III. Therapeutische Hypothermie bei akutem Myokardinfarkt	25
Präklinische Anwendung der therapeutischen Hypothermie	28
Prognoseabschätzung unter therapeutischer Hypothermie	31
Diskussion	44
Zusammenfassung	52
Literaturverzeichnis	53
Danksagung	60
Erklärung	61

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
CPC	Cerebral Performance Category
GCS	Glasgow Coma Scale
HACA	Hypothermia after Cardiac Arrest
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
M-SEP	Medianus-Somatosensibel evozierte Potentiale
NSE	Neuron-spezifische Enolase
rt-PA	Rekombinanter Tissue-Plasminogenaktivator

## **Einführung**

Die Betreuung von Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand stellt für die Intensivmedizin ein relevantes Problem dar. Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland pro Jahr bei ca. 100.000 Menschen aufgrund eines Herz-Kreislaufstillstandes eine Reanimation begonnen wird. Bei immerhin fast 50% dieser Patienten ist durch Reanimationsmaßnahmen die Etablierung eines Spontankreislaufes mit konsekutiver Aufnahme auf einer Intensivstation möglich.<sup>1,2</sup> Die mittelfristige Prognose dieser primär erfolgreich reanimierten Patienten ist jedoch ausgesprochen schlecht. In einer holländischen Kohortenanalyse verstarben 76 (70%) von 110 Patienten, die nach präklinisch erfolgreicher Reanimation stationär aufgenommen wurden.<sup>3</sup> Entsprechend zeigen auch die Daten größerer Reanimationsregister eine unbefriedigende Langzeitüberlebensrate nach primär erfolgreicher Reanimation von ca. 2 - 6%.<sup>4-6</sup>

Es erscheint offensichtlich, dass die zur Reanimation führende Grunderkrankung für diese Patienten einen relevanten Mortalitätsfaktor darstellt. Darüber hinaus wird die Prognose jedoch auch ganz erheblich durch die Folgen der während des Kreislaufstillstandes auftretenden „Ganzkörperischämie“ beeinflusst. Typischerweise entwickelt sich nach einer überlebten Anoxie bei Herz-Kreislaufstillstand eine passagere myokardiale Dysfunktion sowie eine systemische Inflammationsreaktion.<sup>7,8</sup> Prognosebestimmend sind aber offenbar vor allem die zerebralen Folgen der Ischämie mit der potentiellen Entwicklung einer postanoxischen Enzephalopathie. Klinisch wird dabei ein breites Spektrum neurologischer Defizite von einer leichten kognitiven Dysfunktion bis hin zum persistierenden vegetativen Status („Wachkoma“) beobachtet. Viele Patienten sind dabei von eher schweren Verläufen mit hochgradiger neurologischer Beeinträchtigung betroffen. So wurde in der bereits erwähnten Kohortenstudie bei insgesamt 62 % der verstorbenen Patienten aufgrund einer infausten neurologischen Prognose die intensivmedizinische Therapie vom Behandlungsteam begrenzt bzw. abgebrochen.<sup>3</sup>

In Anbetracht der enormen prognostischen Bedeutung der zerebralen Anoxie wurde bereits vor Jahren der Begriff der „kardio-zerebralen“ Reanimation geprägt.<sup>9</sup> Der Fokus dieses modifizierten Reanimationsprotokolls liegt schon primär auf einer optimierten zerebralen Perfusion während der Reanimationsphase.<sup>10</sup> Tierexperimentelle Daten zeigen jedoch auch, dass die Mechanismen einer neuronalen Schädigung nicht mit der Wiederherstellung eines Spontankreislaufs beendet werden, sondern ganz im Gegenteil im Rahmen des Reperfusionssyndroms zunächst eher potenziert werden.<sup>11</sup> Damit besteht theoretisch für die weiterbehandelnden Intensivmediziner ein Zeitfenster von ungefähr 48 Stunden, in dem weitere therapeutische Maßnahmen zur Reduktion der zerebralen Schädigung sinnvoll erscheinen. Entsprechend ist in den letzten Jahrzehnten von der tiefen Barbituratnarkose bis zu hochdosierter Antioxidantiengabe eine Reihe von therapeutischen Interventionen untersucht worden, welche jedoch alle in der klinischen Praxis keinen Vorteil für die Patienten erbrachten. Erst mit der „Wiederentdeckung“ der Hypothermie stand erstmals ein offensichtlich wirksamer neuroprotektiver Therapieansatz zur Verfügung.

Erste Berichte über die erfolgreiche Anwendung der Hypothermie als therapeutisches Prinzip gibt es bereits seit den 1950-er Jahren.<sup>12</sup> Wahrscheinlich aufgrund der limitierten technischen Möglichkeiten konnte sich die Hypothermie damals jedoch nicht in der klinischen Praxis durchsetzen. Dennoch wurde der positive Effekt der therapeutischen Hypothermie in den Folgejahren wiederholt im Tiermodell demonstriert.<sup>13,14</sup> Auf dieser Grundlage wurden im Jahr 2002 zwei prospektive randomisierte Studien publiziert, welche die therapeutische Hypothermie bei Patienten nach erfolgreicher präklinischer Reanimation untersuchten.

Die europäische HACA-Studie rekrutierte 275 Patienten an neun verschiedenen Zentren. Eingeschlossen wurden Patienten mit primärem Kammerflimmern, die präklinisch erfolgreich reanimiert werden konnten. Die 136 Patienten der Interventionsgruppe wurden im Krankenhaus auf eine Zieltemperatur von 32-34°C über einen Zeitraum von 24 Stunden

gekühlt. Nach 6 Monaten befanden sich 55% der mit Hypothermie behandelten Patienten in einem guten neurologischen Zustand verglichen mit 39% der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch hochsignifikant. Ebenso war zu diesem Zeitpunkt die Mortalität der mit Hypothermie behandelten Patienten signifikant niedriger (41% vs. 55%).<sup>15</sup>

Die zweite Studie wurde an 4 Krankenhäusern in Australien durchgeführt. Patienten nach präklinisch erfolgreicher Reanimation bei Kammerflimmern wurden bei entsprechender Randomisation über 12 Stunden auf eine Temperatur von 33°C gekühlt. Erneut zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des neurologischen Status: 49% der gekühlten Patienten konnten in einem guten neurologischen Status entlassen werden verglichen mit 26% der Kontrollgruppe.<sup>16</sup>

Auf der Basis dieser beiden Studien hat die ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) als internationale Fachgesellschaft im Jahr 2002 empfohlen, alle komatösen Patienten nach Reanimation bei Kammerflimmern für 12 bis 24 Stunden auf eine Körperkerntemperatur von 32-34°C zu kühlen.<sup>17</sup>

## Wissenschaftliche Fragestellungen

Die therapeutische Hypothermie hat sich bei Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand in randomisierten Studien als hochwirksamer Therapieansatz zur Vermeidung einer schweren postanoxischen Enzephalopathie erwiesen. Entsprechend den Einschlusskriterien der Studien wurde jedoch nur ein sehr selektiertes Patientengut untersucht. So lassen sich derzeit keine Empfehlungen für Patienten mit innerklinischer Reanimation oder mit Herz-Kreislaufstillstand bei Asystolie und pulsloser elektrischer Aktivität ableiten. Für die Umsetzung der therapeutischen Hypothermie in die klinische Praxis können daher folgende Fragenkomplexe entworfen werden:

- Ist die Implementierung der therapeutischen Hypothermie auch außerhalb von Studien in der klinischen Praxis möglich?
- Welche Patientengruppen profitieren von der Anwendung therapeutischer Hypothermie?
- Ist die prähospitalen Anwendung von therapeutischer Hypothermie möglich?
- Beeinflusst die therapeutische Hypothermie bisher genutzte Untersuchungen zur Prognoseabschätzung bei Herz-Kreislaufstillstand?

# **Implementierung der therapeutischen Hypothermie in die klinische Praxis**

## **I. Ergebnisse nach therapeutischer Hypothermie außerhalb klinischer Studien**

In den bereits erwähnten kontrollierten Studien hat sich die therapeutische Hypothermie als hocheffektives Behandlungsverfahren zur Verbesserung des neurologischen Ergebnisses nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand erwiesen. In einer Metaanalyse wurde die „Number needed to treat“ zur Verhinderung eines persistierenden Komas mit nur 6 Behandlungen kalkuliert.<sup>18</sup> Letztlich beziehen sich diese Ergebnisse jedoch nur auf ein durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien definiertes und damit stark selektiertes Patientenkollektiv. So wurden für die HACA-Studie insgesamt 3551 Patienten nach Reanimation hinsichtlich eines Studieneinschlusses untersucht, von denen letztlich nur 275 Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten. Damit ergibt sich die Frage, ob die guten Ergebnisse der therapeutischen Hypothermie unter vorab definierten Studienbedingungen auch auf das unselektierte Patientenkollektiv in der klinischen Praxis übertragbar sind.

In der eigenen Klinik haben wir Ende 2005 einen protokollgestützten Standard eingeführt, nach welchem alle nach Reanimation aufgenommenen Patienten versorgt werden.<sup>19</sup> Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften werden die Patienten über 24 Stunden auf eine Körperkerntemperatur von 32-34°C gekühlt. Die Behandlung nach dem Standard erfolgt unabhängig von der initialen Rhythmusstörung bei Reanimation. Kontraindikationen für die therapeutische Hypothermie sind im Standard nicht definiert, im Falle schwerster hämodynamischer Instabilität oder schwerer Blutungsereignisse liegt die Entscheidung über die Anwendung der Hypothermie bei dem behandelnden Intensivmediziner. Insgesamt werden auf unseren Intensivstationen jedoch mehr als 90 % der nach Reanimation aufgenommenen Patienten gemäß dem Standard behandelt.



Im Sinne einer „Vorher / Nachher Qualitätskontrolle“ haben wir in der hier vorgestellten Untersuchung die Ergebnisse von 107 konsekutiven Patienten, die nach Reanimation bei Kammerflimmern auf unsere Intensivstationen aufgenommen wurden, ausgewertet und mit einem historischen Kontrollkollektiv verglichen. Zur Klassifikation des neurologischen Status wurde die sogenannte „Cerebral Performance Category“ (CPC) genutzt, welche 5 Graduierungen unterscheidet. CPC 1 und 2 entsprechen dabei einer vollständigen neurologischen Erholung bzw. einer nur leichten Behinderung. In Kategorie CPC 3 finden sich Patienten mit schwerer Behinderung, CPC 4 entspricht einem persistierenden vegetativen Status. Verstorbene Patienten werden der Kategorie CPC 5 zugeordnet. Da die bislang publizierten Studien die Patienten meist nur bis zu 6 Monaten nach dem Reanimationsereignis beobachtet haben, wurden zusätzlich die Überlebensdaten der Patienten bis zu 2 Jahren nach dem Reanimationsereignis erfasst.

Wie erhofft konnten wir eine deutliche Verbesserung des neurologischen Status zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation demonstrieren. Während in der Kontrollgruppe nur etwa 25 % der Patienten die Intensivstation mit einem CPC 1 oder CPC 2 verlassen konnten, stieg dieser Anteil bei Hypothermie-behandelten Patienten auf 60 %. Diese Differenz erwies sich auch statistisch als hochsignifikant. Die Frühmortalität bis zur Entlassung von der Intensivstation entsprechend einem CPC 5 war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich, in der Kontrollgruppe fand sich jedoch ein hoher Anteil an Patienten mit schwerster neurologischer Beeinträchtigung.

Darüber hinaus konnte in einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für die folgenden 2 Jahre nach Reanimationsereignis auch eine signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit der mit Hypothermie behandelten Patienten dokumentiert werden. Entsprechend identifizierte ein statistisches Modell (Cox Regressionsanalyse) die Behandlung mit Hypothermie als einen unabhängigen Prädiktor des Überlebens nach 24 Monaten. Aufgrund des Vergleiches mit einer historischen Kontrollgruppe sollte man

sicher vorsichtig sein, diese Effekte ausschließlich der therapeutischen Hypothermie zuzuordnen. In unserer Interventionsgruppe waren einige Basisparameter (Rate an Laienreanimation, Zeit bis zum Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes) günstiger als in der Kontrollgruppe. Auch wenn diese Differenzen in der Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz erzielten, ist ein Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nicht von der Hand zu weisen. Darüber hinaus ist es sicher möglich, dass die Einführung von therapeutischer Hypothermie zu einer generell „aufmerksameren“ Intensivtherapie von Patienten nach Reanimation geführt hat. Im Langzeitverlauf werden wahrscheinlich Patienten mit gutem neurologischem Status auch eine andere medizinische Betreuung erhalten als Patienten im persistierenden vegetativen Status. Dennoch demonstriert unsere Untersuchung, dass die Anwendung von therapeutischer Hypothermie bei Patienten nach Reanimation bei Kammerflimmern auch außerhalb klinischer Studien effektiv ist und zu einer deutlichen Verbesserung des neurologischen Status führt. Bezüglich der Mortalität konnten wir dokumentieren, dass der Überlebensvorteil der Hypothermie-behandelten Patienten auch langfristig bestehen bleibt. Insofern sprechen unsere Daten eindeutig für eine konsequente Anwendung therapeutischer Hypothermie nach Reanimation bei Kammerflimmern.

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

# 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls

Christian Storm<sup>\*</sup>, Jens Nee, Anne Krueger, Joerg C Schefold, Dietrich Hasper

## Abstract

**Background:** Therapeutic hypothermia has been proven to be effective in improving neurological outcome in patients after cardiac arrest due to ventricular fibrillation (VF). Data concerning the effect of hypothermia treatment on long-term survival however is limited.

**Materials and methods:** Clinical and outcome data of 107 consecutive patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to VF were compared with 98 historical controls. Neurological outcome was assessed at ICU discharge according to the Pittsburgh cerebral performance category (CPC). A Kaplan-Meier analysis of follow-up data concerning mortality after 24 months as well as a Cox-regression to adjust for confounders were calculated.

**Results:** Neurological outcome significantly improved after mild hypothermia treatment (hypothermia group CPC 1-2 59.8%, control group CPC 1-2 24.5%;  $p < 0.01$ ). In Kaplan-Meier survival analysis hypothermia treatment was also associated with significantly improved 2-year probability for survival (hypothermia 55% vs. control 34%;  $p = 0.029$ ). Cox-regression analysis revealed hypothermia treatment ( $p = 0.031$ ) and age ( $p = 0.013$ ) as independent predictors of 24-month survival.

**Conclusions:** Our study demonstrates that the early survival benefit seen with therapeutic hypothermia persists after two years. This strongly supports adherence to current recommendations regarding postresuscitation care for all patients after cardiac arrest due to VF and maybe other rhythms as well.

## Introduction

Patients surviving cardiac arrest still have a poor prognosis with regard to both mortality and neurological outcome. Current guidelines recommend mild hypothermia treatment after cardiac arrest due to ventricular fibrillation (VF) as well as for other initial rhythms[1,2]. These recommendations are based on published data demonstrating a significantly improved outcome with therapeutic hypothermia, especially after VF cardiac arrest. In these studies follow-up time ranged between 3 and 6 months[3,4].

Recent studies show that neurological performance does not change markedly from the time of ICU discharge to six months after cardiac arrest in the majority of patients [5]. In a few patients functional outcomes improved over time, while deterioration was rarely seen [6]. Mortality of course is also an important factor when evaluating the long-term effects of therapeutic hypothermia. Therefore we have analyzed the probability of 2-year survival in a cohort of patients undergoing therapeutic hypothermia and compared these data to historical controls.

## Materials and methods

The study protocol was approved by the local ethics committee on human research. Between 2005 and 2007 a total of 107 patients were admitted consecutively to

\* Correspondence: christian.storm@charite.de  
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

our MICU after in-hospital (IHCA) or out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Hypothermia treatment was applied to all survivors after cardiac arrest (n = 107) for 24 hours. A historical control group treated prior to the implementation of hypothermia protocols was identified (n = 98 patients admitted to our MICU between 2002 and 2004 after cardiac arrest). Detailed characteristics for the study population are given in Table 1. All patients received standard post resuscitation care which did not undergo notable changes during the observation period except for the application of therapeutic hypothermia. In the treatment group hypothermia was maintained for 24 hours using a surface cooling device (ArcticSun2000® Medivance, USA).

Neurological outcome was defined at the time of discharge from ICU according to the Pittsburgh cerebral performance category (CPC) [7]. CPC 1 and 2 were classified as a favorable neurological outcome whereas CPC 3, 4 and 5 were regarded as an unfavorable outcome. A follow-up concerning mortality was completed for all patients after 24 months.

The SPSS software (Version 17.0) and Medcalc (Version 11.0) were used for statistical analysis and graphical depiction. Descriptive parameters are given as median and interquartile range (25-75 percentiles). Univariate analysis of differences between hypothermia patients and the control group was performed by using the Mann-Whitney-U test for non-parametric unpaired data. Survival data were analyzed by the Kaplan-Meier method and comparison between groups was performed by the log-rank test. To adjust for confounders a Cox-regression analysis was calculated.

## Results

### Study population

During the observation period, 107 consecutive comatose patients after VF cardiac arrest were admitted to our MICU. The baseline characteristics are given in Table 1. Therapeutic hypothermia was initiated and maintained for 24 hours in all of these patients without any relevant complications. When comparing the hypothermia patients with the historical control group significant differences concerning epinephrine dosage (p < 0.01), time to ROSC (p < 0.01), APACHE score at admission (p = 0.02), rate of bystander CPR (p = 0.020) and length of ICU-stay (LOS; p = 0.040) were found.

### Neurological outcome

Data on neurological outcome of the patient groups at ICU discharge is presented in Table 2. In the hypothermia group 64 patients (59.8%) were discharged with a favorable neurological outcome whereas only 24 patients (24.5%) of the control group had a good neurological outcome. The difference between the groups was statistically highly significant (p < 0.01).

In contrast CPC 5 was almost equally distributed (hypothermia CPC 5 31.8%, control CPC 5 38.8%).

### 2-year survival

A follow-up concerning mortality was performed after 24 months. Six patients of the hypothermia group and 11 patients of the control group were lost to follow-up. 101 patients treated with therapeutic hypothermia and 87 control patients were included in this analysis.

The Kaplan-Meier analysis showed a significantly higher 2-year probability of survival in the hypothermia group (hypothermia 55% vs. control 34%; p = 0.029; Figure 1).

**Table 1 Baseline characteristics of the study population (n = 205)**

Variable	Control (n = 98)	Hypothermia (n = 107)	p-Value
Age (years)	64.5 (59.61-64.90)	60.5 (57.40-62.22)	0.13
Female sex-no./total no.(%)	26/98 (26.5)	26/107 (24.3)	0.71
APACHE Score	26 (24-27)	29 (27-29)	0.02
Location of cardiac arrest			
Out-of-hospital no./total-no. (%)	81 (82.7)	89 (83.2)	0.92
In-hospital no./total-no. (%)	17 (17.3)	18 (16.8)	
Cause of cardiac arrest			
AMI-no./total no. (%)	76 (77.6)	77 (72)	0.71
Primary arrhythmia-no./total-no. (%)	16 (16.3)	24 (22.4)	
Respiratory-no./total-no. (%)	2 (2)	2 (1.9)	
Other-no./total no.(%)	4 (4.1)	1 (0.9)	
Time to ROSC (min)	22 (18-30)	19 (12-27.75)	< 0.01
Total epinephrine dose (mg)	3 (2-6)	2.2 (0-5)	< 0.01
Bystander CPR*	19 (24.3)	44 (99)	0.02
Length of ICU stay (days)	16 (13-21)	12 (9-16)	0.04
Time on ventilator (hours)	217 (180-313)	204 (145-243)	0.20

Data are presented as medians (25th and 75th percentiles) or as absolute numbers (relative frequencies). AMI - acute myocardial infarction, APACHE - acute physiology and chronic health evaluation, ROSC - return of spontaneous circulation. \* Bystander CPR; data are available from n = 78 in the control group and n = 106 in the hypothermia group.

**Table 2 Neurological outcome of the study population**

Neurological outcome	Control	Hypothermia	p-Value
no./total-no. (%)	(n = 98)	(n = 107)	
CPC 1	13 (13.3)	46 (43)	< 0.01
CPC 2	11 (11.2)	18 (16.8)	
CPC 3	10 (10.2)	4 (3.7)	
CPC 4	26 (26.5)	4 (3.7)	
CPC 5	38 (38.8)	34 (31.8)	
CPC 1-2	24 (24.5)	64 (59.8)	
CPC 3-5	74 (75.5)	42 (39.2)	< 0.01

Neurological outcome assessed as cerebral performance category (CPC) at ICU discharge. Data are presented as absolute numbers and relative frequencies.

The hazard ratio for long-term mortality was calculated with HR = 1.55 (95% CI: 1.04-2.29).

Univariate analysis showed significant differences between the groups for epinephrine dose, time to ROSC, bystander CPR and APACHE-score. Therefore a Cox-regression analysis was performed to adjust for these possible confounders. Hypothermia treatment ( $p = 0.031$ ) and age ( $p = 0.013$ ) were the only parameters identified as independent significant predictors for the probability of 24-month survival (Table 3).

## Discussion

In our study we demonstrate a significantly improved 2-year survival of patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest compared to historical controls. Our findings are in accordance with the HACA trial which revealed a 14% lower mortality rate after 6 months in the hypothermia group [8]. In contrast long-term survival did not differ in a cohort of OHCA patients treated with therapeutic hypothermia observed

**Table 3 Cox-regression analysis**

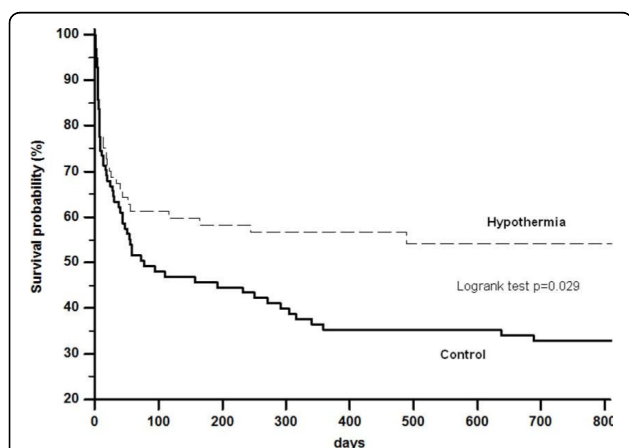
Variable	Coefficient	HR	95% CI	p-Value
Epinephrine	0.039	1.04	0.980-1.103	0.198
Time to ROSC	-0.002	1.00	0.977-1.019	0.856
Bystander CPR	0.190	1.21	0.857-1.707	0.280
Hypothermia	-0.403	0.70	0.463-0.963	0.031
Age	0.018	1.02	1.004-1.032	0.013
Gender	-0.076	0.93	0.623-1.378	0.706
APACHE	0.009	1.01	0.986-1.032	0.445

Regression coefficients, HR Hazard ratio, 95% CI confidence intervals, and P values of Cox-regression model. Sign (- or +) indicates negative or positive effect on the dependent variable. APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI, confidence interval; bystander CPR, bystander cardiopulmonary resuscitation; Time to ROSC, time to return of spontaneous circulation.

by Bro-Jeppesen et al. [9]. This may be explained by a remarkably low mortality in the control group. These partly contradictory results emphasize limitations of an observational study design. This also applies to our results, we compared hypothermia patients with historical controls. Therefore it is possible that the improved survival rate is associated with other changes in resuscitation practice as well. For example the rate of successful resuscitation increased significantly between 1992 and 2005 in a large Swedish cohort probably due to an increase in bystander CPR [10]. A similar tendency was observed in our patient groups with significant differences regarding time to ROSC and epinephrine dosages as probably major outcome determinants after cardiac arrest [11]. To adjust for these confounders a Cox-regression model was calculated, revealing hypothermia treatment and age as independent predictors for probability of 24-month survival. Furthermore early cardiac catheterization may have a major impact on outcome of patients resuscitated from VF [12]. Additionally, local treatment protocols may be an influence towards a more sophisticated care of cardiac arrest survivors [13].

We found that significantly more patients were classified CPC 4 in the control group. During the observation period the standard of postresuscitation care has not been changed except for the implementation of the hypothermia treatment protocol. Therefore this remarkable difference in neurological outcome rather reflects an effect of therapeutic hypothermia than posing a bias to statistical analyses.

Furthermore time on ventilator and ICU stay were in part significantly shorter under hypothermia treatment, whereas distribution of mortality at ICU-discharge (CPC 5) was almost identical. Thus the outcome at ICU discharge in both groups was probably not significantly influenced by more early therapy withdrawal in the treatment group. Nevertheless, neurological status may influence the further development and therefore mortality of these patients. It cannot be fully excluded that



**Figure 1 Kaplan-Meier-survival analysis of both study groups.**

A 2 year follow up was available for  $n = 101$  in the hypothermia group and  $n = 87$  in the control group. The difference between the two groups was significant (Logrank test  $p = 0.029$ ).

patients in a good condition are more likely to receive sophisticated medical therapies than patients in persistent coma. This may have also resulted in a higher probability of survival in the treatment group which of course can be only indirectly attributed to hypothermia treatment. Reliable data concerning witnessed arrest and a time delay to defibrillation which could also influence survival are not available unfortunately.

In summary, it is known that the prognosis of patients after out-of-hospital cardiac arrest is similar to that of patients with acute myocardial infarction if they survive until hospital discharge [14]. Our study demonstrates that besides improved neurological outcome the early survival benefit seen with therapeutic hypothermia persists after two years. This should further encourage the implementation of recommendations regarding post-resuscitation care to all patients after cardiac arrest suffering from VF and maybe other rhythms as well.

## Conclusion

In conclusion, our data demonstrate that therapeutic hypothermia may be effective in two ways: First of all the neurological outcome at ICU discharge is significantly improved. Furthermore, there is a long lasting benefit concerning probability of survival when therapeutic hypothermia has been applied.

## Abbreviations

AMI: Acute myocardial infarction; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CPC: Cerebral Performance Category; CPR: Cardiopulmonary resuscitation; HACA: Hypothermia after Cardiac Arrest trial; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; OHCA: Out-of-hospital cardiac arrest; VF: Ventricular fibrillation; ROSC: Return of spontaneous circulation.

## Authors' contributions

CS, JN and DH designed and supervised the study from data acquisition to data analysis. AK and JCS participated in the design of the study, revised the manuscript for important intellectual content and helped to draft the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 11 October 2009

Accepted: 8 January 2010 Published: 8 January 2010

## References

1. Castren M, Silfvast T, Rubertsson S, Niskanen M, Valsson F, Wanscher M, et al: **Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**:280-288.
2. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation.** *Resuscitation* 2003, **57**:231-235.
3. Holzer M, Behringer W, Schorkhuber W, Zeiner A, Sterz F, Laggner AN, et al: **Mild hypothermia and outcome after CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group.** *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997, **111**:55-58.

4. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M: **Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis.** *Crit Care Med* 2005, **33**:414-418.
5. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al: **Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**:926-934.
6. Arrich J, Zeiner A, Sterz F, Janata A, Uray T, Richling N, et al: **Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest: a retrospective cohort study.** *Resuscitation* 2009, **80**:876-880.
7. Jennett B, Bond M: **Assessment of outcome after severe brain damage.** *Lancet* 1975, **1**:480-484.
8. **Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.** *N Engl J Med* 2002, **346**:549-556.
9. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI, Wanscher MC, Nielsen SL, Rasmussen LS, et al: **The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest.** *Resuscitation* 2009, **80**:171-176.
10. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, et al: **Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation.** *Circulation* 2008, **118**:389-396.
11. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller MD, Chiolerio R, et al: **Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study.** *Crit Care Med* 2008, **36**:2296-2301.
12. Hosmane VR, Mustafa NG, Reddy VK, Reese CL, Disabatino A, Kolm P, et al: **Survival and neurologic recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction resuscitated from cardiac arrest.** *J Am Coll Cardiol* 2009, **53**:409-415.
13. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al: **Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2007, **73**:29-39.
14. Engdahl J, Bang A, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M, Herlitz J: **Long-term mortality among patients discharged alive after out-of-hospital cardiac arrest does not differ markedly compared with that of myocardial infarct patients without out-of-hospital cardiac arrest.** *Eur J Emerg Med* 2001, **8**:253-261.

doi:10.1186/1757-7241-18-2

**Cite this article as:** Storm et al.: 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2010 **18**:2.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:  
http://www.biomedcentral.com/info/publishing\_adv.asp



## **II. Intensivbehandlungsdauer unter therapeutischer Hypothermie**

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass sich trotz eindeutiger Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften therapeutische Hypothermie nach Herzkreislaufstillstand sowohl national als auch international eher zögerlich als Standardtherapie durchsetzt.<sup>20,21</sup> Als Ursachen für die fehlende Implementierung der Leitlinien werden dabei neben anderen Faktoren auch ökonomische Gründe genannt.<sup>22</sup> In der Tat erfordert die Anwendung von therapeutischer Hypothermie zunächst zusätzliche Kosten für neues Equipment und investierte Arbeitszeit. Auf der anderen Seite ist die Liegezeit auf der Intensivstation verantwortlich für den größten Teil der Gesamtbehandlungskosten von Intensivpatienten. In der aktuellen Untersuchung stellten wir die Hypothese auf, dass bei Hypothermie-behandelten Patienten durch Verbesserung des neurologischen Status eine raschere Verlegung von der Intensivstation möglich ist.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurden die Intensivbehandlungsdaten von 52 mit therapeutischer Hypothermie behandelten Patienten mit einer historischen Kontrollgruppe aus 74 Patienten verglichen. Parallel wurde der neurologische Status zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation mit Hilfe der „Cerebral Performance Category“ erfasst. Nach Analyse dieser Daten konnten wir für die Gesamtgruppe aller Patienten einen Zusammenhang zwischen neurologischem Status und der Liegezeit auf der Intensivstation aufzeigen: Patienten mit eher ungünstigem neurologischem Ergebnis wurden signifikant länger auf der Intensivstation behandelt als Patienten mit rascher neurologischer Erholung. Die mediane Intensivbehandlungsdauer lag bei 16 Tagen für Patienten mit CPC 1 oder 2 bei Intensiventlassung gegenüber 23 Tagen bei Patienten mit CPC 3 und 4 bzw. bei 8 Tagen bei verstorbenen Patienten. Damit konnten zwei Faktoren ermittelt werden, die maßgeblich eine kurze Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bedingen – entweder das frühe Versterben des Patienten oder die rasche neurologische Erholung. Aufgrund der hohen Intensivmortalität in der Kontrollgruppe ergab sich zwischen den beiden Gruppen

insgesamt kein Unterschied in der Intensivbehandlungsdauer (Median 15 Tage für die Kontrollgruppe vs. 13 Tage für die Interventionsgruppe). Betrachtet man jedoch nur die überlebenden Patienten, war in der Hypothermie-behandelten Patientengruppe die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um mehr als 30 % reduziert (Median 14 Tage vs. 21 Tage in der Kontrollgruppe).

Bezüglich der Verlegungskriterien von der Intensivstation bestehen sicher sowohl lokal als auch international unterschiedliche Vorgehensweisen. Als einen objektiveren Parameter zur Einschätzung der Intensivbehandlungspflichtigkeit haben wir zusätzlich die Beatmungsdauer der Patienten analysiert. Hier zeigt sich ein analoges Schema mit einer reduzierten Beatmungsdauer bei Patienten mit gutem neurologischem Status oder frühem Versterben auf der Intensivstation.

Zur Verifizierung dieser Befunde führten wir eine multivariate Analyse durch, welche eine Behandlung mit therapeutischer Hypothermie als Prädiktor sowohl für eine kurze Intensivbehandlungsdauer als auch für eine reduzierte Beatmungszeit identifizierte.

Klinisch relevant erscheint die Aussage, dass die Anwendung von therapeutischer Hypothermie offenbar nicht zu einer Verlängerung des Intensivaufenthaltes führt. Neben dem offensichtlichen Nutzen für den individuellen Patienten sprechen unsere Ergebnisse eher dafür, dass durch die Verkürzung der nötigen Intensivbehandlung die Einführung von therapeutischer Hypothermie auch kurzfristig auf Krankensebene ökonomisch „lohnenswert“ sein könnte.



## Research

## Open Access

# Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls

Christian Storm, Ingo Steffen, Joerg C Schefold, Anne Krueger, Michael Oppert, Achim Jörres and Dietrich Hasper

Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Department of Nephrology and Medical Intensive Care Medicine, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Corresponding author: Dietrich Hasper, [dietrich.hasper@charite.de](mailto:dietrich.hasper@charite.de)

Received: 7 Apr 2008 Revisions requested: 8 May 2008 Revisions received: 28 May 2008 Accepted: 14 Jun 2008 Published: 14 Jun 2008

*Critical Care* 2008, **12**:R78 (doi:10.1186/cc6925)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/12/3/R78>

© 2008 Storm *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction** Persistent coma is a common finding after cardiac arrest and has profound ethical and economic implications. Evidence suggests that therapeutic hypothermia improves neurological outcome in these patients. In this analysis, we investigate whether therapeutic hypothermia influences the length of intensive care unit (ICU) stay and ventilator time in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest.

**Methods** A prospective observational study with historical controls was conducted at our medical ICU. Fifty-two consecutive patients (median age 62.6 years, 43 males, 34 ventricular fibrillation) submitted to therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest were included. They were compared with a historical cohort ( $n = 74$ , median age 63.8 years, 53 males, 43 ventricular fibrillation) treated in the era prior to hypothermia treatment. All patients received the same standard of care. Neurological outcome was assessed using the Pittsburgh cerebral performance category (CPC) score. Univariate analyses and multiple regression models were used.

**Results** In survivors, therapeutic hypothermia and baseline disease severity (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [APACHE II] score) were both found to significantly influence ICU stay and ventilator time (all  $P < 0.01$ ). ICU stay was shorter in survivors receiving therapeutic hypothermia (median 14 days [interquartile range (IQR) 8 to 26] versus 21 days [IQR 15 to 30] in the control group;  $P = 0.017$ ). ICU length of stay and time on ventilator were prolonged in patients with CPC 3 or 4 compared with patients with CPC 1 or 2 ( $P = 0.003$  and  $P = 0.034$ , respectively). Kaplan-Meier analysis showed improved probability for 1-year survival in the hypothermia group compared with the controls (log-rank test  $P = 0.013$ ).

**Conclusion** Therapeutic hypothermia was found to significantly shorten ICU stay and time of mechanical ventilation in survivors after out-of-hospital cardiac arrest. Moreover, profound improvements in both neurological outcome and 1-year survival were observed.

## Introduction

Persistent coma is a common finding after cardiac arrest and has profound ethical and economic implications. In a significant proportion of patients, neurological status rather than specific treatment of the underlying disease affects the outcome after cardiac arrest [1]. Recent randomized controlled trials have demonstrated that therapeutic hypothermia is highly effective in improving the neurological outcome in patients after cardiac arrest [2,3]. In 2003, the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recommended this

treatment for all comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation [4]. Although only a minority of such patients are currently treated with therapeutic hypothermia [5,6], recent efforts aim to implement therapeutic hypothermia as a routine procedure in patients after cardiac arrest [7].

The optimal method for controlled and safe application of therapeutic hypothermia is still under debate [8,9]. For intravascular cooling devices as well as for device-controlled surface

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; CPC = cerebral performance category; CPR = cardiopulmonary resuscitation; ICU = intensive care unit; ILCOR = International Liaison Committee on Resuscitation; IQR = interquartile range; LOS = length of stay; MICU = medical intensive care unit; ROSC = return of spontaneous circulation.

cooling methods, the efficacy has been demonstrated in different trials [10-13]. Of course, other cooling methods like crushed-ice, towels pre-soaked in ice water, or simple cooling blankets may be very effective as well but the temperature range is more difficult to control [14,15]. For out-of-hospital cooling, new devices and methods for fast induction of hypothermia are of increasing importance [16,17]. However, using advanced cooling methods, equipment, and manpower required for the application of therapeutic hypothermia generates higher treatment costs. Length of intensive care unit stay (ICU LOS) has been identified as a major determinant of total treatment costs after survived cardiac arrest [18]. Therefore, it was investigated whether therapeutic hypothermia influences ICU LOS and time of mechanical ventilation in patients after out-of-hospital cardiac arrest.

## Materials and methods

The study protocol was approved by the local ethics committee on human research. The need for informed patient consent was waived by the committee. We conducted our study in an urban area with a two-tiered medical emergency system: basic life support, including automated defibrillation, is offered by ambulances, and advanced life support procedures were performed by qualified emergency physicians at the mobile ICU. All patients with cardiac arrest and return of spontaneous circulation (ROSC) in the field were directly admitted to our medical ICU (MICU). Pre-hospital cooling procedures were not applied during the study period.

Between January 2006 and January 2007, a total of 52 patients were admitted to our MICU after out-of-hospital cardiac arrest. All patients received therapeutic hypothermia according to the current ILCOR recommendations. A historical control group in the era prior to hypothermia treatment was identified in a cohort of 74 patients admitted to our MICU between 2003 and 2005 after out-of-hospital cardiac arrest. Detailed characteristics for all study patients are presented in Table 1.

Therapeutic hypothermia was initiated after admission with an intravenous infusion of cold saline (4°C, 1,000 to 1,500 mL bolus) followed by surface cooling with commercially available non-invasive devices (CritiCool®; MTRE, Yavne, Rehovot, Israel, or ArcticSun2000®; Medivance, Inc., Louisville, CO, USA). After the start of cooling, the target temperature of 33°C was reached in a range of 180 to 300 minutes and maintained for 24 hours. Re-warming was performed at a rate of 0.25°C per hour. Intravenous sedation was induced in all patients by a combination of midazolam (0.125 mg/kg per hour) and fentanyl (0.002 mg/kg per hour) with dose adjustment as needed. Patients undergoing hypothermia received muscle relaxation with repetitive pancuronium (0.1 mg/kg) administration in order to prevent shivering. All patients completed therapeutic hypothermia without complications or overcooling. With the exception of therapeutic hypothermia, there was no further dif-

ference in the standard of intensive care treatment between the two groups. To discover early-onset infection and pneumonia, laboratory markers of systemic inflammation (c-reactive protein/leukocyte count) and radiological findings of pneumonia in chest x-ray were analyzed on day 3. Neurological outcome was assessed at the time of discharge from the ICU according to the Pittsburgh cerebral performance category (CPC) score [19]. CPC 1 and 2 were classified as a favorable neurological outcome, whereas CPC 3 and 4 were regarded as an unfavorable outcome.

The SPSS software (version 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R (version 2.4.1; The R Foundation for Statistical Computing) were used for statistical analysis. Descriptive parameters are presented as median and interquartile range (IQR) (25th to 75th percentiles). Univariate analysis of differences between hypothermia patients and the control group was performed by using the Mann-Whitney *U* test for non-parametric unpaired data and the Fisher exact test for dichotomous variables. Multiple regression analysis was used to adjust for confounders and to analyze the association of one dependent and several independent variables. The general linear start model includes all independent variables, whereas the final model contains only predictive factors after using the automatic method of stepwise backward selection. Survival data were analyzed by the Kaplan-Meier method, and comparison between groups was performed by the log-rank test.

## Results

### Univariate analysis

Results of univariate analysis of all patients ( $n = 126$ ) are presented in Table 1. Concerning age ( $P = 0.776$ ) and gender ( $P = 0.221$ ), no significant differences were observed between patients in the hypothermia group and the control group. However, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score on admission was significantly lower in the control group ( $P = 0.015$ ). No significant differences were calculated concerning the first documented rhythm ( $P = 0.523$ ), dosage of epinephrine during resuscitation ( $P = 0.106$ ), and time to ROSC ( $P = 0.230$ ). Patients with initial ventricular fibrillation were classified as primary shockable rhythm, whereas patients with asystole and pulseless electrical activity were classified as primary non-shockable rhythm.

Univariate analysis of ICU LOS for all patients (dead and alive) showed no significant difference between the two groups ( $P = 0.947$ ). However, if only survivors were analyzed, ICU LOS was significantly lower in the hypothermia group (median 14 days [IQR 8 to 26] versus 21 days [IQR 15 to 30];  $P = 0.017$ ) (Figure 1). In contrast to this finding, there was no statistically significant difference regarding ICU LOS in patients who died during ICU stay (median 9 days [IQR 6 to 22] for the hypothermia group and 7 days [IQR 5 to 10] for the control group;  $P = 0.250$ ).

**Table 1****Baseline characteristics of the patient population and results of the univariate analysis**

	Control (n = 74)	Hypothermia (n = 52)	P value
Age, years	63.8 (52.8–72.0)	62.6 (50.7–71.4)	0.776
Gender			
Female	21 (28.4)	9 (17.3)	0.221
Male	53 (71.6)	43 (82.7)	
APACHE II score	25.0 (20.0–30.0)	30.5 (22.5–33.0)	0.015
Cardiac arrest			
Shockable rhythm	43 (58.1)	34 (65.4)	0.523
Non-shockable rhythm	31 (41.9)	18 (34.6)	
Cause of cardiac arrest			
Acute myocardial infarction	47 (63.5)	31 (59.6)	
Primary arrhythmia	12 (16.2)	13 (25)	
Respiratory	12 (16.2)	8 (15.4)	
Other	3 (4.1)	0	
Bystander CPR			
Yes	12 (16.2)	16 (30.8)	0.086
No	62 (83.8)	36 (69.2)	
Time to ROSC, minutes	20 (18–25)	20 (14–22)	0.230
Total epinephrine dose, mg	3.0 (2.0–4.0)	2.75 (0.8–3.1)	0.106
Length of ICU stay, days			
All patients	15 (7–26)	13 (8–26)	0.947
Non-survivors	7 (5–10)	9 (6–22)	0.259
Survivors	21 (15–30)	14 (8–26)	0.017
Time on ventilator, hours			
All patients	217 (139–353)	220 (124–428)	1
Non-survivors	165 (104–210)	221 (133–365)	0.219
Survivors	328 (208–461)	219 (125–447)	0.113
Leukocytes at day 3, /nL	11.0 (8.7–13.6)	12.2 (8.3–14.1)	0.91
C-reactive protein at day 3, mg/dL	12.7 (7.5–16.0)	14.5 (8.7–21.1)	0.33
Radiological signs of pneumonia	8 (10.8)	10 (19.2)	0.205
CPC at ICU discharge			
1 – good recovery	8 (10.8)	22 (42.3)	
2 – moderate disability	9 (12.2)	10 (19.2)	
3 – severe disability	3 (4.1)	2 (3.8)	
4 – vegetative state	23 (31.1)	3 (5.8)	
5 – death	31 (41.9)	15 (28.8)	
CPC 1–2 versus 3–5			
CPC 1–2	17 (23.0)	32 (61.5)	<0.001

**Table 1 (Continued)**

**Baseline characteristics of the patient population and results of the univariate analysis**

CPC 3–5	57 (77.0)	20 (38.5)	
Died during hospital stay			
Yes	31 (41.9)	15 (28.8)	0.190
No	43 (58.1)	37 (71.2)	

Data are presented as medians (25th and 75th percentiles) or as absolute numbers (relative frequencies). APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPC, cerebral performance category; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ICU, intensive care unit; ROSC, return of spontaneous circulation.

Univariate analysis of ventilator time revealed no significant difference for all patients ( $P = 1$ ). Median ventilator time was lower in the subgroup of survivors treated with hypothermia, although the difference was not statistically significant (219 hours [IQR 125 to 447] for the hypothermia group versus 328 hours [IQR 208 to 461] for the control group;  $P = 0.113$ ) (Figure 1). Also, there was no statistically significant difference in ventilator time in the subgroup of non-survivors (221 hours [IQR 133 to 365] for the hypothermia group and 165 hours [IQR 104 to 210] for the control group;  $P = 0.219$ ).

C-reactive protein, leukocyte count, and radiological diagnosis of early-onset pneumonia on day 3 were not statistically different between the groups (Table 1). With regard to the neurological outcome, both ICU LOS and time on ventilator were significantly longer in patients with a CPC 3 or 4 compared with patients with CPC 1 or 2 ( $P = 0.003$  for LOS and  $P = 0.034$  for ventilator time) (Figure 2). Hypothermia treatment was associated with significantly improved neurological out-

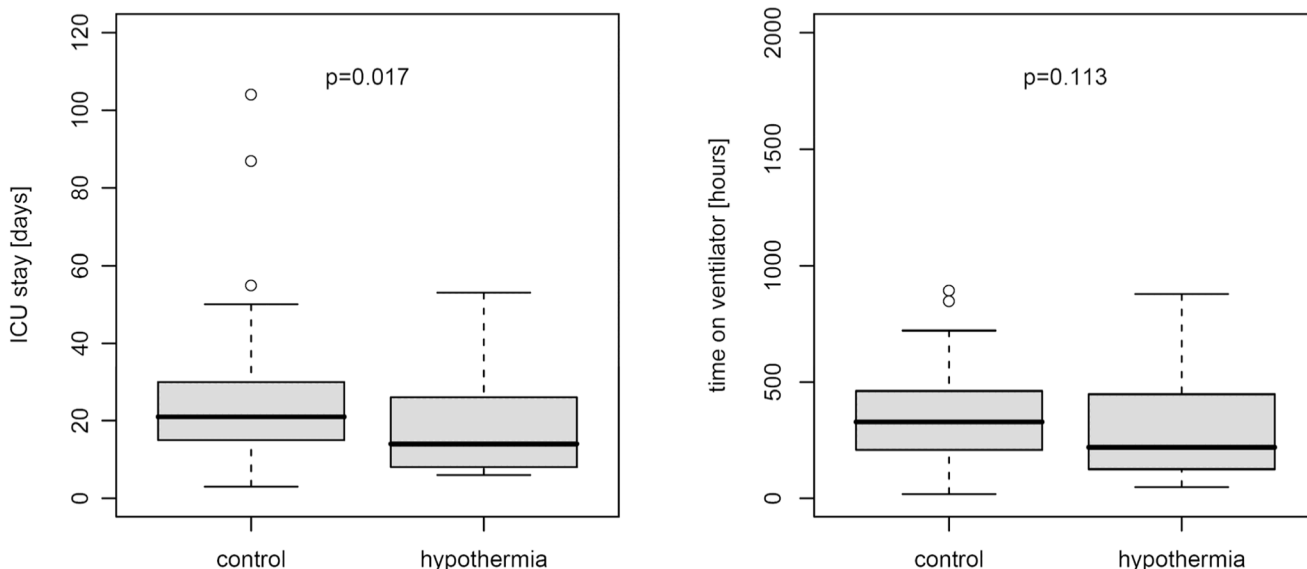
come assessed by CPC 1 or 2 versus 3 or 4 ( $P < 0.001$ ). The results of the univariate analysis are summarized in Table 1.

**Multivariate analysis**

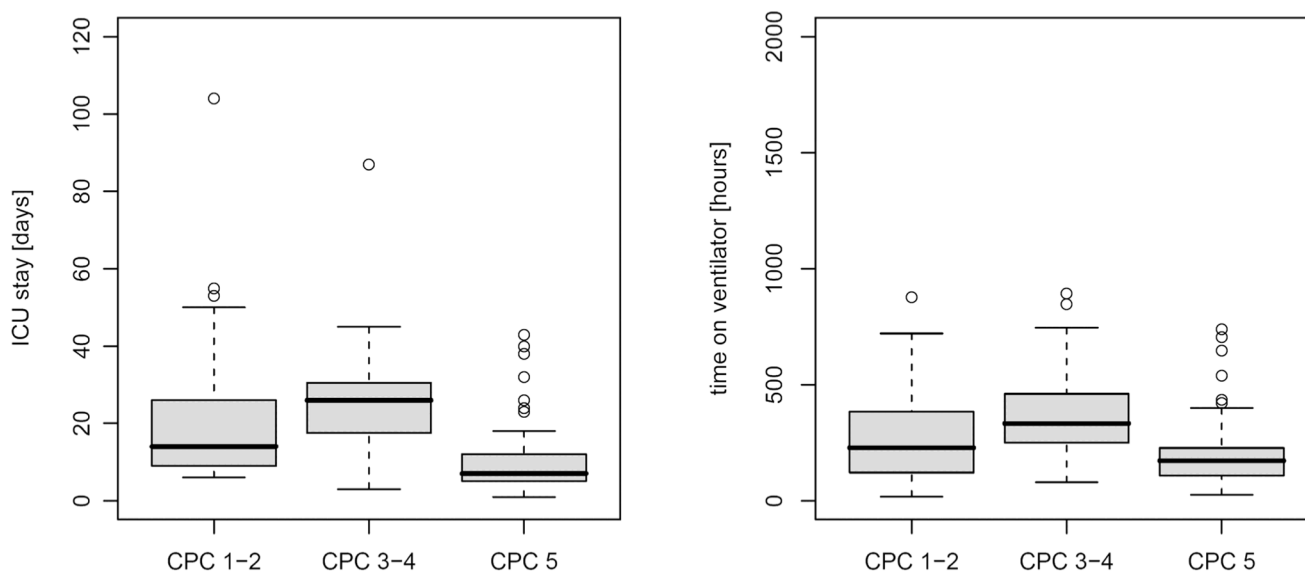
As univariate analysis showed significant differences between the hypothermia and the control group, an adjustment for confounders was performed. To this end, ICU LOS and respirator time were analyzed with the multivariate regression model, including gender, age, APACHE II score, bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR), time to ROSC, initial rhythm, and mild therapeutic hypothermia treatment as independent factors. The final model for ICU LOS in the subgroup of survivors identified a low APACHE II score ( $P = 0.006$ ) and hypothermia treatment ( $P = 0.004$ ) as independent predictors of shorter ICU LOS.

Likewise, multivariate analysis in the subgroup of survivors identified APACHE II score ( $P = 0.009$ ) and hypothermia treatment ( $P = 0.026$ ) as independent predictors of shorter

**Figure 1**



Intensive care unit (ICU) length of stay and time on ventilator in the study groups. Boxplot of ICU length of stay (left) and time on ventilator (right) in survivors of the hypothermia ( $n = 23$ ) and the control ( $n = 43$ ) group.

**Figure 2**

Intensive care unit (ICU) length of stay and time on ventilator and neurological outcome. Boxplot of ICU length of stay (left) and time on ventilator (right) of the study population ( $n = 126$ ) according to the neurological outcome assessed as cerebral performance category (CPC).

time on mechanical ventilation. The complete results of the multivariate analyses are presented in Table 2. Follow-up data for 1-year survival probability were performed including all patients ( $n = 126$ ). Kaplan-Meier analysis revealed a probability for 365-day survival of 55.1% (confidence interval [CI] 39.1% to 68.5%) in the hypothermia group compared with 30.8% (CI 19.9% to 42.3%) in the control group. The log-rank test was significant ( $P = 0.013$ ) (Figure 3).

## Discussion

Mild therapeutic hypothermia is recommended by current ILCOR guidelines and has become an essential part in post-resuscitation care. Although the benefit concerning neurological outcome could not be demonstrated in a few single centers, most other trials could show an improved neurological outcome under hypothermia even in unselected effectiveness trials [20,21]. Nevertheless, technical, logistical, and financial barriers may limit the transfer into daily practice [22]. Therefore, for the first time, the present study investigates the impact of therapeutic hypothermia on ICU LOS in patients with out-of-hospital cardiac arrest. The major determinants of short ICU LOS and ventilator time in patients after cardiac arrest were found to be either early death during ICU stay or rapid neurological recovery. While comparison of all patients (survivors and non-survivors) did not reveal a statistical difference regarding ICU LOS, subgroup analysis showed that short ICU LOS is related to an improved neurological outcome in the hypothermia group. In contrast, short ICU LOS in the control group was associated with a high rate of non-survivors. This striking result was confirmed with a multivariate regression

model emphasizing the impact of therapeutic hypothermia on ICU LOS.

A high APACHE II score at admission was associated with a prolonged ICU stay in our study. It seems plausible that patients with higher severity of illness depend more on critical care facilities; however, it is known that the predictive value of the APACHE II score has various limitations after cardiac arrest [23,24]. Our present results suggest that prognostic application of current scoring systems may be even more difficult in patients treated with therapeutic hypothermia. Both ICU LOS and time of mechanical ventilation tended to be longer in non-survivors of the hypothermia group compared with non-survivors of the control group, which may reflect the difficulty of outcome prediction in patients routinely requiring sedation and muscle relaxation in the first days of intensive care. Beside clinical evaluation, biochemical markers (neuron-specific enolase, protein S100B) and electrophysiological studies (somatosensory-evoked potentials) are established tools for outcome prediction in patients after cardiac arrest [25,26]. However, most of these parameters were studied in patients not undergoing hypothermia treatment. At present, little data on whether therapeutic hypothermia treatment may influence these biomarkers are available [27,28]. Therefore, physicians should be careful in the prognostication of patients treated with therapeutic hypothermia [29].

It should be mentioned that our analysis has various limitations. First of all, results obtained with an observational study design using a historical control group generally require further validation by a randomized controlled trial. However, ethical con-

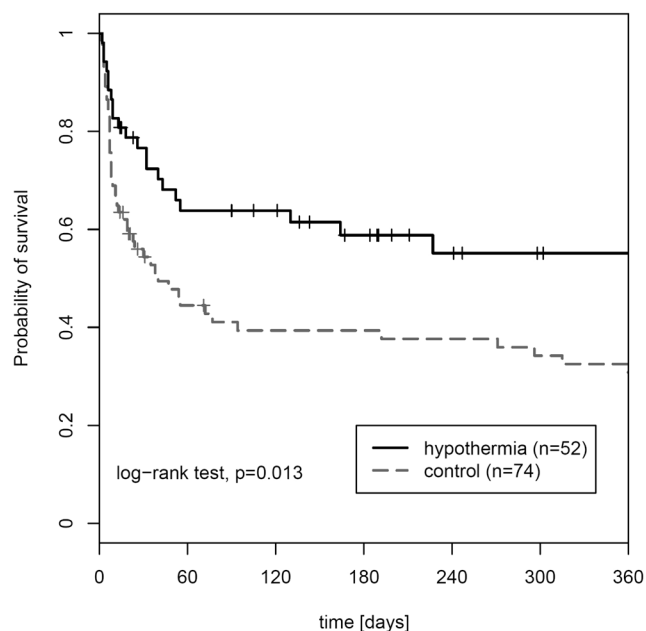
**Table 2****Multivariate analysis**

	Coefficient	5% CI	95% CI	P value
Start model (ICU LOS)				
(Intercept)	7.84	-17.32	33.01	0.543
Gender female	-4.72	-14.12	4.67	0.328
Age	0.08	-0.19	0.36	0.553
APACHE II score	0.66	0.18	1.13	0.008
Hypothermia treatment	-10.63	-17.93	-3.32	0.006
Bystander CPR	-1.69	-9.57	6.20	0.676
Ventricular fibrillation	0.95	-6.71	8.61	0.809
Time to ROSC	-0.12	-0.73	0.49	0.706
Final model (ICU LOS)				
(Intercept)	10.80	-0.64	22.24	0.068
APACHE II score	0.63	0.19	1.07	0.006
Hypothermia treatment	-10.66	-17.73	-3.59	0.004
Start model (time on ventilator)				
(Intercept)	161.45	-409.67	732.58	0.581
Gender female	2.11	-212.22	216.44	0.985
Age	0.67	-5.40	6.74	0.830
APACHE II score	13.40	3.07	23.74	0.013
Hypothermia treatment	-182.72	-342.75	-22.69	0.028
Bystander CPR	-73.32	-245.39	98.75	0.407
Time to ROSC	-5.16	-19.03	8.71	0.469
Ventricular fibrillation	22.19	-145.07	189.46	0.780
Final model (time on ventilator)				
(Intercept)	107.25	-142.68	357.17	0.403
APACHE II score	13.07	3.58	22.57	0.009
Hypothermia treatment	-179.41	-333.73	-25.09	0.026

Regression coefficients, associated confidence intervals, and *P* values of start multiple regression model and final model after stepwise backward selection. Sign (- or +) indicates negative or positive effect on the dependent variable. APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI, confidence interval; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ICU LOS, intensive care unit length of stay; ROSC, return of spontaneous circulation.

cerns will most likely prevent a further randomized trial that withholds hypothermia treatment from a control group. Second, our local treatment standards may have affected ICU LOS and patient outcome. There is considerable variation regarding end-of-life decisions and care practices. Thus, the approach used by a specific ICU on deciding whether to withhold or withdraw critical care in patients after cardiac arrest may have an important impact on ICU LOS. This may help to explain data from a Canadian survey reporting that patients with a higher Glasgow Coma Scale score had a longer ICU stay [30].

Moreover, differences in ICU LOS may also be related to a different use and allocation of ICU capacities in general. Decision making potentially may be influenced by a variety of factors that are independent of the individual patient characteristics, such as the availability of ICU beds and/or of facilities of 'step-down' care. It is of interest to note, however, that the necessity of mechanical ventilation, which is a rather objective criterion for the necessity of ICU treatment, is reduced by hypothermia treatment. Since impaired neurological status has been identified as a predictor of extubation failure or weaning failure [31,32], this finding may be associated with the more favorable neurological outcome in the hypothermia group.

**Figure 3**

One-year survival of the study population. Kaplan-Meier 1-year survival analysis of both study groups.

Another issue with impact on ICU LOS and time on ventilator might be systemic inflammation after cardiac arrest. Both infectious and non-infectious systemic inflammations are a frequent problem in these patients [33,34]. As demonstrated in the HACA (Hypothermia after Cardiac Arrest) trial, there may even be a trend toward a higher rate of infections in patients treated with therapeutic hypothermia. However, we found no difference between the two study groups with respect to laboratory markers of inflammation (C-reactive protein/leukocyte count) and radiological findings of early-onset pneumonia. Therefore, early infection or pneumonia had no impact on different mechanical ventilator times between the groups.

In our analysis, we may have suffered from a selection bias because some baseline characteristics (bystander CPR and rate of ventricular fibrillation) tended to be more favorable in the hypothermia group although APACHE II score was lower in the control group. Finally, we cannot exclude the fact that the introduction of therapeutic hypothermia itself has focused the attention of the physicians in charge to a more sophisticated post-resuscitation care in general, which has been described [35]. However, similar promising results were also reported from a large hypothermia registry [36].

## Conclusion

In summary, patients treated with therapeutic hypothermia showed both an impressive improvement of neurological outcome as well as an increased 1-year survival rate. Furthermore, therapeutic hypothermia did not prolong ICU stay or time of mechanical ventilation; rather, these parameters were reduced

in survivors when therapeutic hypothermia was applied. Although we did not directly calculate the ICU treatment costs, we believe that this could be an additional argument for the application of therapeutic hypothermia in patients after cardiac arrest.

## Key messages

- The major determinants of short intensive care unit (ICU) length of stay and ventilator time in patients after cardiac arrest were found to be either early death during ICU stay or rapid neurological recovery.
- Therapeutic hypothermia did not prolong ICU stay or time of mechanical ventilation in patients after cardiac arrest compared with historical controls.
- Both ICU stay and time of mechanical ventilation were reduced in survivors of cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia.
- Therapeutic hypothermia was associated with significantly improved neurological outcome and 1-year survival.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

CS, IS, JCS, and DH designed and supervised the analysis and analyzed all data. MO was involved in the collection of all data and participated in the data analysis. AJ and AK participated in the design of the study, revised the manuscript for important intellectual content, and helped to draft the manuscript. CS and IS contributed equally to this work. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgements

We thank Astrid Caemmerer for assistance and support throughout the study.

## References

1. Bulut S, Aengevaeren WR, Luijten HJ, Verheugt FW: **Successful out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: what is the optimal in-hospital treatment strategy?** *Resuscitation* 2000, **47**:155-161.
2. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: **Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.** *N Engl J Med* 2002, **346**:549-556.
3. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: **Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.** *N Engl J Med* 2002, **346**:557-563.
4. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL Vanden, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Böttiger BW, Morley PT, Nolan JP, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Hickey RW, Carli P, Hoek TL Vanden, Atkins D, International Liaison Committee on Resuscitation: **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**:118-121.
5. Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silfvast T, Edelson DP, Ahmad F, Huang KN, Khan M, Hoek TL Vanden, Becker LB, Abella BS:

- Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006, **34**:1935-1940.
6. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V: **Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest – a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units.** *Resuscitation* 2007, **72**:207-213.
  7. Storm C, Schefold JC, Nibbe L, Martens F, Krueger A, Oppert M, Joerres A, Hasper D: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest – the implementation of the ILCOR guidelines in clinical routine is possible!** *Crit Care* 2006, **10**:425.
  8. Collins TJ, Samworth PJ: **Therapeutic hypothermia following cardiac arrest: a review of the evidence.** *Nurs Crit Care* 2008, **13**:144-151.
  9. Varon J, Acosta P: **Therapeutic hypothermia: past, present, and future.** *Chest* 2008, **133**:1267-1274.
  10. Bouch DC, Thompson JP, Damian MS: **Post-cardiac arrest management: more than global cooling?** *Br J Anaesth* 2008, **100**:591-594.
  11. Froehler MT, Geocadin RG: **Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care.** *J Neurol Sci* 2007, **261**:118-126.
  12. Holzer M, Behringer W, Schörkhuber W, Zeiner A, Sterz F, Laggner AN, Frass M, Siostrozonek P, Ratheiser K, Kaff A: **Mild hypothermia and outcome after CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group.** *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997, **111**:55-58.
  13. Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA, Alday DD: **Induction and maintenance of mild hypothermia by surface cooling in non-intubated subjects.** *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003, **12**:237-243.
  14. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling.** *Neurocrit Care* 2007, **7**:109-118.
  15. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, Becker LB, Hoek TL Vanden: **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets.** *Crit Care Med* 2006, **34**:S490-S494.
  16. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, Maynard C, Copass MK, Cobb LA: **Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *Circulation* 2005, **112**:715-719.
  17. Uray T, Malzer R: **Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: A feasibility trial.** *Resuscitation* 2008, **77**:331-338.
  18. Jakobsson J, Nyquist O, Rehnqvist N, Norberg KA: **Cost of a saved life following out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by specially trained ambulance personnel.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1987, **31**:426-429.
  19. Jennett B, Bond M: **Assessment of outcome after severe brain damage.** *Lancet* 1975, **1**:480-484.
  20. Bekkers SC, Eikemans BJ, Tieleman R, Braat SH, Dassen W, Partouns J, de Zwaan C, Crijs HJ, de Krom MC: **Hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest survivors: a single-center experience.** *Am J Emerg Med* 2007, **25**:1078-1080.
  21. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L: **From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1865-1873.
  22. Soreide E, Sunde K: **Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: how to secure worldwide implementation.** *Curr Opin Anaesthesiol* 2008, **21**:209-215.
  23. Niskanen M, Kari A, Nikki P, Iisalo E, Kaukinen L, Rauhala V, Saarela E, Halinen M: **Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Glasgow coma scores as predictors of outcome from intensive care after cardiac arrest.** *Crit Care Med* 1991, **19**:1465-1473.
  24. Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K: **Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database.** *Anaesthesia* 2007, **62**:1207-1216.
  25. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, Abraha HD, Cobbe SM, O'Carroll RE, Deary I, Fox KA: **Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100.** *Heart* 2007, **93**:1268-1273.
  26. Carter BG, Butt W: **Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury.** *Crit Care Med* 2001, **29**:178-186.
  27. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O: **Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia.** *Stroke* 2003, **34**:2881-2886.
  28. Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjöholm H, Jacobsen D: **Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia.** *Resuscitation* 2006, **69**:29-32.
  29. Geocadin RG, Eleff SM: **Cardiac arrest resuscitation: neurologic prognostication and brain death.** *Curr Opin Crit Care* 2008, **14**:261-268.
  30. Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H: **Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are.** *Crit Care Med* 2007, **35**:836-841.
  31. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, Landry S, Wilson JA, Glazier SS, Branch CL, Kelly DL, Bowton DL, Haponik EF: **Predictors of successful extubation in neurosurgical patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:658-664.
  32. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA: **Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:1334-1339.
  33. Tsai MS, Chiang WC, Lee CC, Hsieh CC, Ko PC, Hsu CY, Su CP, Chen SY, Chang WT, Yuan A, Ma MH, Chen SC, Chen WJ: **Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days.** *Intensive Care Med* 2005, **31**:621-626.
  34. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding C: **Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?** *Curr Opin Crit Care* 2004, **10**:208-212.
  35. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: **Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2007, **73**:29-39.
  36. Arrich J: **Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest.** *Crit Care Med* 2007, **35**:1041-1047.



### **III. Therapeutische Hypothermie bei akutem Myokardinfarkt**

Der akute Myokardinfarkt gilt als die häufigste zum plötzlichen Herztod führende Grunderkrankung. Schätzungen gehen davon aus, dass 50-70 % aller unerwarteten Herz-Kreislaufstillstände auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen sind. Bei primär erfolgreicher Reanimation dieser Patienten sollte daher im weiteren Zeitverlauf auch rasch die leitliniengerechte Behandlung der Koronarokklusion erfolgen.<sup>23</sup> Als in Frage kommende Reperfusionstrategie sind entsprechend den lokalen Gegebenheiten sowohl die systemische Thrombolyse als auch die primäre perkutane Koronarintervention akzeptabel. Beide Verfahren führen jedoch aufgrund der Gabe gerinnungsaktiver Substanzen zu einer signifikanten Erhöhung des Blutungsrisikos.

Seit vielen Jahren ist ebenfalls bekannt, dass Hypothermie durch veränderte Enzymkinetiken und Alterationen der Thrombozyten zu einer erhöhten Blutungsneigung führt. Klinisch relevant erschien dies bislang bei polytraumatisierten Patienten, bei denen eine Hypothermie als ein wesentlicher Mortalitätsfaktor gilt.<sup>24</sup>

In der Situation nach primär erfolgreicher Reanimation bei akutem Myokardinfarkt ergibt sich damit die Frage, ob diese Patientengruppe neben einer raschen koronaren Reperfusionstherapie auch mit therapeutischer Hypothermie behandelt werden kann, ohne dass eine exzessive Zunahme des Blutungsrisikos zu befürchten ist.

Zur Klärung dieser Frage haben wir 31 Patienten identifiziert, die in unserer Klinik nach Reanimation bei akutem Myokardinfarkt mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Als historische Kontrollgruppe dienten 31 nach Alter und Geschlecht „gematchte“ Patienten nach Reanimation bei akutem Myokardinfarkt ohne Hypothermie-Behandlung.

Als antikoagulatorisch wirksame Revaskularisationstherapie erhielten 11 Patienten der Hypothermiegruppe und 10 Patienten der Kontrollgruppe eine systemische Thrombolyse mit rt-PA. Eine perkutane Koronarintervention erfolgte bei 29 Kontrollpatienten und 25 Patienten der Interventionsgruppe. Postinterventionell wurde bei 17 bzw. 16 Patienten

Tirofiban appliziert. Neben den Hämoglobinwerten in den ersten 48 Stunden der Intensivbehandlung wurden auch klinisch relevante Blutungen sowie der Bedarf an Erythrozytentransfusionen erfasst.

Unabhängig von der Hypothermie-Behandlung konnte für alle Patienten ein signifikanter Abfall des Hämoglobins in den ersten 48 Stunden nachgewiesen werden. Bei jeweils 6 Patienten jeder Gruppe kam es zu einer klinisch als relevant eingeschätzten Blutung, 5 Patienten in der Interventions- und 6 Patienten in der Kontrollgruppe benötigten Erythrozytentransfusionen. Aufgrund eines einzelnen massentransfusionsbedürftigen Patienten in der Hypothermiegruppe war die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Insgesamt konnten wir damit jedoch keine signifikante Zunahme von Blutungskomplikationen unter therapeutischer Hypothermie dokumentieren.

Gleichzeitig war erneut ein deutlicher Nutzen der Hypothermie hinsichtlich der neurologischen Erholung nach Reanimation nachweisbar. Während in der Hypothermiegruppe 19 von 31 Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis von der Intensivstation entlassen werden konnte, traf dies nur für 6 von 31 Patienten in der Kontrollgruppe zu. Übereinstimmend mit anderen Autoren halten wir daher die Kombination aus koronarer Reperfusion und therapeutischer Hypothermie für absolut sinnvoll.<sup>25</sup> Auch wenn eine erhöhte Blutungsneigung letztlich nicht sicher auszuschließen ist überwiegt offenbar der Nutzen von therapeutischer Hypothermie klar dieses Risiko.<sup>26</sup>

**Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients  
with acute myocardial infarction**

JC. Schefold, C. Storm, A. Joerres, D. Hasper

International Journal of Cardiology 2009 (132): 387–391

## **Präklinische Anwendung der therapeutischen Hypothermie**

Tierexperimentell lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem neuroprotektiven Effekt von Hypothermie und der Latenz bis zum Beginn der Kühlung nachweisen. So konnten Takata et al. in einem Rattenmodell demonstrieren, dass eine Therapie mit Hypothermie 20 Minuten nach Herz-Kreislaufstillstand nur noch einen marginalen Effekt auf die Anzahl nekrotischer Neurone hatte, während die frühere Induktion von Hypothermie zu einer deutlichen Protektion führte.<sup>27</sup> Entsprechende Untersuchungen an Patienten sind natürlich nicht möglich, hier konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand die Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur mit dem Serumspiegel der Neuron-spezifischen Enolase als Marker einer Hirnschädigung korreliert.<sup>28</sup> Damit existiert eine klare Rationale, therapeutische Hypothermie so früh als möglich nach dem Herz-Kreislaufstillstand anzuwenden. Die Implementierung der therapeutischen Hypothermie in die prähospitalen Behandlungsstrategien sollte daher als eine Aufgabe des Rettungsdienstes angesehen werden.<sup>29,30</sup>

Während für die klinische Anwendung von Hypothermie mittlerweile eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung steht ist ein praktikables Standardverfahren für den prähospitalen Einsatz bislang nicht etabliert. Größe, fehlende Transportabilität sowie die Abhängigkeit von der Stromversorgung limitieren den Einsatz klinisch evaluierter Geräte zur Hypothermiebehandlung. Eine relativ simple Alternative zur Hypothermieinduktion ist die Infusion gekühlter Flüssigkeit nach erfolgreicher Reanimation. Kim et al. konnten mit diesem Verfahren in einer Pilotstudie eine signifikante Abnahme der Körpertemperatur erzielen, relevante Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben.<sup>31</sup> Ähnliche Daten wurden auch aus dem skandinavischen Raum publiziert.<sup>32</sup> Trotz dieser positiven Erfahrungen ist die Infusion großer Mengen Flüssigkeit bei häufig kardial kompromittierten Patienten

unter prähospitalen Bedingungen mit oft nur eingeschränkten Monitoring-Möglichkeiten sicher nicht immer unproblematisch.

Vor diesem Hintergrund erscheint es gerechtfertigt, nicht-invasive Systeme zur Oberflächenkühlung hinsichtlich ihrer Praktikabilität im Rettungsdienst zu untersuchen. Da als primäres Ziel der Hypothermie wahrscheinlich die Reduktion der zerebralen Temperatur gilt, scheint die direkte Kühlung des Kopfes durchaus sinnvoll. Untersuchungen an neurochirurgischen Patienten haben gezeigt, dass durch Applikation einer Kühlhaube eine Reduktion der zerebralen Temperatur möglich ist.<sup>33</sup> In einer eigenen Pilotstudie auf den Notarztwagen-Stützpunkten 2505 und 1305 der Berliner Feuerwehr haben wir daher die präklinische Einsetzbarkeit einer solchen Kühlhaube untersucht. Diese Haube ist mit einem Hydrogel gefüllt und wurde vor dem Einsatz am Patienten bei 5°C gelagert.

In die Untersuchung wurden letztlich 20 Patienten eingeschlossen, die bei Herz-Kreislaufstillstand erfolgreich von den Notärzten reanimiert werden konnten. Mit einem medianen Zeitintervall von 10 Minuten nach Erreichen eines Spontankreislaufes wurde die Kühlhaube bei den Studienpatienten platziert. Bis zur stationären Aufnahme der Patienten vergingen im Median 28 Minuten, in dieser Zeitspanne fiel die am Tympanum gemessene Temperatur von 35,5°C auf 34,4°C. Verglichen mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 25 Patienten nach präklinischer Reanimation ohne Kühlungsmaßnahmen war die Tympanumtemperatur zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei den Studienpatienten signifikant niedriger (34,4°C vs. 35,9°C). Lokale Nebenwirkungen im Sinne von Hautirritationen oder Erfrierungen konnten bei keinem Patienten beobachtet werden. Insgesamt erscheint damit der Einsatz einer Kühlhaube als einfache, kostengünstige und nebenwirkungsarme Option zur präklinischen Induktion von therapeutischer Hypothermie durch den Rettungsdienst.

**Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study**

C. Storm, J.C. Schefold, T. Kerner, W. Schmidbauer, J. Gloza, A. Krueger, A. Joerres, D.

Hasper

Clin Res Cardiol 2008 (10): 768-772

## **Prognoseabschätzung unter therapeutischer Hypothermie**

Ein signifikanter Anteil von Patienten nach primär überlebtem Herz-Kreislaufstillstand verbleibt im weiteren Verlauf in einem dauerhaften komatösen Zustand. Diese Patienten werden als Persönlichkeiten nicht von einer protrahierten intensivmedizinischen Therapie profitieren können. Entsprechend tendieren in Umfrageuntersuchungen die Angehörigen solcher Patienten zu einer Begrenzung intensivmedizinischer Maßnahmen.<sup>34</sup> Die möglichst frühzeitige Abschätzung der neurologischen Prognose nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand ist damit eine schwierige und wegen der resultierenden Konsequenzen verantwortungsvolle Aufgabe der betreuenden Ärzte.

Etablierte Parameter zur Prognoseabschätzung sind die klinische Untersuchung, biochemische Marker wie die neuron-spezifische Enolase sowie elektrophysiologische Untersuchungen. Insbesondere bei Kombination verschiedener Parameter ist bei Patienten, die nicht mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, eine valide Aussage über die weitere Prognose innerhalb von 3-5 Tagen nach dem Reanimationsereignis möglich.<sup>35,36</sup>

Aktuell existieren nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Wertigkeit dieser Parameter nach Einsatz der therapeutischen Hypothermie beschäftigen. Es ist jedoch durchaus anzunehmen, dass diese Untersuchungen durch die therapeutische Hypothermie beeinflusst werden. So benötigen Patienten während der therapeutischen Hypothermie sowohl Analgosedativa als auch in vielen Fällen eine Muskelrelaxation, so dass in dieser frühen Phase eine neurologisch-klinische Untersuchung nutzlos erscheint. In einer eigenen Untersuchung konnten wir jedoch demonstrieren, dass die klinische Untersuchung im Verlauf dennoch eine wichtige und sinnvolle Maßnahme darstellt.

In die hier vorgestellte Studie haben wir 72 Patienten eingeschlossen, die nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden. Nach Beendigung der Analgosedation wurde als einfach zu bestimmendes Vigilanzmaß der

Glasgow Coma Scale (GCS) täglich bestimmt und retrospektiv mit dem neurologischen Status bei Intensiventlassung (gemessen als Cerebral Performance Category) korreliert.

Zunächst konnten wir zeigen, dass nur wenige Patienten nach erfolgreicher Reanimation aufgrund protraumierter intensivmedizinischer Maßnahmen eine längerfristige Analgosedation benötigen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (71%) konnte diese Therapie nach Abschluss der Hypothermiebehandlung ebenfalls beendet werden. Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich der verabreichten Kumulativdosen der Analgosedativa zwischen Patienten mit gutem oder schlechtem neurologischem Entlassungsstatus.

Patienten mit einer guten neurologischen Prognose zeigten jedoch im Verlauf eine rasche Vigilanzzunahme gemessen anhand des Glasgow Coma Scale. Ein GCS > 4 nach 24 Stunden war mit einer guten Prognose assoziiert, während ein über 4 Tage persistierender GCS von maximal 4 mit einer Spezifität von 95 % eine schlechte Prognose anzeigte. In der ROC Analyse wurde für die Vorhersage einer guten Prognose beim Grenzwert eines GCS von 6 eine AUC („Area under the curve“) von 0,921 kalkuliert.

Unter den drei Subqualitäten des GCS erscheint für die prognostische Einschätzung die motorische Reaktion besonders bedeutungsvoll. Eine motorische Antwort auf einen Schmerzreiz konnte bereits 24 Stunden nach Beendigung der Analgosedation mit einer Spezifität von 100 % ein gutes neurologisches Ergebnis vorhersagen.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die klinisch-neurologische Untersuchung auch bei Patienten nach therapeutischer Hypothermie mit einem sehr geringen Zeitverlust möglich ist und prognostisch wichtige Ergebnisse liefert. Dabei ist die Benutzung der standardisierten Glasgow Coma Scale sehr einfach und kostengünstig. Im Gegensatz zu biochemischen und elektrophysiologischen Markern, welche vor allem Patienten mit schlechter Prognose erkennen, ist die klinische Untersuchung darüber hinaus insbesondere geeignet, Patienten mit einem guten Ergebnis zu identifizieren. Zusätzliche Bedeutung



erlangt die klinische Untersuchung durch Daten, welche die Wertigkeit technischer Untersuchungen bei Hypothermie-behandelten Patienten in Frage stellen. So konnten wir am eigenen Patientengut demonstrieren, dass bei Patienten unter therapeutischer Hypothermie das Fehlen der kortikalen Potentiale des Medianus-SEP offenbar kein absolut verlässlicher Parameter einer schlechten Prognose ist.<sup>37</sup> Ebenso sind die bislang empfohlenen Grenzwerte des Serummarkers NSE offenbar bei Patienten nach Hypothermie nicht anwendbar. In einer eigenen Untersuchung führte die Anwendung dieser Grenzwerte zu einer häufigen falsch-positiven Prädiktion eines schlechten neurologischen Ergebnisses (Publikation eingereicht).

**The Glasgow Coma Score is a predictor of good outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia**

JC Schefold, C Storm, A Krüger, CL Ploner, D Hasper

Resuscitation 2009 (80): 658-661

Zusammenfassend erscheint prinzipiell auch bei Patienten nach therapeutischer Hypothermie eine Kombination aus klinischer Untersuchung und elektrophysiologischen und biochemischen Markern zur Prognoseabschätzung geeignet, wenngleich therapieabhängige Variabilitäten berücksichtigt werden müssen. Alle Parameter gestatten jedoch keine Frühdiagnose, sondern erlauben erst nach 3-5 Tagen eine Aussage.

Wir haben daher an einem Kollektiv reanimierter Patienten überprüft, ob das Ausmaß der postanoxischen Enzephalopathie nicht mit anderen Markern einer protrahierten Hypoxie korrelieren könnte. Neben dem Gehirn gilt die Niere als besonders Hypoxie-empfindliches Organ, so dass theoretisch Patienten mit schlechter neurologischer Prognose auch Zeichen eines akuten Nierenversagens aufweisen sollten.

In die aktuelle Untersuchung wurden 171 Patienten nach erfolgreicher Reanimation eingeschlossen. Anhand von Serumkreatinin-Verlauf und Diurese wurde die Nierenfunktion der Patienten über die ersten 72 Stunden auf der Intensivstation nach den aktuellen Kriterien des „Acute Kidney Injury Network“ klassifiziert.

In der Tat konnten wir zeigen, dass eine Nierenfunktionseinschränkung nach den Kriterien des „Acute Kidney Injury Network“ in dieser Patientengruppe ein häufiges Ereignis ist. Insgesamt zeigten 49% der Patienten Zeichen einer akuten Nierenschädigung. Patienten mit einer schlechten neurologischen Prognose waren dabei signifikant häufiger von einem akuten Nierenversagen betroffen als Patienten mit einem guten neurologischen Entlassungsstatus. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich ebenso ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines akuten Nierenversagens und dem Serumspiegel der Neuron-spezifischen Enolase als Marker der zerebralen Hypoxie.

Interessanterweise unterschieden sich die Serum-Kreatininwerte beider Patientengruppen bereits nach 24 Stunden: Während es bei Patienten mit guter neurologischer Prognose eher zu einem Abfall der Kreatininwerte kam, zeigten Patienten mit schlechter Prognose konstante oder eher steigende Kreatininkonzentrationen. Aufgrund einiger Limitationen

der Studie (monozentrisch, überschaubare Patientenzahl etc.) sollten unsere Ergebnisse derzeit nicht für die individuelle Prognoseabschätzung von Patienten genutzt werden. Dennoch könnten unsere Daten gestatten, Patienten mit einem hohen Risiko für ein ungünstiges Ergebnis zu identifizieren.

Andererseits zeigen unsere Daten, dass jeder zweite Patient mit schlechtem neurologischem Ergebnis trotz schwerster hypoxischer Hirnschädigung keine akute Nierenfunktionseinschränkung entwickelt. Dieser Befund steht im Einklang mit aktuellen Publikationen, welche die Rolle der renalen Ischämie bei der Entstehung des Nierenversagens auf der Intensivstation eher kritisch diskutieren.<sup>38,39</sup> In der komplexen Pathophysiologie des akuten Nierenversagens ist die renale Hypoperfusion wahrscheinlich nur ein Faktor unter vielen.

## Research

## Open Access

**Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study**Dietrich Hasper<sup>1</sup>, Stephan von Haehling<sup>2</sup>, Christian Storm<sup>1</sup>, Achim Jörres<sup>1</sup> and Joerg C Schefold<sup>1</sup><sup>1</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany<sup>2</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Department of Clinical Cardiology, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, GermanyCorresponding author: Dietrich Hasper, [dietrich.hasper@charite.de](mailto:dietrich.hasper@charite.de)

Received: 16 Jul 2009 Revisions requested: 2 Sep 2009 Revisions received: 22 Sep 2009 Accepted: 29 Oct 2009 Published: 29 Oct 2009

*Critical Care* 2009, **13**:R168 (doi:10.1186/cc8144)This article is online at: <http://ccforum.com/content/13/5/R168>© 2009 Hasper *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.**Abstract**

**Introduction** As patients after cardiac arrest suffer from the consequences of global ischemia reperfusion, we aimed to establish the incidence of acute kidney injury (AKI) in these patients, and to investigate its possible association to severe hypoxic brain damage.

**Methods** One hundred and seventy-one patients (135 male, mean age 61.6 +/- 15.0 years) after cardiac arrest were included in an observational cohort study. Serum creatinine was determined at admission and 24, 48 and 72 hours thereafter. Serum levels of neuron-specific enolase (NSE) were measured 72 hours after admission as a marker of hypoxic brain damage. Clinical outcome was assessed at intensive care unit (ICU) discharge using the Pittsburgh cerebral performance category (CPC).

**Results** AKI as defined by AKI Network criteria occurred in 49% of the study patients. Patients with an unfavourable prognosis (CPC 3-5) were affected significantly more frequently ( $P = 0.013$ ). Whilst serum creatinine levels decreased in patients with good neurological outcome (CPC 1 or 2) over the ensuing 48 hours, it increased in patients with unfavourable outcome

(CPC 3-5). ROC analysis identified  $\Delta\text{Crea}_{24} < 0.19$  mg/dl as the value for prediction with the highest accuracy. The odds ratio for an unfavourable outcome was 3.81 (95% CI 1.98-7.33,  $P = 0.0001$ ) in cases of unchanged or increased creatinine levels after 24 hours compared to those whose creatinine levels decreased during the first 24 hours. NSE levels were found to correlate with the change in serum creatinine in the first 24 hours both in simple and multivariate regression (both  $r = 0.24$ ,  $P = 0.002$ ).

**Conclusions** In this large cohort of patient after cardiac arrest, we found that AKI occurs in nearly 50% of patients when the new criteria are applied. Patients with unfavourable neurological outcome are affected more frequently. A significant association between the development of AKI and NSE levels indicating hypoxic brain damage was observed. Our data show that changes in serum creatinine may contribute to the prediction of outcome in patients with cardiac arrest. Whereas a decline in serum creatinine ( $> 0.2$  mg/dL) in the first 24 hours after cardiac arrest indicates good prognosis, the risk of unfavourable outcome is markedly elevated in patients with constant or increasing serum creatinine.

**Introduction**

Acute kidney injury (AKI) is a common and devastating problem in critically ill patients. Although sepsis is the most frequent cause of AKI in the intensive care setting, a number of other clinical conditions may induce renal failure [1]. Small changes in serum creatinine are associated with an increased mortality risk in hospitalised patients [2]. Following multiple and variable definitions of renal failure in the past, the Acute

Kidney Injury Network has recently proposed uniform standards for diagnosing and classifying AKI [3]. This set of criteria has proven to be a valuable tool in various clinical situations [4-7]. Besides an improved definition of renal failure, much scientific effort has focused on the identification of the complex pathobiology of AKI in order to define new therapeutic targets. In recent years, animal models have mostly focused on renal ischemia and reperfusion (e.g. renal vascular cross clamp or

$\Delta\text{Crea}_{24}$ : change in serum creatinine in the first 24 hours;  $\Delta\text{Crea}_{72}$ : change in serum creatinine in the first 72 hours; AKI: acute kidney injury; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI: confidence interval; CPC: Cerebral Performance Category; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; LR: likelihood ratio; NSE: neuron-specific enolase; ROC: receiver-operator characteristics; RR: relative risk.

high-dose norepinephrine infusion) [8]. Based on these studies renal ischemia/reperfusion is regarded as being a major contributor to the development of AKI in critically ill patients [9]. However, in the majority of patients it remains unknown whether AKI is caused by systemic versus renal hypoperfusion, circulating nephrotoxins, or additional insults.

Cardiac arrest may be considered as a model of systemic ischemia/reperfusion. Patients surviving cardiac arrest suffer from global ischemia/reperfusion affecting all end organs including the brain. Hypoxic encephalopathy is arguably the most important determinant of patient outcome in this setting, and it has been demonstrated previously that long-term prognosis depends more on the degree of hypoxic brain damage than on the underlying disease [10].

The extent of hypoxic brain damage can be estimated by measurement of serum levels of the enzyme neurone-specific enolase (NSE). This enzyme is a protein contained by neurons and is released into the circulation after neuronal cell damage. Peak serum levels reflect the amount of neuronal damage and correlate with clinical outcomes [11-13]. As a consequence, NSE serum levels may indicate the degree of hypoxic burden in patients surviving cardiac arrest.

Assuming that both the brain and kidney are sensitive to ischemia, hypoxic damage should affect both organs; however, few data to this end are presently available. We therefore set out to investigate the potential relation between hypoxic encephalopathy and AKI in patients after cardiac arrest. The new criteria defining AKI were applied to these patients and correlated to both NSE levels and short-term neurological outcome.

## Materials and methods

The study protocol was approved by the local ethics committee on human research. All data were collected within the normal daily intensive care routine in an anonymous fashion. The institutional review board therefore waived the need for informed patient consent. In a retrospective analysis, we iden-

tified a total of 195 patients who were admitted to the medical intensive care unit (ICU) of a tertiary care academic center after cardiac arrest between January 2003 and December 2007. In all patients, care was directed by critical care physicians based on standard operating procedures. Following our standard of care all patients received full ICU support over the first three days. Cardiac catheterization was performed as soon as possible when indicated. Patients admitted after December 2005 were treated with therapeutic hypothermia for 24 hours irrespective of the initial cardiac rhythm. According to our standard of treatment, neurological outcome was assessed after the third day using measures of clinical evaluation, NSE serum levels and somatosensory-evoked potentials when needed.

Seven patients died before the third day of ICU stay and were therefore excluded from further analysis. Another 12 patients were excluded due to incomplete data records and two patients because of pre-existing need for renal replacement therapy. Patients were excluded when pre-existing advanced renal disease was present. Advanced renal disease was defined as an estimated glomerular filtration rate less than 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> at ICU admission (calculated using the simplified equation derived from the 'Modification of Diet in Renal Disease'(MDRD) study) [14]. Thus, three patients in Kidney Disease Outcome Quality Initiative stages 4 and 5, indicating severe and very severe renal failure, were excluded. The remaining 171 patients entered the analysis presented here. Blood samples for determination of serum creatinine levels were drawn immediately after ICU admission and every 24 hours thereafter. The difference between admission (i.e. baseline) serum creatinine and the values after 24 and 72 hours were calculated as  $\Delta\text{Crea}_{24}$  and  $\Delta\text{Crea}_{72}$ .

AKI was defined by the criteria published by Mehta and colleagues [3] using the serum creatinine at admission as baseline value (Table 1). NSE serum levels were measured 72 hours after admission with an enzyme immunoassay (Elecys 2010, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

**Table 1**

### Classification/staging system for acute kidney injury

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ( $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ ) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5 to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% ( $> 2$ to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3	Increase in serum creatinine to more than 300% ( $> 3$ -fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl ( $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$ ))	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

Classification/staging system for acute kidney injury as provided by Mehta and colleagues [3]. Individuals who receive renal replacement therapy are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of renal replacement therapy.

Neurological outcome was assessed at the time of ICU discharge according to the Pittsburgh cerebral performance category (CPC) [15]. The classifying physician was blinded to the intention of the study. CPC 1 and 2 were classified as a favorable neurological outcome whereas CPC 3, 4 and 5 were regarded as an unfavorable outcome.

The software MedCalc® 9.3.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) was used for statistical analysis. Continuous data are presented as median and 25 to 75% interquartile range (IQR) unless stated otherwise. Binary variables are presented as numbers and percentages. Mann-Whitney U testing was performed to compare continuous data, and Fisher's exact test was used to compare proportions. Simple and multivariable regression analyses were used as appropriate. Sensitivity and specificity of  $\Delta$ Crea24 to predict outcomes were determined by analysis of receiver-operator characteristics (ROC) curves. The significance level was set at  $P < 0.05$ .

## Results

### Study population and neurological outcomes

Basic characteristics of the 171 cardiac arrest patients included in this study are presented in Table 2. With regards to neurological outcome, 69 patients had a favorable neurological outcome with either CPC 1 ( $n = 39$ , 22.8%) or CPC 2 ( $n = 30$ , 17.5%). Ten patients (5.8%) had moderate (CPC 3) and 24 patients (24.0%) severe neurological disability (CPC 4) at ICU discharge, and 68 patients (39.8%) died before ICU discharge (CPC 5). As a result of neurological assessment after the third ICU day, 87 patients (51%) had a do not resuscitate-order. Although those in the poor CPC group compared with the favorable CPC group were on average older, more

likely to be female, and less likely to receive bystander cardiopulmonary resuscitation, these differences did not attain statistical significance. As expected, a favorable outcome was significantly associated with ventricular fibrillation as monitored as an initial rhythm, lower NSE serum levels and the application of therapeutic hypothermia.

### Course of serum creatinine

In the overall study population a median serum creatinine at admission of 1.24 mg/dl (1.01 to 1.65 mg/dl) was measured. Over the ensuing two days, a significant drop of serum creatinine was observed with lowest values observed at ICU discharge (Table 3).

A different pattern was observed when patients were stratified according to neurological outcome. In patients with unfavorable outcome (CPC categories 3 to 5,  $n = 102$ ), serum creatinine was significantly higher at admission (1.32 vs. 1.20 mg/dl,  $P = 0.039$ ) when compared with patients with favorable neurological outcome ( $n = 69$ ). While serum creatinine levels on average decreased in patients with good neurological outcome in the following two days, they increased in average in patients with unfavorable outcomes.

### Frequency of AKI stages 0 to 3

A median urine output of 2000 mL (IQR 1300 to 2700 mL, range 0 to 10,080 mL) in the first 24 hours was found in the study population. There was no statistically significant difference between patients with good or unfavorable outcomes ( $P = 0.18$ , Table 2). Oliguria (urine output  $< 500$  mL) was present in six patients with good outcome and in 11 with unfavorable outcome ( $P = 0.80$ ). Renal replacement therapy was initiated

**Table 2**

#### Baseline characteristics of study patients

	Study population ( $n = 171$ )	CPC 1 + 2 ( $n = 69$ )	CPC 3 + 4 + 5 ( $n = 102$ )	<i>P</i> value
Male gender	135 (78%)	58 (84%)	76 (74%)	0.18
Age (years)	63 (53-72)	60 (52-69)	65 (54-74)	0.13
OHCA	145 (86%)	62 (89%)	83 (81%)	0.08
Bystander CPR	46 (27%)	24 (35%)	22 (22%)	0.05
Cardiac cause of arrest	142 (83%)	62 (89%)	79 (78%)	0.06
VF as initial rhythm	111 (65%)	63 (91%)	48 (47%)	0.01
APACHE II score	28 (21-34)	29 (22-33)	27 (21-34)	0.59
Urine output (l/24 h)	2.0 (1.3-2.7)	2.0 (1.5-2.7)	1.9 (1.2-2.7)	0.18
Therapeutic hypothermia	98 (57%)	52 (75%)	46 (45%)	0.002
NSE after 72 hours ( $\mu$ g/l)	29.6 (18.5-80.9)	18.5 (12.5-23.7)	63 (29-203)	$< 0.001$
ICU length of stay (days)	13 (7-26)	15 (9-25)	13 (6-26)	0.13

Data are presented as medians (25th and 75th percentiles) or as absolute numbers (relative frequencies). APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; CPC: cerebral performance category; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ICU: intensive care unit; NSE: neuron-specific enolase; OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; VF: ventricular fibrillation.

**Table 3**

**Course of serum creatinine over time in patients after cardiac arrest**

	Study population (n = 171)	CPC 1 + 2 (n = 69)	CPC 3 + 4 + 5 (n = 102)	P value
serum creatinine (mg/dl)				
at admission	1.24 (1.01-1.65)	1.20 (0.94-1.49)	1.32 (1.08-1.68)	0.039
after 24 hours	1.12 (0.74-1.87)	0.79 (0.60-1.49)	1.35 (0.96-2.06)	< 0.0001
after 72 hours	1.18 (0.79-2.23)	0.93 (0.67-1.50)	1.37 (0.92-2.51)	0.0174
at ICU discharge	0.86 (0.68-1.60)	0.78 (0.64-0.96)	1.05 (0.72-2.24)	0.0003
ΔCrea24	-0.12 (-0.35-0.30)	-0.25 (-0.51-0.02)	0.02 (-0.23-0.52)	< 0.0001
ΔCrea72	-0.01 (-0.33-0.68)	-0.13 (-0.38-0.24)	0.04 (-0.30-0.96)	0.026

Data are presented as medians (25th and 75th percentiles). The differences between patients with CPC 1 to 2 vs. CPC 3 to 5 were significant at every point of assessment. ΔCrea24: change in serum creatinine in the first 24 hours; ΔCrea72: change in serum creatinine in the first 72 hours; CPC: Cerebral Performance Category; ICU = intensive care unit.

in six patients with good outcome and in seven patients with unfavorable outcome ( $P = 0.88$ ). Using serum creatinine levels at admission as baseline, AKI occurred more frequently in patients with unfavorable outcome. The difference compared with patients with good neurological outcome was statistically significant ( $P = 0.013$ , Table 4).

**NSE serum levels and univariate and multivariate regression**

As expected, serum NSE values were significantly higher in patients with unfavorable outcomes (63 μg/L, IQR 29 to 203 μg/L, range 8.2 to 671 μg/L) compared with patients with good neurological outcome (18.5 μg/L, IQR 12.5 to 23.7 μg/L, range 4.8 to 58.3 μg/L,  $P < 0.001$ , Table 2).

Using simple regression we found that NSE levels correlated with ΔCrea24 ( $r = 0.24$ ,  $P = 0.002$ ), ΔCrea72 ( $r = 0.15$ ,  $P = 0.049$ ) and age ( $r = -0.17$ ,  $P = 0.03$ ), but not with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II score, urine output and serum creatinine at admission (all  $P > 0.30$ ).

NSE serum levels were analyzed with a multivariate regression model including gender, age, APACHE II-score at admission, urine output in the first 24 hours and change in serum creatinine in the first 24 hours (ΔCrea24) as independent factors. In this model, NSE levels were found to correlate with ΔCrea24 ( $r = 0.24$ ,  $P = 0.0025$ ) and age ( $r = -0.17$ ,  $P = 0.048$ ) independently of APACHE II-score ( $r = -0.014$ ,  $P = 0.57$ ), gender ( $r = 0.08$ ,  $P = 0.21$ ) and urine output ( $r = -0.07$ ,  $P = 0.90$ ). The multiple correlation coefficient was 0.31. The overall level of significance for the analysis of variance was  $P = 0.007$ .

A similar pattern was found when performing the analysis with outcome as the dependent variable. In this model, outcome was found to correlate with ΔCrea24 ( $r = 0.21$ ,  $P = 0.0021$ ) independently of APACHE II-score ( $r = -0.006$ ,  $P = 0.21$ ), gender ( $r = 0.18$ ,  $P = 0.05$ ), age ( $r = 0.003$ ,  $P = 0.23$ ) and urine output ( $r = -0.000009$ ,  $P = 0.75$ ). The multiple correlation coefficient was 0.29. The overall level of significance for the analysis of variance was  $P = 0.011$ .

**Risk stratification using ΔCrea24**

The prognostic value of ΔCrea24 in predicting favorable neurological outcome was evaluated using ROC analyses. The area under the curve was calculated with 0.69 (95% confidence interval (CI) 0.62 to 0.76). The value for prediction of good outcome with the highest accuracy was ΔCrea24 less than -0.19 mg/dl. When this threshold was applied, good outcomes could be predicted with a sensitivity of 63% and a specificity of 71% (positive likelihood ratio (LR) 1.9, negative LR 0.4). Moreover, we found that the relative risk (RR) for unfavorable neurological outcome (CPC 3 to 5) was 2.1 (95% CI 1.5 to 3.0) in cases of unchanged or positive ΔCrea24 ( $P = 0.0001$ ). When ΔCrea24 declined by more than 0.2 mg/dl, the RR for the occurrence of unfavorable neurological outcome was 0.46 (95% CI 0.32 to 0.68,  $P = 0.0001$ ). The odds ratio was 3.81 (95% CI 1.98 to 7.33),  $P = 0.0001$  or 0.27 (95% CI

**Table 4**

**Frequency of acute kidney injury stages 0 to 3**

	Study population (n = 171)	CPC 1 + 2 (n = 69)	CPC 3 + 4 + 5 (n = 102)
AKI Stage 0	105 (61%)	50 (72.5%)	54 (52.9%)
AKI Stage 1	28 (16.3%)	9 (13%)	19 (18.6%)
AKI Stage 2	11 (6.4%)	3 (4.3%)	8 (7.8%)
AKI Stage 3	28 (16.3%)	7 (10.1%)	21 (20.6%)

Data are presented as absolute numbers (relative frequencies). AKI occurred significant more frequently in patients with unfavorable outcome (Chi-square test for trends,  $P = 0.013$ ). AKI: acute kidney injury; CPC: cerebral performance category.



0.14 to 0.51,  $P = 0.0001$ ), respectively. For interval LRs for  $\Delta\text{Crea}_{24}$ , please refer to Table 5.

## Discussion

We demonstrate that AKI is common in patients after cardiac arrest when the new AKI criteria are applied. Patients with unfavorable neurological outcome are affected significantly more frequently. Furthermore, we found a direct significant association between AKI and serum levels of NSE as a marker of hypoxic brain damage.

AKI is a known complication after cardiac arrest although different definitions of 'renal failure' in the past have made comparisons difficult [16]. In a recent investigation some pre-arrest factors including history of hypertension, chronic heart failure and chronic renal insufficiency could be identified as risk factors for renal failure after cardiac arrest and an association between acute renal failure and epinephrine dosage during cardiopulmonary resuscitation was found [17]. This may indicate that the extent of hypoxia/ischemia may also play a role in the development of AKI. In fact, acute renal failure could be induced by cardiac arrest in a mouse model [18]. This finding is in line with our data suggesting an association between hypoxia and the development of AKI after cardiac arrest. Furthermore, our data indicate that early changes in serum creatinine might help to predict outcome in these patients: while a decline of serum creatinine levels of 0.2 mg/dl or more in the first 24 hours after cardiac arrest may indicate good prognosis, constant or even increasing levels seem to predict unfavorable outcome.

A number of limitations to our analysis require careful consideration. First, our data were obtained in a single-center cohort and thus require validation studies before clinical application. Second, the detection of differences in creatinine levels of 0.2 mg/dl is sophisticated with regard to the precision of the test. Furthermore, data about kidney function prior to cardiac arrest were not available. This may be an important point because our data suggest a temporary rise in serum creatinine during

the first hours after successful cardio-pulmonary resuscitation. Although an early rise in serum creatinine following cardiac arrest was also found in previous observations, the reason for this phenomenon remains unknown [19]. On the whole, it is not clear if such early changes in serum creatinine indeed represent real alterations in glomerular filtration rate. Thus, serum creatinine at admission is not a reliable measure for chronic kidney function in these patients. As we have used the serum creatinine at admission as the baseline for defining AKI, the incidence of acute kidney disease may be underestimated in our cohort.

Moreover, creatine release from skeletal muscles during cardiopulmonary resuscitation may theoretically influence the course of serum creatinine levels. Although we are unable to rule out an effect of muscular release of creatine with certainty, serum creatine kinase levels were not found to correlate with serum creatinine levels or with changes in serum creatinine levels at baseline and over time ( $P > 0.5$  for all comparisons). Moreover, serum creatine kinase was not found to discriminate between favorable and unfavorable outcome (data not shown). Kidney function may be also affected by treatment with therapeutic hypothermia. Although recent investigations did not detect differences in the incidence of acute renal failure under hypothermia, transient effects on renal function cannot be fully excluded [20].

Concerning neurological outcome, we only present CPC scores at ICU discharge. Although some evidence indicates that there are only minor changes regarding neurological outcome after ICU discharge [21], long-term follow up may provide more insight into this important endpoint. Moreover, one should keep in mind that classification as CPC 5 may reflect two different clinical situations: Patients dying in a comatose state after therapy withdrawal and patients dying from other complications after regaining consciousness. Nevertheless, although the neurological situation seems completely different, from the patient's point of view CPC 5 is an important outcome variable independent of the cause of death. In addition,

**Table 5**

### Interval likelihood ratios for $\Delta\text{Crea}_{24}$ .

$\Delta\text{Crea}_{24}$ (mg/dl)	CPC 1 + 2 (n = 69)	CPC 3+4+5 (n = 102)	Likelihood ratio	95% confidence interval
<-0.4	27	10	0.251	0.130 to 0.484
-0.4--0.2	15	20	0.902	0.497 to 1.636
-0.2-0.0	8	19	1.607	0.746 to 3.461
0.0-0.2	8	17	1.437	0.657 to 3.145
0.2-0.4	3	8	1.804	0.496 to 6.562
> 0.4	8	28	2.368	1.148 to 4.883

Interval likelihood ratios with 95% confidence interval for  $\Delta\text{Crea}_{24}$ . The number of patients with unfavorable vs. favorable outcome is given for respective  $\Delta\text{Crea}_{24}$  intervals.  $\Delta\text{Crea}_{24}$ : change in serum creatinine in the first 24 hours; CPC: Cerebral Performance Category.

there is good evidence that the majority of patients after cardiac arrest die after therapy withdrawal [22].

Importantly, our data should not be used to predict outcome in patients after cardiac arrest. Obviously, when predicting neurological outcome one should focus on the brain, not the kidney, and reliable multimodal approaches are available for this purpose [23]. Nevertheless, the demonstrated relation between the kidney and the brain may help to identify patients at a high risk of an unfavorable outcome. Theoretically, this may have implications for ICU care in the future. In patients with sepsis, convincing data demonstrate that early identification and therapy using an early goal-directed therapeutic approach with fluids and vasopressor support improves organ function and outcome [24]. Although somewhat speculative, one might argue that these rather simple approaches may also be effective in patients after cardiac arrest via improvement of both cerebral and kidney function.

Moreover, there may be another conclusion which may be drawn from our data. Nearly half of the patients with severe hypoxic brain damage after cardiac arrest did not develop AKI despite profound global ischemia. This result is in marked contrast to the situation typically found in severe shock and multiple-organ failure where acute renal failure is a common condition but relevant encephalopathy a comparably rare event. In this light, our findings support the hypothesis that 'simple' hypoperfusion may be only one piece in the puzzle of the complex pathophysiology of AKI. In fact, mounting evidence from animal models indicate that AKI may develop without renal ischemia in sepsis [25-27]. As a consequence, critical care physicians should be once more careful when extrapolating results obtained from animal models to the clinical situation of our patients. One might speculate that eventually we will need to differentiate 'high flow' from 'low flow' AKI and accordingly apply different treatment strategies in the future.

## Conclusions

In summary, we demonstrate that AKI occurs in nearly 50% of patients after cardiac arrest when the new AKI criteria are applied. Patients with unfavorable neurological outcome are affected more frequently. Furthermore, we found a significant association between AKI and serum levels of NSE as a marker of hypoxic brain damage. Our data indicate that changes in serum creatinine might be an early predictor of outcome in these patients and that a decrease of serum creatinine in the first 24 hours of more than 0.2 mg/dl may be a sign of good prognosis, whereas constant or even increasing serum creatinine levels indicate unfavorable outcomes.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Key messages

- AKI is frequent after cardiac arrest - approximately 50% of cardiac arrest patients may be affected.
- Development of AKI is associated with unfavorable neurological outcome and increased mortality in patients after cardiac arrest.
- Whereas a decline in serum creatinine levels in the first 24 hours may indicate favorable prognosis, constantly elevated or even further increased serum creatinine levels indicate an unfavorable outcome after cardiac arrest.

## Authors' contributions

DH, CS, SvH and JCS designed and supervised the study from data acquisition to data analysis. AJ participated in the design of the study, revised the manuscript for important intellectual content and helped to draft the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## References

1. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacendo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA: **Diuretics and mortality in acute renal failure.** *Crit Care Med* 2004, **32**:1669-1677.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: **Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:3365-3370.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: **Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.** *Crit Care* 2007, **11**:R31.
4. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Prata MM: **Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis.** *Int J Infect Dis* 2009, **13**:176-181.
5. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H: **Determinants of postoperative acute kidney injury.** *Crit Care* 2009, **13**:R79.
6. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Altas B, Ergun H, Kendirli T, Ates C, Elhan AH, Ekim M: **Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population.** *Pediatr Nephrol* 2009, **24**:1379-1384.
7. Cruz D, Ricci Z, Ronco C: **Clinical review: RIFLE and AKIN - time for reappraisal.** *Crit Care* 2009, **13**:211.
8. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV: **Animal models of acute tubular necrosis.** *Curr Opin Crit Care* 2002, **8**:526-534.
9. Lameire N, Van BW, Vanholder R: **Acute renal failure.** *Lancet* 2005, **365**:417-430.
10. Bulut S, Aengevaeren WR, Luijten HJ, Verheugt FW: **Successful out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: what is the optimal in-hospital treatment strategy?** *Resuscitation* 2000, **47**:155-161.
11. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der WJ, Verlooy P, Slaats EH, Bosman RJ, Spoel JI van der, Zandstra DF: **Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study.** *Intensive Care Med* 2003, **29**:189-195.
12. Reisinger J, Hollinger K, Lang W, Steiner C, Winter T, Zeindlhofer E, Mori M, Schiller A, Lindorfer A, Wiesinger K, Siostrzonek P: **Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase.** *Eur Heart J* 2007, **28**:52-58.
13. Almaraz AC, Bobrow BJ, Wingerchuk DM, Wellik KE, Demaerschalk BM: **Serum neuron specific enolase to predict neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a critically appraised topic.** *Neurologist* 2009, **15**:44-48.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: **A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification**

- of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999, **130**:461-470.
15. Jennett B, Bond M: **Assessment of outcome after severe brain damage.** *Lancet* 1975, **1**:480-484.
  16. Mattana J, Singhal PC: **Prevalence and determinants of acute renal failure following cardiopulmonary resuscitation.** *Arch Intern Med* 1993, **153**:235-239.
  17. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, Thoennissen J, Sterz F, Zeiner A, Druml W: **Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation.** *Intensive Care Med* 2001, **27**:1194-1199.
  18. Burne-Taney MJ, Kofler J, Yokota N, Weisfeldt M, Traystman RJ, Rabb H: **Acute renal failure after whole body ischemia is characterized by inflammation and T cell-mediated injury.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, **285**:F87-F94.
  19. Domanovits H, Mullner M, Sterz F, Schillinger M, Klosch C, Paulis M, Hirschl MM, Laggner AN: **Impairment of renal function in patients resuscitated from cardiac arrest: frequency, determinants and impact on outcome.** *Wien Klin Wochenschr* 2000, **112**:157-161.
  20. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, Holzer M, Losert H, Laggner AN, Mullner M: **The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men.** *Resuscitation* 2004, **60**:253-261.
  21. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H: **Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**:926-934.
  22. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobos N, Williams MA, Kaplan PW: **Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest.** *Neurology* 2006, **67**:105-108.
  23. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S: **Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** *Neurology* 2006, **67**:203-210.
  24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *N Engl J Med* 2001, **345**:1368-1377.
  25. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C: **Septic acute kidney injury: new concepts.** *Nephron Exp Nephrol* 2008, **109**:e95-100.
  26. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R: **Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know?** *Crit Care Med* 2008, **36**:S198-S203.
  27. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R: **Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1614-1618.

## Diskussion

Für Patienten mit überlebtem Herz-Kreislaufstillstand aus kardialer Ursache und Kammerflimmern als initialem Rhythmus ist die therapeutische Hypothermie eine Therapie mit einem hohen Evidenzgrad. Nachdem zwei große randomisierte Studien einen positiven Effekt dieser Therapie sowohl auf den neurologischen Entlassungsstatus als auch auf die Überlebensrate demonstrieren konnten, besteht eine eindeutige Empfehlung verschiedener Fachgesellschaften, diese Patientengruppe mit therapeutischer Hypothermie zu versorgen.

In der Ära vor der Anwendung therapeutischer Hypothermie hat eine schwedische Arbeitsgruppe zeigen können, dass Patienten mit überlebtem Herz-Kreislaufstillstand bei Myokardinfarkt eine ähnlich gute Langzeitprognose haben wie Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne Reanimationsereignis, wenn sie initial mit einem guten neurologischem Ergebnis entlassen werden können.<sup>40</sup> Unsere eigenen Daten zeigen, dass ein ähnliches Muster auch für Patienten gilt, die mit therapeutischer Hypothermie behandelt worden sind. In unserer Kohorte war die überwiegende Mehrheit der mit minimalen neurologischen Defiziten entlassenen Patienten nach 2 Jahren am Leben und hat damit eine gute Langzeitprognose. Durch den Einsatz therapeutischer Hypothermie wird jedoch der Anteil der Patienten mit minimalen Defiziten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung offenbar deutlich erhöht. In Übereinstimmung mit den publizierten Daten größerer Register können auch wir mehr als die Hälfte der Patienten in gutem neurologischem Zustand entlassen, was einen deutlichen Fortschritt verglichen mit historischen Kollektiven darstellt.<sup>41</sup> In der Summe hat sich damit das Langzeitüberleben von Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand in den letzten Jahren offensichtlich erheblich verbessert.

Einschränkend muss sicher diskutiert werden, dass dieser Effekt nicht ausschließlich auf die Anwendung therapeutischer Hypothermie zurückzuführen sein könnte. So beschreiben

amerikanische Autoren eine erhöhte Überlebensrate bei präklinischer Reanimation nach Einführung der aktuellen Leitlinien zur Reanimation 2005, obwohl in der Studiengruppe nur ein geringer Anteil der Patienten mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurde.<sup>42</sup> Mutmaßlich können damit wahrscheinlich schon adäquat durchgeführte Basismaßnahmen der Reanimation die Erfolgsaussichten für den Patienten verbessern. Zusätzlich wurden in vielen Einrichtungen ähnlich wie in unserer eigenen Klinik in den letzten Jahren Behandlungsstandards für Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand definiert, deren Umfang weit über die Anwendung therapeutischer Hypothermie hinausgeht. So wurde in einer Osloer Universitätsklinik bereits 2003 ein Behandlungsstandard für Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand eingeführt, der neben der Anwendung der therapeutischen Hypothermie auch eine konsequente Behandlung der zur Reanimation führenden Grunderkrankung vorsah. Bei den meisten Patienten bedeutete dies eine koronare Revaskularisierung bei akutem Myokardinfarkt durch Thrombolyse oder eine unmittelbare perkutane Koronarintervention. Darüber hinaus wurden Zielkriterien für die Einstellung von Blutglukose, der Beatmungseinstellungen als auch der hämodynamischen Therapie definiert. In einem „Vorher-Nachher“-Design konnte die norwegische Arbeitsgruppe eine signifikante Zunahme der Überlebensrate von Patienten mit geringem neurologischem Defizit zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung durch den Therapiestandard nachweisen (26 % vor Therapieprotokoll vs. 56 % nach Therapieprotokoll). Die Autoren diskutieren, dass insgesamt auch ein „increased enthusiasm“ einen wesentlichen Faktor für die erfolgreichere Therapie von Patienten nach Reanimation darstellen könnte.<sup>43</sup> Ausgehend von den vielversprechenden Erfolgen der therapeutischen Hypothermie wird heute der sogenannten „Postresuscitation care“ als multimodalem Therapiekonzept insgesamt ein deutlich höherer Stellenwert in der Betreuung von Patienten nach Reanimation zugemessen.

Obwohl vergleichende Zahlen bislang nicht publiziert sind, könnten auch neue Entwicklungen in der kardiologischen Therapie des akuten Myokardinfarktes zu einer Letalitätssenkung bei Patienten nach Reanimation führen. Einige Medikamente zur antithrombozytären Begleitmedikation bei perkutaner Koronarintervention sind erst in den letzten Jahren klinischer Alltag geworden. Darüber hinaus wird heute offenbar auch ein steigender Anteil der Patienten nach Reanimation im Falle eines kardiogenen Schocks mit aggressiven Therapiestrategien einschließlich der intra-aortalen Ballonpumpe behandelt.<sup>44</sup> Diese Gesichtspunkte machen deutlich, dass die Evaluation der therapeutischen Hypothermie in der klinischen Praxis anhand von Vergleichsuntersuchungen mit historischen Kontrollen sicher einige bedeutsame Limitationen aufweist, da die begleitende allgemeine Entwicklung der Intensivmedizin zu einem erheblichen Bias führen könnte. Auf der anderen Seite ist ein Studiendesign, welches Patienten von therapeutischer Hypothermie ausschließt, weder im Einklang mit aktuellen Behandlungsempfehlungen noch ethisch vertretbar. In dieser Situation erscheint es verständlich, dass einige wichtige klinische Fragestellungen zur Durchführung der therapeutischen Hypothermie bislang nicht evidenz-basiert zu beantworten sind. So ist derzeit nicht klar, ob therapeutische Hypothermie auch bei Patienten mit einer initialen Asystolie oder pulslosen elektrischen Aktivität zur Anwendung kommen sollte. Basierend auf den Einschlusskriterien der großen Hypothermiestudien wird die therapeutische Hypothermie für komatöse Patienten nach Reanimation mit kardialer Ursache und Kammerflimmern als initialem Rhythmus eindeutig empfohlen. Für die mindestens ebenso große Gruppe der Patienten mit nicht-kardialer Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes oder anderen initialen Rhythmen wird betont, dass die Anwendung therapeutischer Hypothermie sinnvoll sein könnte, eine eindeutige Empfehlung wird jedoch nicht ausgesprochen. Die bislang existierende Datenlage zu diesem Thema ist dabei durchaus kontrovers. So konnten in einer publizierten Fallserie 7 von 17 Patienten (41%) mit initialer Asystolie mit einem guten

neurologischen Status entlassen werden. Die Autoren diskutieren, dass dieses gute Ergebnis maßgeblich auf die Anwendung therapeutischer Hypothermie zurückzuführen ist.<sup>45</sup> Demgegenüber konnte eine britische Arbeitsgruppe nur bei 7 % der mit initialer Asystolie erfolgreich reanimierten Patienten ein gutes neurologisches Ergebnis nach Anwendung therapeutischer Hypothermie erzielen.<sup>46</sup> Dabei muss sicher beachtet werden, dass diese Patientengruppe insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose hat als Patienten mit initialem Kammerflimmern. Im Vergleich zu Patienten mit kardialer Grunderkrankung und initialem Kammerflimmern ist das Patientenkollektiv bei initialer Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität erheblich heterogener, häufig bestehen schwere, zur Reanimation führende Grunderkrankungen, für die deutlich weniger effektive Therapiestrategien zur Verfügung stehen als für den akuten Myokardinfarkt. Zusätzlich präsentieren sich in dieser Gruppe auch primär kardial erkrankte Patienten mit bereits in eine Asystolie degeneriertem Kammerflimmern, die aufgrund der langen Anoxiedauer per se eine schlechte Prognose haben. Entsprechend wird auch in historischen Untersuchungen die Überlebensrate nach erfolgreicher Reanimation bei Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität im einstelligen Bereich angegeben.<sup>47</sup> Entscheidend für die Differenz zu Patienten mit initialem Kammerflimmern ist aber wahrscheinlich eher die „Sammlung ungünstiger Risiken“ in dieser Patientengruppe als eine differente Pathophysiologie der Organschädigung. Für die anoxische Schädigung des nichtperfundierten Hirns wird die Art der zum Perfusionsstillstand führenden Herzrhythmusstörung mutmaßlich eher unerheblich sein. Insofern besteht auch für diese Patienten eine klare Rationale, therapeutische Hypothermie nach erfolgreicher Reanimation anzuwenden. Im Einklang mit Empfehlungen der „Scandinavian Society of Anaesthesiology“ wird daher in unserer eigenen Klinik jeder Patient nach Reanimation unabhängig vom initialen Rhythmus mit therapeutischer Hypothermie behandelt.<sup>48</sup> Für die Gesamtgruppe unserer Patienten konnten wir damit eine deutliche Prognoseverbesserung verglichen mit historischen

Kontrollen demonstrieren. In einer bislang nicht publizierten Subgruppenanalyse für Patienten mit initialer Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität lässt sich jedoch auch im eigenen Kollektiv (bei relativ geringen Patientenzahlen) bislang kein statistisch signifikanter Nutzen für diese Patientengruppe nachweisen.

In eine Entscheidungsfindung für oder gegen eine Behandlung muss natürlich auch eine Würdigung der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen zur adäquaten Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einfließen. Dabei erscheint die therapeutische Hypothermie als eine eher nebenwirkungsarme Behandlung. Hypothermie-induzierte Herzrhythmusstörungen konnten wir im eigenen Kollektiv nicht beobachten. Im Einklang mit der aktuellen Literatur sprechen unsere Erfahrungen auch nicht für eine Aggravation einer hämodynamischen Instabilität im Sinne eines kardiogenen Schocks durch therapeutische Hypothermie.<sup>49</sup> Ähnlich wie in der HACA-Studie fanden auch wir bei unseren Patienten einen Trend zu einer höheren Pneumonierate unter therapeutischer Hypothermie, welche jedoch nicht zu einer prolongierten Beatmungsnotwendigkeit führte. Einschränkend muss sicher erwähnt werden, dass die Diagnose einer Pneumonie in dieser Analyse anhand radiologischer Befunde erfolgte und damit sicher auch eine Interferenz mit dem eher liberalen Volumenmanagement unter therapeutischer Hypothermie möglich erscheint. Differenzen in den laborchemischen „Entzündungsmarkern“ C-reaktives Protein und Leukozytenzahlen fanden sich nicht.

In einer weiteren Analyse konnten wir zeigen, dass die Anwendung therapeutischer Hypothermie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt auch unter Anwendung der empfohlenen Revaskularisationsstrategien unter Einsatz gerinnungsaktiver Substanzen nicht zu einer exzessiven Zunahme des Blutungsrisikos für den Patienten führt.

Insofern scheint es nur sehr wenige medizinische Kontraindikationen zu geben, die gegen einen Einsatz der therapeutischen Hypothermie nach erfolgreicher Reanimation sprechen.



Bislang ungeklärt ist auch die Frage, ob Patienten nach präklinisch erfolgreicher Reanimation von einem Beginn der Kühlungsmaßnahmen bereits vor stationärer Aufnahme profitieren. Dabei ist es sicher zweifelhaft, ob ein potentieller Nutzen des präklinischen Einsatzes von therapeutischer Hypothermie jemals in einer adäquaten randomisierten Studie nachgewiesen werden kann. Zumindest unter den urbanen Bedingungen des Rettungsdienstes in Berlin mit eher kurzen präklinischen Versorgungszeiten (in der eigenen Untersuchung im Median 28 Minuten) dürfte es schwierig sein, einen prognoserelevanten Nutzen durch die präklinische Kühlung nachzuweisen. Selbst unter der optimistischen Annahme, dass durch die präklinische Hypothermieinduktion die Rate eines guten neurologischen Entlassungsstatus von 55 % auf 60 % erhöht werden kann, wäre in einer Fallzahl-Kalkulation für den statistischen Nachweis eine Untersuchung mit Einschluss von ungefähr 750 Patienten nötig. Andererseits gibt es gestützt durch tierexperimentelle Befunde eine gute Rationale für den präklinischen Einsatz von therapeutischer Hypothermie, die offenbar umso effektiver ist je früher sie beginnt.<sup>50</sup> Vor diesem Hintergrund erscheint die prähospital Induktion von Hypothermie gerechtfertigt, wenn sie möglichst wenig invasiv ist und nicht zu einer inakzeptablen Verlängerung der präklinischen Behandlungszeit führt. In diesem Sinne könnte die Nutzung der von uns untersuchten Kühlhaube eine sinnvolle Methode zur präklinischen Hypothermieinduktion darstellen. Aufgrund des in vielen Versorgungszentren nach wie vor eher zögerlichen Einsatzes von therapeutischer Hypothermie könnte der präklinische Einsatz einen weiteren Vorteil besitzen: Mutmaßlich werden Patienten mit bereits präklinisch begonnenen Kühlungsmaßnahmen auch nach stationärer Aufnahme eher mit Hypothermie behandelt als diesbezüglich bislang unversorgte Patienten.

Im Hinblick auf die sowohl aus ethischen als auch aus ökonomischen Gesichtspunkten wichtige frühe Prognoseabschätzung nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand scheinen

für Patienten nach therapeutischer Hypothermie relevante Differenzen im Vergleich zu historischen Patienten zu bestehen. So konnte unsere Arbeitsgruppe aufzeigen, dass bei den in der klinischen Praxis häufig angewendeten Medianus-SEP bei Hypothermie-behandelten Patienten das Fehlen der kortikalen Potenziale nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose einhergeht. Ebenso konnten wir demonstrieren, dass der historisch definierte Grenzwert der neuron-spezifischen Enolase von 33 µg/l als Serummarker der hypoxischen Enzephalopathie zur Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Verlaufs in dieser Patientengruppe keine hohe diagnostische Wertigkeit besitzt. Nach therapeutischer Hypothermie scheint erst ein Grenzwert von > 80 µg/l eine ungünstige Prognose anzuzeigen. Damit machen unsere Ergebnisse auch deutlich, dass Studien über die prognostische Aussagekraft eines Markers immer empfindlich sind für die „sich selbst erfüllende Prophezeiung“ – bei Anwendung der historischen Grenzbereiche würde bei einem relevanten Anteil der Patienten unter therapeutischer Hypothermie fälschlicherweise eine ungünstige Prognose vorhergesagt, was bei weiteren therapeutischen Entscheidungen für den Patienten fatale Folgen haben kann. In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass sowohl international als auch lokal zwischen verschiedenen Krankenhäusern erhebliche Unterschiede bezüglich der Verteilung intensivmedizinischer Ressourcen bzw. der Begrenzung intensivmedizinischer Maßnahmen bei vermuteter infauster Prognose bestehen, was vergleichende Untersuchungen deutlich erschwert.

In dieser Situation erscheint die Kombination der technischen Verfahren mit dem klinisch-neurologischen Status sinnvoll. Unsere Untersuchung zeigt, dass auch bei Patienten nach therapeutischer Hypothermie eine neurologische Untersuchung schon wenige Stunden nach Beendigung der Analgosedation verlässliche Aussagen liefern kann. Insbesondere die motorische Antwort auf einen Schmerzreiz scheint dabei schon früh eine eher günstige neurologische Prognose anzuzeigen, während ein persistierender GCS von  $\leq 6$  über 4 Tage einen ungünstigen Verlauf vorhersagt. Als zusätzlicher Vorteil der neurologischen

Untersuchung ist sicher die gute Vorhersagekraft eines guten neurologischen Ergebnisses zu nennen, während sowohl NSE als M-SEP vor allem einen ungünstigen Verlauf prognostizieren können, die Vorhersagekraft bezüglich eines guten Verlaufs jedoch sehr gering ist. Insgesamt sollten die bislang evaluierten technischen Untersuchungen (NSE, M-SEP) bei Patienten nach therapeutischer Hypothermie bis zum Vorliegen aktualisierter Empfehlungen nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Die Identifikation von Prognosemarkern, die im günstigsten Fall schon bei stationärer Aufnahme des Patienten nach Reanimation eine Aussage über den weiteren Verlauf gestatten, bleibt eine Herausforderung zukünftiger Studien.

## **Zusammenfassung**

In den dargestellten Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die Implementierung der therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand auch außerhalb von Studienbedingungen in der klinischen Praxis zu einer deutlichen Verbesserung von neurologischem Status und Langzeitüberleben führt. Eine Zunahme der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von therapeutischer Hypothermie war dabei nicht zu beobachten. Die mit therapeutischer Hypothermie assoziierten Nebenwirkungen scheinen nur von untergeordneter Relevanz, insbesondere klinisch bedeutsame Blutungskomplikationen treten offenbar auch unter Anwendung früher Reperfusionstherapien bei akutem Myokardinfarkt eher selten auf. Insofern sollte therapeutische Hypothermie auch diese Patienten nicht vorenthalten werden.

Um eine frühestmögliche Induktion von Hypothermie zu erzielen erscheint der prähospitaler Einsatz von therapeutischer Hypothermie sinnvoll. Die Anwendung einer Kühlhaube ist dabei ein einfaches und praktikables Verfahren.

Bislang genutzte Parameter zur Prognoseabschätzung nach primär erfolgreicher Reanimation wie die Serumspiegel der Neuron-spezifischen Enolase oder die Ableitung von evozierten Potentialen werden offenbar durch die Anwendung von therapeutischer Hypothermie beeinflusst. Bis zum Vorliegen aktualisierter Empfehlungen der Fachgesellschaften sollten diese Parameter eher zurückhaltend genutzt werden. Die klinische Evaluation des neurologischen Status ist jedoch auch bei Hypothermie-behandelten Patienten möglich und gestattet relativ früh die Identifikation von Patienten mit guter neurologischer Prognose. Eine prolongierte Anoxie/Ischämie im Rahmen des Reanimationsereignisses führt offenbar auch häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Perspektivisch könnten sich aus diesen Befunden neue Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der anoxischen Schädigung ergeben.

## Literaturverzeichnis

1. Trappe HJ. Prä- oder intrahospitaler Herz-Kreislaufstillstand. Häufigkeit, Ergebnisse, Perspektiven. *Kardiologie*. 2009; 3:37-46
2. Andresen D. Epidemiologie des plötzlichen Herztodes: wer ist gefährdet ?  
*Intensivmed*. 2007; 44:188-193
3. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der WJ et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study.  
*Intensive Care Med*. 2003; 29:189-195
4. Herlitz J, Svensson L, Engdahl J et al. Characteristics and outcome in out-of-hospital cardiac arrest when patients are found in a non-shockable rhythm.  
*Resuscitation*. 2008; 76:31-36
5. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J et al. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation*. 1998; 36:29-36
6. Nichol G, Steen P, Herlitz J et al. International Resuscitation Network Registry: design, rationale and preliminary results. *Resuscitation*. 2005; 65:265-277
7. Kern KB. Postresuscitation myocardial dysfunction. *Cardiol Clin*. 2002; 20:89-101
8. Adrie C, Laurent I, Monchi M et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10:208-212
9. Ewy GA, Kern KB, Sanders AB et al. Cardiocerebral resuscitation for cardiac arrest.  
*Am J Med*. 2006; 119:6-9

10. Kellum MJ, Kennedy KW, Ewy GA. Cardiocerebral resuscitation improves survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Med.* 2006; 119:335-340
11. Angelos MG, Menegazzi JJ, Callaway CW. Bench to bedside: resuscitation from prolonged ventricular fibrillation. *Acad Emerg Med.* 2001; 8:909-924
12. BENSON DW, WILLIAMS GR, Jr., SPENCER FC et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1959; 38:423-428
13. Sterz F, Safar P, Tisherman S et al. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med.* 1991; 19:379-389
14. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1993; 21:1348-1358
15. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346:549-556
16. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346:557-563
17. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL 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; 108:118-121

18. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care Med. 2005; 33:414-418
19. Storm C, Schefold JC, Nibbe L et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest--the implementation of the ILCOR guidelines in clinical routine is possible! Crit Care. 2006; 10:425
20. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T et al. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest-A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. Resuscitation. 2006;
21. Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB et al. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. Crit Care Med. 2006; 34:1935-1940
22. Toma A, Bensimon CM, Dainty KN et al. Perceived barriers to therapeutic hypothermia for patients resuscitated from cardiac arrest: A qualitative study of emergency department and critical care workers\*. Crit Care Med. 2009;
23. de Jong JS, Marsman RF, Henriques JP et al. Prognosis among survivors of primary ventricular fibrillation in the percutaneous coronary intervention era. Am Heart J. 2009; 158:467-472
24. Hildebrand F, Probst C, Frink M et al. [Importance of hypothermia in multiple trauma patients.]. Unfallchirurg. 2009;

25. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW et al. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med.* 2008; 36:1780-1786
26. Schefold JC, Boldt LH, Pschowski R et al. Risk management after cardiopulmonary resuscitation--what is the real threat? *Crit Care Med.* 2008; 36:3130-3131
27. Takata K, Takeda Y, Sato T et al. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med.* 2005; 33:1340-1345
28. Wolff B, Machill K, Schumacher D et al. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2009; 133:223-228
29. Schefold JC, Storm C, Hasper D. Prehospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest: will there ever be evidence? *Crit Care.* 2008; 12:413
30. Soreide E. Prehospital cooling in cardiac arrest - the next frontier? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17:54
31. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr. et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007; 115:3064-3070



32. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation*. 2004; 62:299-302
33. Wang H, Olivero W, Lanzino G et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg*. 2004; 100:272-277
34. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT et al. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology*. 2006; 67:105-108
35. Prohl J, Rother J, Kluge S et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Crit Care Med*. 2007; 35:1230-1237
36. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 67:203-210
37. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D et al. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology*. 2010; 74:965-969
38. Bellomo R, Wan L, Langenberg C et al. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol*. 2008; 109:e95-100

39. Langenberg C, Wan L, Egi M et al. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1614-1618
40. Engdahl J, Bang A, Karlson BW et al. Long-term mortality among patients discharged alive after out-of-hospital cardiac arrest does not differ markedly compared with that of myocardial infarct patients without out-of-hospital cardiac arrest. *Eur J Emerg Med.* 2001; 8:253-261
41. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53:926-934
42. Sayre MR, Cantrell SA, White LJ et al. Impact of the 2005 American Heart Association cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care guidelines on out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care.* 2009; 13:469-477
43. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007; 73:29-39
44. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51:137-142

45. Foedisch M, Viehoefer A, Richling N et al. Good neurological recovery at ICU discharge of asystole patients treated with induced mild hypothermia. *Critical Care*. 2008; 12(Suppl2):P373
46. Hay AW, Swann DG, Bell K et al. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia*. 2008; 63:15-19
47. Pepe PE, Levine RL, Fromm RE, Jr. et al. Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillation: contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Crit Care Med*. 1993; 21:1838-1843
48. Castren M, Silfvast T, Rubertsson S et al. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53:280-288
49. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G et al. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52:188-194
50. Abella BS, Zhao D, Alvarado J et al. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 2004; 109:2786-2791

## **Danksagung**

Im Bewusstsein der Unvollständigkeit dieser Aufzählung möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Storm und Herrn Dr. Schefold für ihr enormes Engagement in unserer Arbeitsgruppe bedanken. Den Mitarbeitern der Klinik für Nephrologie danke ich für das angenehm konstruktive Umfeld, in welchem diese Arbeit entstehen konnte. Auch ohne Unterstützung meiner Familie wären diese Projekte wohl nicht realisierbar gewesen.

Gewidmet sei diese Arbeit meinem Vater und Herrn Prof. Grauel, die mir in vielerlei Hinsicht wertvolle Lebensräume eröffnet haben.

## **Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift