

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

DISSERTATION

**Untersuchung der Nah-Infrarot-
Spektroskopie bei Patienten nach Herz-
Kreislaufstillstand unter besonderer
Berücksichtigung der therapeutischen
milden Hypothermie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabrina A. E. Freiin von Rheinbaben

aus Hannover

Datum der Promotion: 09.09.2016

INHALTSVERZEICHNIS

| | S |
|---|-----|
| ABSTRAKT | I |
| ABSTRACT | II |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | IV |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | VI |
| TABELLENVERZEICHNIS | VII |
| | |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Herz-Kreislaufstillstand | 1 |
| 1.2 Zerebraler Metabolismus und Autoregulation nach Ischämie | 2 |
| 1.2.1 Physiologische zerebrale Autoregulation und dessen Einflussfaktoren | 2 |
| 1.2.2 Zerebraler Metabolismus nach Ischämie | 5 |
| 1.2.2.1 Auswirkung von Azidose, pH-Wert und Wasserstoffionen auf die Zellfunktion | 5 |
| 1.2.2.2 Auswirkungen der Kalziumionen auf die Zellfunktion | 7 |
| 1.2.2.3 Auswirkungen der Bildung freier Radikale auf die Zellfunktion | 10 |
| 1.2.3 Zerebrale Autoregulation nach Ischämie | 11 |
| 1.3 Post-Cardiac Arrest Syndrom und sein multimodales Therapieregime | 15 |
| 1.3.1 Die milde therapeutische Hypothermie | 16 |
| 1.3.1.1 Die praktische Umsetzung der milden therapeutischen Hypothermie | 16 |
| 1.3.1.2 Metabolische und hämodynamische Vorteile der milden therapeutischen Hypothermie | 19 |
| 1.3.2 Weitere Konzepte zur Verbesserung der neurologischen Prognose beim Post-Cardiac Arrest Syndrom | 21 |
| 1.4 Prädiktion der neurologischen Funktionen nach Ischämie mit Berück- sichtigung der milden therapeutischen Hypothermie | 21 |
| 1.4.1 Körperliche Untersuchung | 22 |
| 1.4.2 Elektrophysiologische Testung | 23 |
| 1.4.3 Biomarker | 23 |
| 1.5 Spektroskopische Verfahren | 24 |
| | |
| 2 FRAGESTELLUNG | 28 |
| | |
| 3 MATERIAL und METHODIK | 29 |
| 3.1 Studienprotokoll | 29 |
| 3.1.1. Studienpopulation | 29 |
| 3.1.2 Bildung der Studienuntergruppen | 30 |
| 3.1.3 Messung der zerebralen Oximetrie | 31 |

| | S |
|---|------------|
| 3.1.4 Probengewinnung und Entnahmezeitpunkte | 33 |
| 3.1.4.1 Arterielle Blutgasanalyse | 33 |
| 3.1.4.2 Neuronenspezifische Enolase | 34 |
| 3.2 Funktionsweise der NIRS | 35 |
| 3.2.1 Physikalische Grundlagen | 35 |
| 3.2.2 Optodengeometrie, Charakterisierung des INVOS 5100 und Abgrenzung zu anderen verfügbaren Geräten | 40 |
| 3.2.3 Validierung der NIRS im Experiment und Einflussfaktoren | 43 |
| 3.2.4 NIRS-Profil bei gesunden Probanden und im Tierexperiment | 44 |
| 3.3 Weitere untersuchte Parameter | 45 |
| 3.3.1 Verwendete Scores zur Prognosebildung | 45 |
| 3.4 Statistische Auswertung | 46 |
| 4 ERGEBNISSE | 47 |
| 4.1 Charakterisierung des Studienkollektivs | 47 |
| 4.2 Verlauf der rSO ₂ und weiterer Parameter im Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung der MTH | 49 |
| 4.3 Korrelation der rSO ₂ zu allgemeinen Parametern | 52 |
| 4.4 Resultate der beiden Untergruppen im Vergleich | 52 |
| 4.5 rSO ₂ als Prognoseparameter des neurologischen Outcomes | 59 |
| 4.6 rSO ₂ als Prognoseparameter im Vergleich zur NSE und dem APACHE II | 60 |
| 4.7 Überleben des Patientenkollektivs | 62 |
| 5 DISKUSSION | 64 |
| 5.1 Diskussion der Methoden | 64 |
| 5.1.1 NIRS unter Berücksichtigung anatomischer Verhältnisse | 65 |
| 5.1.2 NIRS in Abhängigkeit der Chomophore | 70 |
| 5.2 Diskussion der Ergebnisse | 74 |
| 5.2.1 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit der rSO ₂ | 74 |
| 5.2.2 Vergleich der Prognoseparameter rSO ₂ , NSE und APACHE II | 81 |
| 5.2.3 Darstellung des temperaturabhängigen Verlaufs der rSO ₂ | 83 |
| 5.2.4 Einflussfaktoren der NIRS | 92 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 97 |
| Eidesstattliche Versicherung | 115 |
| Lebenslauf/ Publikationsliste | 116 |
| Anteilerklärung an erfolgter Publikation | 118 |
| Danksagung | 119 |

Abstrakt

Einleitung: Die Abschätzung des neurologischen Outcomes ist bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) während der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) durch Sedierung und Kühlung erschwert. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) bietet die Möglichkeit, die regionale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (rSO_2) im Frontallappen des Patienten abzuschätzen. Vorangegangene Publikationen aus der Kardio- und Viszeralchirurgie beschreiben eine intraoperative Assoziation zwischen der rSO_2 und dem neurologischen Outcome, bei der ein höherer Betrag mit einem besseren postoperativen neurologischen Ergebnis vergesellschaftet ist.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der rSO_2 und dem neurologischen Outcome nach CPR besteht und inwieweit dieser zur Prognosebildung genutzt werden kann.

Methoden: Die Patienten wurden bei Beginn der CPR oder bei Eintreffen auf der hauseigenen Intensivstation mit den Optoden der NIRS versorgt. Anschließend wurde die rSO_2 über die gesamte Zeit der MTH bis zum Erreichen der Normothermie bzw. bis zum Tod des Probanden erfasst. Auf dieser Grundlage konnte die „area under the curve“ (AUC) der rSO_2 gebildet und auf eine Stunde normiert werden. Diese als mittlere rSO_2 innerhalb einer Stunde benannte Fläche wurde zur weiteren Analyse herangezogen. Zur Quantifizierung des neurologischen Outcomes wurden die Patienten bei Entlassung von der Intensivstation anhand der Cerebral Performance Category Scale (CPC) eingeteilt. Anschließend wurde die AUC der „receiver operating characteristic“ (ROC) der mittleren rSO_2 innerhalb einer Stunde berechnet und ein Cut-off-Wert für ein schlechtes Outcome ermittelt.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 57 Patienten eingeschlossen. In die Kategorie CPC 1-2 mit einem neurologisch guten Ergebnis fielen 25 Probanden (43,9%), 32 Patienten (56,1%) erzielten ein schlechtes Outcome mit CPC 3-5. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit besserem neurologischen Ergebnis eine signifikant höhere AUC der rSO_2 innerhalb einer Stunde aufwiesen. Diese betrug für CPC 1-2 im Median 4043,8 (3684,3 - 4415,0) % min h^{-1} im Gegensatz zu 3420 (2999,9 - 4037,9) % min h^{-1} bei CPC 3-5 ($p = 0,001$). Für die mittlere rSO_2 innerhalb einer Stunde in %

min h⁻¹ konnte eine AUC der ROC von 0,768 (0,647 – 0,888) ermittelt werden (p = 0,001). Mit einer Sensivität von 71,9% und Spezifität von 68 % konnte ein Cut-off-Wert für ein schlechtes Outcome bei 3840 % min h⁻¹ errechnet werden.

Schlussfolgerung: Während der MTH weisen Patienten nach CPR, die ein gutes neurologisches Outcome erzielen, eine höhere rSO₂ auf als solche, die ein schlechtes Ergebnis erreichten. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Limitationen kann die NIRS über die Messung der zerebralen rSO₂ eine fehlende neurologische Erholung vorhersagen.

Abstract

Introduction: Estimation of neurological outcome in patients after cardiopulmonary resuscitation undergoing mild therapeutic hypothermia (MTH) is hindered by sedation and cooling. Non-invasive near-infrared spectroscopy (NIRS) offers the possibility to determine regional mixed venous oxygen saturation (rSO₂) in patient's frontal lobe. Earlier studies in patients undergoing abdominal or cardiac surgery identify an intraoperative relationship between rSO₂ and neurological outcome showing higher values in persons with better postoperative neurological recovery.

Aims of this dissertation: In this study, the relationship between rSO₂ and neurological outcome after CPR and its potential for predicting cognitive recovery after MTH should be investigated.

Methods: Patients received optodes of NIRS either at the beginning of CPR or at admission to ICU. Afterwards measurement was continued during the complete phase of MTH until reaching normothermia or until patient's death. Based on that data the „area under the curve“(AUC) of rSO₂ was calculated and standardised to one hour. That area called mean rSO₂ standardised to an hour was used for following analysis. Neurological Outcome was determined at ICU discharge by Cerebral Performance Category Scale (CPC). Subsequently the AUC of the „receiver operating characteristic“(ROC) of mean rSO₂ standardised to an hour was calculated and a cut-off value for poor neurological outcome was determined.

Results: 57 patients were enrolled of which 25 persons (43.9%) showed a complete or almost complete cognitive recovery (CPC 1-2). A poor outcome, defined as CPC 3-5, was achieved in 32 patients (56.1%). Patients with better outcome had higher mean rSO₂ values standardised to an hour. In patients with CPC 1-2 median rSO₂ was 4043.8 (3684.3 – 4415.0) % min h⁻¹ in contrast to 3420 (2999.9 - 4037.9) % min h⁻¹ in those with CPC 3-5 (p = 0,001). The AUC of ROC of mean rSO₂ standardised to an hour was 0.768 (0.647 – 0.888) (p = 0,001). Outcome prediction by a cut-off value of 3840 % min h⁻¹ yielded 71.9% sensitivity and 68% specificity for poor recovery.

Conclusion: During MTH patients after CPR with a good neurological outcome show higher rSO₂ values than those with a poor recovery. In consideration of existing limitations, measurements of cerebral rSO₂ via NIRS may predict deficient neurological outcome.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------|---|
| (a)BGA | (arterielle) Blutgasanalyse |
| ACS | akutes Koronarsyndrom = acute coronary syndrome |
| ADH | antidiuretisches Hormon |
| AHA | American Heart Association |
| AMPA | Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-4-Propionsäure |
| ANF | atrialer natriuretischer Faktor |
| AOCC | agonist-operated calcium channel |
| APACHE | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| apCO ₂ | arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| apO ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| aSO ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AUC | Area under the curve |
| avDO ₂ | arterial venous oxygen difference = arterio-venöse Sauerstoffdifferenz |
| Ca ²⁺ | Kalziumion |
| Caa3 | Cytochromoxidase aa3 |
| CBF | cerebral blood flow = zerebraler Blutfluss |
| CMRO ₂ | cerebral metabolic rate for oxygen = zerebrale Sauerstoffmetabolisierungsrate |
| COHb | Carboxyhämoglobin |
| CPC | Cerebral Performance Category Scale |
| CPP | cerebral perfusion pressure = zerebraler Perfusionsdruck |
| CPR | cardiopulmonal resuscitation = kardiopulmonale Reanimation |
| CVR | cerebrovascular resistance = zerebrovaskulärer Widerstand |
| DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| DPF | differential pathlength factor |
| ECLIA | Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ER | endoplasmatisches Retikulum |
| FDA | Federal Drug Administration |
| FiO ₂ | insufflierte Sauerstofffraktion |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomografie |
| FPR | Falsch-Positiv-Rate |
| FS | Fettsäure |
| GABA | Gamma-Amino-Buttersäure |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| H ⁺ | Wasserstoffion |
| Hb | Desoxyhämoglobin |
| HbO ₂ | Oxyhämoglobin |
| HKS | HerzKreislaufstillstand |

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------------------|--|
| HZV | Herz-Zeitvolumen |
| ICP | intracranial pressure = intrakranieller Druck |
| IHCA | in hospital cardiac arrest = intrahospitaler Herzstillstand |
| ILCOR | International Liaison Committee on Resuscitation |
| IP3 | Inositoltriphosphat |
| IP ₃ R | Inositoltriphosphat-Rezeptor |
| ITS | Intensivstation |
| KF | Kammerflimmern |
| LED | light emitting diode |
| LOS | length of stay = Dauer des Aufenthaltes |
| LVEF | left ventricular ejection fraction = eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction |
| MAD | mittlerer arterieller Druck = mean arterial pressure (MAP) |
| methHb | Methämoglobin |
| MPT | mitochondrial permeability transition = Mitochondrienmembran-permeabilität |
| MTH | milde therapeutische Hypothermie |
| NADH | Nikotin-Amid-Adenin-Dinukleotid |
| NIRS | Nah-Infrarot-Spektroskopie |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor |
| NSE | neuronenspezifische Enolase |
| OHCA | out of hospital cardiac arrest = Herzstillstand außerhalb der Klinik |
| oxCyt _{aa3} | oxidierte Cytochromoxidase Typ aa3 |
| PCAS | Post-Cardiac Arrest Syndrom |
| pCO ₂ | Partialdruck von CO ₂ |
| PEA | pulslose elektrische Aktivität |
| PLC | Phospholipase C |
| pO ₂ | Partialdruck von O ₂ |
| redCyt _{aa3} | reduzierte Cytochromoxidase Typ aa3 |
| ROC | receiver operating characteristic |
| ROSC | return of spontaneous circulation = Wiederherstellung des Spontankreislaufes |
| rSO ₂ | regionale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung |
| SEP | somatisch evozierte Potentiale |
| SERCA | Sarcoplasmatische-Endoplasmatische Retikulum-Kalzium-ATPase |
| SRS | spatially resolved spectroscopy = raumauflösende Spektroskopie |
| S _v O ₂ | jugularvenöse Sauerstoffsättigung |
| TNF- α | Tumor-Nekrose-Faktor α |
| TOI | tissue oxygenation index = Gewebeoxigenierungsindex |
| TPA | Tripropylamin |
| TTH | tiefe therapeutische Hypothermie |
| TTM | targeted temperature management |
| VSCC | voltage-sensitive calcium channels = spannungsabhängige Ionenkanäle |

Abbildungsverzeichnis

| Abb. | | S |
|--------|---|----|
| 1 - 1 | Grenzen der zerebralen Autoregulation bei Normo- und Hypertonikern | 3 |
| 1 - 2 | Zusammenhang zwischen spezifischen physiologischen Prozessen und der jeweiligen Verminderung des CBF | 6 |
| 1 - 3 | Pathophysiologie der postischämischen Azidose | 8 |
| 1 - 4 | Wege der Kalziumakkumulation in einer ischämisch geschädigten Zelle | 9 |
| 1 - 5 | Lipidperoxidation einer ungesättigten Fettsäure | 10 |
| 1 - 6 | Zentrale Stellung des Mitochondriums bei intrinsischem und extrinsischem Weg der Apoptose im Vergleich zur Nekrose | 12 |
| 1 - 7 | Überblick über den zeitlichen Verlauf der besprochenen Pathologien in Bezug auf die MTH-Behandlung und die abnehmende Effektivität neuroprotektiver Therapien | 15 |
| 1 - 8 | Umsetzung der milden therapeutischen Hypothermie und deren phasenabhängigen Problematiken | 19 |
| 3 - 1 | Darstellung der Berechnung der AUC der rSO ₂ in % min h ⁻¹ | 32 |
| 3 - 2 | Entnahmezeitpunkte nach Temperaturverlauf | 34 |
| 3 - 3 | Vereinfachtes Reaktionsschema der ECLIA | 35 |
| 3 - 4: | Der Verlauf der Chromophorenabsorptionen in Abhängigkeit der unterschiedlichen Wellenlängen | 37 |
| 3 - 5 | Verlauf der Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der Wellenlängen mit Kennzeichnung des isobestischen Punktes | 39 |
| 3 - 6 | Messaufbau und -weise des INVOS 5100 | 42 |
| 4 - 1 | Neurologisches Ergebnis | 47 |
| 4 - 2 | Darstellung des rSO ₂ -Verlaufs des Gesamtkollektivs in Bezug auf die MTH | 50 |
| 4 - 3 | Verlauf des MAD in mm Hg, der apO ₂ in mm Hg und der aSO ₂ in % | 51 |
| 4 - 4 | Verlauf der MAD beider Gruppen in Bezug auf die MTH | 54 |

| Abb. | | S |
|---------------|---|----------|
| 4 - 5 | Vergleich der AUC für rSO ₂ in % min h ⁻¹ für beide Gruppen | 55 |
| 4 - 6 | Verlauf der rSO ₂ in % für beide Gruppen im Vergleich in Bezug auf die MTH | 56 |
| 4 - 7 | Verlauf der rSO ₂ -Werte in % innerhalb der beiden Gruppen im Vergleich | 58 |
| 4 - 8 | ROC-Kurve der AUC der rSO ₂ in % min h ⁻¹ | 59 |
| 4 - 9 | Betrachtung des APACHE II | 60 |
| 4 - 10 | Betrachtung des NSE | 61 |
| 4 - 11 | Überleben des Gesamtkollektivs über die Zeit in Tagen | 62 |
| 4 - 12 | Überlebenszeit in Tagen der anhand des Cut-off-Wertes von 3840 % min h ⁻¹ eingeteilten Gruppen | 63 |
| 5 - 1 | Extinktionskoeffizienten verschiedener Hämoglobin-Derivate in Abhängigkeit von der Wellenlänge. | 73 |

Tabellenverzeichnis

| Tab. | | S |
|--------------|--|----------|
| 3 - 1 | Kategorisierung der neurologischen Leistung nach erlittenem Herz-Kreislauf- Stillstand | 31 |
| 4 - 1 | Basischarakteristik der Studienpopulation | 48 |
| 4 - 2 | Vergleich der beiden Studienuntergruppen | 53 |
| 4 - 3 | Vergleich der rSO ₂ -Werte in % für beide Gruppen unter Angabe der p-Werte | 56 |
| 4 - 4 | Anstiege der rSO ₂ -Werte als absolute Zahlen im Vergleich zwischen den Gruppen | 57 |

1 Einleitung

1.1 Herz-Kreislaufstillstand

Der Herz-Kreislaufstillstand ist definiert als Ausbleiben der kardialen Pumpfunktion und dem damit einhergehenden Stillstand des Blutkreislaufs, der final in eine globale Ischämie mündet. In den letzten 20 Jahren führten die kardiovaskulären Erkrankungen die Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland an (Statistisches Bundesamt 2013). Die häufigste Ursache für den resultierenden Herz-Kreislaufstillstand ist mit etwa 80 % der plötzliche Herztod, entstanden unter anderem auf dem Boden von Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen oder Akutem Koronarsyndrom (ACS). Weitere Kausalitäten, wie solche respiratorischer oder traumatischer Genese, sind mit jeweils unter 10 % eher minorer Natur (Pell 2003). Hochrechnungen gehen davon aus, dass allein in Europa jedes Jahr 375.000 Personen einen plötzlichen Herztod erleiden (de Vreede-Swagemakers 1997). Lediglich in 49 % aller Fälle gelingt die Reimplementierung eines spontanen Kreislaufs (return of spontaneous circulation, ROSC) durch kardiopulmonale Reanimation (cardiopulmonal resuscitation, CPR), wobei nur 10 % der Patienten ohne neurologischen Schaden das Krankenhaus verlassen können (Böttiger 1999a). Mitentscheidend für eine bessere Prognose ist ebenfalls ein sofortiger Beginn der Reanimation durch Laien (basic life support, BLS). Bei Eckstein et al. 2005 erfolgte die CPR unmittelbar bei 28 % der Patienten, wovon 3,2 % neurologisch adäquat überlebten, während von den übrigen 72 % nur 1 % lebend entlassen werden konnten (Eckstein 2005). Multiple Maßnahmen wurden in den letzten Jahren ergriffen, um diese Raten zu steigern: Im August 1989 bildete sich aus interdisziplinären Repräsentanten das European Resuscitation Council, Herausgeber der Reanimationsleitlinien für Laien und Experten (Nolan 2010a). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Leitlinien zur Dokumentation von Studienergebnissen bezüglich CPR und Überleben von Herz-Kreislaufstillständen außerhalb des Krankenhauses (out of hospital cardiac arrest, OHCA) erarbeitet (Cummins 1991). Dennoch führten all diese Bemühungen nicht zu einem durchschlagenden Erfolg. Von initial 25 - 50 % Personen mit ROSC, können nur 2 - 10 % nach CPR ein eigenständiges Leben führen (Popp 2005). Gründe für jene Diskrepanz liegen nicht nur in der hohen Mortalität durch den ischämischen, neurologischen Schaden, sondern auch in der gleichzeitig hohen Invaliditätsrate (Laver 2004). Dysexekutive Störungen,

Verhaltensauffälligkeiten, Gedächtnisbeeinträchtigungen und extrapyramidale Syndrome sind einige mögliche Folgen (Lim 2004).

Im Folgenden soll auf die Prognoseeinschätzung und Verbesserung derselben durch Therapiekonzepte der Notfall- und Intensivmedizin in der Postreanimationsphase eingegangen und die physiologischen Grundlagen dafür dargestellt werden.

1.2 Zerebraler Metabolismus und Autoregulation nach Ischämie

1.2.1 Physiologische zerebrale Autoregulation und dessen Einflussfaktoren

Anders als in Organen wie z. B. den Muskeln, unterliegen der zerebrale Blutfluss und somit auch die Sauerstoffzufuhr einer strengen Autoregulation, die das Gehirn mit einem in etwa stets konstanten Blutvolumen, unabhängig von Lage oder Tätigkeiten des Körpers, versorgt. So ist das Gehirn insgesamt mit einem relativ konstanten Anteil von 15 % des Herz-Zeitvolumens (HZV) versorgt (Busse 2007), wovon die graue Substanz mit $60 - 100 \text{ ml} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ etwa dreimal so stark durchblutet wird als die weiße Substanz (Pohl und Grote 2007). Grund dafür ist der im Vergleich zu anderen Organen stets hohe Bedarf an Sauerstoff (O_2) und der damit verbundenen größeren Extraktion von 40 - 60 % desselbigen. Hierbei wird in der grauen Substanz ebenso fünfmal so hoher O_2 -Verbrauch verzeichnet: $5 - 10 \text{ ml} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ zu $1 - 2 \text{ ml} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ in den Gebieten reiner Myelinisierung (Pohl und Grote 2007). In einem Rahmen von 70 - 150 mmHg kann die dafür notwendige Perfusion des Gehirns konstant gehalten werden (Schön 2012), wobei manche Autoren auf eine untere Schwelle von 50 mmHg im Tierexperiment verweisen (siehe Abbildung 1 - 1, Mchedlishvili 1986). Unterhalb können hypoxische Schäden auftreten, oberhalb kommt es zum so genannten Durchbruchphänomen mit Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke. Diese Zone der möglichen Autoregulation unterliegt größeren intra- und interindividuellen Schwankungen. Bei langjähriger arterieller Hypertonie kann durch Adaption eine signifikante Rechtsverschiebung der Kurve folgen (Grocott 2011).

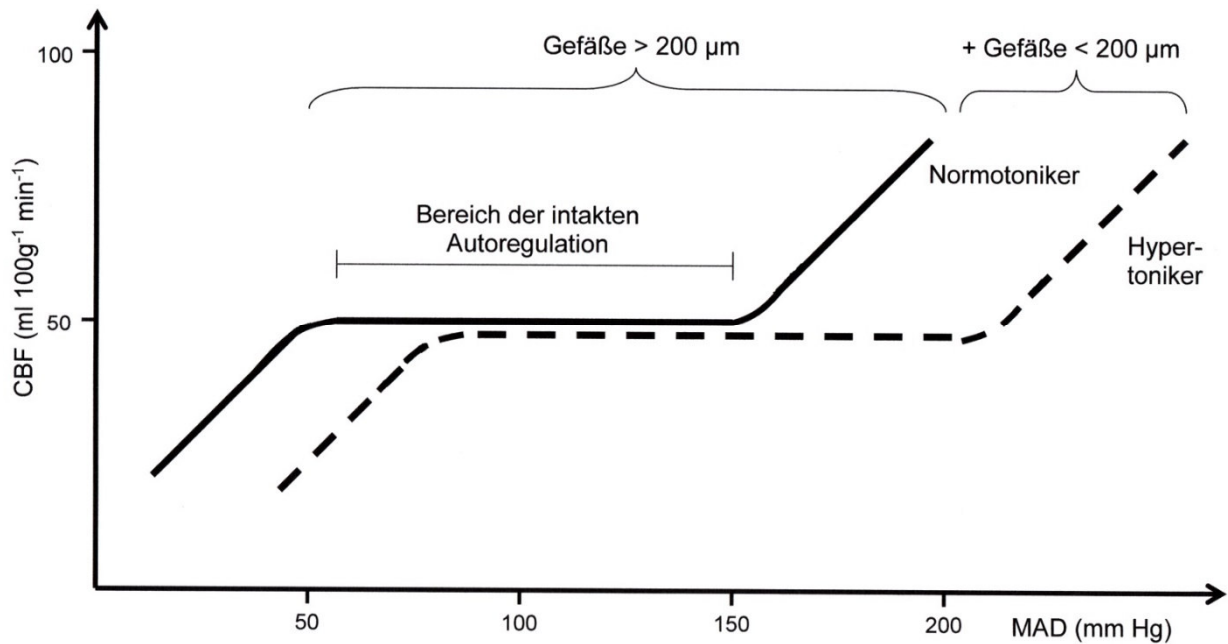


Abb. 1 - 1: Grenzen der zerebralen Autoregulation bei Normo- und Hypertonikern (modifiziert nach Mchedlishvili 1986)

Als Indikator für das O₂-Angebot kann der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) herangezogen werden. Dieser berechnet sich wie folgt:

$$\text{CBF} = \text{CPP}/\text{CVR} [1]$$

wobei CVR den zerebrovaskulären Widerstand (cerebrovascular resistance) und CPP den zerebralen Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure), errechnet aus der Differenz des mittleren arteriellen Druckes (MAD; englisch: mean arterial pressure, MAP) und des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure, ICP), darstellt. Damit ist diese Maßzahl direkt abhängig vom MAD.

$$\text{CPP} = \text{MAD} - \text{ICP} [2]$$

Änderungen des durchschnittlichen CBF in einer Gehirnregion ergeben sich durch dessen jeweiligen Funktionszustand. Hohe lokale Aktivität geht einher mit hoher Durchblutung und hoher lokaler O₂-Aufnahme, wie es üblicherweise in der funktionellen Magnetresonanztomografie genutzt wird (fMRT) (Sokoloff 1981, Kuschinsky 1978). Im Umkehrschluss zeigen sich nach Ischämie demarkierte und untergegangene Felder mit vermindertem CBF.

Die Erhaltung einer global konstanten Perfusion bei verschiedenen MADs wird in der Regel von den größeren pialen Gefäßen bis zu einem Durchmesser von 200 µm gewährleistet. Schmalere Piaarterien und intrazerebrale Arteriolen kontrahieren erst ab Drücken von über 150 mmHg und dienen primär als zusätzlichen Schutz der nachgeschalteten kleineren, dünnwandigeren Arteriolen und Kapillaren bei pathophysiologischen Zuständen. Hinzukommend sind es vor allem diese Größeren, die bei verstärktem Gebrauch eines Hirnareals dilatieren (Mchedlishvili 1986).

Lokale Prinzipien der Resistenz- und Gefäßweitenregulierung beruhen auf neurogenen, myogenen und metabolischen Gegebenheiten. Myogene Rückkopplung durch verstärkte Wandspannung in Arterien scheint bei Hirnarterien kaum bis gar nicht von Bedeutung zu sein. Ebenso existiert zwar eine autonome Innervation an größeren pialen und intrazerebralen Gefäßen, dennoch führt eine Stimulation der alpha-adrenergen Innervation mit Norepinephrin innerhalb der Grenzen der zerebralen Autoregulation kaum zu einer nennenswerten Antwort, so dass in diesem Fall von einer untergeordneten Bedeutung ausgegangen werden kann. Steigt der arterielle Blutdruck jedoch über 200 mmHg, so beobachtet man im Tierexperiment eine durch sympathische Nervenfasern vermittelte Vasokonstriktion größerer Gefäße, wie bereits weiter oben beschrieben. Piagefäße hingegen weisen cholinerge Fasern auf, die auch physiologisch dilatieren (Kontos 1981). Den bedeutendsten Beitrag jedoch leistet die chemisch-metabolische Autoregulation, die durch den Anfall ihrer Produkte auch eine verstärkte Funktionalität wiedergibt. Arterielle Hypoxie und Hyperkapnie führen zu einer Vasodilatation und einem Anstieg des CBF; beide vermittelt nicht direkt durch molekulares Kohlenstoffdioxid (CO₂), sondern durch den pH-Wert-Abfall und Wasserstoffionen (Kontos 1977, 1978). Eine hohe Osmolarität, Adenosinakkumulation, wie sie auch bei Ischämie und starker Aktivität zu finden ist, sowie eine Vergrößerung des Kaliumspiegels, als Zeichen verstärkten nervalen Metabolismus und Glukoseverbrauchs, wirken vasodilatatorisch (Kuschinsky 1972, Wahl 1976, Kuschinsky 1978). Der vormals nachgewiesene Effekt von Hypotension als Vasokonstriktor beruht hingegen eher auf der induzierten Sauerstoffknappheit, da bei Applikation desselben keine Auswirkung des Drucks mehr zu messen war (Wei 1993, Kontos 1978).

1.2.2 Zerebraler Metabolismus nach Ischämie

Als zentraler Punkt des veränderten Hirnstoffwechsels nach Ischämie gilt die Unterbrechung des konstanten Blutflusses und das damit einhergehende Versiegen der ubiquitären Metaboliten: Sauerstoff und Glukose. Daraus ergibt sich als Konsequenz zum einen ein verringerter, zum anderen ein vorrangig anaerober Stoffwechsel. Funktionales Nervenzellgewebe toleriert den Mangel an O₂ am schlechtesten, wobei die Pyramidenzellen der hippocampalen CA1-Region, die Purkinjefasern des Zerebellums und die Schichten III und IV des Kortex am sensitivsten zu sein scheinen (Rossen 1943, Sadowski 1999, Böttiger 1999b, Love 2000, White 1996, Prange 1994). Histopathologisches Korrelat ist hierbei der Verlust der dendritischen Spines bei nicht vollständig untergegangenem Gewebe, was auf diskrete Funktionseinbußen hindeutet (Neigh 2004), sowie Nekrose oder Apoptose in irreversibel affizierten Teilen. Für die Schäden verantwortlich gemacht werden entweder die durch die Ischämiesituation selbst hervorgerufenen metabolischen Entgleisungen wie Azidose, Energiemangel und Hirnödem oder die nachfolgenden Phänomene der Reperfusion: Entstehung von freien Radikalen und erhöhter Kalziumspiegel mit vermehrter Ausschüttung von erregenden Neurotransmittern wie Glutamat im Zuge der Exzitotoxizität. Beide Wege können in Apoptose und Nekrose enden.

1.2.2.1 Auswirkungen von Azidose, pH-Wert und Wasserstoffionen auf die Zellfunktion

Unter normothermen Bedingungen verbraucht das menschliche Gehirn etwa $5,3 \text{ mg} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Glukose und $2,7\text{-}3,5 \text{ ml} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Sauerstoff (Kuschinsky 1991, Pohl und Grote 2007). Kommt es nun zur plötzlichen Ischämie, so ist der O₂-Bedarf noch für etwa eine Minute gedeckt (Gelmers 1989). Nach etwa 3 - 4 min ist auch die freie Glukose verbraucht; es kommt zu ersten nekrotischen Veränderungen an Zellen. Obwohl der Mangel an Glukose zwar pathologisch ist, scheint nichtsdestotrotz ein präischämisch erhöhter Serumwert nicht mit einer Verlängerung der Ischämietoleranzzeit, sondern mit einem verschlechterten Outcome durch erhöhte Laktatproduktion einherzugehen (Warner 1995, Ebmeyer 2001). Erhöhte Insulinwerte haben hingegen einen ambivalenten Charakter: Einerseits erhöhen sie exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat, andererseits scheinen sie einen neuroprotektiven Effekt über eine vermehrte Ausschüttung von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) zu

vermitteln (Guyot 2000a). Abbildung 1 - 2 stellt die Korrelation der einzelnen CBFs mit den jeweiligen physiologischen Schäden im Gewebe dar.

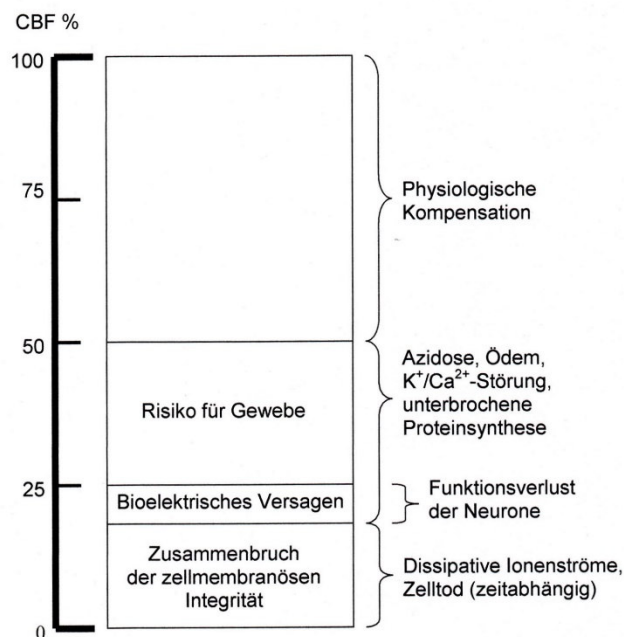


Abb. 1 - 2: Zusammenhang zwischen spezifischen physiologischen Prozessen und der jeweiligen Verminderung des CBF (modifiziert nach Siesjö 1992a)

In der ischämischen Phase kommt es nach Verbrauch des molekularen Sauerstoffs zum Wechsel von aerober zu anaerober Glykolyse. Während bei Ersterer in der Energiebilanz am Ende 38 mol Adenosintriphosphat (ATP) stehen, läuft Letztere mit im Endeffekt 2 mol ATP Energiegewinn vergleichsweise insuffizient ab. In den Zellen akkumulieren Laktat als Ergebnis der anaeroben Glykolyse und Produkte des ATP-Verbrauchs: Adenosindiphosphat, Adenosin und Phosphokreatin (Winn 1979, Cavus 2006, Benzi 1978). Des Weiteren mehren sich durch die Ischämie Stoffe wie Taurin, Aspartat, Phosphoethanolamin, GABA und Glutamat, welches in den Neuronen zu dem osmotisch aktiverem Glutamin verstoffwechselt wird (Guyot 2000b). Die Menge der dabei ausgeschütteten Metabolite korreliert direkt mit dem Volumen des histopathologisch geschädigten Hirngewebes (Butcher 1990). Durch die nunmehr erhöhte Osmolarität kommt es zum Wassereinstrom in die Nervenzelle, der im so genannten zytotoxischen Hirnödem resultiert (Prange 1994). Zum anderen führt der übermäßige Anfall von Laktat zur intra- und im Verlauf auch zur extrazellulären

Azidose. Die sich durch fehlende Homöostase ansammelnden Wasserstoffionen (H^+) wirken über Austauschprozesse an Ionentransportern ebenfalls osmotisch aktiv (Siesjö 1992a), führen indirekt zum Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration (Ca^{2+}) (Siesjö 1992b) und schädigen über den Abfall des pH-Wertes im Gewebe das Endothel sowie die Zonulae occludentes und somit die Blut-Hirn-Schranke selbst, was in einem vasogenen Hirnödem gipfelt (Prange 1994). Die Funktion des Endothels scheint insgesamt auch in der Phase der Reperfusion von zentraler Bedeutung für das Phänomen des „no-Reflow“ (s.u.) zu sein, ist aber wegen ihrer Komplexität noch weitestgehend unverstanden (Adams 2006). Die Pathophysiologie der Azidose wird in Abbildung 1 – 3 (S. 8) verdeutlicht.

1.2.2.2 Auswirkungen der Kalziumionen auf die Zellfunktion

Die Weise, auf die die Kalziumionen die Zelle schädigen, ist multidimensional und wurde durch verschiedene Theorien zu erklären versucht. Allen gemein ist, dass es mit dem Zusammenbruch der ATP-Versorgung zum Erliegen der Na^+/K^+ -ATPase kommt, der Kalziumspiegel ansteigt und die Zellmembranintegrität nachhaltig beeinflusst wird. Jedoch ist umstritten, in welcher Reihenfolge dieses geschieht. Zum einen kann nach Unterbrechung der Na^+/K^+ -ATPase der sekundär aktive Transport von Kalzium über den $3Na^+/Ca^{2+}$ -Austauscher nicht mehr stattfinden, zum anderen funktioniert der primär aktive Transport oder die direkte Aufnahme in das Endoplasmatische Retikulum und in die Mitochondrien nicht. Diese exemplarisch dargestellten Vorgänge und weitere führen nun zur (Dauer-)Depolarisation der Nervenzellmembran und somit zur Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat, die nun weitere Neurone erregen (Siesjö 1992a,b, White 1996, Ebmeyer2001). Hierbei spielen die Glutamat-abhängigen Rezeptoren NMDA (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) und AMPA (Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-4-Propionsäure-Rezeptor) eine entscheidende Rolle. Auf der anderen Seite kann ATP-Mangel zur Instabilität der Zellmembran selbst durch Änderungen der Ionengradienten von Kalium (K^+), Natrium (Na^+) etc. und der dadurch aufgebauten Spannung führen. Zudem kann es zum Erliegen der Proteinbiosynthese der Membranproteine oder zur Erhöhung der Zellmembranfluidität kommen. Beide Vorgänge enden in der Depolarisation des Neurons. Nun werden wiederum exzitatorische Transmitter in den synaptischen Spalt entlassen, aber auch die Zelldepolarisation führt ungebremst zum

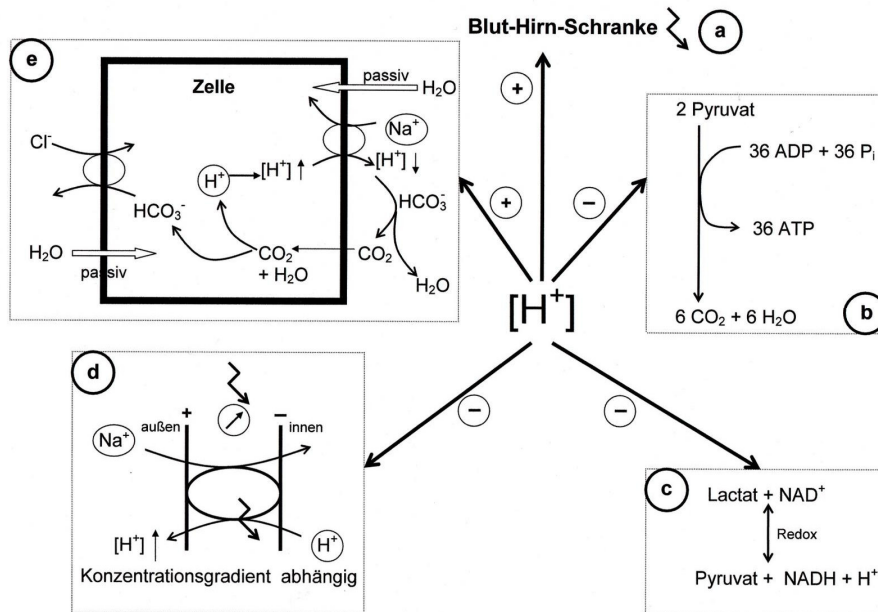


Abb. 1 - 3: Pathophysiologie der postischämischen Azidose. **a:** direkte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, **b:** Niedriger pH-Wert verlangsamt die oxidative Phosphorylierung und verringert damit die Netto-ATP-Synthese. Dieses gilt nicht nur für die intrazelluläre Azidose der direkt geschädigten Zelle, sondern auch für jene extrazelluläre, die dann geringer betroffene Zellen beeinflusst. **c:** Hohe H^+ -Konzentrationen blockieren die Laktat-Dehydrogenase, die endergon Laktat zu Pyruvat oxidiert, so dass Ersteres nicht mehr abgebaut wird. Des Weiteren steht dem zellulären Metabolismus weniger Nikotin-Amid-Adenin-Dinukleotid (NADH) als Redoxäquivalent zu Verfügung. **d:** Azidose des Extrazellularraums durch Ischämie und Anhäufung toxischer Produkte bringt den konzentrationsgradienten-abhängigen Na^+/H^+ -Austauscher zum Erliegen. Der fehlende Na^+ -Einstrom kann zur Instabilität des Membranpotentials beitragen. **e:** Hohe intrazelluläre H^+ -Konzentrationen können zum Einstrom von Na^+ - und Cl^- -Ionen führen, dem H_2O passiv nachfolgt. Innerhalb der Zelle kann die Kopplung der oben abgebildeten Prozesse Carboanhydrase-unabhängig und -abhängig (siehe Abbildung) geschehen (modifiziert nach Siesjö 1992b).

Einstrom von Ca^{2+} in den Nerv selbst über spannungsabhängige Ionenkanäle (voltage-sensitive calcium channels, VSCC) oder durch solche der glutamatabhängigen Art (agonist-operated calcium channels, AOCC), was wiederum weitere mit Glutamat beladene Vesikel durch Exozytose freisetzt (Siesjö 1981, 1992a,b). Hinzukommend sind die Astrozyten ischämisch in ihrer Funktion beeinträchtigt, so dass der interzelluläre Raum vermindert bzw. kaum von exzitatorischen Neurotransmittern oder K^+ gereinigt wird (Siesjö 1981). Im Gegenteil dazu ist sogar die postischämische Ausschüttung von Glutamat durch jene Gliazellen beschrieben. Zum einen wird ein nicht-vesikulärer Mechanismus noch unbekannter Genese diskutiert, zum anderen

gleichen sich die intra- und extrazellulären Na^+ -Konzentrationen an, was den Ionengradienten umkehrt und die Plasmamembran-Glutamat-Transporter in ihrer eigentlichen Richtung dreht (Rossi 2007). Diese Kaskaden enden in der Exzitotoxizität und somit zum Zellschaden. Abbildung 1 - 4 verdeutlicht diesen Prozess.

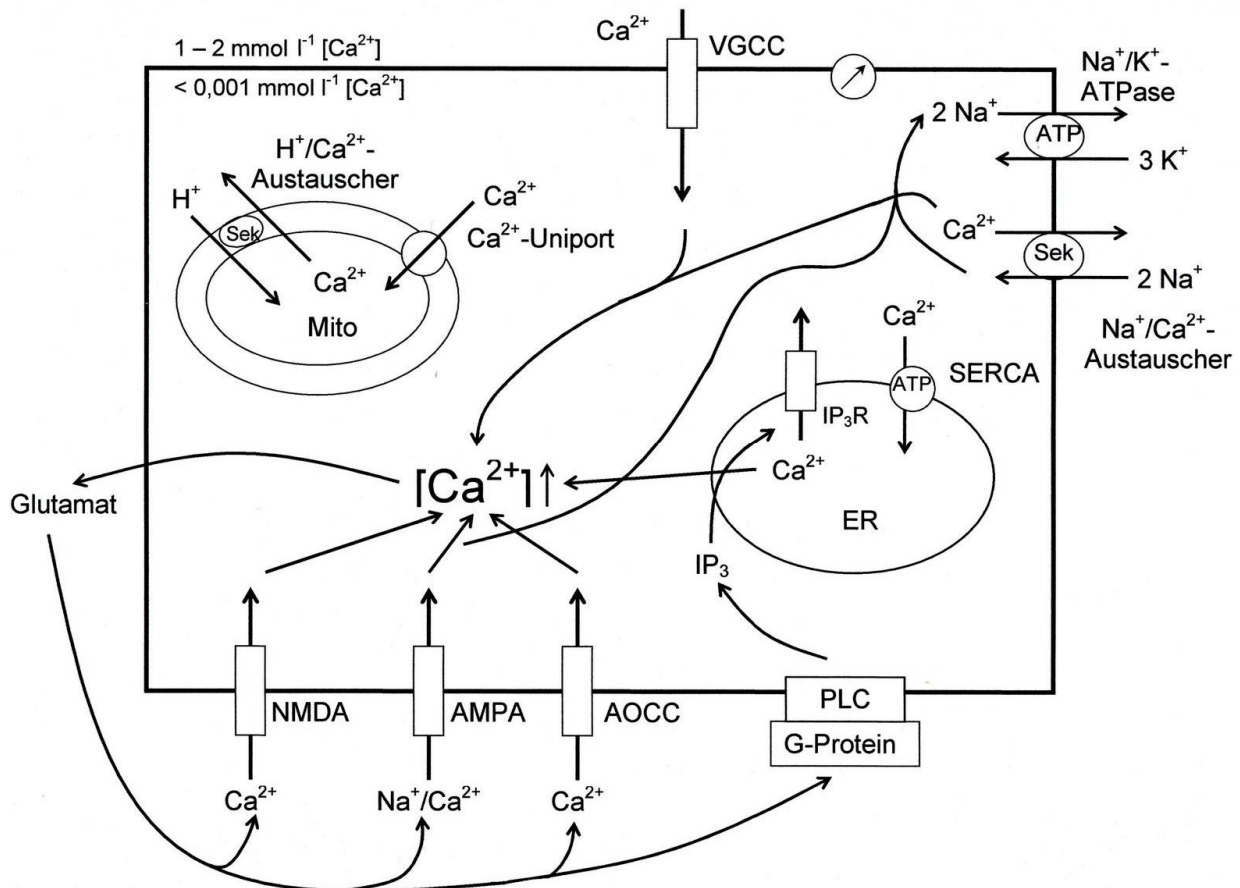


Abb. 1 - 4: Wege der Kalziumakkumulation in einer ischämisch geschädigten Zelle. Kalzium akkumuliert durch fehlenden sekundär aktiven Transport über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, der an die ATP-abhängige Na^+/K^+ -ATPase gekoppelt ist. Spannungsabhängig über pathologische Membrandepolarisation kommt es zum Einstrom über den VSCC-Kanal. Kalzium wird nicht mehr über den Ca^{2+} -Uniporter oder den sekundär aktiven $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher in das Mitochondrium und nicht mehr über die ATP-abhängige Sarcoplasmatische-Endoplasmatische Retikulum-Kalzium-ATPase (SERCA) in das Endoplasmatische Retikulum (ER) aufgenommen. Die hohe intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration führt zur Membrandepolarisation und zur Ausschüttung von Glutamat. Jenes setzt in dieser und anderen Zellen wiederum direkt Kalzium frei: Über den NMDA-Rezeptor, den AOCC-Kanal sowie den AMPA-Rezeptor (zusätzlich noch Na^+) durch Einstrom des Ions in die Zelle oder G-Protein-gekoppelt über die Phospholipase C (PLC), Inositoltriphosphat (IP_3) und dann über den IP_3 -Rezeptor (IP_3 R) aus dem ER. Akzidentell häuft sich somit auch osmotisch wirksames Na^+ an. Der Perpetuum-mobile-artige Charakter des Prozesses führt zur Exzitotoxizität, die auch auf bisher unbeeinträchtigte Neuronen der Umgebung übergreift (Frei verändert nach Neumar 2000)

1.2.2.3 Auswirkungen der Bildung freier Radikale auf die Zellfunktion

Während der durch Ca^{2+} induzierte Defekt sowohl in die Ischämie- als auch in die Reperfusionzeit fällt, ist die überschießende Bildung freier Radikale ausschließlich ein Phänomen der wiederkehrenden zerebralen Durchblutung. Physiologisch eliminieren Enzyme wie die Superoxid-Dismutase, Katalase oder die Gluthation-Peroxidase anfallende inkomplett reduzierte O_2 -Spezies. Prozesse während der Ischämie, Änderung des pH-Wertes, fehlende De-Novo-Synthese usw. reduzieren die Anzahl dieser Enzyme enorm. Zu Beginn der Reperfusionsphase existieren deutlich mehr reduzierte Substrate als unter normalen Bedingungen. Werden diese reoxygeniert, so fallen vermehrt Sauerstoffradikale, Wasserstoffperoxid und Hydroxylionen an, sowie auch durch Komplex IV der Atmungskette selbst. Des Weiteren kommt es zur Bildung von Peroxynitrit (NO_3^- -Radikal) auf Basis des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO). Jene hochreaktiven Moleküle greifen die Zellmembranlipide, vornämlich die mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Arachidonsäure, die DNA, Transkriptionsfaktoren etc. an und setzen die Zellen „oxidativem Stress“ aus (Siesjö 1981, 1992a,b, White 1996, Huet 2011). Dieser als Lipidperoxidation bezeichnete Prozess ist in Abbildung 1 - 5 dargestellt. Eine, sich der Reperfusion anschließende, iatrogene Hyperoxigenierung kann das naszierende Problem noch verstärken (Merino 2008, Liu 1998).

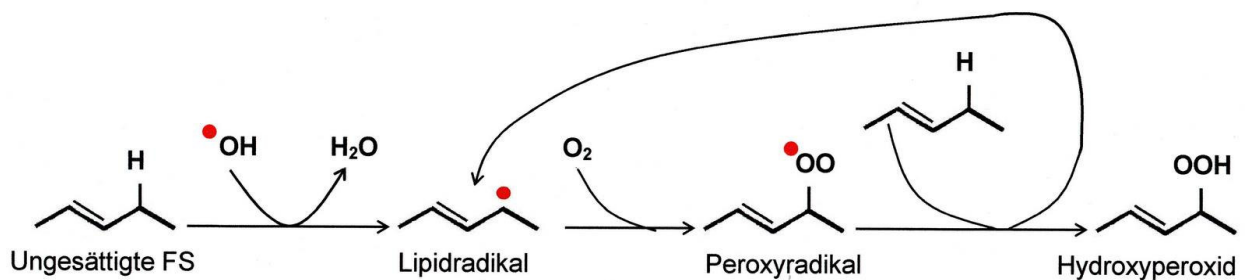


Abb. 1 - 5: Lipidperoxidation einer ungesättigten Fettsäure (FS). Ein Hydroxylradikal ($\bullet \text{OH}$) greift eine ungesättigte FS an, dabei entsteht ein Lipidradikal mit freiem Elektron. An dieses lagert sich molekulares O_2 an, so dass ein Peroxyradikal gebildet wird. In einer Kettenreaktion attackiert dieses hochreaktive Molekül weitere ungesättigte FS an. Durch Elektronenakzeptanz wird jenes somit zum elektrisch neutralen Hydroxyperoxid, während der Elektronendonator den Prozess in Gang hält.

Besonders die Akkumulation reduzierter und anderweitiger Stoffe wird durch gliale Zellen, allen voran den Astrozyten, begrenzt. Nach Herz-Kreislaufstillstand nimmt ihre Fähigkeit, freie Radikale zu entfernen, durch Mangel an Gluthation ab (Sulkowski 2002). Dennoch ist die astrozytäre Ischämietoleranz durch größere Glykogen-

vorkommen deutlich erhöht, so dass von ihnen ein therapeutisch nutzbarer Effekt in der Rekonvaleszenzphase ausgehen kann (Rossi 2007).

Die oben beschriebenen Prozesse bilden allesamt direkte und indirekte Signale zur Apoptose bei Zellen, die nicht schon vorher in der Ischämie nekrotisch geworden sind. Entscheidend für die Fähigkeit den programmierten Zelltod einzuleiten und nicht der Nekrose anheim zu fallen, scheint die Anzahl der unversehrten Mitochondrien zu sein (Lemasters 1998, Ebmeyer 2001). Für die Apoptose nach Ischämie ist der intrinsische Weg nach einem unspezifischen Reiz vorgegeben. Hypoxie, Radikale, Azidose oder unverhältnismäßig hohe Ca^{2+} -Spiegel führen entweder zu einer erhöhten Mitochondrienmembranpermeabilität (mitochondrial permeability transition, MPT) und so über die Passage von Cytochrom c ins Zytosol zur Aktivierung von Caspasen oder triggern diese direkt, die dann wiederum den Zelltod einleiten (Padosch 2003, Neumar 2000). Eine schematisch vereinfachte Darstellung der bisherigen Kenntnisse erfolgt in Abbildung 1 – 6 (S.12)

1.2.3 Zerebrale Autoregulation nach Ischämie

Die wieder einsetzende Durchblutung nach erlittenem Herz-Kreislaufstillstand ist durch drei prognosebestimmende Charakteristika gekennzeichnet: dem zerebralen Perfusionsdruck, der O_2 -Ausschöpfung und den Determinanten der mikrozirkulatorischen Reperfusion. Elementar in der Postreanimationsphase ist die Tatsache, dass trotz normalem bis erhöhtem CPP es zu einem Versagen der Mikroperfusion kommen kann (Ames 1968, Wolfson 1992). Das Phänomen des „no-reflow“, welches die mangelnde Reperfusion einiger zerebraler Areale unmittelbar nach Wiederherstellung der Hirndurchblutung bezeichnet, kann zu persistierender Ischämie oder zur Infarzierung von Gefäßbetten führen. Die Ausdehnung der betroffenen Gebiete hängt dabei von der Dauer der vorangegangenen Ischämie ab (Ames 1968). In dieser Situation kommt es zusätzlich zu einem Anstieg des vaskulären Widerstandes auf das bis zu Zehnfache im Vergleich zur Präischämie. Inwieweit dieser Sachverhalt mit dem „no-reflow“ zusammenhängt, ob es Ursache oder Wirkung ist, ist bis dato unbekannt (Buunk 1996, Gadzinski 1982). Dennoch scheint es sich hierbei weniger um eine Thromboisierung, sondern eher um eine vaskuläre Verengung zu handeln (Ames 1968, Kowada 1968). Insgesamt ist es eher eine migrierende, dynamisch begründete Erscheinung, als eine anatomisch fixierte Hypoperfusion (Sterz

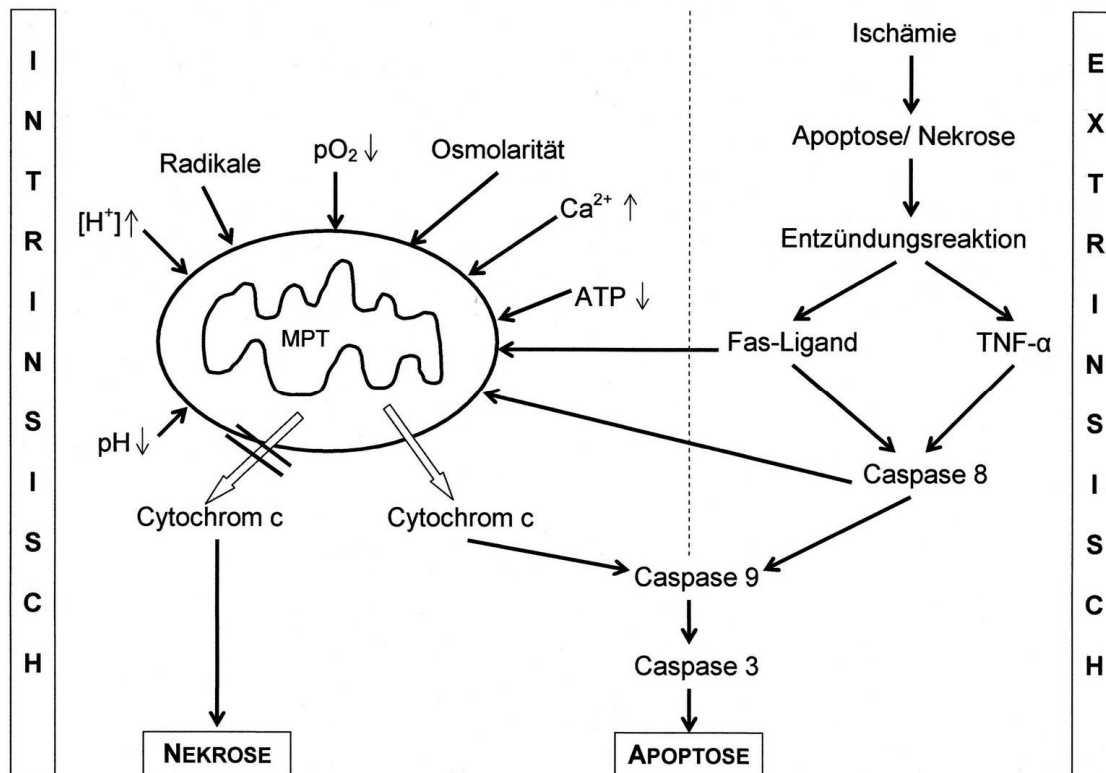


Abb. 1 - 6: Zentrale Stellung des Mitochondriums bei intrinsischem und extrinsischem Weg der Apoptose im Vergleich zur Nekrose. Variable Einflüsse schädigen das Mitochondrium der ischämischen Zelle. Kommt es dadurch zur Freisetzung von Cytochrom c werden Caspasen aktiviert und die Apoptose eingeleitet (intrinsischer Weg). Fehlt die Ausschleusung des Atmungskettenproteins, so kommt es zum unkontrollierten Zelltod, der Nekrose. Kommt es nun aber in der Umgebung einer funktionsfähigen Zelle zur durch Ischämie verursachten Entzündungsreaktion, so werden ebenfalls Caspasen angeregt, die direkt die Apoptose einleiten (extrinsischer Weg) oder als Übergang zum intrinsischen Weg die Mitochondrienpermeabilität (MPT) steigern. TNF- α = Tumor-Nekrose-Faktor α . (Frei verändert nach Neumar 2000)

1992, Wolfson 1992). Der Grad der Ausprägung dieses „no-reflow“ bestimmt das Ausmaß des zweiten Energiemangels sechs Stunden nach ROSC, der mit Zellschäden durch Ca^{2+} , Zusammenbruch der Proteinbiosynthese und oxidativem Stress einhergeht (Freeman 2003, Ebmeyer 2001).

Ein physiologischer Kompensations- bzw. Präventionsmechanismus für die mangelnde Reperfusion scheint in einer makroskopischen Hyperämie zu liegen. Initial existiert die „primäre hypertensive Periode“ von etwa 10 - 30 min nach ROSC, in der der CPP im Vergleich zu dem in der Präischämie deutlich erhöht ist, um so eine adäquate lokale Blutversorgung zu gewährleisten (Sterz 1990). Gefolgt wird diese

kurze Zeitspanne von einer prolongierten Phase der sekundären globalen zerebralen Hypoperfusion (Gadzinski 1982). Fällt der CPP dabei zu weit ab, kann das den sekundären Energiemangel verstärken (Ebmeyer 2001). Liegt der CBF zu hoch, kann dies ein Indiz für eine so genannte „Luxusperfusion“ (s.u.) sein (Drury 2010). Erwähnt sei an dieser Stelle ebenfalls die Rolle des CO₂-Partialdrucks nach ROSC. Zwar ist CO₂ weiterhin ein potenter Vasodilatator an den zerebralen Gefäßen, jedoch scheint sich deren Reaktivität auf CO₂ ein bis drei Stunden nach Reanimation verringert zu haben. So befürchten einige Autoren, dass eine Hyperventilation und damit einhergehende Hypokapnie in Bezug auf die zerebrale Autoregulation eine Vasokonstriktion mit Abnahme des CBF verursachen und so eine ischämische Situation kreieren könnte (Peberdy 2010).

Prognostisch schlägt sich die Phase der Hypoperfusion auch nieder: Patienten mit einem zwei Stunden nach ROSC erhöhten MAD, von dem der CPP abhängig ist, haben ein verbessertes Outcome (Müllner 1996a). Therapeutisch kann dieses auch unter Umständen genutzt werden (Hosomi 1999). Dabei ist auch die Art der Reperfusion von Bedeutung. Positive Effekte sind durch einen MAD von über 50 mmHg oder durch eine kontrollierte, pulsatile Applikation zur Minimierung des vaskulären Widerstandes zu erzielen (Allen 2012a,b). Der erhöhte MAD kann im Gegensatz zu physiologischen Verhältnissen zeitweise unverändert auf die zerebralen Gefäße weitergegeben werden. Da die zerebrale Autoregulation gestört sein kann, würde sich der CPP direkt gekoppelt mit dem MAD ändern. Hypertonie im Körperkreislauf würde zu Hyperperfusion im Gehirngewebe führen (Sundgreen 2001, Nishizawa und Kudoh 1996, Freeman 2003).

In dieser Situation der sekundären Hypoperfusion mit vergrößertem vaskulären Widerstand und vermindertem CBF kommt es koinzidentuell auch zur Abnahme des Glukoseverbrauchs und zum Herunterfahren der Sauerstoffmetabolisierungsrate (Beckstead 1978, Schaafsma 2003, Sundgreen 2001, Gadzinski 1982). Am Beispiel der Glukose lässt sich nachweisen, dass neuronale Körper schwerer affektiert werden, als axonales oder gliales Gewebe. Die Glukoseaufnahmerate liegt postischämisch bei 70 % in der weißen, aber nur bei 54 % in der grauen Substanz (Schaafsma 2003). Die zerebrale Sauerstoffmetabolisierungsrate (CMRO₂, cerebral metabolic rate for oxygen) errechnet sich wie folgt:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF}/100 \times \text{avDO}_2 [3]$$

wobei avDO_2 die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (arterial venous oxygen difference) angibt. Vielfältig konnte gezeigt werden, dass die CMRO_2 und der CBF nach der initialen Hyperämie sinken (Sterz 1992, Edgren 2003, Beckstead 1978). Jedoch herrscht Uneinigkeit darüber, ob in der folgenden sekundären Hypoperfusion die CMRO_2 schneller als der CBF zu Ausgangswerten zurückfindet und damit ein Missverhältnis zwischen O_2 -Bedarf und O_2 -Angebot entsteht, das zu Ungunsten des O_2 -Bedarfes liegt (Sterz 1992). Oder ob zwar sowohl die CMRO_2 als auch der CBF auf niedrigem Niveau bleiben, aber der CBF disproportional zum O_2 -Verbrauch ansteigt und eine so genannte „Luxusperfusion“ entsteht (Beckstead 1978). Der aktuelle Konsens favorisiert letztere Erklärung (Lemiale 2008, Drury 2010). Dennoch sind interindividuelle Unterschiede prognoserelevant. Patienten mit auf höherem Level bleibender CMRO_2 haben ein verbessertes Outcome gegenüber solchen, deren CMRO_2 im Laufe einer Woche nach ROSC sogar noch weiter absinkt (Edgren 2003). Irgendwann scheint sich bei weniger schwer Geschädigten die oben erwähnte Luxusperfusion ebenfalls wieder anzugleichen. Der CBF normalisiert sich in einem Zeitraum von bis zu 72 h bei Überlebenden nach Reanimation, während Patienten, die im Verlauf versterben, eine persistierende Luxusperfusion aufweisen. Einige Autoren verweisen auf die irreversibel untergegangenen Hirnanteile, die keinen nennenswerten Metabolismus aufweisen und deshalb einen normalen CBF im Verhältnis als zu hoch darstellen (Lemiale 2008, Drury 2010). Patienten mit klinisch besserem Verlauf weisen eine zudem im Vergleich deutlich höhere Sauerstoffextraktion in den ersten 24 Stunden auf (Müllner 1996b), während bei Nicht-Überlebenden diese sogar noch abnimmt (Lemiale 2008, Buunk 1999). Gerade der Quotient CBF/avDO_2 ist von Bedeutung. Negativ beeinflusst wird jener durch Hyperventilation, vermutlich bedingt durch die oben angesprochene Hypokapnievermittelte Vasokonstriktion. So konnte gezeigt werden, dass Überbeatmung die avDO_2 verringert und dafür Laktat, als Zeichen für erneute Ischämie, erhöht (Buunk 1997). Einen ähnlichen Zusammenhang fanden auch Pynnönen et al. 2011 (Pynnönen 2011).

1.3 Post-Cardiac Arrest Syndrom und sein multimodales Therapieregime

Das Post-Cardiac Arrest Syndrom (PCAS) ist ein ätiologisch sehr vielfältiges Krankheitsbild, das als Überbegriff für pathologische Gegebenheiten nach Herz-Kreislaufstillstand dient. Therapeutische Schwerpunkte liegen hierbei neben den neurologischen Dimensionen wie kognitive Beeinträchtigung, posthypoxische Myoklonien, Hirnödem usw. auch auf kardiologische Funktionseinbußen wie myokardiale Dysfunktion oder hämodynamische Instabilität, auf Niereninsuffizienz oder Reperfusion-/Ischämiefolgen wie Thromboembolien oder nachfolgende Infektion. Des Weiteren muss die Kausalität für den Herzstillstand gefunden und behoben werden. Dabei darf nicht vergessen werden, dass die pathologischen Prozesse, die durch Ischämie und Reperfusion in Gang gesetzt wurden, immer noch aktiv sind. Abbildung 1-7 fasst die bisher besprochenen Pathologien noch einmal zusammen.

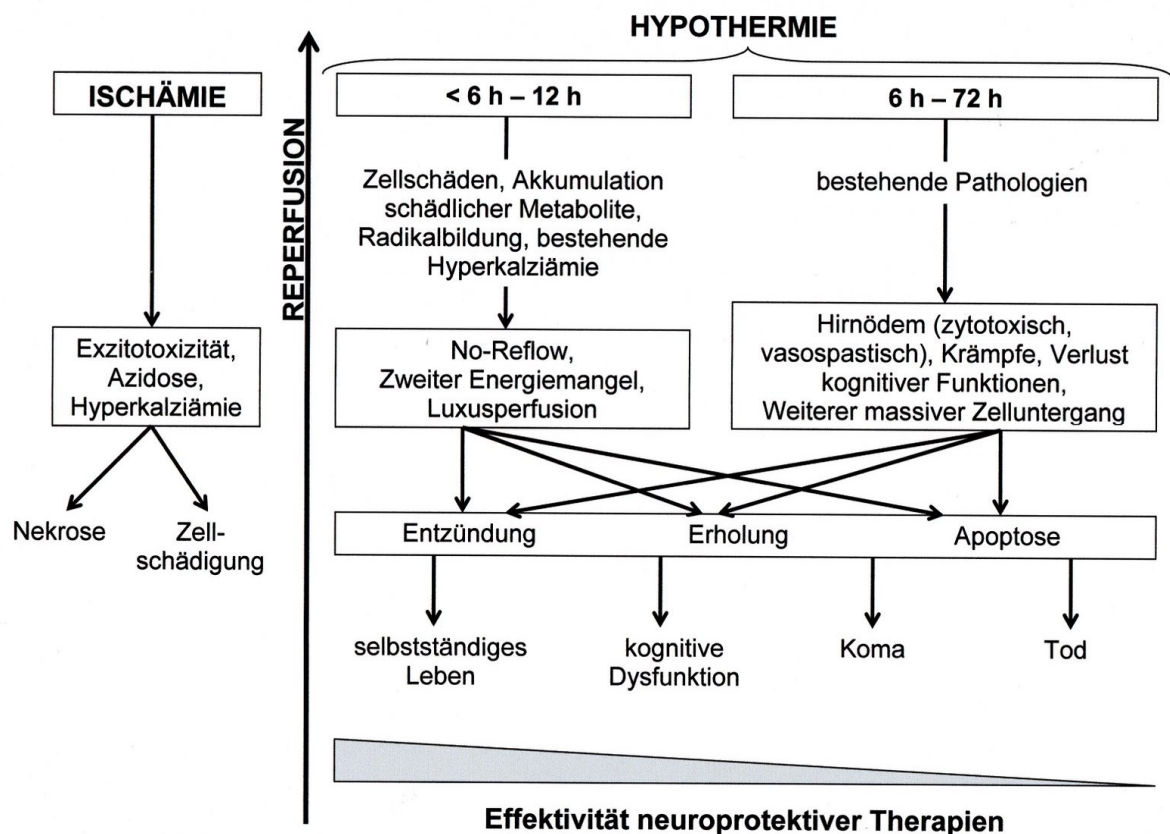


Abb. 1 - 7: Überblick über den zeitlichen Verlauf der besprochenen Pathologien in Bezug auf die MTH-Behandlung und die abnehmende Effektivität neuroprotektiver Therapien

1.3.1 Die milde therapeutische Hypothermie

Mit Implementierung der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) konnte das neurologische Langzeitergebnis nach Herz-Kreislaufstillstand signifikant verbessert werden. Erste Versuche eine Kühlung des Körpers zu therapeutischen Zwecken heranzuziehen, stammen aus den 1950ern (Williams 1958, Benson 1959). Nachdem vor allem die Kardiochirurgie eine Vorreiterrolle in der Einführung der Hypothermie eingenommen hatte, begann man mit der MTH das Konzept auch breitflächig in der Intensivmedizin einzusetzen. Nachgewiesen wurde der therapeutische Erfolg durch zwei randomisierte Studien aus dem Jahr 2002. Die „Hypothermia after cardiac arrest study group“ konnte zeigen, dass sich der Anteil der Reanimierten mit einem initial schockbaren Rhythmus mit einem guten bis sehr guten neurologischen Ergebnis nach sechs Monaten auf 55 % steigerte, was ein selbstständiges Leben nach CPR möglich macht, im Vergleich zu den 39 % der Kontrollgruppe. Hinzu kommt die um 14 % gesunkene Sechs-Monats-Sterblichkeitsrate (Hypothermia after cardiac arrest study group 2002). Diese Ergebnisse wurden von Bernard et al. in einer weiteren klinischen Studie bestätigt (Bernard 2002) und vielfach reproduziert (Storm 2010, Oksanen 2007, Nielsen 2009, Cronberg 2009, Arrich 2007). Auf Grund dieses Erfolges sprach im Jahr 2003 das „International Liaison Committee on Resuscitation“ (ILCOR) eine Empfehlung zur Behandlung von bewusstlosen Patienten mit prähospitalen Herzstillstand mit MTH aus (Nolan 2003). Zwei Jahre später folgte die American Heart Association (AHA 2005). Im Weiteren konnte der positive Effekt auch für die nicht schockbaren Initialrhythmen nachgewiesen werden (Testori 2011). Es wurde geschätzt, dass so in den USA allein pro Jahr etwa 2300 Patienten einen Herzstillstand ohne neurologische Folgen überleben (Majersik 2008). In der aktuellen Literatur wird die MTH zusammen mit der tiefen und moderaten Hypothermie unter dem Begriff des „targeted temperature management“ (TTM) zusammengefasst. Zur Verdeutlichung der jeweiligen Temperaturunterschiede wird im Folgenden jedoch die vorangegangene Einteilung beibehalten.

1.3.1.1 Die praktische Umsetzung der milden Hypothermie

Die MTH wird in drei Phasen unterteilt: Abkühlungs-, Erhaltungs- und Erwärmungsphase. Die Abkühlungsphase sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, da mit verspäteter Einleitung selbst bei verlängerter Kühlung der

neuroprotektive Faktor schwindet. Dennoch bleibt unklar wie weit die Zeitspanne bis zur Einleitung der MTH gestreckt werden kann, um den schützenden Effekt zu erhalten und um wie viel die Kühlung bei verspäteter Einleitung verlängert werden muss, damit eine Verzögerung kompensiert werden kann (Nolan 2010b, Wolff 2009, Colbourne 1999). Hierbei wird der Patient von der Ausgangstemperatur auf 33 ° C herabgekühlt. Dies kann durch die Infusion von eisgekühlter Flüssigkeit (30 ml kg⁻¹ 0,9 % NaCl oder Ringer Laktat) geschehen, jedoch ist diese Methode ungeeignet für die Erhaltung der 33° C Körperkerntemperatur (Nolan 2010b, Kim 2007). Vorteilhafter ist hier die Möglichkeit die Patienten mit einer nicht-invasiven Oberflächenkühlung über Kühlungsdecken oder -zelte zu behandeln (Uray 2010, Howes 2010, Haugk 2007). Als Beispiel sei hier das computer-assistierte Artic Sun 2000 und 5000 (C. A. Bard) System erwähnt, das Patienten mit Hilfe der Konvektion durch von kaltem Wasser durchströmten Polstern herunterkühlt. Da die erreichte Temperatur möglichst wenigen Schwankungen unterliegen soll, arbeiten diese Geräte rückgekoppelt. Zusätzlich erhält der Patient eine Temperatursonde in Blase oder Ösophagus. Besonders gut funktioniert die Abkühlung innerhalb der ersten Stunde nach ROSC, da 80 % der Personen nach Herzstillstand zu diesem Zeitpunkt noch komatös sind (Holzer 2010) und die Körperwärme sinkt (Langhelle 2003). Von großer Wichtigkeit ist ebenfalls die Dauer bis zum Erreichen der 33° C: Je schneller diese implementiert wurde, desto besser das Outcome (Kuboyama 1993).

Wird der Patient nun mit MTH behandelt, so setzen die körpereigenen Thermoregulationsmechanismen ein. Bei niedriger Körperkerntemperatur sind dieses durch erhöhten Sympathikotonus, Vasokonstriktion und Shivering. Beides ist in dieser Situation unerwünscht und hämodynamisch belastend (Sessler 2009). Dieses wird in der Praxis vermieden durch die Gabe von Pethidin, Magnesium und Clonidin, durch Sedierung des Patienten und gegebenenfalls durch Muskelrelaxation, sowie Warmhalten der Hände und Füße, dem so genannten „Counterwarming“ (Brüx 2005, Popp 2005, Nolan 2010b). Diese Therapie wird anschließend über 24 h aufrechterhalten.

In dieser Zeit ist es bei der Analyse von arteriellem Blutgas wichtig, sich der Temperaturdifferenz zur Normothermie bewusst zu sein. Mit sinkender Temperatur steigt die Löslichkeit der Blutgase und deren Partialdruck nimmt ab. Die Dissoziation schwacher Säuren und Basen sinkt, damit steigt der pH-Wert an. Hinzukommend

verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach links, da die Affinität des Sauerstoff zu Hämoglobin gesteigert und damit dessen Abgabe ins Gewebe gemindert ist. Standardisiert werden alle Blutgasanalysen bei 37° C gemessen; dieses wird als α -stat-Verfahren bezeichnet. Wird aber nun die aus den oben genannten Gründen eigentlich notwendige rechnerische Anpassung an Werte um 33° C Körpertemperatur vorgenommen, so ändern sich auch dementsprechende therapeutische Konsequenzen. Die Verwendung temperaturkorrigierter Werte als Therapiebasis wird als pH-stat- Verfahren bezeichnet. Theoretisch würde ein Sauerstoffpartialdruck von 80 mmHg nach α -stat bei einem Patienten toleriert. Würde dieses jedoch an die gegebenen Verhältnisse angepasst, so ergäbe sich ein Wert, der nicht mehr akzeptiert werden könnte (Pynnönen 2011). Hierbei würde aber der verringerte Metabolismus des Körpers bei niedrigeren Temperaturen unterschlagen. Der allgemeine Konsens ist deswegen heutzutage, die α -stat-Methodik zu benutzen, da diese therapeutisch und technisch praktikabel und die Studienlage zu ungesichert ist, um eine begründete Wahl zu pH-stat zu treffen (Kofstad 1996, Brück 2005, Bach 2007).

Nach der 24-stündigen Erhaltungsphase wird der Patient aktiv mit einer Rate von 0,25 - 0,5° C h⁻¹ wiedererwärmt (Arrich 2007). Eine überschießende Temperierung sollte unterbleiben, da Hyperthermie und Pyrexie im Rahmen des PCAS nach MTH selbst mit einem schlechten Outcome assoziiert sind (Zeiner 2001, Bro-Jeppesen 2013).

Insgesamt ist die MTH eine schonende Therapieform, aber dennoch mit einigen Komplikationen vergesellschaftet. Generell muss beachtet werden, dass sich die Halbwertszeiten einiger Medikamente verlängern, gerade solcher, die für die neuromuskuläre Blockade zuständig sind (Tortorici 2007). Ein höheres Risiko besteht für Gerinnungsstörungen, Elektrolytverschiebungen, Hypovolämie und Infektionen (Popp 2005, Brück 2005, Nolan 2010b). Abbildung 1 - 8 fasst die MTH zusammen.

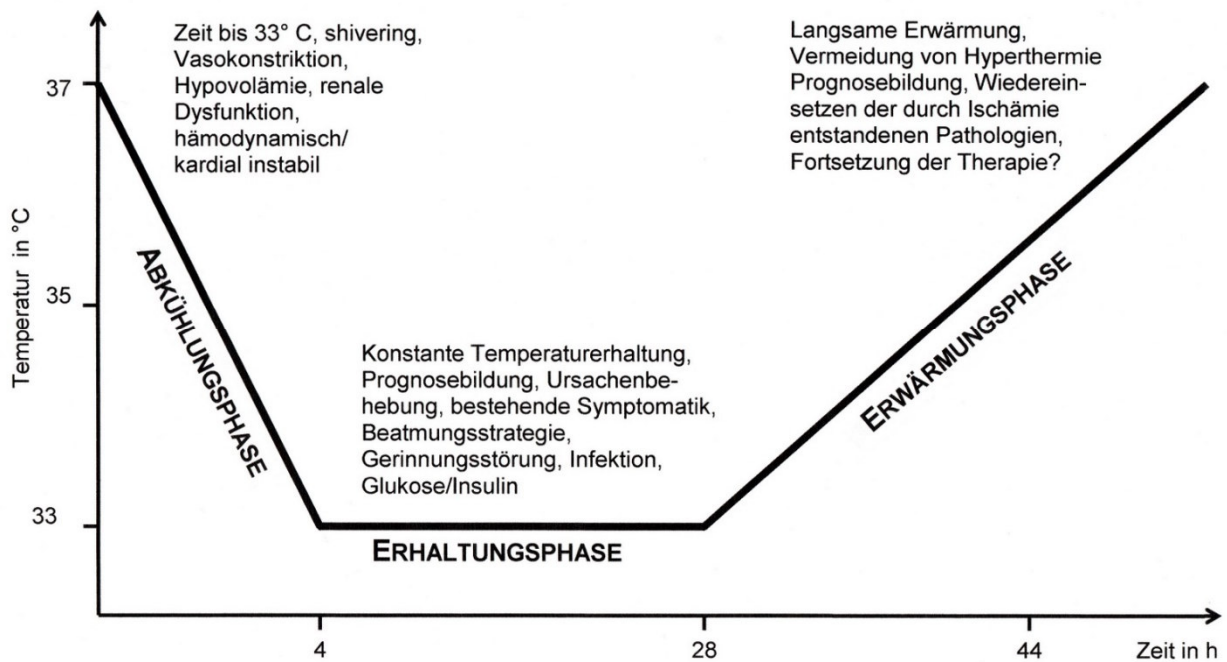


Abb. 1 - 8: Umsetzung der milden therapeutischen Hypothermie und deren phasenabhängigen Problematiken

1.3.1.2 Metabolische und hämodynamische Vorteile der milden therapeutischen Hypothermie

Die Behandlung mit MTH verringert die allgemeine Metabolisierungsrate wie Glukose- und Sauerstoffverbrauch. Etwa 5 - 7 % weniger der beiden Substrate werden pro Grad Celsius Temperaturabfall verbraucht (Popp 2005, Rosomoff 1954). Dieses führt zur Verschiebung des Laktat/Pyruvat-Quotienten zu Gunsten des Pyruvats gemäß vermehrt aerober Verhältnisse und somit zu einem alkalisierenden Effekt. Hinzukommend erhöht die MTH die jugularvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) als Zeichen eines verringerten Verbrauchs und geringerem sekundären Energiemangels (Nordmark 2009). Zwar senkt die MTH nicht den toxischen Ca²⁺-Spiegel direkt, puffert aber dessen Pathologien und verhindert in gewissem Maße dessen kaskadenartige ständige Dauerausschüttung (Drury 2010). Durch Abnahme des Stoffwechsels wird auch der energieabhängige Prozess der Glutamatausschüttung verlangsamt und somit auch die Kalziumfreisetzung (Takata 2005). Des Weiteren wird die Bildung freier Radikale reduziert, die in besonderem Maße gerade durch die Atmungskette, als zentraler energetischer Ablauf, generiert werden. Besonders Peroxynitrit (NO₃-Radikal) scheint davon betroffen zu sein: einmal durch die Entstehung der Radikale

und einmal durch die geringere Bildung von Stickstoffmonoxid im Zuge der Reperfusion. Dadurch verringern sich oxidative Schäden an der DNS (Desoxyribonukleinsäure) und den Zellen (Ji 2007, Katz 2004). Auch die anatomische Integrität dieser wird gesichert; strukturelle Komponenten der Gefäße bleiben erhalten und weniger vaskuläre Läsionen werden präsent (Baumann 2009, Polderman 2009). Sowohl vasogenes als auch zytotoxisches Hirnödem wird gemindert (Zeevalk 1996, Gunn 1998). Die nachfolgende Ausschüttung von Entzündungsmediatoren sinkt auf geringere Konzentrationen (Drury 2010). Auf Grund der Verbesserung der Apoptose-induzierenden Faktoren werden weniger Zellen in den programmierten Zelltod geschickt. Aber nicht nur die geringere mitochondriale Dysfunktion führt zum Erhalt der Zellen, sondern auch eine direkte Inhibition der Caspasen (Drury 2010). Hinzukommend scheint die MTH bei lokalen Perfusionsstörungen die Größe des ischämisch untergegangenen Hirnareals zu verringern (Colbourne 2000).

Durch die Aktivierung des Sympathikus kommt es zur peripher besonders ausgeprägten Vasokonstriktion. Dadurch wird das Blutvolumen überwiegend zentralisiert, der venöse Rückstrom zum Herzen vergrößert sich und anfangs steigt der MAD. Dennoch bleibt die zerebrale Autoregulation bestehen (Lavinio 2007). So ist zum Beispiel die CO₂-Reaktivität während der Kühlung weiterhin erhalten (Bisschops 2010, Buunk 1997). Experimentell konnte die zerebrale Autoregulation erst unter 25° C als aufgehoben betrachtet werden (Brüx 2005). In den Grenzen zwischen 35° C und 25° C jedoch konnte eine Abnahme des CBF von etwa 6,7 % pro Grad Celsius gezeigt werden (Rosomoff 1954). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch spätere Autoren (Lee 2011). Sie begründen dies mit einem unter der MTH geringeren Hirnmetabolismus, an den der CBF gekoppelt ist, und verweisen auf tierexperimentelle Studien, in denen eine verlängerte zerebrale sekundäre Hypoperfusionsphase in MTH mit einem höheren Überleben assoziiert war (Gunn 1998).

Durch Stimulation der kardialen Atrien auf Grund des initial erhöhten MAD wird der atriale natriuretische Faktor (ANF) ausgeschüttet. Dieses hemmt nun die Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH) und stimuliert die Diurese, so dass der MAD wieder sinkt. Additiv nimmt die Viskosität des Blutes um etwa 2 % pro Grad Celsius zu (Brüx 2005). Beide Phänomene können synergistisch in Mikrozirkulationsstörungen enden (He 2012). In vivo zeigt sich der abnehmende MAD koinzidentuell zusammen mit einem geringeren CBF (Bisschops 2010). Dennoch sind Blutdruck und Oxigenation

bei Hypothermen im Vergleich höher als bei normothermen Patienten nach ROSC (Ostadal 2013).

1.3.2 Weitere Konzepte zur Verbesserung der neurologischen Prognose beim Post-Cardiac Arrest Syndrom

Wie bereits oben erwähnt, müssen die Ursachen des Herz-Kreislaufstillstandes behoben werden und die Schäden an anderen Organsystemen unter Kontrolle gebracht werden. In der Zeit nach ROSC sollte Hyperventilation vermieden werden, um die vermehrte Bildung von Radikalen nicht zu provozieren (Binks 2010, Nolan 2009). Auch eine Hypokapnie ist trotz erhaltener Autoregulation nicht empfehlenswert, da sie in Verdacht steht, Ischämien zu verstärken (Buunk 1997). Unbedingt zu vermeiden ist Hyperthermie. Jenseits der 37° C verschlechtert sich das neurologische Ergebnis mit jedem Grad (Zeiner 2001, Bro-Jeppesen 2013). Krampfanfälle sollen konsequent medikamentös therapiert werden (Nolan 2010b). Hämodynamisch muss auf einen adäquaten Perfusionsdruck geachtet werden, soweit dies im Rahmen einer kardialen Genese des Kreislaufversagens möglich ist (Nolan 2009). Es wird angenommen, dass erhöhte Glukosekonzentrationen einen bereits gesetzten Schaden vergrößern können. Deswegen sollen Hyperglykämien vermieden werden (Nolan 2009). Der Einfluss der MTH verstärkt durch Insulinresistenz diese Pathologie zusätzlich (Bernard 2002).

1.4 Prädiktion der neurologischen Funktionen nach Ischämie mit Berücksichtigung der milden therapeutischen Hypothermie

Nach Einführung der MTH veränderte sich einiges in der Prognostizierung nach CPR. Insbesondere die methodisch bedingte Sedierung und der signifikante Eingriff in den Metabolismus machen neue Verfahrensweisen nötig. Galten bei normothermen Patienten früher bestimmte Grenzwerte, so konnten bei hypothermer Behandlung solche mit Konzentrationen jenseits dieser Schwellen mit einem guten neurologischen Ergebnis überleben. Eine detaillierte Darstellung der Prognoseparameter im Vergleich Normothermie versus MTH erfolgte im Review von Sandroni (Sandroni 2013a). In Betrachtung der Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich die folgende Ausführung ausschließlich auf MTH-Patienten.

1.4.1 Körperliche Untersuchung

Eine spezifische neurologische Untersuchung gestaltet sich bei komatösen oder sedierten Patienten äußerst schwierig, da in der Regel nur die Testung von Hirnstammreflexen, insbesondere des Pupillen- oder Kornealreflexes möglich ist. Ein fehlender Kornealreflex nach 72 h ist nicht immer sicher als Prognoseparameter einsetzbar (Sandroni 2013b), während die fehlende Pupillenreaktion, erhoben zur selben Zeit nach stationärer Aufnahme, eine schlechte neurologische Erholung anzeigt (CPC 3 - 5 s.u.) (Okada 2012, Thenayan 2008, Rittenberger 2012). Die Falsch-Positiv-Rate (FPR) lag hier bei 4 % statt 0 % wie bei Normothermie (Rossetti 2010). Ebenfalls verändert hat sich die Rolle des Myoklonus. Ist er bei Normothermen ein starker Prädiktor innerhalb der ersten 24 h für einen letalen Ausgang, so ist unter Hypothermie in Einzelfällen eine vollständige Erholung beschrieben (Rossetti 2010, Bisschops 2011, Sandroni 2013b). Ohne MTH-Behandlung ist die Erhebung der Glasgow Coma Scale (GCS) ein guter, wenn auch bei weitem nicht absoluter Parameter. Während der Hypothermiephase jedoch ist eine Untersuchung der Kriterien der GCS nicht möglich, daher kann erst nach Ausleitung der Sedierung ein Versuch unternommen werden, den Test durchzuführen. Die motorischen Teile des Testes (GCS Motor Score) können jedoch früher abgefragt werden. Diese sind wesentlich stärker positiv als negativ prädiktiv. Ein GCS Motor Score kleiner gleich 3 oder 2 nach 24 h oder 72 h schließt eine neurologische Rehabilitation nicht aus (Rittenberger 2012), jedoch kann eine GCS größer 4 am ersten Tag nach Sedationsende und eine GCS größer 6 in den darauffolgenden ein gutes Outcome vorhersagen (Scheffold 2009). In einer Studie konnte aber dennoch in der Kombination von fehlendem Korneal- und Pupillarreflex sowie einem GCS Motor Score kleiner gleich 2 ein letaler Ausgang mit einer FPR von 0 % vorhergesagt werden (Bisschops 2011). Die abweichenden Ergebnisse können unter anderem auch mit dem nach Hypothermie bestehenden Überhang der medikamentösen Sedierung zusammenhängen.

Ein weiterer Parameter zur Evaluation der Erholungschance und des Outcomes bei ITS-Patienten ist der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Scores II (APACHE Score II). Bisher wurde keine Arbeit veröffentlicht, die den APACHE mit dem Outcome von Reanimation und MTH untersucht hat.

1.4.2 Elektrophysiologische Testung

Elektrophysiologische Testverfahren gehören im Zuge der Hypothermiebehandlung wie auch bei Normothermie zu den besten Prediktoren. Ihr zusätzlicher großer Vorteil ist ihre praktikable Durchführung auch während der Erhaltungsphase der Hypothermie. Inwieweit ein Niedrig-Amplitude-Elektroenzephalogramm (EEG) oder ein nicht-reaktives EEG den Ausgang der neurologischen Erholung anzeigen kann, ist fragwürdig, da insbesondere selbiges von der Sedierungstiefe beeinflusst wird. Ein flaches EEG scheint eine Rehabilitation nicht auszuschließen, während ein nicht-reaktives nach Erwärmung eine FPR von 0 % hat. Diese Befunde einzeln erhoben noch während der Kühlungsphase der MTH, waren in Einzelfällen mit Erholung vereinbar (Sandroni 2013b). In Kombination mit anderen Parametern jedoch sind sie verlässlicher. Waren zwei aus den folgenden vier Befunden vorhanden (fehlende Hirnstammreflexe, Myoklonus, nicht-reaktives EEG und fehlende somatisch evozierten Potentiale), so lag der positiv prädiktive Wert bei 100% (Rossetti 2010). Elektroenzephalisch erfasste Krampfanfälle oder Status epilepticus während oder nach MTH können (Mani 2012, Rittenberger 2012) oder können nicht (Legriel 2013) das neurologische Ergebnis vorhersagen. Zu den mit Abstand sensitivsten Markern gehören die Somatisch evozierten Potentiale (SEP). Hierbei werden vorrangig die SEP des Nervus medianus nach Erwärmung getestet. Das beidseitige Fehlen der so genannten N20-Antwort stellt ein von Medikamenten relativ unabhängiges Zeichen für eine inadäquate Erholung dar (Bouwes 2009, Bouwes 2012, Tiainen 2005), obwohl in der Literatur Einzelfälle mit gutem neurologischem Outcome beschrieben sind, die initial keine adäquate, im Verlauf jedoch normale N20-Antwort zeigten (Leithner 2010). Somit scheint die N20-Antwort von der Kühlung des Körpers unabhängig und deshalb relativ geeignet für eine Vorhersage. Aktuelle nationale und internationale Leitlinien empfehlen daher derzeit einen kombinierten Einsatz verschiedener Methoden mit einem zeitlichen Abstand zur Kühlung und Sedierung von über 72 Stunden, sowie gegebenenfalls auch eine Wiederholung von initial pathologischen Tests, wie z.B. den somatisch evozierten Potentialen (Nolan 2015)

1.4.3 Biomarker

Im Wesentlichen sind zwei wichtige Biomarker bekannt bzw. im klinischen Einsatz evaluiert worden: die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und S-100B. S-100B ist ein

astrozytäres, Calcium-bindendes Protein, das im Zellzyklus eine Rolle spielt. Es ist unspezifischer als die NSE, da es auch durch hohe Aktivität wie bei Langstreckenläufen oder beim Boxen aus dem Skelettmuskel freigesetzt werden kann (Otto 2000). Schon bei Normothermie existieren keine einheitlichen Cut-off-Werte (Sandroni 2013a). Bei MTH existieren vielfältige Schwellenwerte für ein schlechtes neurologisches Outcome: $>0,51 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 24 h (Rundgren 2009), $0,18 - 0,21 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 24 h oder $0,3 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 48 h (Sandroni 2013b). Erfolgversprechender scheint hier die NSE zu sein. Sie ist ein Isomer des glykolytischen Enzyms Enolase und kommt in neuroektodermalem Gewebe und somit auch in Neuronen vor. Die durch Zytolyse ins Serum gelangten Proteine lassen sich innerhalb von 24 - 72 h messen. Bei Patienten nach CPR ohne Behandlung durch MTH gelten Konzentrationen von $>15 - 80 \mu\text{g l}^{-1}$ als Cut-off-Werte für starke neurologische Defizite. Hinzukommend werden NSE-Messergebnisse auch von bronchialen Tumoren oder Hämolyse beeinflusst. Derzeit existiert kein Schwellenwert für die NSE bei normothermen Patienten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2013). Für die MTH-Behandelten liegen die Schwellenwerte je nach Autor zwischen $25 \mu\text{g l}^{-1}$ und $81,8 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 48 h und zwischen $57,2 \mu\text{g l}^{-1}$ und $78,9 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 72 h, so dass auch hier kein definitiver Cut-off-Wert bekannt ist (Sandroni 2013b, Steffen 2010). Es gibt einzelne Arbeiten, die serielle Messungen der NSE im Vergleich zu Einzelanalysen zu Grunde zu legen, obwohl die optimalen Zeitpunkte zur Messung nicht bekannt sind (Storm 2012). Im Regelfall liegt das Maximum der NSE im Serum nach Hypoxie in einem Zeitfenster von 48-72 Stunden. Eine aktuelle Subgruppenanalyse der Daten des TTM trial konnte zeigen, dass für das untersuchte Kollektiv keine unterschiedlichen NSE-Cut-off-Werte im Hinblick auf die bei TTM angestrebte Zieltemperatur (33°C versus 36°C) bestehen (Stammet 2015).

1.5 Spektroskopische Verfahren

Neuartige Verfahren wie die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) versuchen die diagnostische Lücke zu schließen und die Aussagekraft im Hinblick auf Prognose nach Reanimation zu erhöhen. Vielfältige Einsatzgebiete in der Abdominal-, Gefäß-, Neuro- und Kardiochirurgie oder Traumatologie, die zu verbessertem klinischen Erscheinungsbild führen können, lassen auf vielversprechende Ergebnisse auch in der Intensivmedizin hoffen.

Bisher ist die NIRS insbesondere als intraoperatives Monitoring untersucht worden. Verschiedene Studien beschrieben den Zusammenhang zwischen intraoperativen Abfall der regionalen gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (rSO_2) und dem postoperativen neuro-logischen Outcome der Patienten. Casati et al. untersuchten dahingehend im Jahr 2007 ein abdominalchirurgisches Kollektiv ohne Herz-Kreislaufstillstand in der Anamnese. So konnte diese Arbeitsgruppe an 60 älteren Patienten beobachten, dass eine prolongierte Verringerung der rSO_2 mit einem verschlechterten neurologischen Ergebnis einherging. Casati et al. erfassten den initialen, individuellen rSO_2 -Wert zu Beginn der Operation und verfolgten dann, ob ein Patient einen Abfall von über 25% bzw. von über 20 % vom Anfangsbetrag erlitten hatte. In der Population, die eine solche Desaturierung aufzeigte, konnte eine nicht-signifikante Verschlechterung im Mini Mental State Examination Test im Vergleich zum präoperativen Testergebnis nachgewiesen werden. Hinzukommend verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt um 4 Tage im Median, hatte der Patient intraoperativ eine Desaturierung von länger als 10 Minuten kumulativ während der Operationsdauer erlitten (Casati 2007).

Heringlake et al. veröffentlichten 2011 eine wegweisende Arbeit für kardiochirurgische Patientenkollektive mit Berücksichtigung der Hypothermie. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine erniedrigte präoperative regionale Sauerstoffsättigung mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität bei Patienten einhergeht, die sich einer an eine extrakorporale Zirkulation gekoppelten Bypass-Operation in moderater Hypothermie unterzogen. Im Median wiesen Probanden, die im Monat nach dem Eingriff verstarben, eine rSO_2 von lediglich 58 % auf, im Gegensatz zu 64 % bei Überlebenden. Des Weiteren wurde die Vorhersagekraft der NIRS mit dem bereits etablierten Prognoseinstrument des EuroSCORE verglichen. In der Hochrisikogruppe, mit mehr als 10 Punkten im EuroSCORE, lag die AUC für Mortalität mit 0,79 bei der rSO_2 deutlich höher als die des EuroSCORE selbst mit 0,54. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs war die Akkuratess des EuroSCORE bei Prädiktion von Mortalität und Morbidität innerhalb von 30 Tagen postoperativ leicht höher (Heringlake 2011).

Die Arbeiten von Yao et al. aus dem Jahr 2004 und von de Tournay-Jetté aus dem Jahr 2011 befassten sich spezifisch mit der Fragestellung, inwieweit die intraoperative Desaturierung bei Patienten, die in moderater Hypothermie einen kardiochirurgischen Eingriff erhielten, mit dem neurologischen Outcome in Zusammenhang steht. Yao et

al. betrachteten bei einem gemischten kardiochirurgischen Kollektiv die Dauer und Quantität des Abfalls der rSO_2 unter bestimmte Schwellenwerte. Präoperativ und postoperativ wurde die kognitive Leistung u.a. mit dem Mini Mental State Examination Test bewertet. Die Entwicklung der neurologischen Fähigkeiten von prä- zu postoperativ wurde dann mit dem Ausmaß der zerebralen Desaturierung intraoperativ korreliert. Patienten, die während der Operation kumulativ länger als 10 Minuten unterhalb der 40 % Schwelle der rSO_2 lagen, zeigten signifikant häufiger ein schlechteres Abschneiden als präoperativ beim Mini Mental State Examination Test. Zudem hatten Probanden, die in der neurologischen Testbatterie nach Eingriff geringere Punktzahlen erreichten, tiefere Minimalbeträge der rSO_2 und kumulativ längere und ausgeprägtere Abfälle unter den Schwellen der rSO_2 -Sättigung von 40 %, von 45 % und von 50 % (Yao 2004). De Tournay-Jetté et al. untersuchten einen ähnlichen Sachverhalt, allerdings an einer Patientengruppe, die ausschließlich kardiale Bypässe erhielt. Sie konnten zeigen, dass eine Reduktion der rSO_2 unterhalb von 50 % mit mehr postoperativen neurologischen Dysfunktionen sieben Tage nach Intervention vergesellschaftet ist. Außerdem war in ihrer Studie ein intraoperativer Abfall der rSO_2 von 30 % unterhalb des individuellen Ausgangswertes zu Beginn der Operation öfter mit kognitiven Einschränkungen einen Monat nach dem Eingriff in Zusammenhang stehend (de Tournay-Jetté 2011).

Einige Autoren benutzen die NIRS inzwischen als Instrument zur Steuerung der aktuellen zerebralen Sauerstoffsättigung und versuchen damit, das postoperative Outcome in der Kardiochirurgie zu verbessern. So haben Casati et al. im Jahr 2005 gezeigt, dass durch Interventionen zur Erhöhung des aktuellen rSO_2 -Betrags während abdominalchirurgischer Operationen, die Aufenthaltsdauer auf der Aufwachstation und die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes gesenkt werden konnte. Zudem hatten weniger Probanden der Interventionsgruppe, in der die NIRS als intraoperatives Monitoring genutzt wurde, am siebten Tag nach Eingriff schlechtere Testwerte im Mini Mental State Examination Test als präoperativ, während die der Kontrollgruppe häufiger schlechter abschnitten als vor dem Eingriff (Casati 2005). Ähnliches untersuchten auch Murkin et al. 2007 an einem kardiochirurgischen Kollektiv unter Berücksichtigung der Hypothermie. Auch hier lag die Dauer des Krankenhaus- bzw. Intensivstationsaufenthalts in der Kontrollgruppe ohne NIRS als Monitoring höher. In der Interventionsgruppe, in der die zeitnahe rSO_2 als Entscheidungsgrundlage für die

Optimierung der zerebralen Perfusion genutzt wurde, fand sich hingegen eine geringere Mortalität und Morbidität als in der Kontrollgruppe, die im Schnitt niedrigere rSO_2 -Werte aufwies (Murkin 2007). Dennoch existieren auch Publikationen, die zwar auch beobachteten, dass niedrigere rSO_2 -Beträge mit schlechterem neurologischem Outcome einhergehen, jedoch den Nutzen der NIRS als Basis für therapeutische Interventionen anzweifeln. Slater et al. bewiesen 2009 an einem kardiochirurgischen Kollektiv mit Bypass-Operationen ebenfalls, dass eine kumulative Dauer von mehr als 3000 % x s unterhalb von einer regionalen Sauerstoffsättigung von 50% ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung postoperativer kognitiver Dysfunktionen darstellt. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe, mit NIRS als intraoperatives Monitoring, und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Slater 2009).

Somit ist die NIRS in der Kardiochirurgie eine etablierte Möglichkeit des intraoperativen Monitorings, das auch unter den Bedingungen der moderaten Hypothermie und des kardiopulmonalen Bypasses mit Herz-Kreislaufstillstand des Patienten erprobt wurde. Deshalb ist es denkbar, dass diese Methodik auch in der Intensivmedizin herangezogen werden könnte, um während der milden therapeutischen Hypothermie als Prognoseparameter nach Herz-Kreislaufstillstand zu dienen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine allgemeingültigen Referenzwerte der NIRS, so dass unbekannt ist, wie der Normalwert der regionalen Sauerstoffsättigung rSO_2 bei einem Patienten sein sollte. Außerdem existieren, zum Teil erhebliche, interindividuelle Unterschiede. Da die Patienten vor Operation sich meist in keinem kritischen, lebensbedrohlichen Zustand befanden, kann eine präoperative rSO_2 als individueller Normalwert angesehen werden, zu dem ein eventueller Abfall in Prozenten in Bezug gesetzt werden kann. Diese Vorgehensweise lässt sich in den intensivmedizinischen Bereich jedoch nicht in dieser Form übertragen. Auf dem heutigen Stand der Forschung ist keine Studie bekannt, bei der in der Analyse der einzelnen reanimierten Patienten die individuellen Normalwerte derselben vor Herz-Kreislaufstillstand berücksichtigt werden konnten. Da ein solches Studiendesign schwerlich umzusetzen ist und auch die Kinetik der rSO_2 in der unmittelbaren Phase nach CPR unbekannt ist, erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Bewertung der rSO_2 als Prognoseparameter nicht über den prozentualen Abfall von einem initialen Baseline-Wert, sondern wurde in ihrem Vorgehen dahingehend an die Situation adaptiert.

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die zerebrale regionale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (rSO_2) mittels Nah-Infrarotspektroskopie. Die Messungen erfolgten bei Patienten nach Reanimation unter Berücksichtigung der milden therapeutischen Hypothermie.

Es wurde untersucht:

- ob es einen Zusammenhang zwischen der ermittelten rSO_2 und dem neurologischen Ergebnis der Patienten gibt (primärer Endpunkt) und ein Cut-off-Wert für Prognostizierung (gutes vs. schlechtes Outcome) gefunden werden kann.

Zusätzlich sollten folgende weitere Fragen beantwortet werden:

- inwiefern die rSO_2 als Prognosemarker im Vergleich zu bewährten anderen Parametern eingesetzt werden kann.
- ob es einen temperaturabhängigen Verlauf der rSO_2 gibt.
- ob es weitere Parameter gibt, die die Messung der rSO_2 beeinflussen.

3 Material und Methodik

3.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor Beginn der Untersuchungen vorgelegt und durch diese genehmigt. Es beinhaltet Angaben über die angestrebte Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Dauer und Ausmaß der Messungen, Abnahmezeitpunkte von Proben sowie deren anschließende Verarbeitung. Die Bearbeitung des Studiendesigns und des Studienprotokolls gehörten bereits zur Promotionsarbeit.

3.1.1. Studienpopulation

Die Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2012 bis November 2012 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden analgosediert und intubiert bei Zustand nach Herz-Kreislauf-Stillstand und erfolgter kardiopulmonaler Reanimation entweder durch den Notarztstützpunkt Charité-Campus Rudolph Virchow oder durch eine der beiden internistischen Intensivstationen des Hauses in die Studie aufgenommen. Die intravenöse Sedierung und Analgesie erfolgten mit Midazolam ($0,125 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) und Fentanyl ($0,002 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) unter Dosisadaptation; eine Muskelrelaxierung wurde mit Pancuronium ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$), wenn notwendig, herbeigeführt. Nach Etablierung eines kontinuierlichen Monitoring und eines sowohl arteriellen als auch zentralvenösen Zugangs erhielten alle Probanden eine leitliniengerechte Behandlung mit milder therapeutischer Hypothermie, ohne dabei nach initialem Rhythmus zu selektieren. Das standardisierte Protokoll sah dabei eine Hypothermiephase von 24 h bei 33° C Körperkerntemperatur, gemessen durch eine Blasen- oder Ösophagealsonde und anschließender Erwärmungsphase mit $0,25^\circ \text{ C h}^{-1}$ vor. Die Kühlung erfolgte mit einem computerassistiertem temperaturrückgekoppeltem Oberflächenkühlungssystem (Arctic Sun 2000 und 5000, C.R.BARD). Alle Studienpatienten wurden im Weiteren nach intensivmedizinischem Standard des Post-Kreislaufstillstandes behandelt, ohne die durch NIRS gewonnenen $r\text{SO}_2$ -Werte zur Therapieentscheidung zu Grunde zu legen.

Während des Aufenthaltes wurde konstant die regionale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($r\text{SO}_2$) des Frontallappens via Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) auf die

unten beschriebene Weise gemessen. Des Weiteren erfolgten entsprechend des Studienprotokolls Blutgasanalysen und die Abnahme von weiteren Laborparametern.

Den Vorgaben der Ethikkommission folgend wurden alle Patienten nach Wiedererlangen entsprechender kognitiver Funktionen über die Studie detailliert aufgeklärt und nach ihrem Einverständnis zur Teilnahme befragt. In den meisten Fällen war dieses jedoch nicht möglich, so dass ein gesetzlich bestellter Betreuer die Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnete. Im Fall einer Verweigerung an der Studienteilnahme wurden die gesammelten Daten verworfen.

Als Einschlusskriterien der Studie wurden Alter > 18 Jahre, das primäre Überleben eines Herz-Kreislaufstillstandes sowie anschließende erfolgreiche Reanimation und die Behandlung mit milder Hypothermie, ungeachtet des initialen Rhythmus, festgelegt. Ausschlusskriterium war die Verweigerung der Studienteilnahme.

3.1.2 Bildung der Studienuntergruppen

Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden nach Abschluss der Messungen retrospektiv anhand des neurologischen Outcomes in zwei Untergruppen eingeteilt. Als Selektionsparameter galt hierbei die Cerebral Performance Category Scale (CPC) (Safar 1981), wie in Tabelle 3 -1 (S. 31) angegeben.

Entscheidend für die Bewertung „gute bis sehr gute kognitive Leistung“ war hierbei die Fähigkeit des Probanden zum Zeitpunkt der stationären Verlegung auf eine Normalstation am täglichen Leben weitestgehend unabhängig zu partizipieren. Dementsprechend wurden die Kategorien 1 und 2 als gutes neurologisches Ergebnis definiert und bilden so Gruppe 1, während die Patienten mit einem CPC-Wert von 3 bis 5 zur Gruppe 2 mit schlechter kognitiver Leistung zusammengefasst wurden. Dies entspricht der gängigen Einteilung in der aktuellen Literatur.

Tab. 3 - 1: Kategorisierung der neurologischen Leistung nach erlittenem Herz-Kreislauf-Stillstand (nach Safar 1981)

| Kategorie | Kategorie namentlich | Definition |
|-----------|--------------------------------------|--|
| CPC 1 | Gutes neurologisches Ergebnis | bei Bewusstsein, aufmerksam, kann Arbeit nachgehen, mögliche leichte psychische oder neurologische Schäden |
| CPC 2 | Moderate neurologische Einschränkung | bei Bewusstsein, unabhängiges Bestreiten der Aufgaben des täglichen Lebens |
| CPC 3 | Schwere neurologische Einschränkung | bei Bewusstsein, im täglichen Leben hilfebedürftig, kann dement oder gelähmt sein |
| CPC 4 | Koma oder vegetativer Status | jeder Grad des Komas ohne Hirntodzeichen, Vegetativer Status ohne Interaktion |
| CPC 5 | Hirntod | Apnoe, Areflexie, Hirntod in EEG, etc. |

CPC = Cerebral Performance Category Scale

3.1.3 Messung der zerebralen Oximetrie

Die Erfassung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung der frontalen Kortex erfolgte via NIRS mit einem Gerät vom Typ INVOS 5100 (Covidien, Mansfield, USA). Begonnen wurde die Oximetrie entweder direkt während der kardiopulmonalen Reanimation, bei Einschluss des Patienten durch den hauseigenen Notarzt oder nach ROSC bei Klinikaufnahme durch die internistische Intensivmedizin. Zur Messung wurden zwei mit dem INVOS-Monitor verbundene Optoden bilateral auf die Stirn geklebt und verweilten dort bis zum Ende der Aufwärmphase bei Erreichen von 37° C Körpertemperatur oder bis zum Todeszeitpunkt des Patienten, wenn dieser vor der vollständigen Erwärmung lag. Der Interoptodenabstand betrug im Schnitt 4 cm. Es wurde gemittelt ein Messpunkt pro 6 Sekunden erfasst. Bei normwertiger Komplettierung des Hypothermie-Prozederes gemäß Leitlinie wurde die rSO₂ so mindestens über 40 Stunden pro Proband gemessen. Im Fall einer Intervention (z.B. einer Koronarangiografie mit Stenteinlage) oder eines Transports musste das Monitoring pausiert werden. Zur Analyse wurden sowohl die einzelnen rSO₂-Werte in % herangezogen, sowie auch die so genannte „area under the curve“ (AUC) der rSO₂-Verlaufskurve in % min h⁻¹ durch klassische Integration. Diese ermittelte Größe ist ein Maß für die mittlere rSO₂ mal der vergangenen Zeit und wurde dann zur besseren

Vergleichbarkeit auf eine Stunde genormt. Um Verwechslungen mit der im Folgenden genutzten AUC der „Receiver operating characteristic“ (ROC) zu vermeiden, wird die durch NIRS ermittelte rSO₂-Fläche stets mit der Einheit % min h⁻¹ angegeben. Veranschaulicht wird dieses in Abbildung 3 - 1 anhand eines Ausschnitts der NIRS-Messung. Als zweite Kenngröße wurden die Beträge der einzelnen rSO₂-Werte der fünf Messzeitpunkte (siehe dazu Abb. 3 – 2, S. 34) nach Gleichung 4 aufsummiert, und werden im Folgenden „rSO₂-Summe“ genannt.

$$\sum(rSO_2) = t_1(rSO_2) + t_2(rSO_2) + t_3(rSO_2) + t_4(rSO_2) + t_5(rSO_2) \quad [4]$$

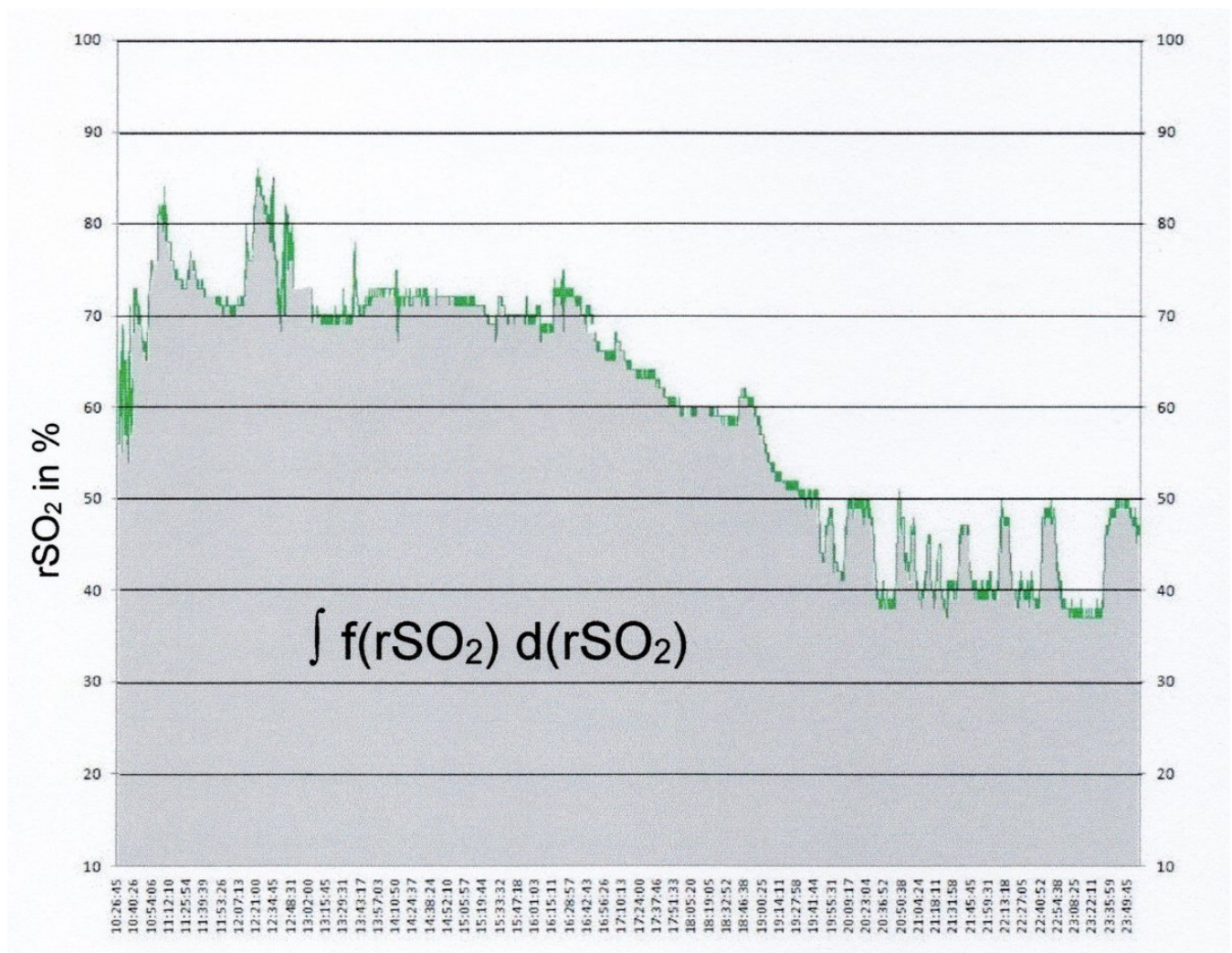


Abb. 3 - 1: Darstellung der Berechnung der AUC der rSO₂ in % min h⁻¹. Graue Fläche: Integrationsfläche der AUC der rSO₂ in % min h⁻¹ unter Angabe des verwendeten Integrals; grüne Linie: Verlauf der rSO₂; x-Achse: Zeit als Uhrzeit angegeben

3.1.4 Probengewinnung und Entnahmezeitpunkte

3.1.4.1 Arterielle Blutgasanalyse

Das Studienprotokoll sah die Anfertigung von insgesamt 5 arteriellen Blutgasanalysen im heparinisierten Vollblut (aBGA) vor, die jeweils am Beginn einer neuen Phase der Hypothermiebehandlung abgenommen wurden. Auf diese Weise wurde versucht den jeweils größtmöglichen Temperaturabstand zur vorhergehenden Probe abzubilden und die an sich geringen Nuancen zu verdeutlichen. Es wurden jeweils die Parameter arterieller Sauerstoffpartialdruck (apO_2 in mmHg), arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($apCO_2$ in mmHg) und die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2 in %) erhoben. Zusätzlich wurde zum Entnahmezeitpunkt die aktuelle insufflierte Sauerstofffraktion (FiO_2 in % O_2) notiert. Um vor allem das Angebot an Sauerstoff abzubilden, wurde entschieden, arterielle BGA zu entnehmen, gerade auch in Hinblick auf die Abhängigkeit der zerebralen Autoregulation von dem lokalen, arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Die erste BGA erfolgte bei stationärer Aufnahme und nach Erstversorgung des Patienten. Alle Entnahmen geschahen gemäß dem Studienprotokoll zu definierten Zeitpunkten über einen sich bereits im Probanden befindenden, intravasalen Katheter. Somit wurde bei Aufnahme (t_1), bei Erreichen von $33^\circ C$ Körpertemperatur (t_2), 12 Stunden nach Abkühlung (t_3), vor Beginn der Erwärmungsphase (t_4) und bei Wiedererlangen von $37^\circ C$ (t_5) stets eine BGA angefertigt, Abbildung 3 - 2 verbildlicht dieses in zeitlich standardisierter Form. Anschließend wurden die Proben ohne weitere Verarbeitung oder Kühlung umgehend im Blutgasanalysegerät vom Typ ABL 700 untersucht (Holbek 1989). Die BGAs wurden aus Gründen der Praktikabilität standardisiert bei $37^\circ C$ gemessen; die Ergebnisse wurden nachträglich nicht rechnerisch an die tatsächliche Körpertemperatur des Patienten angepasst. Zusätzlich wurden in der ersten Blutprobe einmal auch Laktat (in $mmol\ l^{-1}$) und Hämoglobin (in $g\ dl^{-1}$) abgenommen.

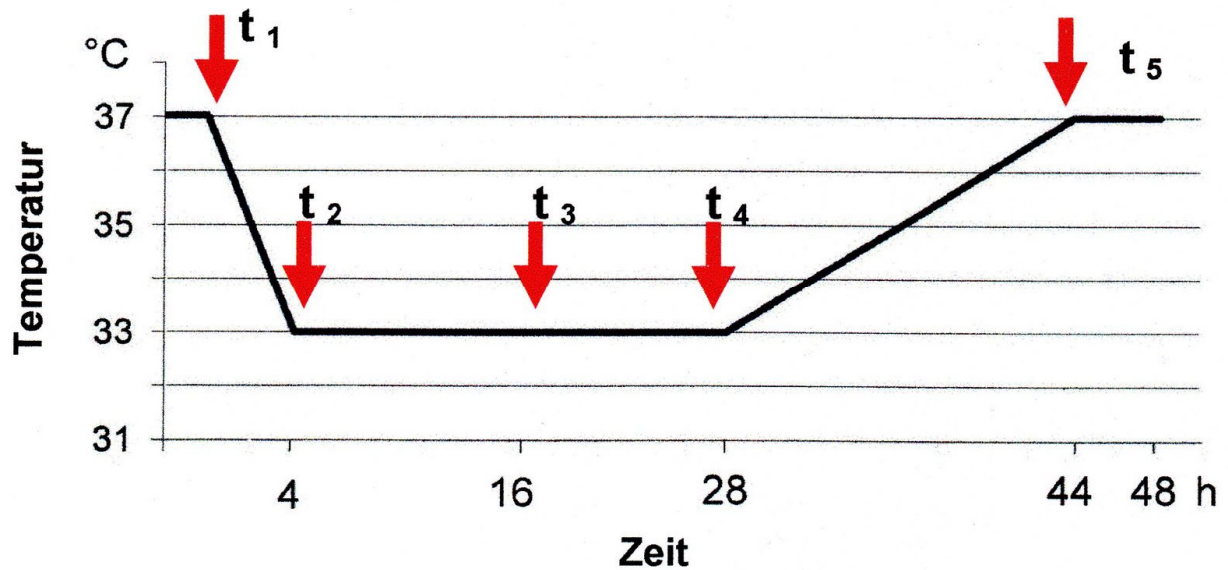


Abb. 3 - 2: Entnahmezeitpunkte (t_n) nach Temperaturverlauf (zu Beispielszwecken zeitlich standardisiert)

3.1.4.2 Neuronenspezifische Enolase

Als Prognosemarker für zentralnervöse Schäden wurde die Neuronenspezifische Enolase (NSE in $\mu\text{g l}^{-1}$) 72 h nach erfolgreicher Reanimation und Krankenhausaufnahme entnommen. Die Messung erfolgte mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay (ECLIA) vom Typ Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Bei der so genannten ECLIA-Sandwich-Technik wird die Probe mit einem Gemisch aus biotinylierten und mit Ruthenium(II)-tris(bispyridil)²⁺-konjugierten Antikörpern versetzt, deren Epitope sich in diesem Fall gegen Proteinstrukturen der NSE richten. Der sich nach dem Sandwich-Prinzip bildende Immunkomplex bindet später über den Biotin-gekoppelten Antikörper an eine Festphase, die aus Streptavidin-beschichteten paramagnetischen Partikel besteht. Roche verwendet beim Elecsys 2010 Testkit dabei die murinen Antikörper 18E5, biotinyliert und 84B10, Ruthenium-assoziiert (Stern 2007). Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch in eine Durchflussmesszelle gesaugt, in der nach Aktivierung eines Magneten die gebundenen Antikörper an der Oberfläche einer Elektrode fixiert werden. Diese Zelle wird im Folgenden mit einer Lösung von Tripropylamin (TPA) gespült, so dass nicht NSE-gekoppelte Antikörper eliminiert werden. Durch eine an eine unterhalb des Messbehälters installierte Anode angelegte Spannung wird sowohl ein TPA-Radikal gebildet, als auch das $[\text{Ru}(\text{byp})_3]^{2+}$ zu $[\text{Ru}(\text{byp})_3]^{3+}$ oxidiert. Letzteres

übernimmt das freie Elektron des TPA-Radikals und wird wieder zu $[\text{Ru}(\text{byp})_3]^{2+}$. Diese Reduktion überführt das Ruthenium in einen labilen angeregten Zustand, der unter Emission eines Photons bei 620 nm in den Grundzustand zurückkehrt. Ein Photomultiplier kann diese Partikel messen; die Intensität des Lichtsignals ist direkt proportional zu der Menge der NSE-Moleküle (Roche 2010, Arndt 2009, Erler 1998). Abbildung 3 - 3 skizziert die Methodik.

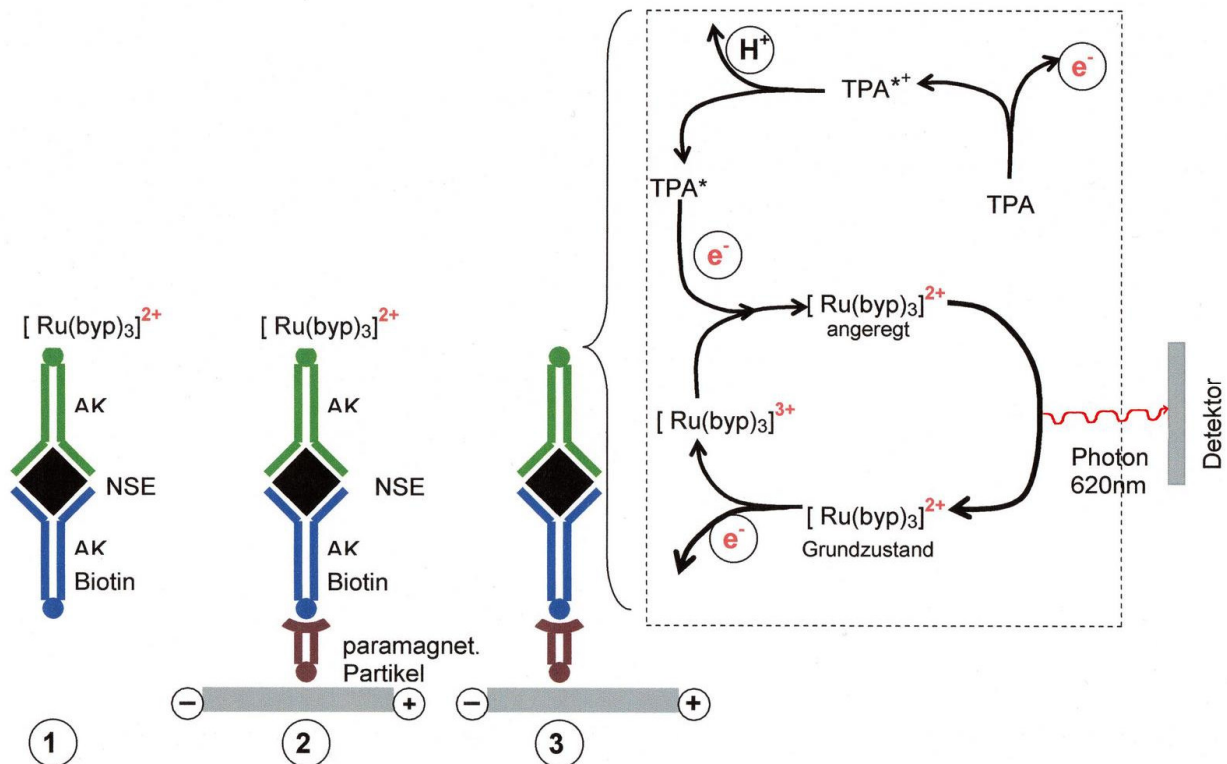


Abb. 3 - 3: Vereinfachtes Reaktionsschema der ECLIA:
 1: Bindung der Antikörper (AK) an die NSE,
 2: Bindung des Komplexes an die Festphase,
 3: Ablauf der Detektionsreaktion (siehe Kasten)

3.2 Funktionsweise der NIRS

3.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Funktionsweise der NIRS beruht auf den physikalischen Prinzipien der Absorption, Streuung und Transmission von elektromagnetischen Wellen im menschlichen Gewebe. Während im Spektrum des sichtbaren Lichts mit einer Wellenlänge von 400 - 700 nm die Wellen nach einer Wegstrecke von einem Zentimeter fast nahezu vollständig absorbiert worden sind (Owen-Reece 1999), sind menschliche Gewebe wie

Haut, Muskeln und Knochen für die so genannten nahinfraroten Wellenlängen zwischen 700 und 1300 nm stark durchgängig (Murkin 2009). Jene werden in diesem so genannten „optischen Fenster“ dabei zu einem von den Gewebeeigenschaften abhängigen Teil sowohl absorbiert als auch reflektiert. Die emittierte Fraktion kann dann an der Gewebeoberfläche detektiert und ins Verhältnis zu der vorher applizierten Strahlung gesetzt werden. Dieses lässt Rückschlüsse auf die Zusammensetzung bzw. Eigenschaften des untersuchten Volumens zu. Erstmals wurde dieses Prinzip der Nah-Infrarot-Spektroskopie von Jöbsis et al. im Jahr 1977 beschrieben (Jöbsis 1977a).

Die natürlichen Chromophoren des menschlichen Gewebes sind Melanin, desoxygeniertes und oxygeniertes Hämoglobin (Hb, HbO₂), Wasser (H₂O) und als Teil der Atmungskette, die mitochondrial gebundene Cytochromoxidase in oxidierter und reduzierter Form (oxCyt_{aa3}, redCyt_{aa3}). Ihre Absorptionsspektren sind wellenlängenabhängig, ebenso wie auch die des restlichen menschlichen Gewebes (Nossal 1989). Deswegen kann durch die Wahl eines geeigneten Fensters de facto ein Störsignal eines anderen Chromophors unterdrückt werden. Im Fall der NIRS bedient man sich der Wellenlängen zwischen 700 bis 900 nm, nicht nur um unnötige Erwärmung des Gewebes zu vermeiden, sondern um primär die dynamischen Veränderungen in den Oxidationsstadien von Hämoglobin und Cytochromoxidase zu erfassen und die für die Zeit der Messung konstanten Absorber wie z.B. H₂O, dessen beide Absorptionsmaxima oberhalb von 1000 nm liegen, zu unterdrücken. Abbildung 3 - 4 zeigt die verschiedenen Absorptionen der menschlichen Chromophoren.

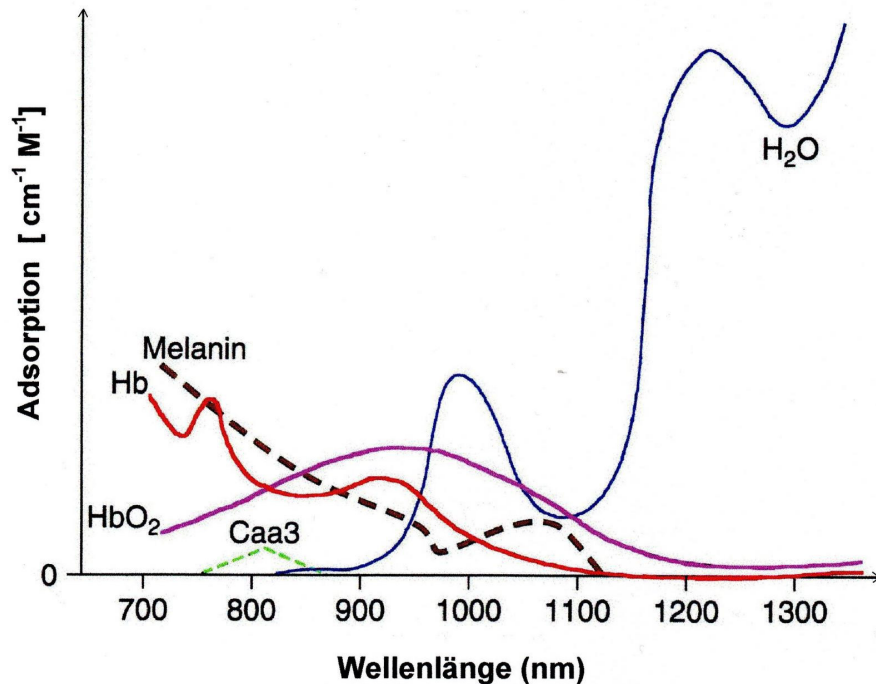


Abb. 3 - 4: Der Verlauf der Chromophorenabsorptionen in Abhängigkeit der unterschiedlichen Wellenlängen. (H₂O = Wasser, Caa3 = Cytochromoxidase aa3, Hb = Desoxyhämoglobin, HbO₂ = Oxyhämoglobin, nach Murkin 2009)

Die Cytochromoxidase katalysiert als Oxidoreduktase und letzter Komplex der eukaryontischen Atmungskette die Übertragung von Elektronen auf molekularen Sauerstoff, so dass unter Freigabe von Energie dieser sich mit Wasserstoffionen innerhalb der Knallgasreaktion zu H₂O verbindet. Sie kann daher als ubiquitärer Marker des zellulären Sauerstoffmetabolismus gewertet werden. Ihr optisches Signal setzt sich aus vier Komponenten zusammen: die beiden Häm-Moleküle a und a₃, das die Oxidase regenerierende C_{UB}-Atom der Untereinheit II und das im katalytischen Zentrum angesiedelte C_{UA}-Atom, dessen Photonenemission via NIRS analysiert wird. Bei einer Wellenlänge von 820 - 840 nm hat das oxidierte Kupferzentrum des Atmungskettenkomplexes ein Absorptionsmaximum, das bei Reduktion minimiert wird (Jöbsis 1977b, Ferrari 1990). Obwohl zur Quantifizierung nur Licht einer einzelnen Wellenlänge von Nöten gewesen wäre und der Absorptionskoeffizient doppelt so groß wie der von Hämoglobin ist, setzte sich dieser Parameter dennoch nicht durch. Der bei 830 nm gemessene Peak ergibt sich lediglich zu 10 % durch oxCyt_{aa3}. Hämoglobin weist bei dieser Wellenlänge die zehnfache Intensität auf, dessen quantitativ größerer Anwesenheit im Körper folgend. Demzufolge sind die Änderungen im Redox-Status

des oxCyt_{aa3} auf Grund der geringen Menge vergleichsweise schwer zu erfassen (Cooper and Springett 1997). Hinzukommend wird das sehr kleine oxCyt_{aa3}-Signal stärker durch die zugrunde liegenden Algorithmen verfälscht, während das des Hämoglobins in vivo zusätzlich weniger fehleranfällig zu sein scheint (Owen-Reece 1999). Als Letztes stellt sich auch die Frage der klinischen Verwendbarkeit: Oxidationsänderungen der Hämgruppe der Erythrozyten scheinen mit einer wesentlich größeren differentiellen Änderung auf klinisch kritische Situationen wie Hyperkapnie, Herzkreislaufstillstand usw. einherzugehen als der über lange Zeit stabil bleibende oxCyt_{aa3}-Messwert. Teilweise konnte eine Reaktion erst Tage später nachgewiesen werden (Krauskopf 1997, Cooper and Springett 1997).

Das Absorptionsmaximum von Hb liegt am Bereich des sichtbaren Lichts bei 760 nm, das des HbO₂ eher bei 900 nm. Der isobestische Punkt, an dem der Absorptionskoeffizient von HbO₂ und Hb äquivalent sind, befindet sich bei etwa 810 nm (Wray 1988, Abbildung 3 - 5). Bei dieser Wellenlänge kann dementsprechend der Wert des Gesamthämoglobins gemessen werden und HbO₂ errechnet werden:

$$tHb = Hb + HbO_2 \quad [5]$$

tHb = Gesamthämoglobin, Hb = Desoxyhämoglobin, HbO₂ = Oxyhämoglobin

Durch spezielle Algorithmen können Hb und HbO₂ mit Hilfe von Messungen bei verschiedenen Wellenlängen errechnet und von Signalen der Cytochromoxidase abgegrenzt werden (Wray 1988, Chance 1988). Manche moderne Geräte basieren inzwischen auf Rechenoperationen, die das oxCyt_{aa3}-Signal fast vollständig herausrechnen können. Da Hämoglobin in allen roten Blutzellen vorhanden ist, kann man auf diese Weise die Kalkulationen als Indikator der Gewebsoxygenierung heranziehen.

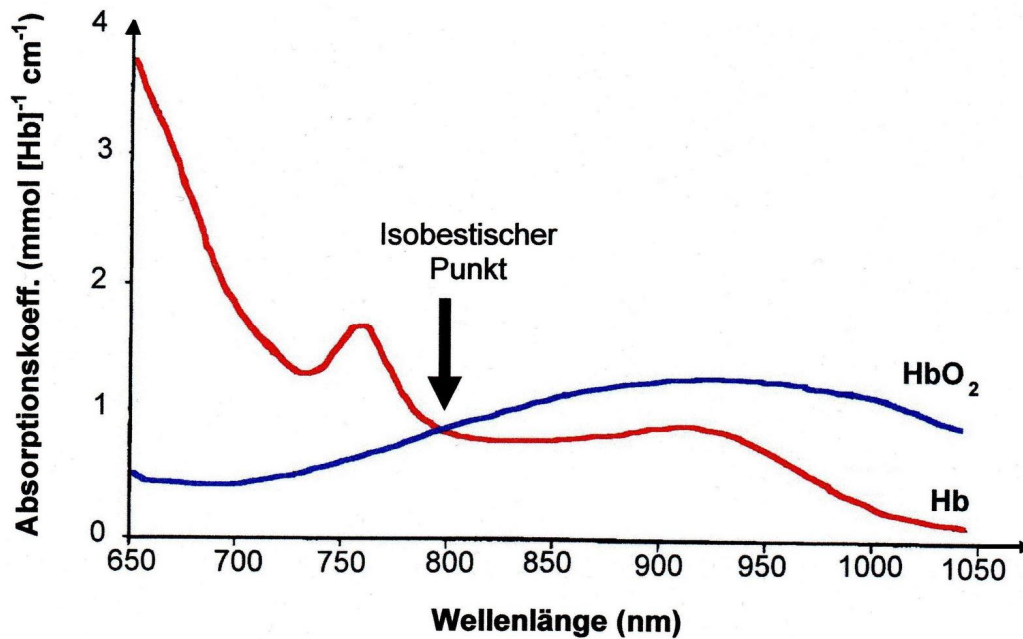


Abb. 3 - 5: Verlauf der Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der Wellenlängen mit Kennzeichnung des isobestischen Punktes (Hb = Desoxyhämoglobin, HbO₂ = Oxyhämoglobin) (Wray 1988)

Zur Kalkulation des Signalanteils der im Vergleich infinitesimalen Oxygenierungsänderung des Häms der roten Blutzellen muss man axiomatisch davon ausgehen, dass die Geometrie des umliegenden Gewebes innerhalb der Messzeit konstant bleibt. In diesem Fall kann man die Absorption des vom NIRS ausgesendeten Lichts auf Grundlage des Lambert-Beer-Gesetzes errechnen:

$$E_{\lambda} = \lg (I_0/I_1) = \epsilon_{\lambda} \times \Delta c_{\text{HbO}_2} \times d \quad [6]$$

E_{λ} = Extinktion für die Wellenlänge λ , I_0 = eingestrahktes Licht, I_1 = ausfallendes Licht, ϵ_{λ} = Extinktionskoeffizient für die Wellenlänge λ und das spezifische Medium bzw. Gewebe, c = Konzentration des HbO₂, d = Distanz

Daraus folgt, dass die Extinktion des Lichtes vor allem von der Konzentration des absorbierenden Stoffes, hier HbO₂, sowie der Weglänge zwischen Lichtquelle und -empfänger und dem Absorptionsvermögen des Stoffes bei bestimmten Wellenlängen, dargestellt als Absorptionskoeffizient, abhängt. Zur Umstellung der Formel nach der gewünschten Konzentrationsänderung, müssen die anderen Variablen der Gleichung bekannt sein. Um die absolute Chromophorenkonzentration zu errechnen, sollte also die absolute Extinktion bekannt sein. Da in biologischen Geweben aber eher die Streuung als die Absorption vorherrscht (Madsen 1999, Ghosh 2012) und nicht

quantifiziert werden kann, in welchem Verhältnis das geschieht, ist unbekannt, welche absolute Absorption durch HbO₂ vorhanden ist und welche Photonen sich durch Reflexion und Streuung von den Optoden weg den Detektoren entziehen. Deswegen waren die ersten NIRS-Apparate nur für die Erfassung von Änderungen im Sättigungszustand zugelassen, nicht aber für die Messung von Absolutwerten. Hinzukommend geht das Lambert-Beer-Gesetz von einem linearen Lichtweg in einem homogenen Medium mit konstanten Absorptionskoeffizienten und ohne Mehrfachreflexion aus. Nun nehmen aber die Wellen in biologischem Material nicht einen linearen Weg ein. Die maximale Weglänge, die ein Photon unreflektiert in Gewebe zurücklegen kann, beträgt 100 µm (Groenhuis 1983). Deswegen ist es notwendig die mittlere Pfadlänge der registrierten Photonen als Funktion des Abstandes zwischen Lichtquelle und -empfänger darzustellen. Bei Aufsummation aller möglichen Weglängen ergibt sich im Endeffekt ein annähernd bogenförmiger Verlauf des Partikels zwischen Emissionsort und Detektor.

3.2.2 Optodengeometrie, Charakterisierung des INVOS 5100 und Abgrenzung zu anderen verfügbaren Geräten

Um das Lambert-Beer-Gesetz an die oben beschriebenen Gegebenheiten anzupassen, wurde die Formel durch die Einführung des differential pathlength factor (DPF) erweitert. Dieses ist ein dimensionsloser, gewebsspezifischer Faktor, der die multiplikative Vergrößerung des theoretisch-linearen Weges zwischen den zwei Optoden angibt, die durch Streuungseffekte entsteht und in Bezug zur Wellenlänge steht (Delpy 1988). Im menschlichen Gehirn ist jener abhängig von der Reifeentwicklung: Der DPF des neonatalen Gewebes beträgt bei zirka 700 nm nur etwa 4 (van der Zee 1992), bei 810 nm aber schon knapp 5, während der des adulten Hirnes bei 810 nm 6,3 misst (Duncan 1995). Das modifizierte Extinktionsgesetz lautet als Basis für die NIRS-Algorithmen:

$$E_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} \times \Delta C_{\text{HbO}_2} \times d \times \text{DPF} \quad [7]$$

E_{λ} = Extinktion für die Wellenlänge λ , ϵ_{λ} = Extinktionskoeffizient für die Wellenlänge λ und das spezifische Medium bzw. Gewebe, c = Konzentration des HbO₂, d = Distanz, DPF = differential pathlength factor

Die Optodengeometrie bezieht sich, neben dem DPF, auch auf den Interoptodenabstand. So ist die Absorptionswahrscheinlichkeit des Photons eine Funktion der Tiefe (Bonner 1987), das Volumen des erfassten Gehirnabschnittes jedoch eine Funktion des Interoptodenabstandes. Demzufolge wird bei größerer Strecke zwischen den NIRS-Patches ein weitläufigerer Bereich erfasst, in dem eine höhere Möglichkeit besteht, dass Absorptionseignisse stattfinden (Madsen 1999, Cui 1991). Dieses nutzt das INVOS 5100 für seine Analyse.

Grundsätzlich existieren vier Möglichkeiten der Umsetzung der NIRS: die einfache Variante, die oben beschrieben wurde und drei weitere Praktiken, die sich kommerziell durchgesetzt haben. Die zeitauflösende Methode, misst via Picosekunden-Laserimpuls die Dauer, welche ein Photon von Emitter zu Detektor braucht; umgesetzt wurde jenes beim TRS-20 (Hamamatsu Photonics K.K., Japan, nicht zugelassen). Bei der frequenzauflösenden Modalität wird die Lichtemission in der Intensität verändert und der sich ergebende Phasenshift und die Abschwächung des Signal bei konstanter Frequenz ermittelt; handelsüblich vertreten durch das OxiplexTS (ISS Inc., USA) (Ghosh 2012). Die vierte Möglichkeit, die so genannte Multidistanz oder auch die spatially resolved spectroscopy (SRS), zu deutsch die raumauflösende oder continuous wave Spektroskopie soll anhand des INVOS 5100 von Covidien dargestellt werden (Matcher 1995, Suzuki 1999).

Im Jahr 2009 hat die Federal Drug Administration (FDA) das INVOS 5100 Spektroskop für die Messung absoluter Hämoglobinkonzentrationen für den Markt zugelassen und damit dessen Funktion als reiner Trendmonitor für Konzentrationsänderungen erweitert (FDA 2009). Das Gerät der Firma Covidien besteht aus einer transportablen Computereinheit mit Monitor und zwei am Patientenkopf selbstklebenden Messeinheiten, die über Fieberglaskabel mit jenem verbunden sind. Solch eine Optode enthält eine Lichtquelle, die sowohl rotes Licht im sichtbaren Bereich als auch solches infraroter Natur aussendet. Im Falle Covidiens haben die Wellen eine Länge von 730 und 810 nm (Schön 2012). Im Abstand von einmal drei und einmal vier Zentimetern sind, um die Konstanz zu wahren, auf dem selben Patch zwei Photomultiplier angebracht. Für die Prozessierung der eingehenden Signale wichtig ist die Grundannahme, dass das Hirngewebe des frontalen Kortex homogen ist und die Streuung im Gewebe konstant bleibt. Sendet die Light emitting diode (LED) nun Photonen aus, so kann das eingehende Signal durch dessen Abhängigkeit zur

Absorption und Streuung orts aufgelöst als Funktion der Tiefe dargestellt werden. Der Interoptodenabstand ist proportional zur Eindringtiefe und kann, wie oben beschrieben, als Maß für die Abbildungsfläche gesehen werden: ein Drittel Emitter-Optoden-Abstand ist gleich Eindringtiefe (Germon 1999, Madsen 1999). So erfasst die LED-nahe Detektoreinheit überwiegend die Photonenlaufwege, die annähernd zur Schädeloberfläche parallel und oberflächlich liegen. Die ferne Optode misst hingegen jene Partikel, deren Verlauf durch das Gewebe approximiert bogenförmig in der Tiefe ist. Differentiell können nun der oberflächliche, vorwiegend extrakranielle Anteil mit dem tieferen verrechnet werden, so dass am Ende die Oxygenierungsverhältnisse der unteren Schicht dargestellt sind. Bei einem Emitter-Empfänger-Abstand von 3 - 4 cm erreicht das Licht somit 15 - 20 mm Tiefe, wobei es die äußeren 5 - 10 mm des frontalen Kortex durchdringt und insgesamt ein Volumen von etwa 1 - 1,5 ml Gehirngewebe erfasst (Huppert 2009, Fukui 2003, Okada 2003a,b, McCormick 1991) und das Flussgebiet der anterioren und medialen A. cerebri abbildet (McCormick 1991). Abbildung 3 - 6 dient der Veranschaulichung des Sachverhaltes.

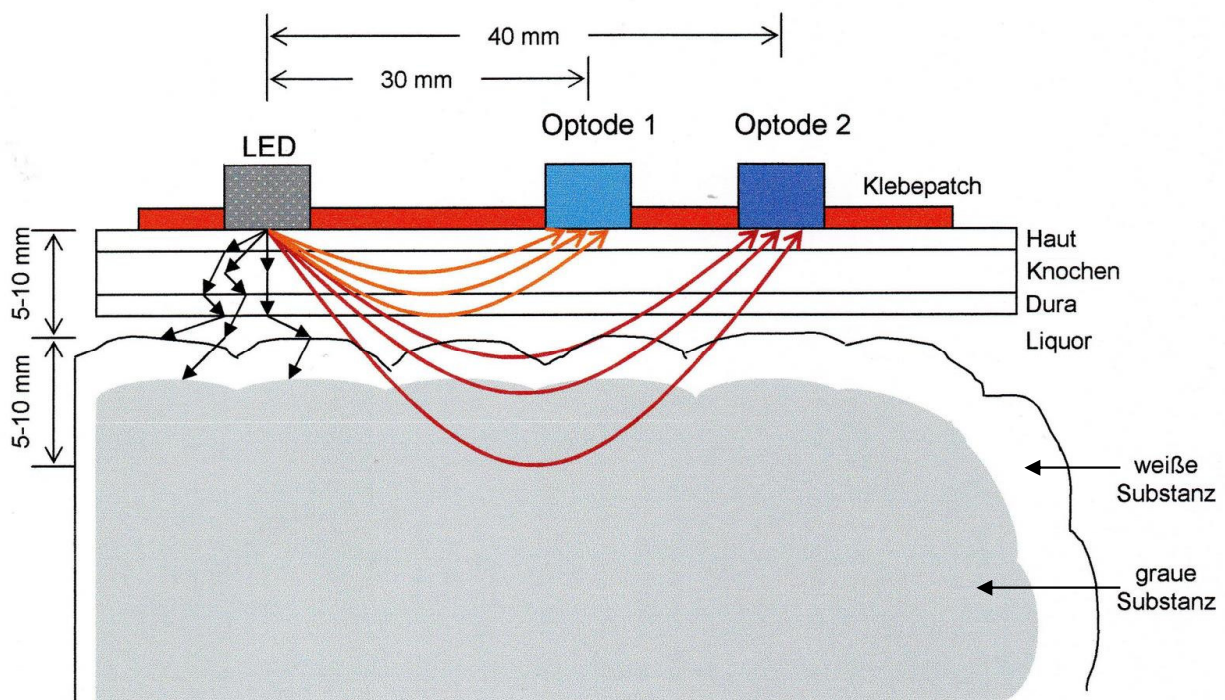


Abb. 3 - 6: Messaufbau und -weise des INVOS 5100

Durch Registrierung des Verhältnisses Oxy-/Desoxyhämoglobin errechnet das INVOS 5100 eine regionale Gewebssauerstoffsättigung (rSO_2):

$$rSO_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}) \times 100 \quad [8]$$

rSO_2 = regionale Gewebssauerstoffsättigung, HbO_2 = Oxyhämoglobin,
 Hb = Desoxyhämoglobin

Ein zweiter SRS-Apparat, der NIRO 300 (Hamamatsu K.K., Japan) erfasst einen vergleichbaren Parameter: den TOI – tissue oxygenation index. Dieser verwendet ein äquivalentes Analyseprinzip, nutzt aber vier Wellenlängen: 775, 825, 850 und 904 nm. Hierdurch werden auch die Oxidationszustände der Cytochromoxidase erfasst. Insgesamt existieren primär Unterschiede im Aufbau zwischen beiden Geräten, die eher minorer Natur sind. Herausgehoben sei an dieser Stelle lediglich, dass der NIRO 300 in konstanten, der INVOS 5100 in unregelmäßigen Abständen misst. Der Vollständigkeit halber seien die Geräte EQUANOX (Nonin Medical Inc., USA) und FORESIGHT (CAS-Medical Systems, USA) hier erwähnt.

3.2.3 Validierung der NIRS im Experiment und Einflussfaktoren

Seit den ersten praktischen Anwendungen der rSO_2 -Messung bei Neugeborenen durch Delpy und Cope 1988 mit einer für den klinischen Alltag anwendungsfreundlichen Gestaltung fand die NIRS des Frontallappens vielfältige Einsatzgebiete (Cope 1988). Die Validierung dieser Neuerung allerdings war diffizil, doch inzwischen gilt die rSO_2 als verlässliche Möglichkeit, eine Aussage zum Sättigungszustand des cerebralen Hb treffen zu können. Die gemischtvenöse regionale Sauerstoffsättigung umfasst dabei die arteriellen, kapillären und venösen Kompartimente, wobei letztere einen Anteil von 70 - 84 % ausmachen (Mchedlishvili 1986, Watzman 2000, Brun 1997). Arteriell und kapilläres Gefäßbett können hierbei eigentlich nicht weiter differenziert werden, allerdings postulieren manche Autoren eine Aufteilung auf 20% arterielles und 5% kapilläres Blut (Schön 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass die rSO_2 in hohem Maße mit der invasiv gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (apO_2) korreliert und Änderungen in diesen bzw. Schwankungen innerhalb der aufgenommenen Sauerstofffraktion zeitnah widerspiegelt (McCormick 1991, Pollard 1996, Henson 1998, Madsen 1999, McLeod 2003, Watzman 2000). Der

Zusammenhang zu einem schon etablierten, invasiv erfassten Parameter der zerebralen Sauerstoffausschöpfung, zur jugularvenösen Sauerstoffsättigung (S_vO_2), ist in der Literatur ambivalent erörtert. Vereinzelt Autoren bestreiten eine Korrelation zwischen der S_vO_2 und der rSO_2 oder zweifeln die Möglichkeit an, aus der rSO_2 die S_vO_2 abschätzen zu können (Knirsch 2008, Henson 1998). Einige Autoren verweisen auf fehlende Zusammenhänge in besonderen Situationen: nach erfolgter CPR (Buunk 1998) oder bei Kopfverletzungen (Kirkpatrick 1995a). Bei Messung der S_vO_2 in Optoden-Nähe scheint sich die Korrelation zur rSO_2 deutlich zu erhöhen (Ferrari 1989). Jedoch erkennen die meisten Autoren einen signifikanten Zusammenhang beider Parameter (Daubeney 1996, Schön 2011a, Schön 2012, Paarmann 2012, Nagdyman 2008, Watzman 2000). Einige Verfasser sehen sogar eine deutlichere Korrelation der rSO_2 zur S_vO_2 als zur aSO_2 (Kim 2000) und sehen eine 3,6-prozentige Änderung in der rSO_2 für jede 10-prozentige Änderung in der S_vO_2 (Grubhofer 1997). Die Zusammensetzung des NIRS-Signals aus den verschiedenen Komponenten des Gefäßsystems – venös, arteriell, kapillär – kann hierbei anscheinend als Erklärung für die fehlende Deckungsgleichheit zu dem sich monokausal venös zusammensetzendem Parameter der S_vO_2 herangezogen werden.

Manche Publikationen verweisen auch auf eine Korrelation zur zentralvenösen Sauerstoffsättigung (Colquhoun 2012, Marimón 2012, Lichtenstern 2012). Hinzukommend existiert ein positiver Zusammenhang zwischen der rSO_2 und dem aktuellen Herz-Zeit-Volumen, als Parameter für das Sauerstoffangebot und weitere Charakteristika der kardialen Pumpfunktion (Meng 2011, Paquet 2008, Madsen 1999). Auch der CPP scheint durch die rSO_2 in hinreichendem Maße dargestellt zu werden (Dunham 2002). Hinzukommend konnte bereits in vielfältigen Studien gezeigt werden, dass mit der NIRS auch Parameter der zerebralen Perfusion wie der CBF quantifiziert werden können (Owen-Reece 1999). Die rSO_2 ändert sich dabei mit dem CBF: Fällt der CBF ab, so vermindert sich die rSO_2 (Murkin 2011).

3.2.4 NIRS-Profil bei gesunden Probanden und im Tierexperiment

Für Sättigungswerte, erfasst von der NIRS, existieren keine einheitlichen Norm-, Grenz- oder Schwellenwerte. Im Tierexperiment von Kurth et al. aus dem Jahr 2002 an neugeborenen Meerschweinchen konnten ab dem Sättigungsbereich von 33 - 44 % erhöhte Laktatwerte und verringerte ATP-Bestände im Gewebe als Zeichen einer

gestörten Mikroperfusion sowie EEG-Veränderungen nachgewiesen werden (Kurth 2002). Kim et al. erfassten rSO₂-Werte bei gesunden Freiwilligen zwischen 20 - 99 Jahren. Im Mittel lagen diese bei 71 ± 6 % (Kim 2000). In einem präoperativen Kollektiv kardiochirurgischer älterer Patienten wurde von niedrigeren Werten um 67 ± 10 % (Edmonds 2004) oder für abdominalchirurgische Patienten um 63 ± 8 % (Casati 2005) berichtet. Bei einer Studie an 1000 herzchirurgischen Fällen fand sich eine mittlere rSO₂ von 62 % (Heringlake 2011). So scheint ein Wert zwischen 60 - 70 % bei Raumluft für Menschen normal zu sein.

3.3 Weitere untersuchte Parameter

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Parametern erfolgte die Kollektion weiterer Basisdaten der Patienten zur Charakterisierung des Patientenkollektivs und des klinischen Verlaufs selbiger bis zur Entlassung. Um die Art der kardiopulmonalen Reanimation zu beschreiben, wurden zusätzlich die vorhandenen Notarztprotokolle ausgewertet. Auf diese Weise konnte bei allen Probanden die applizierte Adrenalindosis, die Zeit bis ROSC und der initiale Rhythmus erfasst werden. Außerdem ist in Kreislaufstillstände innerhalb und außerhalb des Krankenhauses unterschieden worden, im Folgenden in hospital cardiac arrest (IHCA) und out of hospital cardiac arrest (OHCA) genannt. Als Basisparameter der Intensivmedizin wurden die Dauer des Aufenthaltes (length of stay, LOS), die Beatmungstunden und falls vorhanden, die Todesursachen oder Gründe zur Einstellung der Therapie notiert. Hinzukommend wurde fortlaufend die Körpertemperatur registriert und alle 30 Minuten über eine sich am Oberarm befindliche Manschette der Blutdruck gemessen.

3.3.1 Verwendete Scores zur Prognosebildung

Zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die von Knaus 1978 entwickelte Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) in der 1985 revidierten Form des APACHE II verwendet (Knaus 1985). Hierbei geschieht die Risikostratifizierung über Punktevergabe in den Kategorien: jetzige Schwere der Erkrankung anhand von physiologischen Parametern sowie Alter und bisheriger Gesundheitszustand. Damit konnte ein Eintreten der erstellten Prognose bei 84 % der Fälle beobachtet werden (Markgraf 2000). Diverse Studien sprechen von einer hohen Trennschärfe mit einer Area under the curve (AUC) der receiver operating characteristic (ROC) zwischen 0,82 und 0,86 (Knaus 2002, Markgraf 2000, Markgraf

2001). Deswegen wurde der APACHE II an allen lebenden Patienten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben.

3.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS© Version 21 (IBM). Grafische Verarbeitung und Darstellung der Ergebnisse wurden mit eben diesem und Microsoft Excel (Microsoft Office Home and Student, Version 2013) verwirklicht. Eine nachträgliche Bearbeitung der Veranschaulichungen geschah mit Hilfe von Microsoft Paint (Microsoft Windows 8) und der Freeware Picasa 3.9 (Google Inc.).

Eine Untersuchung der Parameter hinsichtlich Datenverteilung erfolgte mittels Histogramm und Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe sowie Shapiro-Wilk-Test für kleine Stichproben. Die Gauß'sche Normalverteilung wurde nur bei vereinzelt Variablen bewiesen. Bei der zu erwartenden geringen Stichprobengröße wurde die weitere Analyse der Daten via statistischer Verfahren für nicht-parametrisch verteilte Daten durchgeführt. Diese besitzen den Vorteil, auch bei geringer Populationsgröße robuster gegenüber Extremwerten zu sein. Hinzukommend sind sie sowohl bei normal- und nicht-normalverteilten Ergebnissen anwendbar (Rowe 2012, Brosius 2013).

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Zur statistischen Testung von Unterschieden bei zwei unverbundenen Stichproben, wie zum Beispiel dem Vergleich beider Gruppen, wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Die Analyse verbundener Stichproben, beispielsweise bei dem zeitlichen Verlauf einer Gruppe, erfolgte mittels Wilcoxon-Test beziehungsweise mit Friedmanns zweifaktorieller ANOVA nach Rang. Korrelationen zwischen ordinalskalierten Stichproben wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman ermittelt. Zur Validierung von Sensitivität und Spezifität der Resultate sowie Findung eines geeigneten Cut-off-Wertes wurde eine „Receiver Operating Characteristic“, im Folgenden ROC-Kurve genannt, herangezogen (Hanley 1982). Die Darstellung der Überlebensfunktion geschah mittels Kaplan-Meier-Methode; dessen Testung wurde durch Log-Rank-Test durchgeführt. Eine Hazard Ratio zwischen beiden verschiedenen Hazard-Funktionen wurde über das Cox-Regressions-Modell ermittelt. Auf Grund fehlender Normalverteilung sind die Daten in Median (25.-75. Perzentile) oder als absolute Zahl mit der relativen Häufigkeit in Prozent angegeben.

4 Ergebnisse

Der Einschluss von Studienpatienten erfolgte im Zeitraum von Januar 2012 bis November 2012. Insgesamt erfüllten 94 Patienten die Einschlusskriterien. Von diesen erreichten 18 Personen die Klinik nicht lebend. Weitere 14 Patienten verstarben bevor von ihnen oder ihren gerichtlichen Betreuern eine Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt werden konnte. Nachträglich wurden 5 Personen von der Studie ausgeschlossen: Vier davon auf Grund technischer Probleme, einer wegen Verlegung in eine kardiochirurgische Klinik. Zur Analyse wurden somit 57 Patienten herangezogen.

4.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden verschiedene Basisparameter erhoben. Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre; 71,9% der Probanden waren männlich. Am häufigsten lag eine kardiale Ursache dem Herzkreislaufstillstand zu Grunde. 25 Personen konnten in Kategorie CPC 1 - 2 eingeteilt werden, während 32 Patienten als neurologisch „schlecht“ mit CPC 3 - 5 klassifiziert wurden. Abbildung 4 - 1 zeigt die genaue Verteilung auf die einzelnen Kategorien insgesamt und in CPC 1 - 2 bzw. CPC 3 - 5. Eine genaue Beschreibung des Kollektivs ist Tabelle 4 - 1 zu entnehmen. Die Daten sind als Median mit der 25. bzw. 75. Perzentile oder als absolute Zahl mit dem prozentualen Äquivalent angegeben.

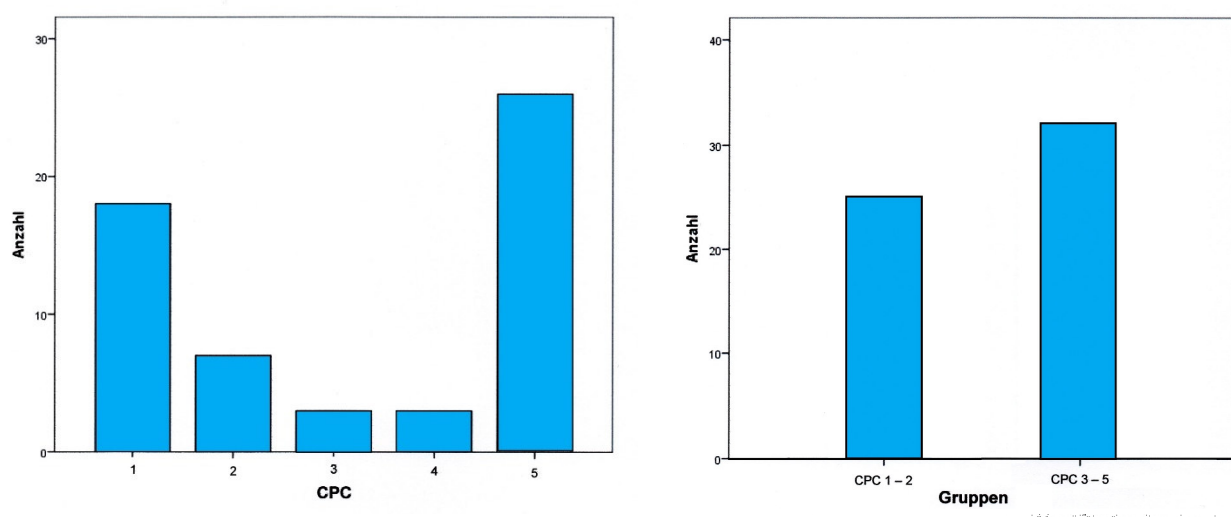


Abb. 4 - 1: Neurologisches Ergebnis; **links:** Einteilung in CPC 1 - 5, **rechts:** Einteilung nach CPC 1 - 2 und CPC 3 - 5, CPC = Cerebral Performance Category Scale

Tab. 4 - 1: Basischarakteristik der Studienpopulation

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------|------------|-----------------|
| Alter | | 66 | (58 - 73,5) |
| Geschlecht | männlich | 41 | (71,9) |
| | weiblich | 16 | (28,1) |
| Kardiale Ursache HKS | | 33 | (57,9) |
| Ereignisort | IHCA | 15 | (26,3) |
| | OHCA | 42 | (73,7) |
| Initialer Rhythmus | KF | 29 | (50,9) |
| | PEA | 17 | (29,8) |
| | Asystolie | 11 | (19,3) |
| APACHE II | | 29 | (23 - 36) |
| CPC | 1 = keine Schädigung | 18 | (31,6) |
| | 2 = leichte Schädigung | 7 | (12,3) |
| | 3 = schwere Schädigung | 3 | (5,3) |
| | 4 = Koma | 3 | (5,3) |
| | 5 = Tod | 26 | (45,5) |
| Zeit bis ROSC (min) | | 16 | (8 - 24) |
| Gesamtdosis Adrenalin (mg) | | 2 | (1 - 4) |
| Beatmungsdauer (h) | | 264 | (120 - 554) |
| Zeit bis Zieltemperatur 33° C (min) | | 165 | (107,5 - 237,5) |
| Länge des ITS-Aufenthaltes (d) | | 16 | (8 - 29,5) |

Angabe in Median (25. - 75.Perzentile) oder absoluter Zahl (relative Häufigkeit in Prozent); HKS = Herzkreislaufstillstand, IHCA = intrahospitaler Herzstillstand, OHCA = Herzstillstand außerhalb der Klinik, KF = Kammerflimmern, PEA = pulslose elektrische Aktivität, CPC = Cerebral Performance Category Scale, ROSC = Wiederherstellung des Spontankreislaufes, ITS = Intensivstation

Bezüglich der Zeit bis zum Wiedereintritt des Spontankreislaufes oder der Adrenalinosis gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die innerhalb des Krankenhauses und solchen, die außerhalb reanimiert wurden. Die Dauer bis zum Erreichen der Zieltemperatur war verkürzt bei intrahospitalen Kreislaufstillständen. Im Median benötigten diese Personen 115 (85 - 165) Minuten bis zum gewünschten Kühlungspunkt. Patienten, die außerhalb des Krankenhauses

reanimiert wurden, erreichten 33° C innerhalb von 182,5 (120 - 256,25) Minuten im Median. Dieser Unterschied war mit $p = 0,014$ statistisch signifikant. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit initial nicht-schockbarem Rhythmus eine längere Zeit beatmet werden mussten. Mit 406 (188,5 - 642,5) Stunden war dieses Kollektiv im Median fast doppelt so lange beatmungspflichtig wie jene Patienten, die defibrilliert werden konnten, mit 205,5 (73,75 - 449,5) Stunden. Dieses war mit $p = 0,021$ statistisch relevant.

4.2 Verlauf der rSO₂ und weiterer Parameter im Gesamtkollektiv unter Berücksichtigung der MTH

Die regionale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung rSO₂ veränderte sich im Lauf der milden therapeutischen Hypothermie. Dieses war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Während der Abkühlungsphase war ein Abfall auf niedrigsten Wert im Median zu erkennen, welcher während der Kühlungsphase langsam wieder anstieg. Am Ende der Wiedererwärmung war der höchste Wert erreicht. Dieser Kinetik folgten fast alle Patienten, wobei bei Beginn der Hypothermie die größte Spannweite der rSO₂-Werte existierte. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen dem Median der rSO₂ nach Erwärmung und denen während der Kühlungsperiode nachgewiesen werden. So war der Anstieg vom Zeitpunkt des Erreichens von 33° C bis zum Ende der Erwärmung signifikant ($p = 0,013$). Genauso verhielt es sich bei dem Ansteigen der rSO₂ von dem Messpunkt bei 12 Stunden Hypothermiedauer bis zum Ende der Wiedererwärmung ($p = 0,008$) und jenem am Beginn der Erwärmungsphase bis zum Erreichen von 37° C. Letztes war auf dem Niveau $p = 0,01$ signifikant. Zur besseren Veranschaulichung sind in Abbildung 4 - 2 die Mediane und die 25. bzw. 75. Perzentile der rSO₂ im zeitlichen Verlauf aufgetragen. Klammern zwischen den einzelnen Boxplots geben den p-Wert zwischen den markierten Zeitpunkten wieder; die orange Linie bezeichnet den Hypothermieverlauf.

Der arterielle Mitteldruck als Stellgröße der zerebralen Perfusion veränderte sich ebenfalls signifikant ($p = 0,02$). Von initial erhöhten Werten stieg der MAD bei Erreichen von 33° C auf ein Maximum im Median, um dann stetig weiter zu fallen. Der Abfall des MADs vom Beginn der 24-stündigen Erhaltungsphase bis je zu den Zeitpunkten „12 h Hypothermiedauer“, „Beginn Erwärmung“ sowie „Wiedererwärmt“ war mit $p < 0,01$ signifikant. Die arterielle Sauerstoffsättigung aSO₂ als verwandter Parameter der rSO₂ zeigte im Median ebenfalls eine leichte Verringerung von

Messpunkt zu Messpunkt. Signifikanz allerdings konnte nur für den Abfall von aSO₂ bei Abnahme nach 12 h Hypothermie auf die aSO₂ beim wiedererwärmten Patienten ($p = 0,04$) sowie jenen zwischen dem Anfang und Ende der Erwärmung ($p = 0,026$) gezeigt werden.

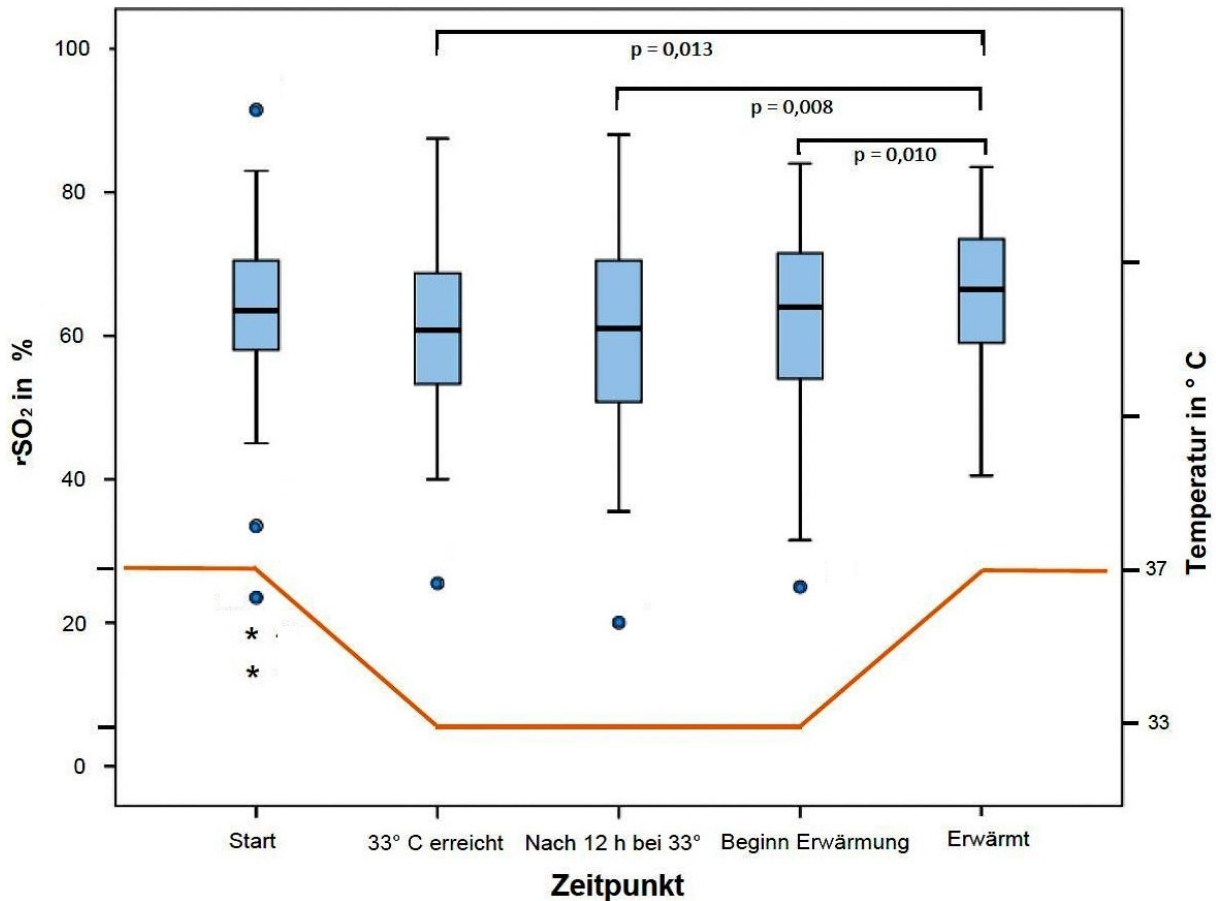


Abb. 4 - 2: Darstellung des rSO₂-Verlaufs des Gesamtkollektivs in Bezug auf die MTH; orange Linie: Temperaturverlauf in °C, Klammern: p-Wert zwischen den Zeitpunkten, rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung in %

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck apO₂ als zentraler, temperaturabhängiger Marker der Sauerstoffversorgung verringerte sich im Median jeweils zwischen den einzelnen Probeentnahmen stark. Dieser Abfall war zwischen allen Messungen bis auf eine Ausnahme signifikant. Das Signifikanzniveau bewegte sich zwischen $p < 0,01$ bis zu $p = 0,043$. Lediglich die Reduktion des apO₂-Wertes zwischen Erreichen von 33° C und 12 h später war nicht signifikant ($p = 0,363$). Die oben genannten Parameter werden in ihrem zeitlichen Verlauf in Abbildung 4 - 3 a, b und c darstellt.

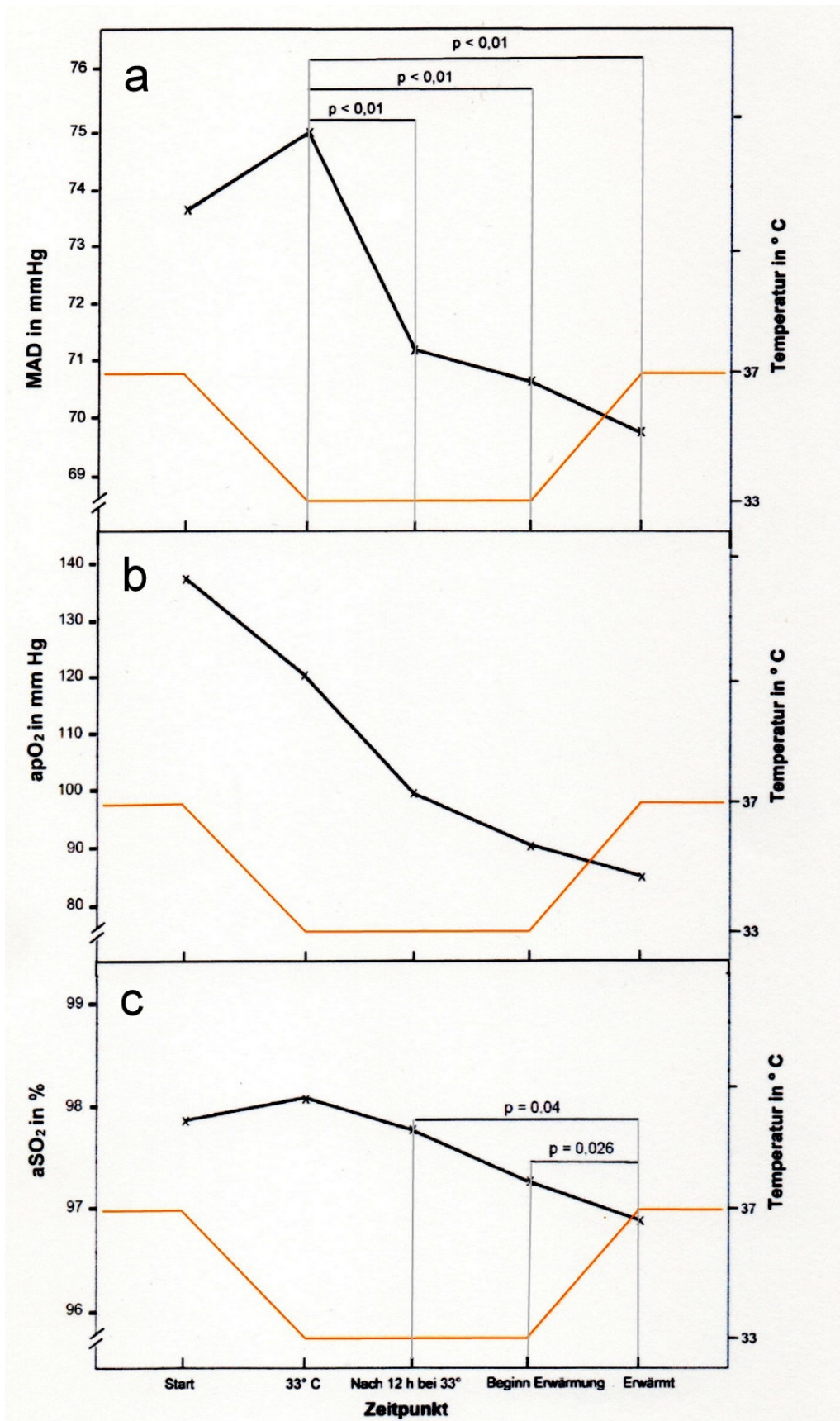


Abb. 4 - 3a, b, c: Verlauf des MAD in mmHg (oben), der apO₂ in mmHg (Mitte) und der aSO₂ in % (unten); die orange Kurve gibt den Temperaturverlauf während der MTH wieder

4.3 Korrelation der rSO₂ zu allgemeinen Parametern

Der Hämoglobinwert in g dl⁻¹, welcher am Beginn der Abkühlung gemessen wurde, stand in keiner signifikanten Beziehung zu dem als ersten erfassten rSO₂-Wert (p = 0,548). Allerdings war er höchst signifikant zu der auf eine Stunde genormten Fläche unter der rSO₂-Kurve, in % min h⁻¹ angegeben und im Folgenden als AUC der rSO₂ bezeichnet. Die positive Korrelation beider Parameter betrug 0,447 bei p < 0,01. Die genauere Berechnung der AUC der rSO₂ oder auch mittleren rSO₂-Fläche innerhalb einer Stunde findet sich unter Abschnitt 3.1.3. Hingegen war der bei Aufnahme gemessene Laktatgehalt in mmol l⁻¹ weder zur rSO₂-AUC noch zu dem anfänglichen Betrag der rSO₂ selbst signifikant korreliert (p = 0,868, p = 0,909). Außerdem ließ sich zeigen, dass ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und seiner zugehörigen AUC der rSO₂ besteht. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,291 bei einem Signifikanzniveau von p = 0,029. Eine positive Beziehung fand sich zwischen der mittleren rSO₂-Fläche und der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 33° C. Mit einer Signifikanz von p = 0,049 wurde ein Koeffizient von 0,264 ermittelt.

4.4 Resultate der beiden Untergruppen im Vergleich

Die Studienpopulation wurde unter Zuhilfenahme der CPC in zwei Kategorien eingeteilt: Patienten mit einer Klassifikation von 1 - 2 wurden als „neurologisch gut“ eingestuft, Probanden mit einer Einteilung in die Klassen 3 - 5 als „neurologisch schlecht“ beurteilt. Insgesamt fielen 25 Personen in die Kategorie CPC 1 - 2 und 32 in CPC 3 - 5. Die Charakteristika beider Studienuntergruppen sind in Tabelle 4 - 2 gelistet. Die Probanden des neurologisch guten Outcomes benötigten signifikant weniger Adrenalin und weniger Zeit bis ROSC. Sie hatten öfter ein initial schockbaren Rhythmus und benötigten während der MTH mehr Zeit bis zum Erreichen von 33° C. Bezüglich neurologischer Prognoseparameter konnte ein signifikant höherer NSE-Wert für Patienten mit einer CPC von 3 - 5 festgestellt werden, während der Unterschied im APACHE II Score nicht signifikant wurde.

Tab. 4 - 2 : Vergleich der beiden Studienuntergruppen

| | CPC 1 - 2 | CPC 3 - 5 | p-Wert |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 61 (51,5 - 75,5) | 67,5 (59,2 - 73,7) | 0,179 |
| APACHE II | 28 (21 - 31,5) | 31,5 (24 - 38,5) | 0,118 |
| Schockbarer Rhythmus | 20 (80 %) | 9 (28,1 %) | < 0,01 |
| Zeit bis ROSC (min) | 9 (8 - 16) | 20 (12 - 25) | 0,019 |
| Gesamtdosis Adrenalin (mg) | 1 (0 - 3) | 2 (1 - 4) | 0,03 |
| Hämoglobin (g dl ⁻¹) | 13,1 (11,2 - 15,2) | 11,7 (10,5 - 13,6) | 0,061 |
| Laktat (mmol l ⁻¹) | 32 (19 - 62) | 48,5 (25 - 75) | 0,257 |
| Zeit bis Zieltemp. 33°C (min) | 200 (155 - 265) | 135 (90,8 - 213,8) | 0,017 |
| Beatmungsdauer (h) | 304 (187,5 - 570,5) | 135 (73,8 - 543) | 0,143 |
| NSE Tag 3 (µg l ⁻¹) | 17,6 (13,3 - 24,8) | 39,7 (26,6 - 98,7) | <0,01 |
| Länge ITS-Aufenthalts (d) | 20 (11 - 32,5) | 12,5 (4 - 29,8) | 0,182 |

Angabe in Median (25. - 75.Perzentile) oder absoluter Zahl (relative Häufigkeit in Prozent); CPC = Cerebral Performance Category Scale, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ROSC = return of spontaneous circulation, NSE = Neuronenspezifische Enolase, ITS = Intensivstation

Hinsichtlich der Parameter der arteriellen Blutgasanalyse apO₂, apCO₂ und aSO₂ sowie des FiO₂ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich 12h nach Beginn der Erhaltungsphase wurden Probanden mit Einteilung in CPC 3 - 5 im Median mit einer höheren Sauerstofffraktion beatmet: 50 (35 - 60) % im Gegensatz zu 40 (30 - 43,5) % bei CPC 1 - 2 (p = 0,014). Bei Betrachtung des MAD zeigte sich ein signifikant höherer mittlerer arterieller Druck in der Gruppe CPC 1 - 2 von 73,7 (67,8 - 81,8) mmHg im Vergleich zu 69,9 (65,2 - 73,5) mmHg bei CPC 3 - 5 zu Beginn der Wiedererwärmung (p = 0,034). Selbiges konnte auch für den MAD bei Erreichen von 37°C mit p = 0,002 statistisch signifikant nachgewiesen werden. Hier wurde bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome ein MAD von 74,9 (69,7 - 83,4) mmHg im Median erhoben; Probanden mit CPC 3 - 5 lagen mit 67 (60,7 - 73,2) mmHg darunter. Selbiges ist in Abbildung 4 - 4 dargestellt.

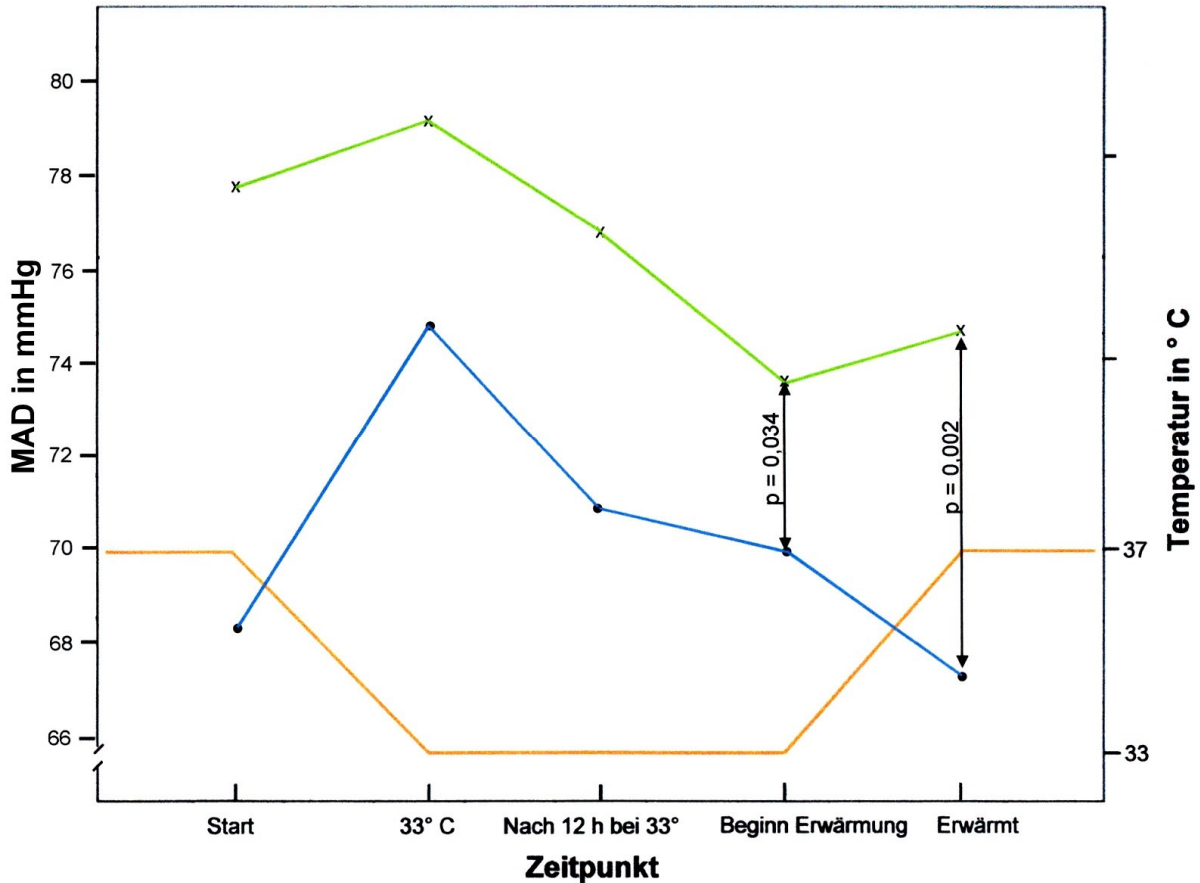


Abb. 4 - 4: Verlauf der MAD beider Gruppen in Bezug auf die MTH; blau: MAD der Gruppe mit CPC 3 - 5, grün: MAD der Gruppe mit CPC 1 - 2, orange: Temperaturverlauf der MTH.

Zur Darstellung der Einzelverläufe und zur Vermeidung von Verzerrungen durch Extremwerte wurde die AUC der rSO_2 -Kurve während der Hypothermietherapie errechnet und diese dann auf eine Stunde normiert. Zwischen den beiden Gruppen fand sich ein hochsignifikanter Unterschied. Während der Median dieser mittleren rSO_2 -Fläche für die Subgruppe mit CPC 1 - 2 $4043,8 (3684,3 - 4415) \% \text{ min h}^{-1}$ betrug, belief sich diese bei der Population mit schlechterem neurologischen Ergebnis auf $3420 (2999,9 - 4037,9) \% \text{ min h}^{-1}$. Eine Prüfung ergab ein Signifikanzniveau von $p = 0,001$. Abbildung 4 - 5 stellt diesen Sachverhalt in Boxplots dar. Ähnliches ließ sich auch für die Summe der rSO_2 -Einzelwerte der Messpunkte zeigen: Dieses war mit $p = 0,006$ ebenfalls signifikant. Ein medianer Betrag von $335,5 (305 - 349) \%$ in der Gruppe besseren Outcomes stand hier einem Median von $294,3 (246,1 - 340,6) \%$ bei Patienten mit CPC 3 - 5 gegenüber.

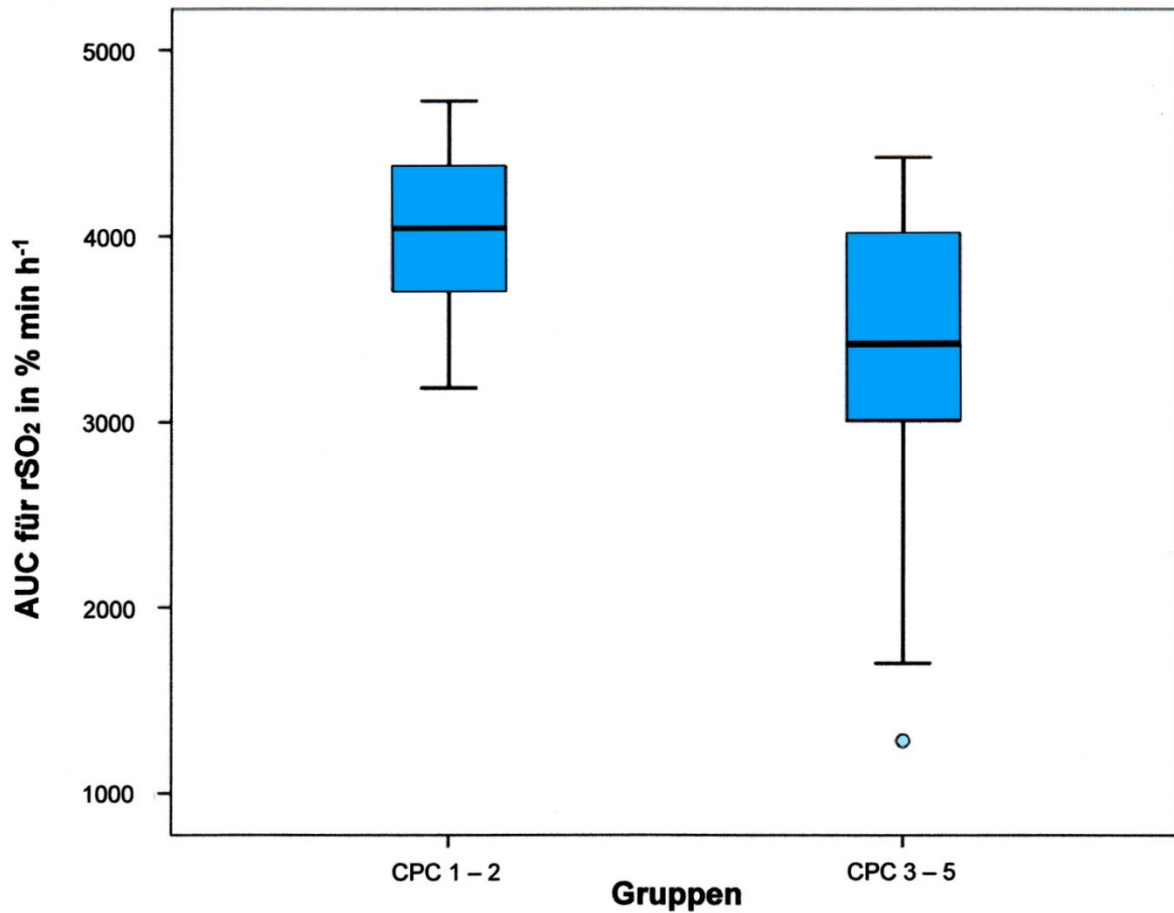


Abb. 4 - 5: Vergleich der AUC für rSO₂ in % min h⁻¹ für beide Gruppen

Bei der Untersuchung von Unterschieden zwischen beiden Kollektiven bezüglich der rSO₂-Einzelwerte an den fünf Messpunkten ließen sich die in Tabelle 4 - 3 gelisteten Mediane und p-Werte erheben. Obwohl an den ersten beiden Zeitstellen keine Signifikanz erreicht wurde, besaßen die Patienten der neurologisch besseren Subgruppe an den Punkten „Nach 12 h bei 33° C“, „Beginn Wiedererwärmung“ und „Erwärmt“ signifikant höhere regionale Sauerstoffsättigungen. Bei Erreichen von 37° C hatten nur 8% der Patienten mit guten kognitiven Leistungen eine rSO₂ kleiner 60 %; in der Population mit schweren Schäden oder Tod waren es 37,5 %. Abbildung 4 - 6 setzt den zeitlichen Verlauf der Mediane in beiden Kollektiven in Bezug zur Hypothermiebehandlung. Hellblau unterlegte Boxen bezeichnen die Gruppe mit CPC 1 - 2, dunkelblaue jene mit CPC 3 - 5. Zwei unterbrochene Linien geben den unter 3.2.4 erwähnten Bereich an, in den vorangehende Publikationen einen Normalwert der rSO₂ bei Raumluft für einen gesunden Probanden festgelegt hatten. In diesen

Sachverhalten ist deutlich zu erkennen, dass die Subpopulation mit besserer neurologischer Erholung im Median alle und einige mit dem gesamten Interquartilbereich oberhalb des unteren Grenzwertes lagen. Patienten mit einem schlechten Outcome hingegen hatten lediglich zu einem Zeitpunkt das obere Ende des Normalbereichs mit dem Interquartilbereich knapp überschritten.

Tab. 4 - 3: Vergleich der rSO₂-Werte in % für beide Gruppen unter Angabe der p-Werte

| | CPC 1 - 2 | CPC 3 - 5 | p-Wert |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Start MTH | 67 (60,3 - 72,8) | 63 (50,9 - 67,0) | 0,09 |
| 33° C erreicht | 63 (56,9 - 68,8) | 59 (48 - 69,5) | 0,238 |
| Nach 12 h auf 33° C | 69,3 (59,6 - 74,8) | 54 (49 - 66,5) | 0,01 |
| Beginn Erwärmung | 68 (59,8 - 73,5) | 58,5 (50,3 - 66,5) | 0,015 |
| Erwärmt | 69,5 (63,3 - 76,5) | 64,3 (52 - 73) | 0,014 |

Mediane mit 25. - 75. Perzentile in Klammern, MTH = milde therapeutische Hypothermie

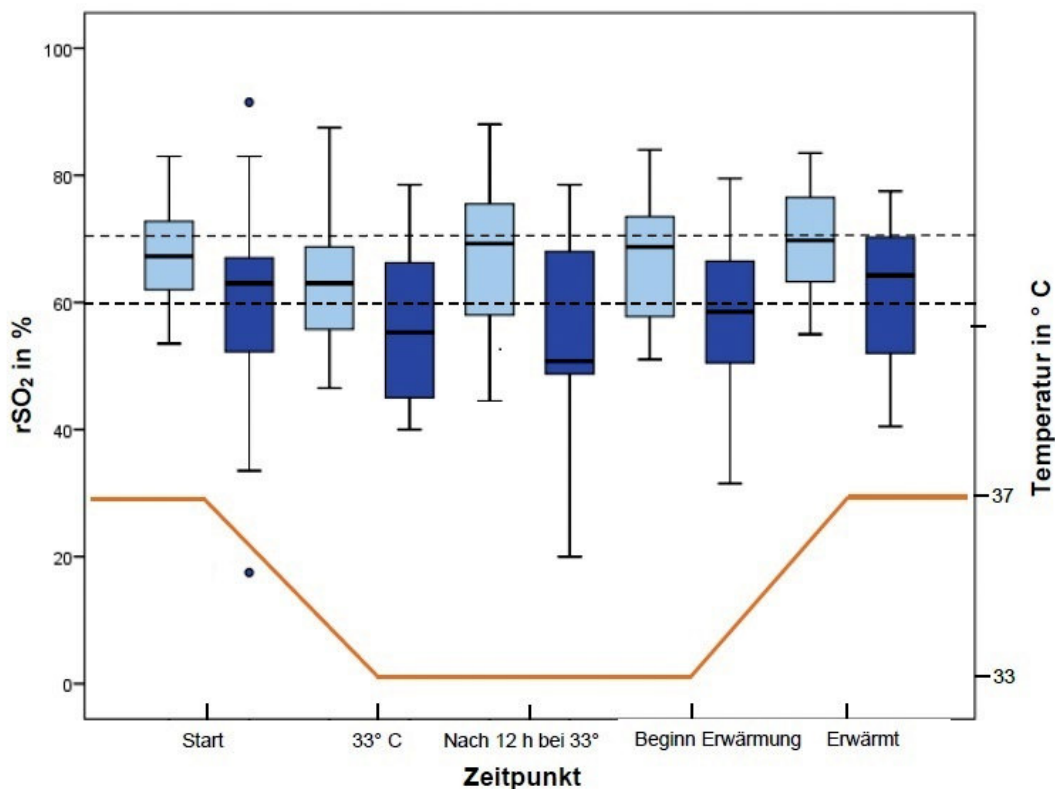


Abb. 4 - 6: Verlauf der rSO₂ in % für beide Gruppen im Vergleich in Bezug auf die MTH; hellblau unterlegte Boxen: Subgruppe mit CPC 1 - 2, dunkelblau unterlegte Boxen: Subgruppe CPC 3 - 5, orange Linie: Hypothermieverlauf in °C, unterbrochene Linien: Unter- und Obergrenze des unter 3.2.4 beschriebenen Normalbereichs; rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung

Der zeitliche Verlauf der medianen rSO₂-Werte von der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome unterscheidet sich kaum von denen des Gesamtkollektivs. Auch die Probanden der Population mit dem schlechteren neurologischen Ergebnis zeigten einen ähnlichen Verlauf, jedoch ließ sich der im Median tiefste Wert nach 12 h bei 33°C eruieren. Für diese Patienten existierten unterschiedliche Verteilungen an den Messpunkten. Der Wiederanstieg der rSO₂ von dem Punkt, an dem 12 h bei 33° C vergangen war, auf die rSO₂ nach Wiedererwärmung war mit p = 0,034 signifikant, ebenso selbige rSO₂-Erhöhung zwischen Beginn und Ende der Erwärmung (p = 0,046). In der Gruppe der neurologisch besseren Patienten gab es einen signifikanten Anstieg der rSO₂ zwischen dem Punkt „33° C erreicht“ auf der einen Seite und den Punkten „Nach 12 h bei 33° C“, „Beginn Wiedererwärmung“ und „Erwärmt“ auf der anderen Seite. Der p-Wert für den Anstieg zwischen 33° C erreicht und dem Punkt, an dem sich der Proband 12 h auf 33° C befand war, betrug 0,033, zwischen Ersterem und dem Ende der Kühlungsphase gleich 0,045 und zwischen dem Beginn der Erhaltungsphase und der vollendeten Wiedererwärmung 0,002. Die Grafik 4 - 7 verdeutlicht dieses.

Auf dem Boden dieser Wiederanstiege der rSO₂ wurde die Differenz der rSO₂ zwischen den Punkten „33° C erreicht“ und „nach 12h bei 33° C“ zu dem rSO₂-Betrag am Ende der Erwärmung für jeden Patienten nach folgenden Gleichungen gebildet und in Tabelle 4 - 4 der Betrag des Ergebnisses angegeben:

$$\Delta_{rSO_2} = rSO_{2(33^\circ C)} - rSO_{2(Ende)} \quad [9]$$

$$\Delta^*_{rSO_2} = rSO_{2(nach\ 12h\ auf\ 33^\circ C)} - rSO_{2(Ende)} \quad [10]$$

Tab.: 4 - 4: Anstiege der rSO₂-Werte als absolute Zahlen im Vergleich zwischen den Gruppen; angegeben sind Mediane (25. - 75.Perzentile)

| | CPC 1 - 2 | CPC 3 - 5 | p-Wert |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Δ_{rSO_2} in % | 5,5 (1,8 - 12,9) | 4,5 (-6,5 - 9) | 0,268 |
| $\Delta^*_{rSO_2}$ in % | 4 (-3,5 - 6,4) | 6 (-1 - 11,5) | 0,259 |

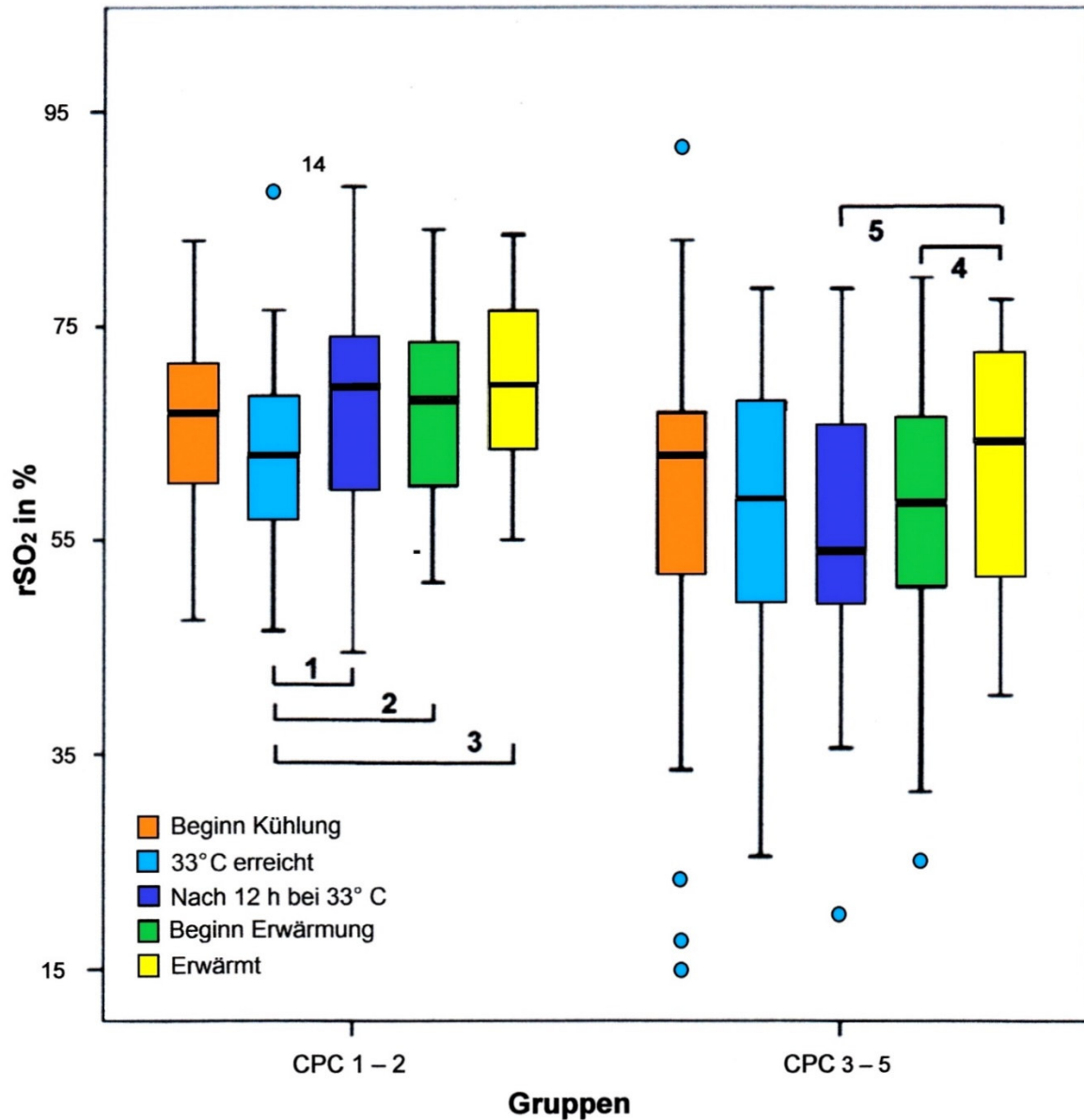


Abb. 4 - 7: Verlauf der rSO₂-Werte in % innerhalb der beiden Gruppen im Vergleich; Klammern geben das Signifikanzniveau zwischen den gekennzeichneten Zeitpunkten an, 1: p = 0,033, 2: p = 0,045, 3: p = 0,002, 4: p = 0,046, 5: p = 0,034; rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung

Nicht zu erkennen war, dass konstant eine der beiden Subpopulationen einen größeren Wiederanstieg der rSO₂ verzeichnet als die andere. Die Unterschiede zwischen den Gruppen, die Differenzen Δ_{rSO_2} und $\Delta^*_{rSO_2}$ betreffend, waren nicht statistisch signifikant.

4.5 rSO₂ als Prognoseparameter des neurologischen Outcomes

Die Ermittlung der allgemeinen Testgüte erfolgte über eine „receiver operating characteristic“, kurz ROC-Kurve genannt. Für die AUC der rSO₂ in % min h⁻¹ konnte eine AUC der ROC von 0,768 mit einem Konfidenzintervall von 0,647 - 0,888 errechnet werden. Dieses war mit $p = 0,001$ verschieden von einer angenommenen AUC von 0,5. Zur Findung eines Cut-off-Wertes wurden für verschiedene Beträge Sensitivität und Spezifität ermittelt. Das bestmögliche Verhältnis der beiden Gütevariablen wurde bei dem Cut-off-Wert von 3840 % min h⁻¹ mit einer Sensitivität von 71,9 % und einer Spezifität von 68 % gefunden. Die Abbildung 4 - 8 verdeutlicht diesen Sachverhalt. Die AUC der Summation aller rSO₂-Beträge der Messpunkte betrug 0,713 mit einem Konfidenzintervall von 0,580 - 0,845. Auch dieses war mit $p = 0,006$ signifikant. Für diese rSO₂-Summe wurde ein Cut-off-Wert von 324 % mit einer Sensitivität von 71,9 % und einer Spezifität von 60 % errechnet.

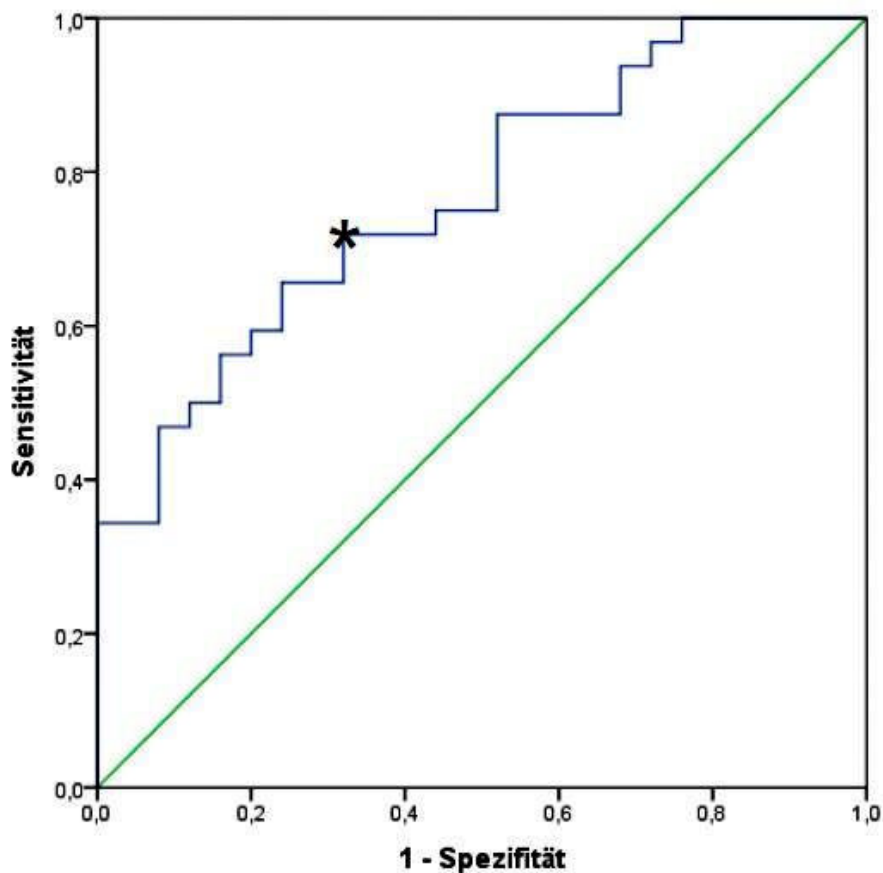


Abb. 4 - 8: ROC-Kurve der AUC der rSO₂ in % min h⁻¹, *: 3840 % min h⁻¹ als Cut-off-Wert

4.6 rSO₂ als Prognoseparameter im Vergleich zur NSE und dem APACHE II

Der APACHE II Score zeigte zwar einen höheren Median bei der Subgruppe mit einer CPC von 3 - 5, dieses war jedoch nicht signifikant ($p = 0,118$). Eine ROC-Analyse offenbarte eine AUC von 0,621 mit einem Konfidenzintervall von 0,476 - 0,766 bei dieser Gesamtpopulation, was mit $p = 0,119$ nicht signifikant war. Abbildung 4 - 9 verbildlicht die Verteilung der APACHE II Ergebnisse beider Subgruppen und die ermittelte ROC-Kurve.

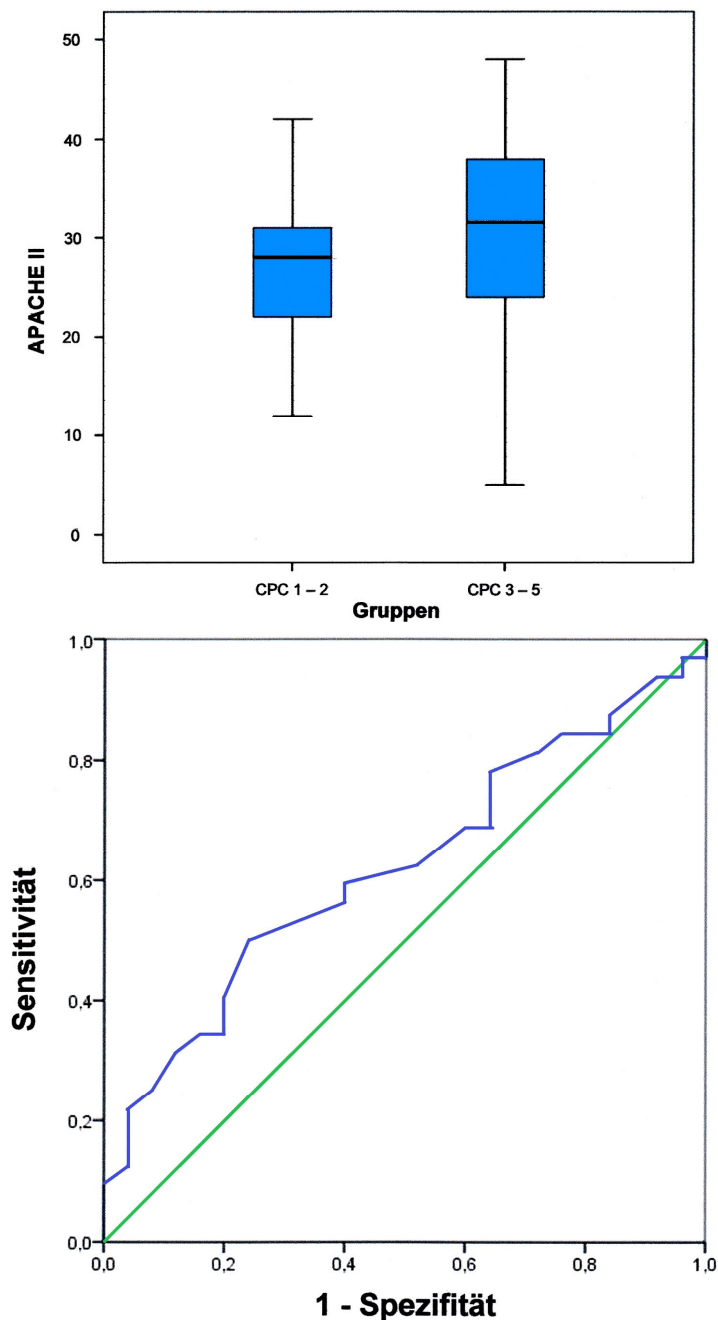


Abb. 4 – 9: Betrachtung des APACHE II: **oben:** Verteilung der APACHE II Punktwerte zwischen den Gruppen, **unten:** ROC-Kurve für den APACHE II erhoben an diesem Kollektiv

Die NSE wurde als zweiter etablierter Prognoseparameter 72 h nach dem Reanimationsereignis entnommen. Beide Patientenkollektive wiesen hochsignifikante Unterschiede in der Konzentration dieses Enzyms auf ($p < 0,01$). Während der Median bei der Gruppe „neurologisch gut“ mit CPC 1 - 2 bei 17,6 (13,3 - 24,8) $\mu\text{g l}^{-1}$ lag, war der Median der Population mit CPC 3 - 5 mit 39,7 (26,6 - 98,7) $\mu\text{g l}^{-1}$ mehr als doppelt so hoch. In diesem Kollektiv konnte die ROC-Analyse eine AUC von 0,869 mit einem Konfidenzintervall von 0,770 - 0,968 erzielen. Dieses war ebenfalls mit $p < 0,01$ hochsignifikant. Der niedrigste Serumwert lag bei 65,9 $\mu\text{g l}^{-1}$ für eine Spezifität von 100%. In Abbildung 4 - 10 wurden die Mediane der NSE der beiden Subgruppen gegenübergestellt und die ROC-Kurve wiedergegeben.

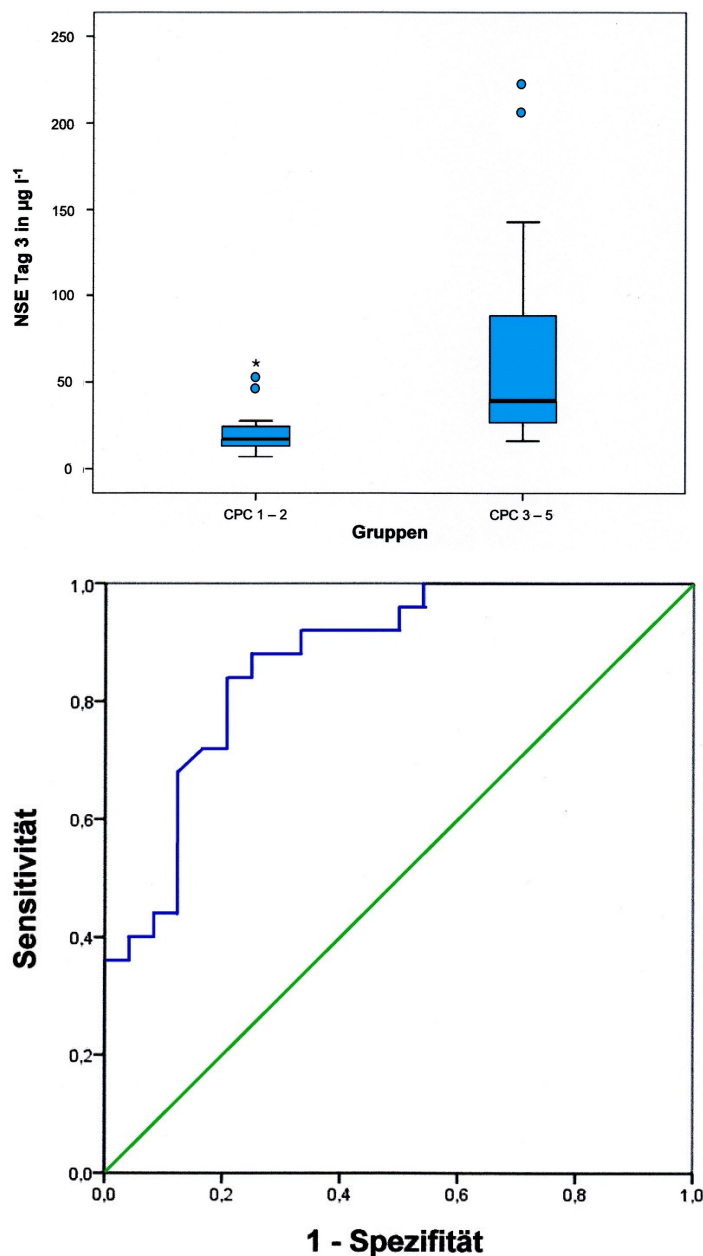


Abb. 4 – 10: Betrachtung des NSE: **oben:** Verteilung der NSE-Werte in $\mu\text{g l}^{-1}$ für beide Gruppen, **unten:** ROC-Kurve für die NSE erhoben an diesem Kollektiv

4.7 Überleben des Patientenkollektivs

Insgesamt starben 26 Personen, wovon 3 Patienten noch während der Hypothermiephase verschieden. Abbildung 4 - 11 zeigt das Gesamtüberleben als Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier.

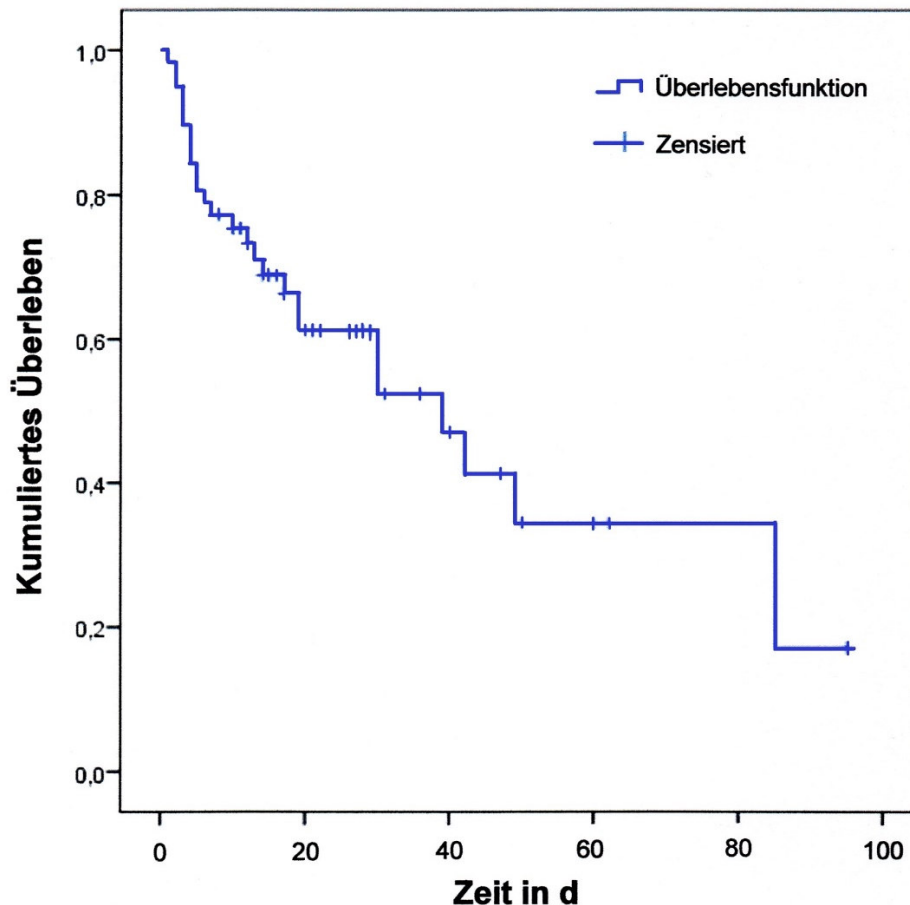


Abb. 4 - 11: Überleben des Gesamtkollektivs über die Zeit in Tagen (d)

Zur besseren Darstellung des Überlebens in Abhängigkeit von der rSO_2 wurde der unter 4.5 an diesem Kollektiv ermittelte Cut-off-Wert von $3840 \text{ \% min h}^{-1}$ für die AUC innerhalb einer genormten Stunde genutzt, um zwei Untergruppen zu bilden: Eine Gruppe dessen durchschnittliche rSO_2 -Zeit oberhalb von $3840 \text{ \% min h}^{-1}$ lag und eine solche, deren Mittelwert darunter lag. Der Vergleich beider Subpopulationen ist in Abbildung 4 - 12 visualisiert. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf beider Kurven nachgewiesen werden. Im frühen, im mittleren und im späteren zeitlichen Verlauf überlebten die Patienten mit einer mittleren AUC von $3840 \text{ \% min h}^{-1}$ und darüber innerhalb einer Stunde deutlich häufiger, als solche Personen, die

darunter lagen ($p = 0,006$, $p = 0,004$, $p = 0,003$). Die Hazard Ratio zeigte in diesem Fall eine 0,3-mal so hohe Wahrscheinlichkeit für Patienten zu sterben, wenn sie oberhalb des Cut-off-Wertes lagen. Dieses Ergebnis war mit $p = 0,01$ signifikant.

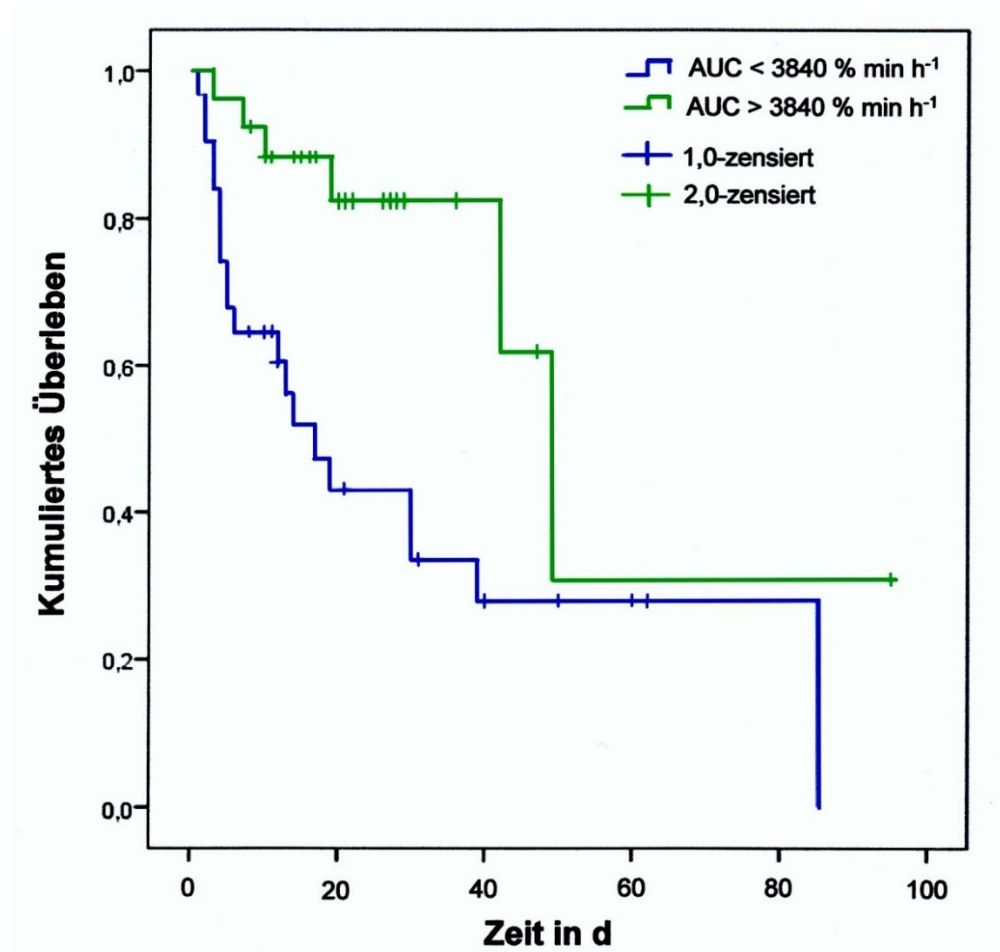


Abb. 4 - 12: Überlebenszeit in Tagen (d) der anhand des Cut-off-Wertes von 3840 % min h⁻¹ eingeteilten Gruppen

5 Diskussion

Vorangegangene Publikationen auf dem Feld der neurologischen Prognosebildung während der Phase der MTH mittels Nahinfrarotspektroskopie bei Patienten nach Reanimation bezogen sich stets auf relative Veränderungen zu einem initial erfassten Ausgangswert der NIRS bzw. auf in einem sehr kurzen Zeitraum erfassten Messwerte. Bisher wurde keine Studie publiziert, die eine kontinuierliche Überwachung während der gesamten Zeit nach Reanimation während der MTH zu Grunde legt und die neurologische Entwicklung auf Grund von Absolutwerten abschätzt. Daher erfolgte bei der vorliegenden Arbeit eine Erfassung der NIRS-Werte während der vollständigen Hypothermiephase mit anschließender Berechnung einer mittleren stündlichen AUC der rSO_2 . Hinausgehend über die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der erfassten rSO_2 und dem neurologischen Outcome gibt und ob eventuell ein geeigneter Cut-off-Wert existiert, sollte der Verlauf der regionalen gemischtvenösen Sauerstoffsättigung während der MTH beschrieben werden.

5.1 Diskussion der Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Entsprechend dem unter 3.1 beschriebenen Studienprotokoll wurden in dem Zeitraum zwischen Januar und November 2012 eine Anzahl von 57 Patienten untersucht. Die jeweilig erfasste rSO_2 eines Probanden wurde nicht bei der therapeutischen Versorgung oder bei der Einstellung medizinischer Maßnahmen berücksichtigt. Vorangegangene Veröffentlichungen in der Kardiochirurgie deuten an, dass das neurologische Outcome eines Patienten durch perioperative therapeutische Interventionen, die sich nach der aktuellen rSO_2 richten, verbessert werden könnte (Murkin 2007). Vereinzelt wurden auch Behandlungsalgorithmen für die perioperative Versorgung kardiochirurgischer Patienten entwickelt, die die regionale Sauerstoffsättigung miteinbeziehen (Denault 2007). Insofern ist ungeklärt, ob eine Therapie, die auch die NIRS als Monitoring heranzieht und daraus Konsequenzen für die Behandlung ableitet, die durchschnittliche rSO_2 hätte erhöhen können und ein mangelnder Anstieg der regionalen Sauerstoffsättigung nach Intervention als weiterer Prognosefaktor genutzt werden könnte. Somit könnte die Korrelation zwischen dem neurologischen Outcome und der rSO_2 in einer Interventionsstudie mit Kontrollgruppe deutlicher zu Tage treten. Des Weiteren wurden bei vereinzelt Patienten auf Grund

von infauster Prognosen, erstellt mit Hilfe gängiger Diagnostik, die Entscheidung getroffen, die Therapie einzustellen. Es ist daher fraglich, ob es sich dabei um das interferierende Phänomen der „self-fulfilling prophecy“ handelt und Ergebnisse dadurch verzerrt erfasst sein könnten. Hinzukommend ist die Größe des Patientenkollektivs zu gering, um verlässliche allgemeingültige Aussagen abzuleiten. Weiterführende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sind dahingehend nötig.

5.1.1 NIRS unter Berücksichtigung anatomischer Verhältnisse

Cope und Delpy wandten im Jahr 1988 die NIRS erstmalig am Menschen an. Sie konnten zeigen, dass das gesamte Gehirn des Neugeborenen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 10 cm vollständig von den nahinfraroten elektromagnetischen Wellen transilluminert wird (Cope 1988). Duncan berechnete 1995 den DPF, den Faktor, um den sich die mittlere Weglänge eines Photons im Vergleich zum direkten, linearen Weg zwischen Emitter und Optode verlängert, für den Neugeborenen mit 4,99 bei 810 nm. Reift nun das menschliche Gehirn heran, so verliert es diese Transparenz. Es erscheint, dass mit der Ausbildung von Synapsen und weiteren Reifeprozessen sich das Gewebe scheinbar verdichtet, so dass der DPF auf 6,3 bei 810 nm steigt (Duncan 1995). Die mittlere Weglänge des emittierten Photons steigt somit an, wobei auch die Wahrscheinlichkeit für Absorptions- und Streuungsereignisse der emittierten Photonen im adulten Cerebrum wächst. Deshalb sinkt die Eindringtiefe der NIRS bei Erwachsenen auf circa 2 cm, welches nur noch wenig durch Steigerung der Emitter-Empfänger-Distanz verbessert werden kann (Huppert 2009, Germon 1999). Der maximal mögliche Abstand scheint hier aus funktionellen Gründen bei 5 cm zu liegen. Somit kann nur ein relativ kleines Areal des Frontallappens abgebildet werden, dessen rSO₂ als Marker für die globale zerebrale Gewebsoxygenierung dient. Vereinzelte Autoren sehen darin eine Limitation besonders bei der Überwachung älterer Patienten. Da die Atrophie des Gehirns im hohen Alter und im Verlauf einiger neurologischer Erkrankungen wie z.B. der Alzheimer Demenz zunimmt, während zugleich der Anteil der zerebrospinalen Flüssigkeitsschicht dementsprechend zur Kompensation steigt, müssen die Resultate der NIRS unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes interpretiert werden. Koronare

Computertomografie-Aufnahmen des Kopfes zeigen, dass im Vergleich zum infantilen oder zum adulten Gehirn, das mit seinen umgebenden Hirnhäuten dem Stirnbein anliegt, das Zerebrum eines alten Menschen selbst bei einer postulierten Eindringtiefe von 2,5 cm nur peripher oder gar nicht tangiert werden kann. Dieses Defizit könnte mit einer geeigneten radiologischen Bildgebung und entsprechender Positionierung der Optoden aber umgangen werden (Zanatta 2011).

Zudem sollte eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden, um vitales von sich bereits demarkiertem ischämisch untergegangenem Gewebe abzugrenzen. Unerwartet hohe rSO_2 -Werte wurden in einem Fallbericht von Nemoto et al. über einem nach Insult nicht mehr perfundierten Versorgungsgebiet der A. cerebri media gefunden. Sie entsprachen weitestgehend den Messwerten über dem Stromgebiet der intakten A. cerebri anterior. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass selbst nicht-metabolisierendes Hirngewebe auf Grund von sequestriertem Blut in den Gefäßen scheinbar normale rSO_2 -Werte aufweisen kann (Nemoto 2000). Einen ähnlichen Effekt fanden auch Dunham et al. in einer prospektiven Studie an Patienten mit traumatischer Hirnschädigung. Sie platzierten die Optoden im Bereich des Frontallappens und beobachteten, dass mit Ausweitung des Schadens die regionale Sauerstoffsättigung zwar fiel, sich jedoch zwischen 55 % und 61 % stabilisierte (Dunham 2002). Durch eine geeignete Platzierung der Sensoren über nachgewiesenermaßen intaktem, perfundiertem Gewebe könnte eine solche Verzerrung vermieden werden.

Moderne NIRS-Geräte, die für die Messung absoluter Gewebsoxygenierungen zugelassen sind, so wie das INVOS 5100 von Covidien, basieren auf der oben erläuterten Methode der SRS. Dabei werden zwei Photomultiplier in zwei unterschiedlichen Distanzen zum Emitter angebracht. Die annähernd parabelförmigen Lichtwege dringen auf unterschiedlichen Höhenniveaus in den Schädel ein, so dass der kleinere Emitter-Empfänger-Abstand eher der oberflächlichen Region entspricht, während die Paarung mit größerem Abstand die tieferen, zerebralen Gebiete darstellt. Durch Subtraktion der Resultate kann dadurch primär das Signal der äußeren Schichten des Frontallappens angezeigt werden. Man schätzt, dass etwa 85 % des Signals von Hirngewebe stammen und rund 15 % extrazerebralen Ursprungs sind (Murkin 2009). Erhebliche interindividuelle Unterschiede können dabei auf Grund der anatomischen Variablen auftreten. Als Hongo et al. im Jahr 1995 die durch McCormick vorausgesagte Abhängigkeit der Eindringtiefe von der Emitter-Sensor-Distanz mit Hilfe

von Injektionen von Indocyaningrün in die Carotis interna überprüften, positionierten sie die Optoden etwa 2 - 3 cm oberhalb der Glabella, um keine Interferenzen durch die Stirnhöhlen ausgleichen zu müssen (Hongo 1995). Sie beachteten, dass die Entwicklung der Sinus frontales im ersten Lebensjahr beginnt und erst in der Adoleszenz endet; die Ausdehnung selbiger ist sehr variabel und reicht bis zur Aplasie, so dass es möglich bleibt, ohne Kenntnisse der individuellen Anatomie die Sensoren fälschlich zu platzieren. Erste experimentelle Beweise für den Einfluss der Optodenposition auf das Messergebnis fanden Kurth und Uher im Jahr 1997, gefolgt von Kishi et al. sechs Jahre später (Kishi 2003, Kurth und Uher 1997). Ähnliches erforschten Okada et al. 2010: Schon vorhergesagt durch das Monte Carlo Modell, zeigten sie, dass das Vorhandensein und die Dicke des frontalen Sinus die rSO_2 senkt (Okada 2003a,b). Yoshitani et al. (2007) untersuchten den Einfluss der Schädeldicke und der cerebrospinalen Flüssigkeitsschicht auf die rSO_2 , gemessen vom INVOS 4100 und auf den TOI des Niro 100 bei 103 kardio- und neurochirurgischen Patienten. Sie konnten zeigen, dass die rSO_2 indirekt proportional zur Dicke des Knochens und der Flüssigkeitsschicht ist: umso dicker beides war, umso niedriger war das NIRS-Signal. Für den TOI des Niro 100 galt dieses jedoch nicht (Yoshitani 2007). Interindividuelle Unterschiede oder Seitendifferenzen bei einer Person können so erklärt werden. So können auch subdurale und subkutane Hämatome, Abszesse, Tumore in jeder Schicht, Hydrozephalie, intrakranielle und Carotisstenosen, alte Infarktfolgen und ähnliche Gegebenheiten das Messergebnis beeinflussen (Casati 2006). Einschränkend ist zu erwähnen, dass eine Seitendifferenz der rSO_2 von größer 10 % zwischen linker und rechter Optode auch ein Hinweis auf eine einseitige Perfusionsstörung, im Sinne einer Carotisstenose oder Okklusion einer Hirnarterie, sein kann (Edmonds 2004, Schön 2012). Deshalb ist als eine Limitation der vorliegenden Studie zu beachten, dass keine vorangegangene Bildgebung erfolgt ist oder falls eine solche im Rahmen der allgemeinen Therapie stattfand, diese nicht zur Positionierung der Optoden herangezogen wurde. Dahingehend sollte in zukünftigen Studien die individuelle Anatomie des Patienten beachtet werden.

Zu den oben erwähnten 15 % des NIRS-Signals des extrazerebralen Gewebes (Murkin 2009) gehört ebenfalls die Blutversorgung desselbigen. In der Literatur wird der Einfluss des extrazerebralen Blutflusses auf die Messung der zerebralen rSO_2 kontrovers diskutiert und konnte bis dato nicht abschließend geklärt werden.

Kirkpatrick et al. untersuchten dieses im Jahr 1995 an 13 Patienten während Carotis-Endarteriektomien. Sie konnten zeigen, dass das Unterbinden der Blutversorgung aus der Carotis interna einen Abfall der rSO_2 im Frontallappen herbeiführte, während nach Wiedereröffnung des Gefäßes die regionale Sauerstoffsättigung prä-interventionelle Ausgangswerte oder durch reaktive Hyperämie sogar darüber annahm. Bei Abklemmen der Carotis externa hingegen ließ sich kein Effekt auf die NIRS feststellen, so dass die Autoren eine Unabhängigkeit der rSO_2 vom extrakraniellen Blutfluss postulierten und erklärten, dass das Signal primär dem Fluss der Carotis interna entsprechen würde (Kirkpatrick 1995b). Ein vergleichbares Resultat erzielten Owen-Reece et al., indem sie das zerebrale Blutvolumen und den DPF mit Hilfe der NIRS vor und nach dem Abbinden der extrakraniellen Blutzufuhr durch einen aufblasbaren Stauschlauch verglichen (Owen-Reece 1996). Allerdings beobachteten Germon et al., bei einem ähnlichen Versuchsaufbau, bei der Untersuchung des Einflusses von permissiver Hyperkapnie auf den zerebralen Blutfluss einen insignifikanten Anstieg der rSO_2 nach Aufblasen der Staubinde und Hypoventilation. Sie schlussfolgerten daraus, dass die nicht nachzuweisende Korrelation zwischen erhöhtem CO_2 -Partialdruck und Anstieg des zerebralen Blutflusses und damit der rSO_2 auf die Interferenz extrakranieller Blutgefäße zurückzuführen sei (Germon 1995). In ihrer Argumentation bezogen sie sich auf eine vorangegangene Studie ihrer Arbeitsgruppe, welche ebenfalls extrazerebrale Durchblutung als Störfaktor identifizierte (Germon 1994). In einer weiteren Herangehensweise demonstrierten Grubhofer et al. aber, dass die regionale Sauerstoffsättigung nicht mit der venösen Blutoxygenierung von Gesichtsvenen korreliert ist. Diese direkt invasive Messung, so folgern die Autoren, beweist den vernachlässigbaren Anteil der extrakraniellen Gefäße (Grubhofer 1997).

Davie et al. untersuchten drei verschiedene NIRS-Geräte, das INVOS 5100, das Foresight und das Equanox Classic 7600, in einer äquivalenten Experimentalanordnung wie Germon et al. und Owen-Reece et al. bereits zuvor. Sie maßen die verschiedenen Veränderungen der rSO_2 nach Etablierung von Ischämie im Bereich der Stirn via aufblasbarem Stauschlauch. Dabei wurde nicht nur ein Abfall des Gewebs-oxygenierungsindex nach dem Aufblasen offenbar, sondern es zeigte sich auch, dass die Geräte signifikant unterschiedliche Abfälle der rSO_2 von der Baseline aufwiesen. Während das Equanox Classic 7600 eine Verringerung um $6,8 \pm 6,0\%$ und das Foresight schon eine Veränderung von $11,8 \pm 5,3\%$ demonstrierte, hatte das INVOS 5100

die größte Veränderung mit $16,6 \pm 9,6$ % gezeigt. Die Autoren erklären diese Unterschiede damit, dass die variablen Emitter-Empfänger-Anordnungen zu verschiedenen Eindringtiefen der Geräte führen, welche als Basis für die SRS-NIRS genutzt werden. Hinzukommend verwenden diese Geräte unterschiedliche Algorithmen zum „Herausrechnen“ der extrakraniellen Durchblutung. In der Situation der ischämischen Hypoxie der Stirn wurde demonstriert, dass das INVOS 5100 eine vergleichsweise größere Kontamination durch extrazerebrale Gefäße aufweist als andere gängige NIRS-Applikationen (Davie 2012). Hierbei sollte allerdings beachtet werden, dass dieses lediglich einen Effekt beim Vergleich interindividueller Messergebnisse hat. Unter physiologischen Bedingungen bleibt das Verhältnis von extra- zu intrakranieller Durchblutung in etwa gleich, so dass zwar ein gewisser Confounder vorhanden ist, dieser jedoch als konstant gesehen werden kann und das Resultat für das Individuum interpretierbar bleibt.

Davie et al. konnten durch ihre Studie nicht nur den Einfluss der Gesichts- und Schädelperfusion auf das NIRS-Signal klären, sondern verwiesen auch auf die unterschiedlichen Messergebnisse einiger erhältlicher Geräte. Nicht nur der Abfall der rSO_2 nach Ischämie unterschied sich, sondern auch die initial erfassten Werte unter physiologischen Bedingungen. Die Vorgehensweise, an den Probanden jeweils nur ein Gerät zu benutzen und so eventuell vorhandene individuelle Unterschiede nicht zu erfassen, wirkt hier allerdings limitierend (Davie 2012). Nichtsdestotrotz weist die aktuelle Literatur, beispielhaft seien hier Schön et al. genannt, ebenfalls auf die divergenten und schwer miteinander zu vergleichenden Messwerte der einzelnen Applikationen hin (Schön 2012). In der oben erwähnten Studie aus dem Jahr 2007 von Yoshitani et al. zeigte sich, dass zwar die rSO_2 durch die Schädeldicke und die zerebrospinale Flüssigkeitsschicht beeinflusst wird, eine solche Korrelation konnte hingegen für den TOI des Niro 100 nicht nachgewiesen werden. Der Autor führt an, dass die Berechnung des TOI im Gegensatz zur jener der rSO_2 die optische Weglänge der Photonen nicht berücksichtigt (Yoshitani 2007, Matcher 1995). So erscheint es fraglich, ob feste Grenzwerte des einen Gerätes auf ein anderes direkt übertragbar sind oder diese ähnlich wie Laborparameter der klinischen Chemie schlicht an die einzelnen Verfahren angepasst werden müssen. Unzweifelhaft hingegen bleibt, dass experimentelle Konzepte und allgemeingültige Richtlinien übertragbar sind, da die physikalischen Prinzipien identisch sind.

5.1.2 NIRS in Abhängigkeit der Chromophore

Zwar dient die NIRS primär der Messung von Hb und HbO₂, dennoch erfasst diese Methodik auch andere Chromophore, die teilweise interferierend wirken können. Biologische Gewebe sind Medien, in denen Photonen einer hohen Anzahl an Streuungsereignissen unterliegen. An jeder optischen Grenzfläche, respektive jeder histologischen Schicht, können sie reflektiert, gestreut oder absorbiert werden. Allein die menschliche Haut besteht aus fünf solcher Ebenen. Die Wahrscheinlichkeit für ein Photon gestreut anstelle von absorbiert zu werden, liegt etwa 50 - 200mal höher (Madsen 1999). Jedes Streuungsereignis erhöht die optische Weglänge und damit auch die tatsächliche geometrische Weglänge des Photons. Nach dem Lambert-Beer-Gesetz ist eine konstante und gleichzeitig auch bekannte optische Weglänge für die Berechnung der Extinktion durch eine Chromophore vonnöten. Der DPF, der Faktor, um den sich die angenommene, „bananenförmige“ Strecke im Vergleich zum linearen, direkten Weg zwischen Emitter und Sensor verlängert, soll dieses Problem umgehen. Sowohl die optische Weglänge als auch der DPF werden verändert, wenn die Geometrie des Gewebes sich ändert und damit letzten Endes auch die durch die NIRS erfasste rSO₂.

Wasser ist ein hoch reflektives und streuendes Medium. Obwohl die beiden Absorptionsmaxima von H₂O jenseits von 1000 nm und somit eigentlich außerhalb des durch die NIRS genutzten Spektralbereiches liegen, haben sie einen nicht unerheblichen Anteil an der Gesamtabsorption bei den Wellenlängen von Hb und HbO₂. Kommt es zu einer Variation im Wasseranteil des erfassten Gewebes, wie es zum Beispiel im Rahmen des vasogenen und zytotoxischen Hirnödems nach CPR der Fall ist, so vergrößert sich die optische Weglänge bzw. ändert sich der DPF. Owen-Reece et al. wiesen 1999 auf dieses Problem hin (Owen-Reece 1999). Kurth und Uher lieferten zwei Jahre zuvor bereits einen indirekten experimentellen Beweis dafür. In einer tierexperimentellen Studie an Meerschweinchen konnte durch Messungen mit dem Invos 3100 gezeigt werden, dass Hämodilution, also eine Änderung des Verhältnisses von Festkörperphase (Hämoglobin in Erythrozyten) zur Flüssigkeitsphase (H₂O-Anteil im Plasma), zu einem Anstieg in der optischen Weglänge führte. Die Photonen benötigten demzufolge auf Grund von Streuung und Reflexion eine längere mittlere Zeit für die Emitter-Empfänger-Distanz. Gleichzeitig sank dabei die Hämoglobinkonzentration. In der Gleichung der SRS-NIRS zur Ermittlung der

Extinktion, welche auch die INVOS-Reihe von Covidien verwendet, sind die optische Weglänge und die Hämoglobinkonzentration unabhängige Variablen. Eine Erhöhung der Einen, geht mit einer Senkung der Anderen einher, so dass sich diese Effekte am Ende nivellieren sollten. Kurth und Uher hingegen beobachteten in diesem Setting aber in vivo eine Überschätzung der rSO_2 durch die SRS-NIRS (Kurth und Uher 1997). Lassnigg et al. schlossen sich dieser Deutung zwei Jahre später an (Lassnigg 1999). Obwohl es bis dato keine systematische Untersuchung des Einflusses eines Hirnödems auf den DPF und die NIRS gibt, so beobachteten Ahn et al. im Jahr 2014 an zwei Patienten mit radiologisch nachgewiesenem zerebralen Ödem abnorm hohe rSO_2 -Werte. An Beiden wurde trotz der hohen Gewebsoxygenierung im Verlauf der Hirntod festgestellt (Ahn 2014).

Andere Applikationen der NIRS verwenden, wie oben bereits erwähnt, zeit- oder frequenzauflösende Funktionsweisen, welche in der Lage sind, den DPF als Grundlage für ihre Basis-Algorithmen immer wieder situationsadaptiert automatisch zu ermitteln. Die SRS-NIRS hingegen ist dazu nicht in der Lage und muss von konstanten, Gewebeeigenschaften für alle Probanden ausgehen, so dass Veränderungen, wie das Auftreten eines Hirnödems oder Hämodilution, zu Verzerrungen der Resultate führen könnten. Obwohl diesem Effekt theoretisch eine Bedeutung zukommt, ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob er klinisch relevant werden kann.

Neben dem Absorber H_2O sind für die NIRS noch weitere Chromophore von Belang. Ein großer Anteil des ausgesendeten infraroten Lichts wird bereits an der Haut reflektiert. Melanin besitzt sein Absorptionsmaximum unterhalb von 650 nm, absorbiert aber auch im Bereich des Hb und HbO_2 . Dennoch konnten Misra et al. an einem Kollektiv aus 68 hell- und 35 dunkelhäutigen Personen durch Messungen mit dem INVOS 3100 nachweisen, dass kein signifikanter Einfluss der Hautpigmentierung auf die rSO_2 existiert (Misra 1998). Ein Ikterus hingegen beeinflusst die NIRS. Bei 48 Patienten vor Lebertransplantation wurde eine negative Korrelation zwischen der Plasmabilirubinkonzentration und der rSO_2 gefunden. Ein hoher Bilirubinwert führte zu niedrigeren rSO_2 -Ergebnissen (Madsen 2000).

Von größerer Bedeutung als die Hautfarbe könnte die Variabilität des Hämoglobins selbst sein. Hämoglobin kann nicht nur durch die Bindung von Sauerstoff seine Konfiguration und seinen Extinktionskoeffizienten ändern, sondern auch über die

Anlagerung von Kohlenstoffmonoxid. Das entstehende Carboxyhämoglobin absorbiert im Bereich des desoxygenierten Hämoglobins, so dass es hier schon im physiologischen Bereich zu Überlagerungen kommen kann. Normwerte des Carboxyhämoglobins liegen bei 0,4 % bis 1,6%; bei Rauchern kann der Referenzbereich auf bis zu 10 % ausgedehnt sein. Jones et al. konnten bei einer Untersuchung an Londoner Taxifahrern fast doppelt so hohe Carboxyhämoglobinwerte bei Personen finden, die in der Tagschicht gearbeitet hatten, im Vergleich zu denen, die nachts fuhren. Sie begründeten dieses in der höheren Konzentration an Autoabgasen am Tage als in der Nacht (Jones 1972). Aus den Erfahrungen mit der Pulsoximetrie könnte man schließen, dass interindividuelle Differenzen der rSO_2 demzufolge mit der Angewohnheit zu rauchen oder mit der Konzentration an Abgasen, der eine Person am Wohnort oder Arbeitsplatz ausgesetzt ist, begründet werden könnten. Da auch die Pulsoximetrie Carboxyhämoglobin nicht von Hb separieren kann, ist es fraglich, inwieweit dieses bekannte Phänomen auch bei der NIRS interferiert. Wie aus Abbildung 5 - 1 ersichtlich, existiert neben Carboxyhämoglobin ein weiteres Hämoglobin-Derivat, welches im Messbereich von Hb und HbO_2 absorbiert. Als Methämoglobin wird Hämoglobin bezeichnet, dessen zweiwertiges Eisen-Ion zu dreiwertigem oxidiert wurde. In physiologischen Mengen sind etwa 0,2 % bis 1 % der Häm-Moleküle in dieser Form zu finden. Nitratvergiftungen, Lokalanästhetika oder Paracetamol können dessen Anteil enorm steigern. Letal sind solche Intoxikationen erst ab einem Wert von 60 - 70 %.

Unter normalen Bedingungen scheint dieser Effekt demzufolge kaum von Bedeutung zu sein. In den oben genannten Sonderfällen könnte, abgeleitet von den Erfahrungen bei der Pulsoximetrie, auch hier die NIRS nicht zwischen Methämoglobin und Hb bzw. HbO_2 unterscheiden, so dass das Ergebnis verfälscht würde (Barker 1987). Vereinzelt konnte die Interferenz von Met- und Carboxyhämoglobin bei der NIRS auch bereits nachgewiesen werden (Edmonds 2004).

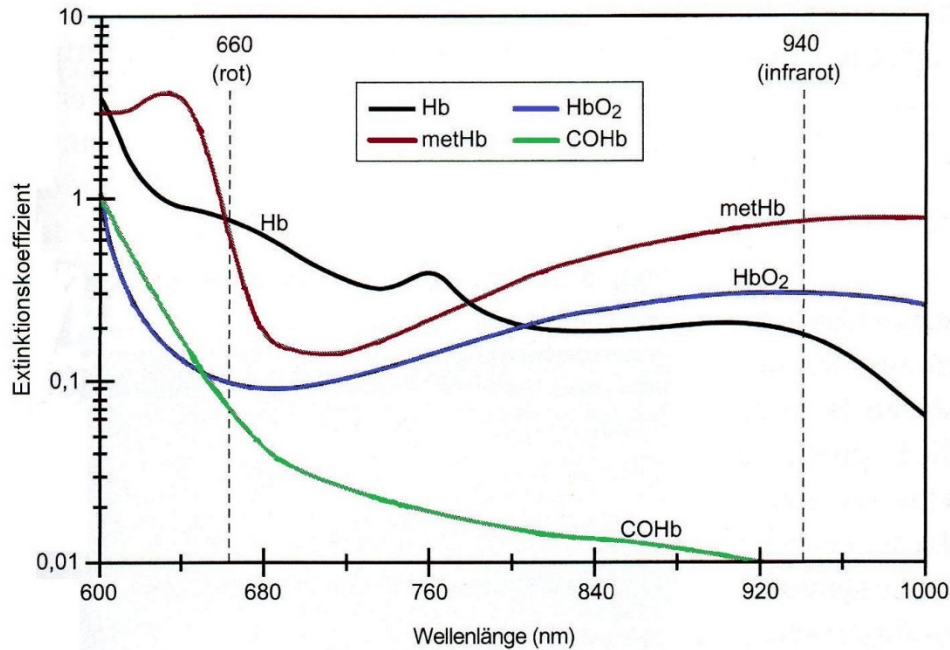


Abb. 5 - 1: Extinktionskoeffizienten verschiedener Hämoglobin-Derivate in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Hb = Hämoglobin; HbO₂ = Oxyhämoglobin; metHb = Methämoglobin; COHb = Carboxyhämoglobin (aus Merino 2008)

Nicht nur Vergiftungen verursachen Konfigurationsänderungen im Häm-Molekül der Erythrozyten. Auch genetische Defekte wie Favismus oder weitere Hämoglobinopathien modifizieren das Sauerstoffbindungsverhalten. Die NIRS erfasst mit ihren festgelegten Absorptionsspektren nur vollständig oxigeniertes oder desoxigeniertes Hämoglobin. Moleküle, die nur ein, zwei oder drei Zentren mit Sauerstoff beladen haben, werden nicht registriert (Madsen 1999). Inwieweit der entstehende systematische Fehler in der klinischen Praxis zum Tragen kommt, ist nicht untersucht. Dennoch sollte die Beurteilung der rSO₂ bei Patienten mit Häm-Bildungsstörungen und anderen Erythrozytenerkrankungen vermutlich unter Berücksichtigung dieses Faktors erfolgen.

Hinzukommend verändert das Verhalten des Hämoglobins entlang der Sauerstoffbindungskurve ebenfalls den Sättigungsgrad des Moleküls. Ein hoher pH-Wert, niedrige CO₂-Konzentrationen im Blut oder Hypothermie führen zu einer stärkeren Bindung des Sauerstoffs an das Häm, so dass mehr Hämoglobin-Moleküle in einem vollständig gesättigten Zustand erfasst werden könnten und die rSO₂ sich deshalb erhöhen würde. Ob diese theoretische Überlegung eine Rolle bei der NIRS spielt, ist nach heutigem Stand des Wissens nicht untersucht worden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte als primären Endpunkt, ob es einen Zusammenhang zwischen der rSO_2 und dem neurologischen Outcome nach MTH gibt und wie dieser geartet ist. Nach Findung einer Korrelation wurde ein Cut-off-Wert mit höchster Spezifität bzw. Sensivität ermittelt.

Die regionale Sauerstoffsättigung wurde in der vorliegenden Arbeit als AUC der rSO_2 normiert auf eine Stunde mit der Einheit $\% \text{ min h}^{-1}$ angegeben (Berechnung siehe 3.1.3). Es konnte nachgewiesen werden, dass in der Gruppe des neurologisch besseren Ergebnisses (CPC 1 - 2) die AUC der rSO_2 mit $4043,8 \% \text{ min h}^{-1}$ signifikant höher lag als in der Subpopulation mit schlechterem Outcome (CPC 3 - 5), in der diese nur $3420 \% \text{ min h}^{-1}$ betrug. Auch die Summe der Einzelwerte der rSO_2 an den fünf Messpunkten (rSO_2 -Summe) war signifikant größer in der Kategorie CPC 1 - 2 als in CPC 3 - 5. Betrachtet man die fünf Messmarken einzeln, so waren zwar die Beträge der rSO_2 der besseren Gruppe an allen Punkten höher als in CPC 3 - 5, jedoch war dieses Ergebnis nur für die Zeitstellen „nach 12 h auf 33° C “, „Beginn Erwärmung“ und „Erwärmt“ signifikant. Eine ROC-Analyse offenbarte eine AUC von 0,768 für die auf eine Stunde normierte rSO_2 . Daran wurde ein Cut-off-Wert von $3840 \% \text{ min h}^{-1}$ mit einer Sensivität von 71,9 % und Spezifität von 68 % ermittelt. Bei Kategorisierung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich eine für einen definierten Abschnitt 70 % höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben, wenn die Probanden oberhalb des Cut-off-Wertes lagen.

5.2.1 Neurologisches Outcome in Abhängigkeit der rSO_2

Wie bereits unter Kapitel 1.5 angerissen, weist eine niedrige präoperative rSO_2 oder ein starker intraoperativer Abfall dieser in der Kardiochirurgie einen starken Zusammenhang zu einer postoperativen kognitiven Dysfunktion oder Delir auf. In übertragbarer Form bestätigte die vorliegende Arbeit diese vorangegangenen Ergebnisse, obwohl in der Literatur keine intensivmedizinische Studie mit einer vergleichbaren Form der Auswertung der rSO_2 in $\% \text{ min h}^{-1}$ existiert. Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen Patienten mit einem guten neurologischen Outcome im Median höhere rSO_2 -Werte auf als solche, die schlechtere Erholungen

zeigten. Ähnliche Resultate erzielten auch weitere Studien, die sich spezifisch mit der NIRS nach Herz-Kreislaufstillstand befassten (Ahn 2014, Ito 2012). Ito et al. maßen 2012 die rSO₂ bei Patienten, als diese in der Notaufnahme eintrafen und dort reanimiert wurden. Sie verglichen dabei die Werte von Personen mit ROSC und Nicht-Überlebenden. Patienten, die im Verlauf überlebten, hatten mit 52 ± 13 % höhere regionale Sättigungswerte als jene, die verstarben. Letztere wiesen im Median eine rSO₂ von lediglich 24 ± 14 % auf (Ito 2012). Meex et al. registrierten diesen Sachverhalt während der Analyse des Verlaufs der rSO₂ über 48 Stunden während MTH ebenso, dieses jedoch in geringerem Ausmaß und mit einem statistischen Nachweis lediglich für die Zeit von 3 Stunden nach CPR (Meex 2013). Während diese Arbeitsgruppe sich zeitlich sehr beschränkte, verfolgten Ahn et al. im Jahr 2014 das Studienkollektiv über 48 Stunden nach CPR. Der ermittelte Median der regionalen Sauerstoffsättigung der ersten 24 Stunden nach ROSC lag bei Überlebenden deutlich höher als bei Nicht-Überlebenden: 68,2 % im Gegensatz zu 62,9 %. In den darauffolgenden 24 Stunden wurde zwar die gleiche Beobachtung gemacht, jedoch erreichte diese keine statistische Signifikanz (Ahn 2014). Während die Ergebnisse von Ito et al. wegen des sich stark unterscheidenden Studienaufbaus kaum vergleichbar sind, spiegeln die Resultate von Meex et al. und Ahn et al. die Messungen der vorliegenden Arbeit wieder. Im Gegensatz zu Meex et al. konnte diese Studie jedoch im späteren Verlauf der MTH mehrere statistisch signifikante Unterschiede bei der rSO₂ zwischen den beiden Gruppen feststellen. Dennoch bewegten sich die regionalen Sauerstoffsättigungen der Subpopulationen in ähnlichen Größenordnungen. Meex et al. wiesen rSO₂-Werte zwischen 62 % und 72 % für Überlebende (CPC 1 - 4) und für Nicht-Überlebende (CPC 5) zwischen 58 % und 71 % nach. Obwohl die vorliegende Arbeit in die Kategorien CPC 1 - 2 und CPC 3 - 5 einteilte, lagen die Ergebnisse hier zwischen 63 % und 69,5 % für die neurologisch bessere Gruppe und zwischen 54 % und 64,3 % in der schlechteren. Die Ergebnisse von Ahn et al. hingegen lagen im Vergleich bei geringfügig höheren rSO₂-Werten, jedoch betrachtet jene Studie ein gemischtes Kollektiv aus Patienten mit und ohne MTH. Hinzukommend berechneten sie den Median über jeweils 24 Stunden, so dass eine eventuelle Kinetik der rSO₂ nicht beachtet wird (Ahn 2014).

Ein Grund für die höheren rSO₂-Werte kann in den hämodynamischen und respiratorischen Charakteristika der einzelnen Subgruppen gesehen werden. In der

vorliegenden Arbeit unterschieden sich die grundlegenden Beatmungsparameter der beiden Kollektive zu keinem Zeitpunkt. Grundsätzlich bestünde die Möglichkeit, dass eine Hyperkapnie über die eingangs beschriebene neurovaskuläre Kopplung zu einer zerebralen Hyperperfusion führen könnte. Der erhöhte CBF ginge dann mit höheren rSO_2 -Beträgen einher. Dies könnte die rSO_2 einer hyperkapnisch beatmeten Gruppe verzerren. Experimentell konnte dieses von Yao et al. im Jahr 2000 belegt werden (Yao 2000). Diese Verzerrung kann aber aus den gegebenen Gründen ausgeschlossen werden, da kein signifikanter Beatmungsunterschied zwischen den Kollektiven festgestellt wurde.

Auffällig hingegen ist, dass die Patienten mit besserem Ergebnis öfter einen initial schockbaren Rhythmus aufwiesen, kürzer bis zum ROSC benötigten und weniger Adrenalin bedurften. Zudem waren sie im Durchschnitt 6,5 Jahre jünger. Generell gilt ein elektrisch kausal anzugehender Rhythmus als prognostisch eher günstig. 37 % der Patienten mit Kammerflimmern und pulsloser ventrikulärer Tachykardie verlassen das Krankenhaus lebend; bei jenen mit Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität lediglich 11,5 % (Nolan 2010a). Dieses deutet auf eine geringere Schädigung hin.

Außerdem fand sich bei Probanden mit CPC 1 - 2 zu allen Zeitpunkten ein höherer MAD. Bei Patienten nach CPR ist ein größerer MAD von prognostischer Bedeutung. Höhere Werte gehen mit einem verbessertem Outcome einher (Müllner 1996a). In interventionellen Pilotstudien, in denen die NIRS zur Therapieoptimierung herangezogen wurde, zeigte sich, dass die Verbesserung des MAD zu höheren rSO_2 -Werten führte, was wiederum mit besserem Outcome vergesellschaftet war. Mit einer Effizienz von 62 % konnte bei Optimierung des MAD die Baseline- rSO_2 wiederhergestellt werden (Murkin 2007). Deswegen ist die Anpassung des MAD inzwischen in klinischen Algorithmen zur Nutzung der NIRS als Monitoring eine feste Größe (Denault 2007). Da, wie bereits in Kapitel 3.2.3 beschrieben, die rSO_2 auch von kardialen Einflussfaktoren wie dem Herz-Zeitvolumen abhängt, können größere Beträge der regionalen Sauerstoffsättigung eine bessere kardiale Situation darstellen. Ein höherer arterieller Druck führte dann zu einem größeren CPP, zu einem besseren CBF und damit letzten Endes zu höheren rSO_2 -Werten.

Das NIRS-Signal setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Zu 70 - 84 % besteht es aus der Absorption des gesättigten Hämoglobins des venösen

Kompartiments. Die restlichen rund 25 % verteilen sich auf arterielle und kapilläre Anteile (Mchedlishvili 1986, Watzman 2000, Brun 1997, Schön 2012). Wie bereits in Kapitel 3.2.3 dargestellt, spiegelt die rSO_2 zwar Veränderungen der Sauerstoffsättigung im arteriellen System wieder, jedoch ist sie durch den größeren venösen Anteil enger mit der jugularvenösen Sättigung SvO_2 korreliert. Insgesamt stellt die rSO_2 auf Grund des hohen venösen Anteils eher einen primär postzellulären Wert dar, der, ähnlich wie die SvO_2 , das Verhältnis von O_2 -Aufnahme zu O_2 -Verbrauch beschreibt. Dennoch sollte es vermieden werden, beide Methoden gleich zu setzen. Während die SvO_2 ein Parameter ist, der die globale zerebrale Situation betrachtet, bietet die rSO_2 eine Einschätzung der lokalen Verhältnisse im Frontallappen. Hinzukommend ist die SvO_2 ein sich monokausal zusammensetzender Wert; die rSO_2 hingegen gibt einen Querschnitt über verschiedene Kompartimente des Gefäßsystems an.

Obwohl beide Verfahren nicht vollständig äquivalent sind, sollte die Interpretation der zerebralen NIRS analog zu der der SvO_2 erfolgen. Ahn et al. gingen im Jahr 2014 in diesem Vergleich jedoch soweit, dass sie die Messwerte der beiden Methoden gleichsetzten und miteinander verglichen. Sie schlossen daraus, dass eine rSO_2 bzw. eine SvO_2 nahe der 70 % einen Normalwert darstellte, eine rSO_2 um 60 % bzw. eine SvO_2 von etwa 80 % aber ein schlechteres Outcome erwarten lässt (Ahn 2014). Diese Ergebnisse bezüglich der rSO_2 konnten von der vorliegenden Arbeit in dieser Form nicht reproduziert werden. Zwar gibt es keinen experimentellen Beweis dafür, dass rSO_2 und SvO_2 wertgleich gleichgesetzt werden dürfen, wie bei Ahn et al. geschehen, dennoch schildern sie eine markante Problematik. Grundsätzlich implizieren verminderte rSO_2 -Werte einen geringeren Anteil an gesättigtem Hämoglobin. Diese können durch einen zu großen O_2 -Verbrauch, namentlich der $CMRO_2$, entstehen oder durch ein zu geringes Angebot auf Grund eines zu niedrigen CBF zustande kommen.

Erwartungsgemäß haben Personen mit CPC 3 - 5 einen schwereren Hirnschaden als solche, die in die Kategorie CPC 1 - 2 fallen. Bei ersteren Personen ist demzufolge wahrscheinlich mehr Hirngewebe geschädigt oder zerstört. Patienten mit schwerem neuronalen Schaden weisen SvO_2 -Werte oberhalb der normalen Grenzwerte auf. Dieses wird damit erklärt, dass das untergangene Gewebe nicht mehr oder nur noch in sehr geringem Maße am Sauerstoffmetabolismus teilnimmt, wobei die $CMRO_2$ und die Sauerstoffextraktionsrate sinken, demzufolge also eine höhere venöse Sättigung entsteht (Rivers 1992). Experimentelle Untersuchungen der $CMRO_2$ stützen diese

These. Patienten nach CPR, die ein besseres Outcome aufwiesen, zeigten einen höheren Sauerstoffmetabolismus und auch eine höhere Sauerstoffextraktion (Edgren 2003, Müllner 1996b, Lemiale 2008, Buunk 1999). Analog zur SvO₂ würde der ausgeprägtere Hirnschaden der Gruppe CPC 3 - 5 mit einer über Referenzwerte erhöhten rSO₂ einhergehen. Das entspräche dem in Kapitel 1.2.3 beschriebenen Konzept der „Luxusperfusion“, das die übermäßige Perfusion im Vergleich zur erniedrigten CMRO₂ kennzeichnet. Die vorliegende Arbeit machte diese Beobachtung, obwohl theoretisch erwartbar, nicht. Etwaige Gründe dafür bleiben spekulativ.

Probanden mit schlechterem neurologischen Ergebnis zeigten in der vorliegenden Arbeit im Vergleich hingegen tiefere rSO₂-Werte. Die MTH verringert den Sauerstoffmetabolismus (Rosomoff 1954), so dass der Einfluss der CMRO₂ und der Sauerstoffextraktion auf die rSO₂ geringer sein könnte als in den oben genannten Publikationen. Dies könnte bedeuten, dass die unterschiedliche Sauerstoffextraktion nachrangig als Erklärungsansatz für die Untersuchungsergebnisse herangezogen werden sollte. Neben einem großen Verbrauch durch eine hohe CMRO₂, kann auch ein zu geringes O₂-Angebot über einen verringerten CBF zu niedrigeren rSO₂-Werten führen. Murkin et al. befassten sich mit diesem Sachverhalt in einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2011. Sie bezogen sich auf die experimentell vielfach untersuchte Korrelation von rSO₂-Werten und dem CBF. In einem Beispiel schilderten sie, dass ein 15 % Abfall der Sauerstoffzufuhr, durch eine Reduktion des CBF oder Hämodilution bedingt, eine 20-prozentige Verminderung der rSO₂ nach sich ziehen würde (Murkin 2011). Probanden, die ein schlechteres neurologisches Ergebnis zeigten, würden demzufolge gravierendere zerebrale Perfusionsstörungen aufweisen. Ob dieses durch ein Defizit in der systemischen oder der lokalen Perfusion oder durch eine gestörte neurovaskuläre Kopplung hervorgerufen wird, bleibt ungeklärt. Wie Murkin et al. im Jahr 2007 in einer Studie zeigten, kann die rSO₂ durch eine Vielzahl an Interventionen, die zum Beispiel den CBF oder die Blutoxygenierung steigern oder an der CO₂-gesteuerten Vasomotorik ansetzen, erhöht werden (Murkin 2007). Dies könnte als indirekter Beweis dafür dienen, dass die niedrigere regionale zerebrale Sauerstoffsättigung in der NIRS bei der schlechteren Patientengruppe die insgesamt global schlechtere klinische Situation widerspiegelt bzw. dass Versagen der therapeutischen Maßnahmen in der Postreanimationsphase darstellt. Das steht im Einklang zu den in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnissen. Patienten der

Gruppe mit geringerer neurologischer Rehabilitation nach CPR wiesen, wie oben beschrieben, zum Beispiel niedrigere MAD-Werte oder längere Zeiten bis ROSC auf. So scheint in der MTH der CBF primärer Einflussfaktor auf die rSO_2 zu sein, während die $CMRO_2$ und die Sauerstoffextraktion im Gegensatz zur SvO_2 hierbei eine untergeordnete Rolle spielen. Entsprechend kann hierbei die Verringerung der $CMRO_2$ durch die MTH und die unterschiedliche Zusammensetzung des NIRS-Signals aus verschiedenen vaskulären Komponenten Grund dafür sein. Anstatt durch „Luxusperfusion“ bedingt höhere Beträge der rSO_2 zu zeigen, wie durch die Erfahrungen mit der SvO_2 vorhergesagt, die ebenfalls die postzelluläre Sauerstoffsättigung beurteilt, weisen deshalb Patienten der Gruppe 3-5 niedrigere Werte der rSO_2 auf, als es jene aus dem Kollektiv mit CPC 1 - 2 machen.

Die Interpretation der NIRS ist nicht nur diffizil, wenn es darum geht, sie als Monitoring einer aktuellen Therapie zu verwenden, wie bei Denault et al. geschehen (Denault 2007). Auch die Nutzung als Prognoseparameter für das neurologische Outcome eines Patienten ist erschwert. Auf dem heutigen Stand der Forschung gibt es keine allgemeingültigen Referenz- oder Normalwerte der rSO_2 , die zum Vergleich oder zur Optimierung der Therapie herangezogen werden könnten. Im Tierexperiment von Kurth et al. aus dem Jahr 2002 an neugeborenen Meerschweinchen konnte ab dem Bereich von 33 - 44 % erhöhte Laktatwerte und verringerte ATP-Bestände im Gewebe als Zeichen einer gestörten Mikroperfusion sowie EEG-Veränderungen nachgewiesen werden (Kurth 2002). Außerdem existieren einige Publikationen, die die rSO_2 an gesunden Probanden bzw. präoperativ erhoben haben. Sie fanden Werte zwischen 60 - 70 % (Kim 2000, Edmonds 2004, Casati 2005, Heringlake 2011). Im Gegensatz zu anderen Monitoring-Formen sind die zum Teil erheblichen interindividuellen Unterschiede der rSO_2 dahingehend problematisch. Definierte Referenzwerte für die Zeit nach CPR existieren ebenfalls nicht; Ergebnisse einzelner Publikationen weisen zudem eine große Spannweite auf (Ahn 2014, Ito 2012, Meex 2013). In der vorliegenden Arbeit bewegten sich die rSO_2 -Werte der neurologisch besseren Gruppe im Median zu allen Zeitpunkten innerhalb der obengenannten Grenzen von 60 - 70 %, während die der schlechteren Population nur bei Beginn und Ende der MTH darin lagen. Die Patienten der Kategorie CPC 1 - 2 wiesen also eher die Werte gesunder Probanden auf.

Obwohl zwar keine einheitlichen Grenzwerte definiert sind, scheint eine rSO_2 von kleiner 50 % ein starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome zu sein (Schön 2012). Heringlake et al. zeigten im Jahr 2011, dass eine rSO_2 von kleiner gleich 50 %, nachdem die Probanden Sauerstoff-angereicherte Luft eingeatmet hatten, bis die Pulsoximetrie keinen Anstieg der Sättigung mehr anzeigte, einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei einem kardiochirurgischen Patientengut darstellte (Heringlake 2011). Schön et al. demonstrierten, dass eine rSO_2 von kleiner gleich 60 % vor Operation ein Prädiktor für ein postoperatives Delir ist (Schön 2011b). Slater et al. benutzten die Grenze von 50 % und beobachteten, wie lange und wie weit sich Patienten intraoperativ unterhalb dieser Schwelle befanden. Dazu berechneten sie die AUC unterhalb von 50 %, so dass Dauer und Ausprägung berücksichtigt blieben. Eine AUC von größer 3000 s x % war ein Risikofaktor für ein postoperativ neurologisch schlechteres Outcome gegenüber Probanden, die eine kleinere AUC aufwiesen (Slater 2009). Ähnliche Erfahrungen wurden bei der vorliegenden Arbeit gemacht. Während lediglich 8 % des neurologisch besseren Kollektivs am letzten Messpunkt eine rSO_2 kleiner 60 % zeigten, hatten in der schlechteren Gruppe 37,5 % einen solchen Wert.

Die AUC der rSO_2 in % min h^{-1} , die in dieser Studie ermittelt wurde, ist schwer mit vorangegangenen Arbeiten zu vergleichen, da diese sich zumeist einen präoperativen Ausgangswert zu Nutze machen konnten und so die ausgeprägten interindividuellen Unterschiede berücksichtigten. Diese Methode steht in der Intensivmedizin aus gegebenen Gründen nicht zur Verfügung. Lediglich Ito et al., die die rSO_2 von Patienten während CPR bei Ankunft in der Notaufnahme erhoben, errechneten eine AUC der ROC für die rSO_2 der initialen ein bis zwei Minuten während CPR. Sie konnten zeigen, dass bei einem Cut-off-Wert von 25 % innerhalb dieser Minuten ein gutes neurologisches Ergebnis (CPC 1 - 2) mit einer Sensivität von 77,2 % und einer Spezifität von 100 % vorhergesagt werden kann. Die AUC betrug hier 0,919 (Ito 2012). Obwohl die vorliegende Arbeit ein sehr verschiedenes Studiendesign hatte, erwies sich auch hier die rSO_2 als relativ geeigneter Prognoseparameter. Dennoch war die AUC der ROC deutlich geringer als bei Ito et al.. Auf der anderen Seite errechnete die vorliegende Arbeit einen Cut-off-Wert, der nicht nur wie bei Ito et al. den Tod eines Patienten vorhersagen, sondern auch die CPC-Stadien „schwerer neurologischer Schaden“ und „Koma“ mit einschließen sollte. Unterschiede in der ROC können

dadurch eventuell erklärt werden. Weitere Untersuchungen werden vonnöten sein, um die Vorhersagesicherheit der rSO_2 zu verifizieren.

5.2.2 Vergleich der Prognoseparameter rSO_2 , NSE und APACHE II

Diese Studie sollte als sekundären Endpunkt überprüfen, wie sich die rSO_2 als Prognoseparameter gegenüber anderen, bereits erprobten Vorhersagemöglichkeiten der Intensivmedizin verhält. Namentlich wurden dafür zum einen der langjährig bekannte APACHE II als klinischer Score und zum anderen die NSE als bewährter biochemischer Marker ausgewählt. Wie oben bereits erwähnt, konnte die vorliegende Studie eine AUC der ROC von 0,768 (0,647 - 0,888) für die mittlere Gewebssättigung in einer Stunde (AUC der rSO_2 in % min^{-1}) nachweisen. Die Summation der rSO_2 an den fünf Messpunkten t1 - t5 hingegen besaß lediglich eine AUC der ROC von 0,713 (0,580 - 0,845) und erschien damit weniger geeignet.

Im Jahr 1985 wurde die revidierte Fassung des 1978 entwickelten APACHE Score veröffentlicht (Knaus 1985). Studien konnten eine hohe Vorhersagekraft der Methode demonstrieren. In 84 % der Fälle wurde das Outcome des Probanden korrekt vorhergesagt (Markgraf 2000). Die AUC der ROC lag zwischen 0,82 und 0,86 in verschiedenen Untersuchungen (Markgraf 2000, 2001, Knaus 2002). In der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Zwar lag die Punktzahl des APACHE II bei der neurologisch schlechteren Gruppe im Median höher, statistisch signifikant war dieses Ergebnis jedoch nicht. Die ROC-Analyse ermittelte eine AUC von 0,621 (0,476 - 0,766), was sich aber ebenfalls als nicht realer Effekt erwies. Die Diskrepanz könnte durch die MTH-Behandlung erklärt werden. Eine Kategorie des APACHE II ist die Erhebung der Glasgow Coma Scale, welche durch Sedierung während MTH stark beeinflusst wird bzw. dessen Erhebung unmöglich gemacht wird. Zudem erfolgte die Validierung des APACHE II nicht an hypothermen Patienten, so dass dessen aus Erfahrungswerten basierende Klassifikation nicht vollständig auf die MTH übertragbar ist. Hinzukommend ist das vorliegende Kollektiv als relativ homogen im Vergleich zu dem von Knaus et al. zu Grunde gelegten Patientengut der Entwicklungsphase zu betrachten, welches unter anderem auch chirurgische Fälle beinhaltete (Knaus 1981). Inwieweit diese Sachverhalte die Ergebnisse der vorliegenden Studie beeinflusst haben, bleibt ungewiss.

Patienten, die in dieser Untersuchung der Kategorie CPC 1 - 2 zugeordnet wurden, wiesen nach 72 Stunden nach CPR weniger als die Hälfte der NSE-Konzentration von den Probanden mit schlechtem neurologischen Outcome auf. In der Gruppe CPC 3 - 5 lag diese im Median bei $39,7 \mu\text{g l}^{-1}$. Die ROC-Analyse zeigte eine AUC von 0,869 (0,770 - 0,968). Eine Konzentration von $65,9 \mu\text{g l}^{-1}$ wies eine Spezifität von 100 % auf, das neurologische Outcome vorherzusagen. Vorangegangene Arbeiten ermittelten unterschiedliche Cut-off-Werte für eine fehlende kognitive Erholung (Sandroni 2013a, b). Zandbergen et al. fanden 2006 eine Falsch-positiv-Rate von 0% bei der Vorhersage eines persistierenden Komas bei einem Serumlevel von $33 \mu\text{g l}^{-1}$ nach 24, 48 und 72 Stunden (Zandbergen 2006). Die American Academy of Neurology (AAN) erkannte daraufhin im selben Jahr die $\text{NSE} > 33 \mu\text{g l}^{-1}$ an den Tagen eins bis drei nach CPR als Prognoseparameter für ein schlechtes Outcome mit einem Evidenzlevel „Gut“ (Klasse B) an und sprach eine Empfehlung für die klinische Nutzung aus (AAN 2006, Wijdticks 2006). Reisinger et al. führten ein Jahr später serielle Messungen der NSE innerhalb der ersten vier Tage nach CPR zur Ermittlung des Spitzenwertes der Patienten durch. Sie zeigten, dass eine Maximalkonzentration von $80 \mu\text{g l}^{-1}$ eine Spezifität von 100 % und einen positiv prädiktiven Wert von 1 besaß. Die AUC der ROC betrug hier 0,931 (0,886 - 0,976) (Reisinger 2007). Da beide Studien ein gemischtes Kollektiv betrachten, sie also sowohl Patienten, die mit MTH behandelt wurden, als auch solche ohne Kühlung nach CPR zur Analyse heranziehen, sind die Resultate nicht direkt vergleichbar. Außerdem definierten Reisinger et al. eine fehlende neurologische Erholung durch persistierendes Koma oder Hirntod (CPC 4 - 5), während die vorliegende Studie auch CPC 3, schwerer neurologischer Schaden, als schlechtes Outcome wertete.

Für vergleichbare Charakteristika der Studienpopulation – Einteilung in CPC 1 - 2 versus CPC 3 - 5, Behandlung mit MTH, NSE gemessen nach 72 Stunden – variierten die NSE-Schwellenwerte zwischen $52,7 \mu\text{g l}^{-1}$ und $78,9 \mu\text{g l}^{-1}$, niedrigere Cut-off-Grenzen wurden nach 24 und 48 Stunden erfasst (Sandroni 2013b). Steffen et al. untersuchten im Jahr 2010 in einer prospektiven Studie 97 Patienten, die mit MTH therapiert wurden und verglichen die Ergebnisse mit einer historischen Kontrollgruppe aus 133 Probanden, die nach CPR normotherm blieben. Sie beobachteten höhere Werte der NSE bei MTH-Patienten und konnten zeigen, dass der Cut-off-Wert bei einer Spezifität von 100 % für das normotherme Kollektiv mit $26,9 \mu\text{g l}^{-1}$ niedriger war als der

für die Hypothermie-Gruppe, der $78,9 \mu\text{g l}^{-1}$ betrug. In der ROC für das MTH-Kollektiv belief sich die AUC auf 0,88, während jene für die Normothermen bei 0,94 lag (Steffen 2010). Eine ähnliche Dissoziation der AUC der NSE für normotherme versus hypotherme Behandlung fanden auch Tiainen et al. 2003. Für die NSE nach 48 Stunden betrug die AUC 0,8 in der hypothermen Gruppe, die in der normothermen hingegen 0,89. Zudem entdeckten sie höhere NSE-Level im Hypothermie-Kollektiv als bei den normothermen Probanden innerhalb der ersten 36 Stunden, danach kehrte sich das Verhältnis um. Dennoch lagen die erfassten Konzentrationen deutlich unter denen von Steffen et al. (Tiainen 2003). Storm et al. berechneten einen Schwellenwert von $57,2 \mu\text{g l}^{-1}$ für eine Spezifität von 100 % und eine AUC von 0,824 für NSE-Werte 72 Stunden nach Herz-Kreislaufstillstand (Storm 2012). Die erwähnten Veröffentlichungen sprechen dafür, dass der Grenzwert der NSE, wie die AAN sie empfahl, bei der MTH nur eine sehr limitierte Anwendung erfahren kann. Dieses widerspricht der Annahme, dass durch die Kühlung der Metabolismus des Gehirns verringert wird und im Zuge dessen auch niedrigere NSE-Konzentrationen als bei Normothermie zu finden sein sollten (Tiainen 2003). Die Gründe für dieses paradoxe Verhalten sind ungeklärt. Die AUC der vorliegenden Studie ist vergleichbar zu denen der obigen Untersuchungen. Ähnliches gilt für den Cut-off-Wert, der sich in einer vergleichbaren Größenordnung wie jene von Steffen et al. und Storm et al. bewegt. Differenzen zu jenen Studien können in den unterschiedlichen Charakteristika der Patientengruppen begründet sein. Obwohl die vorliegende Arbeit und beide Veröffentlichungen aus dem selben Haus stammen, können Abweichungen auch durch veränderliche Laborstandards oder weiterentwickelten Methoden der ECLIA begründet sein.

Während der APACHE II in dieser Studie trotz bekanntem Nutzen in der Vergangenheit nicht als geeigneter Prognoseparameter identifiziert werden konnte, scheint die NSE nicht nur geeignet für die Vorhersage des Patientenoutcomes, sondern auch der $r\text{SO}_2$ überlegen zu sein. Dennoch bleibt anzumerken, dass der biochemische Marker erst nach Beendigung der MTH abgenommen und zur Voraussage der neurologischen Erholung herangezogen wurde, während die NIRS schon begleitend zur Kühlphase Anwendung fand. Weitere Forschung sollte offenbaren, ob eine Kombination beider Applikationen von Nutzen sein kann.

5.2.3 Darstellung des temperaturabhängigen Verlaufs der rSO₂

Als weiterer sekundärer Endpunkt sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die rSO₂ unter Umständen einen temperaturabhängigen Verlauf während der MTH-Therapie aufweist. Es konnte am Gesamtkollektiv gezeigt werden, dass die rSO₂ mit der Kühlungsphase abfiel, bei 33° C ein Minimum aufwies und von da an langsam wieder auf prä-therapeutische Ausgangswerte bzw. wenig darüber anstieg. Statistisch signifikant war jedoch nur der ermittelte Anstieg. Insgesamt lagen an allen vorhandenen Messpunkten die rSO₂-Werte der neurologisch besseren Gruppe deutlich über denen der schlechteren. Signifikant wurde dieses für den Verlauf nach 12 Stunden auf 33° C. In der Analyse der beiden Untergruppen CPC 1 - 2 und CPC 3 - 5 trat der Verlauf noch deutlicher hervor. Das neurologisch bessere Patientenkollektiv erreichte den rSO₂-Minimalwert ebenfalls nach Erlangen der Zieltemperatur, wies dann im ansonsten linearen Anstieg der rSO₂ einen Ausreißer bei der Marke „nach 12 Stunden auf 33° C“ auf. Am Ende der Wiedererwärmung fanden sich bei ihm im Vergleich zu den prä-hypothermen Ausgangswerten deutliche höhere rSO₂-Beträge. Der Kinetik des Gesamtkollektivs folgte auch die Gruppe der fehlenden neurologischen Erholung. Allerdings wurde der Tiefstwert der rSO₂ hier erst 12 Stunden nach Erreichen von 33° C ermittelt. Auffällig im Vergleich zur besseren Patientenpopulation waren der größere Abfall der regionalen Sauerstoffsättigung während MTH und die geringere Zunahme der letzten rSO₂ in Relation zur prä-therapeutischen Erfassung. Obwohl die Anstiege der rSO₂ im Verlauf der MTH von statistischer Bedeutung waren, ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Quantität der Zunahme für die beiden Subgruppen nachweisen. Abgesehen von Einzelfällen bestand zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied in den Beatmungsparametern pO₂, pCO₂ oder FiO₂.

Auf Grund der großen Heterogenität der Ausgangswerte lässt sich vermuten, dass die fehlende statistische Signifikanz des Abfalles bei Kühlungsbeginn sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Untergruppen durch eine zu geringe Differenz der ersten rSO₂ zum Folgewert bei 33° C hervorgerufen sein könnte. Wie bereits oben beschrieben, wurde beobachtet, dass Personen mit einer längeren Dauer der CPR bis ROSC bereits kältere Körpertemperaturen vor Beginn der MTH aufwiesen, so dass in Einzelfällen der Abstand zur Zieltemperatur nur ein Grad Celsius oder weniger betrug. Nachfolgende Studien könnten eine statistische Signifikanz

beweisen, indem für eine Analyse der Kinetik der rSO_2 nur Personen mit einer vergleichbaren Ausgangskörpertemperatur herangezogen werden. Die Diskrepanz des Zeitpunktes, wann die jeweilige Subpopulationen den Minimalwert aufwies – ob bei Erreichen von 33°C oder erst 12 Stunden danach – bleibt auf dem heutigen Stand der Forschung unerklärlich.

Die MTH führt zu einer Abnahme des Metabolismus und des Verbrauchs von Sauerstoff. Circa 5 - 7 % weniger O_2 werden pro Grad Temperaturabfall verbraucht (Popp 2005, Rosomoff 1954). In der Theorie sollte eine Absenkung der Körpertemperatur bei gleicher Menge zugeführten Sauerstoffs, aber verringertem Verbrauch, zu einem Anstieg der postzellulären Konzentration führen, also zu einem Anstieg der rSO_2 als Parameter für das Verhältnis zwischen O_2 -Angebot und -Verbrauch. Eine solche Zunahme, die im Widerspruch zum vorliegenden Studienergebnis steht, beobachteten diverse Autoren (Tobias 2009, Leyvi 2006, Nollert 1995, Kurth 1995). Auf der anderen Seite senkt die MTH auch den CBF, so dass das Angebot an vorhandenem Sauerstoff sinkt, was ein Abfall der rSO_2 erklären könnte (Rosomoff 1954). Ein solches Ergebnis, das den Resultaten dieser Studie entspricht, erzielten ebenfalls unterschiedliche Autoren (Joshi 2010, Taccone 2013, Meex 2013).

Während Joshi et al. 2010 einen Abfall der rSO_2 in einer Kühlungsphase als Nebeneffekt beobachteten und Taccone et al. Einzelfälle betrachteten, war die Untersuchung des Verlaufs der NIRS während MTH der primäre Endpunkt der Studie von Meex et al. im Jahr 2013 (Taccone 2013, Joshi 2010, Meex 2013). Diese Arbeitsgruppe um Meex et al. beschrieb, dass die rSO_2 einen Tiefpunkt 3 Stunden nach Beginn der Kühlung erreicht. Sie konnten für diesen Abfall von initial 68 % auf 59 % nach 3 Stunden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, statistische Signifikanz erreichen. Anschließend zeigten sie, dass die rSO_2 von ihrem Tiefstwert innerhalb von 24 Stunden auf ihr prä-therapeutisches Ausgangsniveau ansteigt und bis zum Ende der Wiedererwärmung nach weiteren 24 Stunden sich zusätzlich vergrößert. Dieser Verlauf konnte auch an Hand des Studienkollektivs der vorliegenden Arbeit ermittelt werden. Obwohl Meex et al. die rSO_2 in Abhängigkeit der Zeit darstellten, während die vorliegende Untersuchung eine temperaturabhängige Analyse des Verlaufes wählte, so sind die Ergebnisse letzten Endes annähernd deckungsgleich. Die Probanden dieser Studie waren im Median nach knapp drei Stunden auf 33°C angelangt, die von

Meex et al. nur etwa 1,5 Stunden später. Bei beiden Arbeiten begann der Wiederanstieg der rSO₂ kurz nach Erreichen des Kühlungsziels schon bereits während der Erhaltungsphase der MTH. Analog zur vorliegenden Arbeit fanden Meex et al. auch ab Erreichen von 33° C tiefere rSO₂-Werte bei Personen, die im Verlauf nicht überlebten. Dennoch war lediglich zum Zeitpunkt der niedrigsten rSO₂, also nach 3 Stunden, diese Differenz statistisch signifikant. Hier waren Patienten mit schlechtem Outcome deutlich weiter abgefallen, als solche mit besserem Ergebnis. Die vorliegende Arbeit wies diesen Unterschied zwischen den Gruppen allerdings für den weiteren Verlauf der MTH nach. Ein Grund für diese Diskrepanzen mag sein, dass Meex et al. nur in Überlebende und Nicht-Überlebende klassifizierten, während bei dieser Studie die kognitive Rehabilitation im Vordergrund stand. So zählen bei Meex et al. Patienten mit CPC 3 noch in das bessere Kollektiv, während diese Arbeit jene Probanden schon in die schlechtere Gruppe einordnete.

Während sowohl diese Arbeit als auch Meex et al. einen Abfall der rSO₂ bei Kühlung feststellen konnten, widersprach dieser jedoch den theoretischen Erwartungen sowie vorangegangenen empirischen Ergebnissen (Tobias 2009, Leyvi 2006, Nollert 1995, Kurth 1995). Kurth et al. fertigten im Jahr 1995 eine Studie an, die das Ziel hatte, den Verlauf der regionalen Sauerstoffsättigung während der tiefen therapeutischen Hypothermie (TTH) im Laufe der Anlage von kardiopulmonalen Bypässen bei Kindern zu beschreiben. Ab Beginn der Kühlung auf 15° C Körpertemperatur stieg die rSO₂ im Schnitt um 30 ± 4 % an. Erst als der Herz-Stillstand initiiert wurde, fiel diese um 62 ± 5 % ab (Kurth 1995). Nollert et al. und Leyvi et al. reproduzierten diese Resultate, auch wenn dieses nicht der primäre Endpunkt ihrer Studien war (Leyvi 2006, Nollert 1995). Tobias et al. zeigten im Jahr 2009 ebenfalls an einem kardiochirurgischen Kollektiv aus Kindern während TTH, dass von initialen Werten um 63 ± 11 % ein Anstieg nach Kühlungsbeginn auf 88 ± 7 % stattfand (Tobias 2009). Die Suche nach der Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten der regionalen Sauerstoffsättigung bei Kühlung bleibt spekulativ. Auf der einen Seite wurden die vorliegende Arbeit und ebenso jene von Meex et al. an Erwachsenen durchgeführt; jene Publikationen von Kurth et al. sowie Tobias et al. hingegen an Kindern realisiert. Auf der anderen Seite wurde der Effekt des Anstiegs auch an Erwachsenen beobachtet (Nollert 1995, Leyvi 2006). Geräteunterschiede verschiedener Hersteller scheinen ebenfalls nicht der Grund zu sein. Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die von Tobias et al. wurden mit einem

Fabrikat der Marke INVOS durchgeführt. Die augenfälligste Variation liegt bei der Zieltemperatur bei MTH oder TTH. Diese Arbeit, gleichfalls Meex et al., betrachtet das Verhalten der rSO₂ bis zu einer Körperkerntemperatur von 33° C. Hingegen verwenden Kurth et al., Leyvi et al. und Tobias et al. während der kardiochirurgischen Eingriffe ihrer Publikationen weitaus stärkere Kühlungen. Die durchschnittliche Körpertemperatur ihrer Patienten lag zwischen 15 - 18° C. So scheint bei der MTH um 33° C eher ein Abfall der rSO₂ erwartbar zu sein, bei der TTH aber eher ein Anstieg normal zu sein. Wie sich die Arbeiten von Joshi et al. und Nollert et al. in dieses Bild einfügen, bleibt unklar. Joshi et al. entdeckten zwar bei einer Kühlung auf 30° C ein Absinken der rSO₂, Nollert et al. aber, die die Temperatur nur um 2 - 4° C weniger reduzierten, einen Anstieg der rSO₂ (Nollert 1995, Joshi 2010). Ob es eventuell einen temperaturabhängigen Umschlagpunkt bezüglich dieses Verhaltens gibt, könnte der Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein. Hinzukommend sollte bei der Interpretation beachtet werden, dass es sich hierbei um Studien handelt, die den Verlauf der NIRS unter Berücksichtigung der TTH eruieren, dieses jedoch nicht nach erfolgtem Herz-Kreislaufstillstand und CPR, sondern allenfalls davor. Diverse Autoren beschrieben eine gestörte Autoregulation nach CPR (Sundgreen 2001, Nishizawa und Kudoh 1996). Andere wiesen auf Störungen der Autoregulation bei Körpertemperaturen unterhalb von 25° C hin (Brüx 2005). Weitere zeigten, dass sie während kardiopulmonaler Bypässe beeinflusst wird. So zum Beispiel Brady et al. im Jahr 2010, die die Verteilung der unteren Schwellen der zerebralen Autoregulation verschiedener Patienten beschrieben und dabei zeigten, dass diese bei einer Körpertemperatur von lediglich 31° C während der Operation in einer Spanne von 45 mmHg bis zu 80 mmHg lag (Brady 2010). Inwiefern diese Sachlage eine Rolle spielt oder die Beobachtung erklären kann, ist ungeklärt.

Da die oben genannten Publikationen, die einen Anstieg der rSO₂ während TTH maßen, selbigen vor Einsetzen des Herz-Kreislaufstillstandes entdeckten, soll an dieser Stelle der Diskussion vorrangig auf die Erklärung des Abfalls der regionalen Geweboxigenierung während MTH nach CPR eingegangen werden. Meex et al. setzten den Verlauf der rSO₂ in einen zeitlichen Kontext. Das Vorhandensein einer zeitabhängigen und gleichzeitig temperaturunabhängigen Erklärung wird dadurch unterstützt, dass das Kollektiv von Meex et al. seinen Minimalwert noch vor Erreichen seines Kühlungsziels aufwies. Der mediane Tiefstwert der rSO₂ fand sich drei Stunden

nach MTH-Beginn, die Zeit bis zur 33° C-Marke lag für das gesamte Patientengut bei 275 Minuten, die für die schlechtere Population sogar bei 347 Minuten (Meex 2013). Ein mögliches Interpretationsmodell kann die Kinetik des zerebralen Blutflusses nach CPR bieten. Nach einer initialen Hyperperfusion von 10 - 30 Minuten folgt eine Phase der verminderten zerebralen Durchblutung mit erhöhtem intrakraniellen Gefäßwiderstand. Dieser Zeitabschnitt nach CPR kann sich bis zu 72 Stunden ausdehnen (Lemiale 2008). Es ist denkbar, dass der initiale Abfall der rSO_2 dadurch erklärlich ist, dass die Patienten am Beginn der NIRS-Überwachung sich noch im hyperämischen Zeitabschnitt mit erhöhtem CBF nach CPR befanden, wiedergegeben in höheren rSO_2 -Beträgen. Der Abfall auf die niedrigeren rSO_2 -Werte würde dann die beginnende Hypoperfusionsphase widerspiegeln. Bei vier von sieben Personen in der vorliegenden Arbeit, die bereits mit Beginn der CPR durch die NIRS überwacht wurden, konnte ein solcher Anstieg der rSO_2 mit anschließend langer Phase niedriger Werte nach ROSC gesehen werden. Für dieses Modell spricht eine Studie aus dem Jahr 2008 von Lemiale et al. Diese Forschungsgruppe untersuchte via transkranieller Doppler-Flussmessungen die mittlere Flussgeschwindigkeit und den vaskulären Widerstand in der A. cerebri media an Patienten in der MTH. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich beide Parameter progressiv-kontinuierlich über 72 Stunden, auch Stunden über die Dauer der MTH hinaus, wieder normalisieren (Lemiale 2008). Einen ähnlichen Sachverhalt zeigten auch Bisschops et al. bei Patienten mit MTH (Bisschops 2010). Die Hypoperfusionsphase endete somit nicht in einem sehr kurzen Zeitraum, sondern der CBF regenerierte sich in einem stetigen Prozess über drei Tage in und nach MTH, indem der vaskuläre Widerstand langsam ab- und dabei die mittlere Flussgeschwindigkeit zunahm. Diesen Zeitverlauf stellten auch die vorliegende Arbeit als auch die von Meex et al. dar (Meex 2013). Lemiale et al. fanden den höchsten vaskulären Widerstand kurz nach Aufnahme der Patienten ins Krankenhaus. Wie aus den Gleichungen 1 und 2 in Kapitel 1.2 hervorgeht, muss bei steigendem vaskulärem Widerstand der zerebrale Perfusionsdruck ebenfalls erhöht sein, um einen ausreichenden CBF zu gewährleisten. Bei konstantem intrakraniellen Druck, der ICP steigt durch das naszierende Hirnödem eher an, wird die Erhöhung des Perfusionsdrucks über den steigenden MAD vermittelt, was den CBF aufrecht halten soll. Klinisch ist dieses unter anderem auch bei Schlaganfallpatienten zu sehen. In der Zeit dieses von Lemiale et al. ermittelten höchsten vaskulären Widerstandes und des geringstem CBF, welches zeitlich mit einer niedrigen rSO_2 korreliert, fand sich

interessanterweise bei der vorliegenden Arbeit der Zeitpunkt des höchsten MAD, analog zu den klinischen Erfahrungen bei Apoplex-Patienten. Da diese Studie keine Parameter der zerebralen Hämodynamik erhoben hat, bleibt dieses Erklärungsmodell spekulativ und die Vorhersagen in weiteren Arbeiten zu überprüfen.

Ein weiteres Erklärungskonzept des Abfalls der rSO_2 während MTH fokussiert einen möglichen temperaturabhängigen Vorgang. Dabei wird das veränderliche Verhalten der Blutgase während der Abkühlung betrachtet. Wie eingangs unter Kapitel 1.3.1.1 bereits beschrieben, steigt mit abfallender Temperatur die Löslichkeit von O_2 und CO_2 , so dass der Partialdruck selbiger sinkt. Zusätzlich verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach links. Generell besteht eine stabilere Bindung zwischen dem Häm und O_2 . Um diesem bei der Analyse der Blutgase gerecht zu werden, die als Basisparameter für die Beatmung der sedierten Patienten dient, verwenden manche Kliniker ein temperaturkorrigiertes Messverfahren. Dieses pH-stat-Verfahren misst aSO_2 , pO_2 und pCO_2 bei der tatsächlichen Körpertemperatur der Probanden, also während der Erhaltungsphase der MTH bei $33^\circ C$. Die Alternative dazu, die zumeist in der klinischen Praxis bei MTH angewandt wird, ist die α -stat-Methode. Sie analysiert Blutgase standardisiert bei $37^\circ C$. Welcher Praxis der Vorzug gegeben werden sollte, ist auf Grund der heutigen Quellenlage uneindeutig. Skhirtladze-Dworschak und Dworschak vermuteten 2013, dass das pH-stat-Verfahren Vorteile während der MTH haben könnte (Skhirtladze-Dworschak und Dworschak 2013). Li et al. untersuchten die Veränderungen von CBF, HbO_2 und der zerebralen Sauerstoffextraktion bei Verwendung von pH- oder α -stat-Verfahren an 20 Schweinen während kardiopulmonalen Bypassen in MTH und TTH. Sie zeigten, dass während der Operation in TTH in der α -stat-Phase der CBF deutlich absank, die regionale Sauerstoffsättigung sowie der Anteil des HbO_2 geringer und die Sauerstoffextraktion größer als in der pH-stat-Phase war. Sie schlossen daraus, dass in der TTH eine temperaturangepasste Analyse der Blutgase von Vorteil sein könnte. Inwieweit diese Ergebnisse übertragbar sind, bleibt zweifelhaft. Li et al. fanden allerdings innerhalb des selben Settings, diesmal bei Verwendung von MTH statt TTH, eine bessere Sauerstoffsättigung des Hirngewebes sowie eine höhere HbO_2 -Fraktion während des α -stat-Verfahrens (Li 2004). Auf einen vermeintlichen Trugschluss, die höhere rSO_2 unter pH-stat könnte für den Patienten von größerem Nutzen sein, wiesen Nauphal et al. 2007 hin. Diese Arbeitsgruppe beobachtete das Verhalten der rSO_2 an Patienten, die kardiopulmonale

Bypässe erhielten und dafür auf 28 - 30° C Körpertemperatur gekühlt wurden. Ihre Resultate sind vergleichbar zu denen von Li et al. Auch sie sahen höhere rSO₂-Werte bei pH- als bei α-stat-Verfahren bei TTH. Allerdings merkten sie an, dass die bei α-stat ermittelten Werte den Baseline-Beträgen der Patienten vor der Operation entsprachen. Die pH-stat-rSO₂ hingegen lagen deutlich darüber und ähnelten eher denen während der Hyperventilationsphase vor Beginn der Bypass-Anlage. Sie zogen deshalb das Fazit, dass eine α-stat-Beatmung prä-operative Normwerte ermöglichen kann, pH-stat aber eventuell eine unnötige „Luxusperfusion“ herbeiführen könnte (Nauphal 2007). Auf Grund der unsicheren Studienlage ist heutzutage der allgemeine Konsens, aus technisch und therapeutisch größerer Praktikabilität das α-stat-Verfahren zu verwenden bis ein eindeutigeres Ergebnis vorliegt (Kofstad 1996, Brück 2005, Bach 2007).

Meex et al. benutzten die temperaturkorrigierte Anwendung, das pH-stat-Verfahren, um so den theoretischen Gegebenheiten Ausdruck zu verleihen. Allerdings wählten sie, basierend auf den durch pH-stat ermittelten Basisparametern, eine hyperventilative, hypokapnische Beatmung und hielten den pCO₂ auf 32 - 38 mmHg (Meex 2013). Bei gesunden Probanden ist ein potenter Faktor in der neurovaskulären Kopplung das CO₂, vermittelt durch Änderungen des pH-Wertes und der Wasserstoffionenkonzentration. Hohe lokale pCO₂ führen zu Vasodilatation, niedrige eher zur Konstriktion (Kontos 1977, 1978). In diversen Publikationen wurde dieses Phänomen auch für die Zeit nach CPR als auch während MTH beschrieben (Bisschops 2010, Buunk 1997, Peberdy 2010). Einschränkend sei hier erwähnt, dass diese Kopplung im Vergleich zur Normothermie geringer ist (Perberdy 2010). In der Zeit nach CPR herrscht vorwiegend ein azidotisches, neurotoxisches Milieu durch die Akkumulation von Metaboliten wie Laktat (siehe dazu Kapitel 1.2). Der Versuch, durch Hyperventilation bestehende Defizite wie Hypoxämie schnellstmöglich auszugleichen, sollte allerdings unterbleiben. Zum einen kann die erhöhte O₂-Konzentration nach Herz-Kreislaufstillstand über die vermehrte Radikalbildung direkt neurotoxisch wirken (Binks 2010, Nolan 2009). Zum anderen geht der erhöhte pO₂ mit niedrigeren pCO₂-Leveln einher. Buunk et al. untersuchten den Einfluss des pCO₂ auf den CBF in der Postreanimationsphase an Normothermen. Hyperventilation führte an diesem Kollektiv zu einem Abfall der jugularvenösen Sauerstoffsättigung und einem Anstieg der arteriovenösen Laktatdifferenz als Zeichen für eine entstehende Ischämie (Buunk 1997).

Pynnönen et al. simulierten anhand von oberen und unteren Grenzwerten der Normokapnie das pH- und α -stat-Verfahren bei Patienten in MTH nach CPR. Während bei eher hyperkapnischen Werten der mittlere Blutfluss in der A. cerebri media und die jugularvenöse Sauerstoffsättigung anstiegen, fiel die zerebrale Laktatkonzentration ab. Eher hypokapnische Partialdrücke führten zumeist zu einer Abnahme der mittleren Flussgeschwindigkeit. Zudem beobachteten Pynnönen et al., wenn es auch keine statistische Signifikanz erlangte, einen Abfall der rSO_2 bei Hypo- bzw. einen Anstieg bei Hyperkapnie (Pynnönen 2011).

Im Vergleich zu Meex et al. mit pH-stat-Verfahren, bediente sich diese Arbeit der α -stat-Methode. Während der gesamten Zeit wurde ein pCO_2 von 42 - 55 mmHg im Median gemessen, also eher eine normo- bis hyperkapnische Situation. Setzt man beide Vorgehensweisen in Bezug zueinander, so kann trotz variabler Nutzung der Temperaturkorrektur, in beiden Arbeiten eine Hyperventilation mit niedrigen pCO_2 vorgelegen haben. Korrigiert man die pH-stat Partialdrücke von Meex et al. auf das α -stat-Verfahren, so hätte in beiden Untersuchungen eine Normo- bis leichte Hyperkapnie vorgelegen. Berichtigt man die pCO_2 -Beträge der vorliegenden Arbeit auf pH-stat, so lägen die Partialdrücke ebenfalls in der Größenordnung von Meex et al.. Letzten Endes haben beide Arbeitsgruppen ähnlich beatmet. Geht man davon aus, dass die theoretische Überlegung, die hinter der scheinbar notwendigen Temperaturkorrektur liegt, auch in der Praxis von Belang ist und folgt der Empfehlung gängiger Leitlinien eher mit Normokapnie anstelle von Hyperventilation zu beatmen (Nolan 2009), so kommt man zu dem Schluss, dass eventuell ein zu geringer pCO_2 während MTH den Abfall der rSO_2 in beiden Studien verursacht haben könnte. Die vorliegende Arbeit hätte dann zwar in den normothermen Bereichen mit Normokapnie behandelt, hätte dann während der Kühlung, durch den mit der Temperatur abfallenden Partialdruck und der fehlenden Korrektur, eine hypokapnische Situation kreiert. Meex et al. hingegen hätten zwar die Blutgasanalyse an die Temperatur angepasst, dann aber per se die Patienten hyperventiliert. Beide Situationen hätten dann zu einem verringerten CBF durch Vasokonstriktion geführt und so die rSO_2 verringert. Ob diese Betrachtung die Gegebenheiten der Wirklichkeit wiedergeben, ist nach heutiger Studienlage ungeklärt.

Auf der anderen Seite fällt generell, ohne Berücksichtigung einer möglich notwendigen Temperaturkorrektur, der CBF in der MTH ab (Rosomoff 1954, Bisschops 2010,

Lemiale 2008). Allein dieser Abfall des CBF könnte die Reduktion der rSO₂ erklären. Da der zerebrale Blutfluss, laut Autoren wie Buunk et al., in der sekundären Hypoperfusionsphase um bis zu 50 % reduziert ist und gleichzeitig CMRO₂ normal bis hochnormal sein kann, entstünde ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch (Buunk 1997). In der initialen Phase der Kühlung bei MTH, wenn der CBF temperaturabhängig weiter fällt, könnte dieses zu einer verstärkten O₂-Extraktion führen, selbst bei verringertem CMRO₂. Das würde zu einer geringeren rSO₂ führen. So konnte Xiao et al. zeigen, dass die Hypoperfusionsphase bei MTH ausgeprägter ist als bei Normothermie nach CPR (Xiao 2004). Allerdings müsste, bei diesem Erklärungsmodell, diese sich im Laufe der MTH und der sekundären Hypoperfusionsphase wieder normalisieren. Auch dieses konnte bislang experimentell nicht nachgewiesen werden.

Ein letztes Modell zur Interpretation des rSO₂-Verhaltens bietet die bereits oben angesprochene Kontamination der zerebralen NIRS durch extrazerebrale Gefäßversorgung. Davie et al. zeigten im Jahr 2012, dass mit Ausschalten der extrazerebralen Durchblutung die regionale Sauerstoffsättigung nicht nur abfiel, sondern dieser Prozess auch für einige erhältliche NIRS-Applikationen auch quantifizierbar war (Davie 2012). Leitet man bei Patienten die MTH-Therapie ein, so durchläuft der Körper physiologische Anpassungsprozesse an die verringerte Körpertemperatur. Ein Hauptmechanismus ist dabei die Vasokonstriktion der oberflächlichen Gefäße (Sessler 2009). Es ist denkbar, dass durch diesen Mechanismus ein ähnlicher Effekt erzielt wird wie bei der aufblasbaren Schlauchbinde von Davie et al.. Der verringerte Blutfluss im extrakraniellen Gewebe könnte auch hier einen Abfall der rSO₂ ausgelöst haben. Bemerkenswert ist, dass in der Studie von Davie et al. die größte Beeinflussbarkeit durch extrazerebrale Durchblutung beim INVOS 5100 ermittelt wurde. Dort wurde eine Reduktion der rSO₂-Baseline von 16,6 ± 9,6 % nach Unterbinden der oberflächlichen Perfusion gemessen (Davie 2012). Auch die Studienergebnisse von Meex et al. könnten dadurch beeinflusst worden sein, da das von ihnen verwendete Fore-Sight bei Davie et al. einen Abfall von immerhin 11,8 ± 5,3 % darstellte (Meex 2013, Davie 2012).

5.2.4 Einflussfaktoren der NIRS

Ein weiterer sekundärer Endpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung eventueller Faktoren, die die NIRS beeinflussen könnten. Der initiale Laktatbetrag konnte als Einflussgröße ausgeschlossen werden. Ein schwacher Zusammenhang fand sich hingegen zwischen der rSO_2 und der Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur von $33^\circ C$. Aus tierexperimentellen Studien an Wüstenrennmäusen geht hervor, dass verzögerte Einleitung des Kühlungsprozesses bei MTH mit einem höheren Verlust an Neuronen in der CA 1 Region des Hippocampus einhergeht. Der Schaden war umso größer, je später mit der Therapie begonnen wurde (Colbourne 1999). Wolff et al. untersuchten im Jahr 2009 die Zeit bis zur Etablierung von $33^\circ C$ Körpertemperatur. In ihrem Kollektiv benötigten die Patienten, die ein schlechtes neurologisches Ergebnis hatten, signifikant länger bis sie die tiefste Körpertemperatur erreicht hatten, als jene die später ohne oder mit geringem Schaden die Klinik verließen. Des Weiteren konnten sie die „time to target“, die Zeit bis zur Zieltemperatur, als eigenständigen Prognosefaktor identifizieren (Wolff 2009). Eine andere Studie aus dem Jahr 2011 von Haugk et al. wies gegenteilige Resultate auf. Hier benötigten Patienten in der Kategorie CPC 1 - 2 im Median 209 Minuten im Gegensatz zu denen in der Gruppe CPC 3 - 5 mit 158 Minuten. Haugk et al. berechneten eine Odds Ratio von 1,86 für ein besseres neurologisches Ergebnis für die Patienten mit längerer Zeit bis zur vollständigen Kühlung. Gleichzeitig beobachteten sie, dass die Patienten mit schlechterem Outcome schon bei Beginn der MTH im Median $0,4^\circ C$ kältere Ösophagealtemperatur besaßen (Haugk 2011). In dieser vorliegenden Studie benötigten die Patienten, deren neurologische Erholung besser und damit deren rSO_2 höher war, signifikant länger bis zum Tiefpunkt der MTH: bei CPC 1 - 2 waren es im Median 200 Minuten, bei CPC 3 - 5 nur 135 Minuten. Wie auch Haugk et al. bemerkten, wurde auch bei dieser Arbeit die Erfahrung gemacht, dass Probanden, die in die Gruppe des besseren Outcomes fallen, bei der ersten Messung höhere Körpertemperaturen aufwiesen. Systematisch getestet wurde dieses jedoch nicht. Allerdings liegt in der Gruppe von CPC 1 - 2 eine kürzere Zeit bis ROSC vor. Das beobachtete Resultat lässt sich damit physiologisch erklären, dass kurz nach Herz-Kreislaufstillstand die Körpertemperatur zu sinken beginnt (Langhelle 2003). Umso mehr Zeit ab dem Sistieren des Kreislaufes vergeht, umso mehr Körperwärme geht verloren, so dass Patienten, die eine längere Dauer bis ROSC haben, auch eine

niedrigere Körperkerntemperatur aufweisen können. Der Grund für die kürzere Zeit bis zum Erreichen des Kühlziels kann in der niedrigeren Differenz zur Körpertemperatur des Probanden zur 33° C-Marke, die durch die verlängerte Dauer des Kreislaufstillstandes und damit Wärmeverlustes zu Stande kommt, gesehen werden. Der verlängerte Herzkreislaufstillstand ist wiederum ein prognostisch ungünstiges Zeichen für das Ausmaß der zerebralen Schädigung, so dass in diesem Fall die rSO₂ sank.

Des Weiteren konnte eine mittelstarke Korrelation zwischen der rSO₂ und dem Hämoglobinwert bei Aufnahme ermittelt werden. Zwar konnte zwischen beiden Gruppen dieses Kollektivs kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, dennoch lag die Hämoglobinkonzentration der Patienten mit besserem Outcome bei 13,1 g dl⁻¹ im Gegensatz zu 11,7 g dl⁻¹ bei CPC 3 -5. Nichtsdestotrotz fand sich eine deutlich stärkere Korrelation in dieser Studie, als sie Kishi et al. 2003 fanden (Kishi 2003). Ein vergleichbares Ergebnis hatten auch Torella et al. ein Jahr zuvor bereits ermittelt (Torella 2002). Interessanterweise wurden jedoch auch gegenteilige Beobachtungen gemacht. Wie bereits unter Punkt 5.1 erwähnt, führte Hämodilution zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration. Obwohl die vergrößerte optische Weglänge die sinkende Absorption durch weniger Hämoglobin ausgleichen sollte, beobachteten die Autoren eine Überschätzung der rSO₂ in dieser Situation. Dieser Effekt könnte zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Mangels an Sauerstoff in kritischen Ereignissen führen (Kurth und Uher 1997, Lassnigg 1999, Yoshitani 2007). Das beobachtete Phänomen kann nicht nur in einer rein technisch bedingten Überschätzung begründet sein, sondern muss sein physiologisches Korrelat in einem real existierenden Kompensationsmechanismus finden. Borgstrom et al. zeigten im Jahr 1975 an Ratten, dass mit dem Abfall der Hämoglobinkonzentration kompensatorisch der CBF ansteigt, so dass die CMRO₂ konstant bleibt, demzufolge kein Sauerstoffmangel im Gewebe auftritt (Borgström 1975). Die scheinbare Überschätzung der rSO₂ könnte auch ein zerebraler Ausgleich der Hämodilution durch Anstieg des CBF zu Grunde liegen, welche in erhöhte regionale Sauerstoffsättigungen mündet. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser kompensatorische Effekt und Überschätzung bei niedrigerem Hämoglobinwert nicht bestätigt werden; hier ist das Gegenteil der Fall. Ob die MTH hierbei eine Rolle spielt ist ungewiss. Zwar senkt die Kühlung unterhalb von 35° C den CBF um 6,7 % je Grad (Rosomoff 1954), aber die Beobachtung, dass die rSO₂ nach Hämodilution überschätzt wird, wurde von Lassnigg et al. an Patienten erhoben, die

während kardiopulmonaler Bypass Operationen auch auf 32° C Körpertemperatur gekühlt wurden (Lassnigg 1999). Für die klinische Interpretation der NIRS-Ergebnisse sollte die enge Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und regionaler Sauerstoffsättigung beachtet werden. Da erniedrigte Werte des Hämoglobins mit geringeren rSO₂-Werten einhergehen, könnte hierdurch zum Beispiel interindividuelle Unterschiede erklärt werden, aber auch eventuell ein therapeutischer Nutzen gezogen werden.

Ein weiterer Zusammenhang konnte zwischen der rSO₂ und dem Alter festgestellt werden. Während Misra et al. im Jahr 1998 die Unabhängigkeit beider Parameter darstellten, konnten Kishi et al. 2003 das Gegenteil zeigen (Misra 1998, Kishi 2003). Auch an dem vorliegenden Kollektiv wurde diese Korrelation nachgewiesen. Obwohl es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem medianen Alter gab, waren die Probanden der neurologisch besseren Gruppe im Schnitt 6,5 Jahre jünger. Auch Schön et al. zeigten 2009, dass ein Zusammenhang zwischen Alter und rSO₂ existiert (Schön 2009). Drei Jahre später führten sie dieses auf den im Alter niedrigeren Hämoglobingehalt des Blutes zurück, da sie auch Differenzen zwischen der rSO₂ von Männern und Frauen fanden, deren Hämoglobinkonzentrationen sich ebenfalls unterschieden (Schön 2009, 2012). Ein weiterer möglicher Grund könnte das im hohen Alter abnehmende Körpergewicht bzw. die Größe sein. Kishi et al. wiesen jedoch die Unabhängigkeit von beiden Faktoren nach, so dass dieses wahrscheinlich nicht der Grund für niedrigere rSO₂-Beträge im Alter ist (Kishi 2003). Als ein anderes Erklärungsmodell kommt die höhere Prävalenz von Herz-Kreislaufkrankungen und Rhythmusstörungen in Betracht. Es konnte, wie bereits oben erwähnt, eine Korrelation zum aktuellen Herz-Zeit-Volumen und anderen kardialen Charakteristika festgestellt werden (Meng 2011, Paquet 2008, Madsen 1999). So konnte eine Interventionsstudie aus dem Jahr 2014 von Wutzler et al. zeigen, dass die Verbesserung der hämodynamischen Situation nach Kardioversion eines bestehenden Vorhofflimmerns zu einem Anstieg der beidseitigen rSO₂ führte, welcher signifikant höher war als in der Kontrollgruppe ohne Überführung in einen Sinusrhythmus. Interessanterweise stellte die Studie keinen Zusammenhang der rSO₂ zum Patientenalter fest (Wutzler 2014). Hinzukommend konnte an einem Studienkollektiv von 35 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) die Korrelation zwischen eingeschränkter kardialer

Leistungsbreite und niedrigeren rSO_2 -Werten gezeigt werden. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, welche während körperlicher Betätigung einen Anstieg der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung aufwies, fiel bei den kranken Probanden mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von kleiner 40 % die rSO_2 ab. Patienten mit einer Auswurffraktion von größer 40 %, aber kleiner als normwertig, wiesen schlicht einen geringeren Anstieg während der Übungen auf. Auch während der Erholungsphase lagen die rSO_2 -Werte der Patienten mit Kardiomyopathie unter denen der gesunden Probanden. Bestimmend für das Ausmaß des Abfalles bzw. der Differenz zu den nicht-erkrankten Personen war der Grad der Einschränkung der linksventrikulären Auswurffraktion (Koike 2004). Demzufolge wäre auch die höhere Prävalenz von kardialen Erkrankungen ein Erklärungsmodell für geringer NIRS-Ergebnisse im Alter. Was diesen Effekt letzten Endes auslöst, ist nicht abschließend geklärt. Ohne weitere Forschung in diesem Bereich bleiben die Erklärungen spekulativ.

Zusammenfassend lässt sich die NIRS bei Patienten nach CPR während MTH als geeigneter Prognoseparameter mit einigen Limitationen beurteilen. Im Vergleich zur bewährten NSE war ihre Vorhersagekraft eingeschränkter, gegenüber dem APACHE II in dieser Studie hingegen schnitt die rSO_2 besser ab. Unter Beachtung der physiologischen Eigenheiten, der technischen Umsetzung und mit Interpretation der Ergebnisse im Kontext der jeweiligen Situation stellt die NIRS eine mögliche Unterstützung bereits eingesetzter Applikationen für die Einschätzung des Patientenoutcomes dar. Weitere Forschung in diesem Gebiet wird benötigt, um die bestmögliche Verwendung der Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Postreanimationsphase zu verifizieren.

Literaturverzeichnis

Adams JA. Endothelium and cardiopulmonary resuscitation. Care Med 2006;34:458-65

Ahn A, Yang J, Inigo-Santiago L et al. A feasibility study of cerebral oximetry monitoring during the post-resuscitation period in comatose patients following cardiac arrest. Resuscitation 2014;85:522-26

Allen BS, Kob Y, Buckberg GD et al. Studies of isolated global brain ischaemia: II. Controlled reperfusion provides complete neurologic recovery following 30 min of warm ischaemia - the importance of perfusion pressure. Eur J Cardiothorac Surg 2012a;41:1147-54

Allen BS, Kob Y, Buckberg GD et al. Studies of isolated global brain ischaemia: III. Influence of pulsatile flow during cerebral perfusion and its link to consistent full neurological recovery with controlled reperfusion following 30 min of global brain ischaemia. Eur J Cardiothorac Surg 2012b;41:1155-63

American Academy of Neurology (AAN). Summary of evidence-based guideline for clinicians prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary. Resuscitation 2006: Accessed August 10, 2015 at http://tools.aan.com/professionals/practice/guidelines/coma_clinician.pdf

American Heart Association (AHA): Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: the American Heart Association (AHA) in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 2005;112 (supplementum), III1-136

Ames A 3rd, Wright RL, Kowada M et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. Am J Pathol. 1968;52:437-53.

Arndt T. Spezielle klinische Chemie: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA, ECL). In: Renz H. Klinische Chemie, 1. Auflage, Berlin, De Gruyter Verlag, 2009:524ff

Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care Med 2007;35:1041-47

Bach F, Mertzlufft F. Therapeutische Hypothermie und Säure-Basen-Management. Anaesthesist 2007;56:366-70, Online publiziert: 15. März 2007 © Springer Medizin Verlag 2007

Barker S und Tremper KK. Pulse oximetry: Applications and limitations. Int Anesthesiol Clin 1987;25:155-75

Baumann E, Preston E, Slinn J et al. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. Brain Research 2009;1269:185-97

Beckstead JE, Tweed WA, Lee J et al. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. Stroke 1978;9:569-73

- Benson** DW, Williams GR, Spencer FC et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423-28
- Benzi**, G. Acute model for the estimation of the cerebral energy state during or after hypoxia and complete or incomplete ischaemia. *Eur Neurol* 1978;17:87-96
- Bernard** SA, Grey TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New Engl J Med* 2002;346:557-63
- Binks** A, Nolan JP. Post-cardiac arrest syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:362-68
- Bisschops** LLA, Hoedemaekers CWE, Simons KS et al. Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:1542-7
- Bisschops** LLA, van Alfen N, Selma Bonsa S et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation* 2011;82:696-701
- Bonner** RF, Nossal R, Havlin S et al. Model for photon migration in turbid biological. *J Opt Soc Am A* 1987;4:423-432
- Borgström** L, Johannsson H and Siesjö BK. The influence of acute normovolemic anemia on cerebral blood flow and oxygen consumption of anesthetized rats. *Acta Psychiat Scand* 1975;93:505-14
- Böttiger** B W, Grabner C, Bauer H et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart* 1999a;82:674-79
- Böttiger** BW, Teschendorf P, Krumnikl JJ et al. Global cerebral ischemia due to cardiocirculatory arrest in mice causes neuronal degeneration and early induction of transcription factor genes in the hippocampus. *Mol Brain Res* 1999b;65:135-42
- Bouwes** A, Binnekade JM, Zandstra DF et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009;73; 1457-61
- Bouwes** A, Binnekade JM, Kuiper MA et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A Prospective Cohort Study. *Ann Neurol* 2012;71:206-12
- Brady** K, Joshi B, Zweifel C et al. Near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass real-time. *Stroke* 2010;41:1951-6
- Bro-Jeppesen** J, Hassager C, Wanscher M et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardi arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734-40
- Brosius**, F. SPPS 21. mitp, Marke der Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Heidelberg, 2013

Brun NC, Moen A, Borch K et al. Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;273:H683-6

Brüx A, Girbes ARJ, Polderman KH. Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. *Anaesthesist* 2005;54:225-44

Busse R. Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, *Physiologie des Menschen*, 30. Auflage, Berlin Heidelberg, Springer, 2007:618-80

Butcher SP, Bullock R, Graham DI et al. Correlation between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1990;21:1727-33

Buunk G, van der Hoeven JG, Frölich M et al. Cerebral vasoconstriction in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest? *Intensive Care Med* 1996;22:1191-96

Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569-73

Buunk G, van der Hoeven JG and Meinders AE. A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 1998;53:13-9

Buunk G, van der Hoeven J G, Meinders AE. Prognostic significance of the difference between mixed venous and jugular bulb oxygen saturation in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Resuscitation* 1999;41:257-62

Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005;101:740-7

Casati A, Spreafico E, Putzu M et al. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:605-25

Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P et al. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:59-65

Cavus E, Bein B, Dörge V et al. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:97-106

Chance B, Leigh JS, Miyake H et al. Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:4971-5

Colbourne F, Sutherland GR, Auer RN. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *The Journal of Neuroscience* 1999;19:4200-10

Colbourne F, Corbett D, Zhao Z et al. Prolonged but delayed postischemic hypothermia: A long-term outcome study in the rat middle cerebral artery. Occlusion Model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1702-8

Colquhoun DA, Tucker-Schwartz JM, Durieux ME et al. Non-invasive estimation of jugular venous oxygen saturation: a comparison between near infrared spectroscopy and transcutaneous venous oximetry. *J Clin Munit Comput* 2012;26:91-4

Cooper CE, Springett R. Measurement of cytochrome oxidase and mitochondrial energetics by near-infrared spectroscopy. *Phil Trans R Soc Lond B* 1997;353:669-76

Cope M, Delpy DT. System for ion-term measuremen of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med& Biol Eng & Comput* 1988;26:289-94

Cronberg T, Liljaa G, Rundgrenb M et al. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:1119-23

Cui W, Wang N, Chance B. Study of photon migration depths with time-resolved Spectroscopy. *Opt Lett* 1991;16:1632-4

Cummins R O, Chamberlain D A, Abramson N S et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75

Daubeney PEF, Pilkington SN, Janke E et al. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: Comparison with jugular bulb oximetry. *Ann Thorac Surg* 1996;6:930-34

Davie SN und HP Grocott. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation. A comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 2012;116:834-40

Delpy DT, Cope M, van der Zee P et al. Estmation of optcal pathlength through tissue from dircet time of flight measurement. *Phys Med Biol* 1988;33:1433-42

Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Seminars in cardiothoracic and vasculsar anesthesia* 2007;11:274-84

Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für hypoxische Enzephalopathie, 2013. Accessed January 2, 2014 at <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2376-II-81-2012-hypoxische-enzephalopathie.html>

Drury PP, Bennet L, Alistair J et al. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010,15:287-92

Duncan A, Meek JH, Clemence M et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phsy Med Biol* 1995;40:295-304

Dunham, CM Sosnowski C, Porter JM et al. Correlation of nnoninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patient: A pilot study. *J Trauma* 2002;52:40-6

- Ebmeyer U**, MD, Katz LM. Brain energetics of cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:189-94
- Eckstein M**, Stratton SJ, Chan LS. Cardiac arrest resuscitation evaluation in Los Angeles: CARE-LA. *Ann Emerg Med* 2005;45:504-9
- Edgren E**, Enblad P, Grenvik A et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation* 2003;57:161-170
- Edmonds**, H L. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004;8:147-66
- Erler K**. Elecsys® immunoassay systems using electrochemiluminescence detection. *Wiener klinische Wochenschrift* 1998;110:5-10
- Federal Drug Administration (FDA)**: Erweiterte Zulassung des INVOS 5100 im Jahr 2009, accessed December 18, 2013 at <http://www.accessdata.fda.gov/cdrhdocsdocs/pdf8/K082327.pdf>
- Ferrari M**, Wilson DA, Hanley DF. Noninvasive determination of hemoglobin saturation in dogs by derivative near-infrared spectroscopy. *Am J Physiol* 1989; 256:H1493-9
- Ferrari M**, Hanley DF, Wilson DA et al. Redox changes in cat brain cytochrome-c-oxidase after blood-fluorocarbon exchange. *Am J Physiol*. 1990;258:H1706-13
- Freeman JJ**, Christine Hedges C. Cardiac Arrest: The effect on the brain. *Am J Nurs* 2003;103:50-4
- Fukui Y**, Ajichi Y, Okada E. Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. *Appl Opt* 2003;42:2881-7
- Gadzinski DS**, White BC, HoehnerPJ et al. Canine cerebral cortical blood flow and vascular resistance post cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1982;11:58-63
- Gelmers HJ**, Krämer G, Hacke W et al. Pathophysiologie der Hirnischämie. In: Gelmers HJ, Krämer G, Hacke W et al. *Zerebrale Ischämien*. Springer Berlin Heidelberg, 1989, 19-32 Abstract
- Germon TJ**, Kane N M, Manara AR et al. Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 1994;73:503-6
- Germon TJ**, Young AER, Manara AR et al. Extracerebral absorption of near infrared light influences the detection of increased cerebral oxygenation monitored by near infrared spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:477-9
- Germon TJ**, Evans PD, Barnett NJ et al. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth* 1999;6:831-7
- Ghosh A**, Elwell C, Smith M. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy. In *Adults: A Work in progress*. *Neuroscience in Anesthesiology and Perioperative Medicine* 2012;115: 1373-83

Grocott H P. Avoid hypotension and hypoxia: an old anesthetic adage with renewed relevance from cerebral oximetry monitoring. *Can J Anesth* 2011;58:697-702

Groenhuis R A. Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 1: Theory. *Appl Opt* 1983; 22:2456-62

Grubhofer G, Lassnigg A, Manlik F et al. The contribution of extracranial blood oxygenation on near-infrared spectroscopy during carotid thrombendarterectomy. *Anaesthesia* 1997;52:116-20

Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI et al. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098-1106

Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH et al. The effect of topical insulin on the release of excitotoxic and other amino acids from the rat cerebral cortex during streptozotocin-induced hyperglycemic ischemia. *Brain Res* 2000a;872:29-36

Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH et al. The effect of intravenous insulin on accumulation of excitotoxic and other amino acids in the ischemic rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 2000b; 288:61-5

Hanley, JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36

Haugk M, Sterz F, Grassberger M et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007;75:76-81

Haugk M, Testori C, Sterz F et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical Care* 2011;15:R101 1-8

He X, Su F, Taccone FS et al. Cardiovascular and microvascular responses to mild hypothermia in an ovine model. *Resuscitation* 2012;83:760-6

Henson LC, Calalang C, Temp JA et al. Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. *Anesthesiology* 1998;88:58-65

Heringlake M, Garbers C, Käbler JH et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114,58-69

Holbek, CC. The Radiometer ABL 300 Blood Gas Analyser. *J. Clinical Monitoring* 1989;5:4-16

Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010;363:1256-64

Hongo K, Kobayashi S, Okudera H et al. Noninvasive cerebral optical spectroscopy: Depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neurological Research* 1995;17:89-93

Hosomi N, Mizushige K, Kitadai M et al. Induced hypertension treatment to improve cerebral ischemic injury after transient forebrain ischemia. *Brain Res* 1999; 835:188-96

- Howes D**, Ohleyb W, Dorianc P et al. Rapid induction of therapeutic hypothermia using convective-immersion surface cooling: Safety, efficacy and outcomes. *Resuscitation* 2010;81:388-92
- Huet O**, Dupic L, Batteux F et al. Postresuscitation syndrome: Potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011;39:1712-20
- Huppert TJ**, Diamond SG, Franceschini MA et al. HomER: a review of time-series analysis methods for nearinfrared spectroscopy of the brain. *Appl Opt* 2009;48:D280-98
- Hypothermia after cardiac arrest study group**. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med* 2002;346:549-56
- Ito N**, Nanto S, Nagao K et al. Regional cerebral oxygen saturation on hospital arrival is a potential novel predictor of neurological outcomes at hospital discharge in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:46-50
- Ji X**, Luo V, Ling F et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro death signaling events after ceri mechanism for neuroprotection. *Front Biosci* 2007;12:1737-47
- Jöbsis FF**. Noninvasive, Infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977a;198:1264-6
- Jöbsis FF**, Keizcr JH, LaManna C et al. Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa3 in vivo. *J Appl Physiol* 1977b;43 858-872
- Jones RD**, Commins BT, Cernik AA. Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxi drivers. *The Lancet* 1972;2(7772):302-3
- Joshi B**, Brady K, Lee J et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and Its potential association with stroke. *Anesth Analg* 2010;110:321-8
- Katz LM**, Young AS, Franka JE et al. Regulated hypothermia reduces brain oxidative stress after hypoxic-ischemia. *Brain Res* 2004;1017:85-91
- Kim MB**, Ward DS, Cartwright CR et al. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000;16:191-9
- Kim F**, Olsufka M, Longstreth WT 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°C normal saline. *Circulation* 2007;115:3064-70
- Kirkpatrick PJ**, Smielewski P, Czosnyka M et al. Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J Neurosurg* 1995a; 83:963-70
- Kirkpatrick PJ**, Smielewski P, Whitfield PC et al. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1995b;82:756-63

- Kishi K**, Kawaguchi M, Yoshitani K et al. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 Near-Infrared Spectrophotometers. *J Neurosurgical Anesthesiology* 2003;15:302-306
- Knaus WA**, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE – acute physiology and chronic health evaluation: physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7
- Knaus WA**, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
- Knaus WA**. APACHE 1978-2001: The development of a quality assurance system based on prognosis. *Arch Surg* 2002;13:37-41
- Knirsch W**, Stutz K, Kretschmar O et al. Regional cerebral oxygenation by NIRS does not correlate with central or jugular venous oxygen saturation during interventional catheterisation in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1370-4
- Kofstad J**. Blood gases and hypothermia: Some theoretical and practical considerations. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:Suppl 224:21-6
- Koike A**, Hoshimoto M, Nagayama O et al. Cerebral oxygenation during exercise and exercise recovery in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:821-4
- Kontos HA**, Wei EP, Raper AJ et al. Local mechanism of CO₂ action of cat pial arterioles. *Stroke* 1977;8:226-228
- Kontos HA**, Wei EP, Raper AJ et al. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol* 1978;234:H582-91
- Kontos HA**. Regulation of the cerebral circulation. *Ann Rev Physiol* 1981;43:397-407
- Kowada M**, Ames A, Majno G et al. Cerebral Ischemia I. An improved experimental method for study; cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit. *J Neurosurg* 1968;28:150-57
- Krauskopf KH**, Brandt L. Zerebrale Oxygenierung (Hb) und Oxidationszustand (Cytochrom). *Anästhesio. Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32:5235-40
- 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;21:1348-58
- Kurth CD**, Steven JM, Nicolson SC. Cerebral oxygenation during pediatric cardiac surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology* 1995; 82:74-82
- Kurth CD**, Uher B. Cerebral hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. *Anesth Analg* 1997;84:1297-305

- Kurth** CD, Warren JL, McCann J. Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen daturationthresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2002;22:335-41
- Kuschinsky** W, Wahl M, Bosse O et al. Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats: A Microapplication Study. *Circ Res.* 1972;31:240-7
- Kuschinsky** W, Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev* 1978; 58: 656-89
- Kuschinsky**, W. Physiology of cerebral blood flow and metabolism. *Arzneimittel-Forschung* 1991;41:284-8
- Langhelle** A, Tyvold SS, Lexow K et al. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247-63
- Lassnigg** A, Hiesmayr M, Keznickl P et al. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by Near-Infrared Spectroscopy: Effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc* 1999;13:544-8
- Laver** S, Farrow C, Turner D. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8
- Lavinio** A, Timofeev I, Nortje J et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth* 2007;99:237-44
- Lee** JK, Brady KM, Mytar JO et al. Cerebral blood flow and cerebro-vascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2337-45.
- Legriél** S, Hilly-Ginouxa J, Resche-Rigonb M et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 2013;84:343-50
- Leithner** C, Ploner CJ, Hasper D et al. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N₂O after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-9
- Lemasters** JJ, Nieminen AL, Qian T et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998;1366:177-196
- Lemiale** V, Huet O, Vigue B et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76:17-24
- Leyvi** G, Bello R, Wasnick JD et al. Assessment of cerebral oxygen balance during deep hypothermic circulatory arrest by continuous jugular bulb venous saturation and near-infrared spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:826-33
- Li** Z, Yin X, Ye J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat. *Journal of Zhejiang University Science* 2004;5:1290-7

- Lichtenstern C**, Koch C, Röhrig R et al. Nahinfrarotspektroskopie in der Sepsistherapie. *Anästhesist* 2012;61:883-891
- Lim C**, Alexander MP, La Fleche G et al. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology* 2004;63:1774-78
- Liu Y**, Rosenthal RE, Haywood Y et al. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 1998; 29:1679-86
- Love S**, Barber R, Srinivasan A et al. Activation of caspase-3 in permanent and transient brain ischaemia in man. *Clinical Neuroscience* 2000;11:2495-9
- Madsen PL** and Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:541-60
- Madsen PL**, Skak C, Rasmussen A et al. Interference of cerebral Near-Infrared Oximetry in patients with Icterus. *Anesth Analg* 2000; 90(2): 489 ff
- Majersik JJ**, Silbergleit R, Meurer WJ et al. Public health impact of full implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2008; 77:189-194
- Mani R**, Sarah E. Schmitta SE, Mazerb M et al. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012; 83:840-7
- Marimón GA**, Dockery WK, Sheridan MJ et al. Near-infrared spectroscopy cerebral and somatic (renal) oxygen saturation correlation to continuous venous oxygen saturation via intravenous oximetry catheter. *Journal of Critical Care* 2012;27:314e13-314e18
- Markgraf R**, Deutschinoff G, Pientka L et al. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III and simplified acute physiology score II: A prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:26-33
- Markgraf R**, Deutschinoff G, Pientka L et al. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care* 2001;5:31-6
- Matcher, S.** Absolute quantification methods in tissue near-infrared spectroscopy. *Proceedings of SPIE--the international society for optical engineering.* 1995; Proc. SPIE 2389;486-495
- Mchedlishvili G.** Cerebral arterial behavior providing constant cerebral blood flow, pressure and volume. In Bevan et al. eds.: *Arterial behavior and blood circulation in the brain.* New York: Plenum Press, 1986:42-95
- McCormick PW**, Stewart M, Goetting MG et al. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke* 1991;22:596-602

- McLeod AD**, Igielman F, Ehvell C et al. Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: A comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg* 2003;97:851-6
- Meex I**, Dens J, Frank JF et al. Cerebral tissue oxygen saturation during therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:788-93
- Meng L**, Cannesson M, Alexander BS et al. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 2011;107:209-17
- Merino PL**, Akute respiratorische Insuffizienz: Sauerstofftherapie In: Merino PL, Sutin KM, Das ICU-Buch-Praktische Intensivmedizin, Urban und Fischer, München, Jena, 4. Auflage, 2008:318-9
- Müllner M**, Sterz F, Binder M et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996a;27:59-62
- Müllner M**, Sterz, Domanovits H et al. Systemic and cerebral oxygen extraction after human cardiac arrest. *European J Emergency Medecine* 1996b;3:19-24
- Misra M**, Stark J, Dujovny M et al. Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects. *Neurological Research* 1998;20:137-141
- Murkin JM**, Adams SJ, Novick RJ et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104:51-8
- Murkin JM**, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103, i3–i13
- Murkin J M**. Cerebral oximetry: Monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology* 2011;114:12-3
- Nagdyman N**, Ewert P, Peters B et al. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Pedutric Anesthesia* 2008;18:160-6
- Nauphal M**, El-Khatib M, Taha Set al. Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur. J Anaesthesiol* 2007; 24: 15–19
- Neigh GN**, Glasper ER, Kofler J et al. Cardiac arrest with cardiopulmonary resuscitation reduces dendritic spine density in CA1 pyramidal cells and selectively alters acquisition of spatial memory. *Eur J Neurosci* 2004;20:1865-72
- Nemoto EM**, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2000;28:1052-54
- Neumar RW**. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000;36:483-506

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;53:926-34

Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1149-53

Nolan JP, Morley PT, Van den Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:118-21

Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part 1). *Int Emer Nurs* 2009;17:203-225

Nolan J.R, Soar J, Zideman D et al. Sektion 1 der Leitlinien zur Reanimation 2010 des European Resuscitation Council, Kurzdarstellung. *Notfall Rettungsmed* 2010a; 13:515-22

Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int Emer Nurs* 2010b;18:8-28

Nolan JP, Soar J, Cariou A et al. Resuscitation Council ERC Leitlinien Postreanimationsbehandlung. Kap. 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall + Rettungsmedizin* 2015;18:904-31

Nollert G, Möhnle P, Tassani-Prell P et al. Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac cardiovasc Surgeon* 1995;43:260-4

Nordmark J, Enblad P, Rubertsson S et al. Cerebral energy failure following experimental cardiac arrest Hypothermia treatment reduces secondary lactate/ pyruvate-ratio increase. *Resuscitation* 2009;80:573-9

Nossal R, Bonner RF, Weiss GH. Influence of path length on remote optical sensing of properties of biological tissue. *Appl Opt* 1989;28:2238-44

Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl Opt*;2003a;42:2906-14

Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 2003b;42:2915-22

Okada E, Yamamoto D, Kiryu N et al. Theoretical and experimental investigation of the influence of frontal sinus on the sensitivity of the NIRS Signal in the adult head. *Adv Exp Med Biol* 2010;662:231-6

Okada K, Ohdeb S, Otania N et al. Prediction protocol for neurological outcome for survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2012;83:734-9

Oksanen T, Pettila V, Hynynen M et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: implementation and outcome in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:866-71

Ostadal P, Micek M, Kruger A et al. Mild therapeutic hypothermia is superior to controlled normothermia for the maintenance of blood pressure and cerebral oxygenation, prevention of organ damage and suppression of oxidative stress after cardiac arrest in a porcine model. *J Transl Med* 2013;11:124-31

Otto M, Holthusen S, Bahn E et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med* 2000;21:551-5

Owen-Reece H, Elwellz CE, Wyattx JS et al. The effect of scalp ischaemia on measurement of cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas* 1996;17:279-86

Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE et al. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999;82:418-26

Paarmann H, Heringlakea M, Heinzea H et al. Non-invasive cerebral oxygenation reflects mixed venous oxygen saturation during the varying haemodynamic conditions in patients undergoing transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2012;14:268-72

Padosch SA, Böttiger BW. Neuronal apoptosis following cerebral ischemia: pathophysiology and possible therapeutic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:439-45

Paquet C, Deschamps A, Denault AY et al. Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:840-6

Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW et al. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:768-86

Pell J P, Sirel JM, Marsden AK et al. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003; 89:839-42

Pohl U, Grote J. Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe In: Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen*, 30. Auflage, Berlin Heidelberg, Springer, 2007:829-47

Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:186-202

Pollard V, Prough DS, DeMelo AE et al. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996;82:269-77

Popp E, Sterz F, Böttiger BW. Therapeutische milde Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. *Anaesthesist* 2005;54:96-106

Prange, H W. Pathophysiology, therapy and prognosis of hypoxic-ischemic brain damage. *Z Kardiol* 1994;83:127-34

Pynnönen L, Falkenbach P, Kämäräinen A et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest - cerebral perfusion and metabolism during upper and lower threshold normocapnia. *Resuscitation* 2011;82:1174-9

Reisinger J, Höllinger K, Lang W et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28: 52-58

Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP et al. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;16:114-22

Rivers EP, Rady MY, Gerard B et al. Venous hyperoxia after cardiac arrest - Characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest* 1992;102:1787-93

Roche: Broschüre für die ECLIA-Analyse 2010, accessed December 1, 2013 at http://www.roche-diagnostics.cz/download/metody/Detailni_informace_o_metode.pdf

Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954;179:85-8

Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in men. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1943;50:510-28

Rossi DJ, Brady JD, Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nat Neurosci* 2007;10:1377-86

Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia. A Prospective Study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7

Rowe, P. Statistik für Mediziner und Pharmazeuten. Wiley-VCH Verlag, 2012

Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N et al. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784-9

Sadowski M, Wisniewski HM, Jakubowska-Sadowska K et al. Pattern of neuronal loss in the rat hippocampus following experimental cardiac arrest-induced ischemia. *J Neurol Sci* 1999;168:13-20

Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia. In Grenvik A and Safar P Eds: *Brain Failure and Resuscitation*. Churchill Livingstone, New York, 1981:155-184

Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and

meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia. Review article. *Resuscitation* 2013a; 84:1310-23

Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. Review article. *Resuscitation* 2013b;84:1324-38

Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL et al. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2003; 210:23-30

Schefold JC, Storm C, Krüger A et al. The Glasgow coma score is a predictor of good outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:658-61

Schön J, Serien V, Hanke T et al. Cerebral oxygen saturation monitoring in on-pump cardiac surgery – A 1-year experience. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 2009;13:243-52

Schön J, Heringlake M, Berger KU et al. Relationship between mixed venous oxygen saturation and regional cerebral oxygenation in awake, spontaneously breathing cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiol* 2011a;77:952-8

Schön J, Heringlake M, Tiemeyer C et al. The association between gender, cognitive function, markers of inflammation and preoperative cerebral oxygen saturation in a cohort of preoperative cardiac surgery patients. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 2011b;15:62-70

Schön J, Paarmann H, Heringlake M. Zerebrale Oxymetrie: Klinischer Stellenwert bei kardiochirurgischen Patienten. *Anaesthesist* 2012;61:934-40

Sessler, D. Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med* 2009;37:203-10

Siesjö BK. Cell Damage in the Brain: A Speculative Synthesis Review. *J Cereb Blood Flow and Metab* 1981;1:155-185

Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia Part I: Pathophysiology Review Article. *J Neurosurg* 1992a;77:169-84

Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992b;77:337-54

Slater JP, Guarino T, Stack J et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36-45

Skhirtladze-Dworschak K, Dworschak M. Cerebral oximetry and cardiac arrest. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;17:269-75

Sokoloff, L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. 1981;40:2311-16

Stammet P, Collignon O, Hassager C et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2104-14

Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik- Übersicht der altersstandartisierten Todesfälle, 2013. Accessed December 26, 2013 at http://www.gbebund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=15472242&nummer=517&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=65940425

Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Critical Care* 2010;14:R69

Stern P, Bartos V, Uhrovä J et al. The comparability of different neuron-specific enolase immunoassays and its impact on external quality assessment system. *Klin Biochem Metab* 2007;15:21-26

Sterz F, Leonov Y, Safar P et al. Hypertension with or without hemodilution after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1990;21:1178-84

Sterz F, Leonov Y, Safar P et al. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass. *Resuscitation* 1992;24:21-47

Storm C, Nee J, Krueger A et al. 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls. *SJTREM* 2010;18:1-4

Storm C, Nee J, Jörres A et al. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *SJTREM* 2012; 20:1-6

Sulkowski G, Bubko I, Struzynska L et al. Astrocytic response in the rodent model of global cerebral ischemia and during reperfusion. *Exp Toxic Pathol* 2002;54:31-8

Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32

Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T et al. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE* 1999; 3597:592

Taccone FS, Vincent JL, Backer de D. Cerebral oximetry to adjust cerebral and systemic circulation after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2013;39:970-1

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;33:1340-5

Testori C, Sterz F, Behringer W. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162-7

- Thenayan EA**, Savard M, Sharpe M et al. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-7
- Tiainen M**, Roine RO, Pettilä V et al. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6
- Tiainen M**, Kovala TT, Takkunen OS et al. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736-40
- Tobias JD**, Russo P, Russo J. Changes in near infrared spectroscopy during deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Card Anaesth* 2009;12:17-21
- Torella F**, Cowleyb R, Thornileyb MS et al. Monitoring blood loss with near infrared spectroscopy. *Comp Biochem Physiol A* 2002;132:199-203
- Tortorici MT**, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196-2204
- Tournay-Jetté de E**, Dupuis G, Bherer L et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:95-104
- Uray T**, Haugk M, Sterz F et al. Surface cooling for rapid induction of mild hypothermia after cardiac arrest: Design determines efficacy. *Acad Emerg Med* 2012;17:360-87
- de Vreede-Swagemakers JJM**, Gorgels APM, Dubois-Arbouw WI et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5
- Wahl M**, Kuschunsky W. The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pflügers Arch.* 1976;362:55-9
- Warner DS**, Todd MM, Dexter F et al. Temporal thresholds for hyperglycemia-augmented ischemic brain damage in rats. *Stroke* 1995;26:655-60
- Watzman HM**, Kurth CD, Montenegro LM et al. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000;93:947-53
- Wei EP**, Randad RS, Levasseur JE et al. Effect of local change in O₂ saturation of hemoglobin on cerebral vasodilation from hypoxia and hypotension. *Am J Physiol* 1993;265:H1439-43
- White BC**, Lawrence I, Grossman LJ et al. Global brain ischemia and reperfusion. *Ann Emerg Med* 1996;27:588-94
- Wijdicks EFM**, Hijdra A, Young GB et al. Standards subcommittee of the American Academy of Neurology cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the quality practice. *Neurology* 2006;67:203-10

- Williams** GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Annals of Surgery* 1958;148:462-6
- Winn** HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine production in the rat during 60 seconds of ischemia. *Circulation Research* 1979;45:486-92
- 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; 133:223-28
- Wolfson** SK Jr, Safar P, Reich H et al. Dynamic heterogeneity of cerebral hypoperfusion after prolonged cardiac arrest in dogs measured by the stable xenon/CT technique: a preliminary study. *Resuscitation* 1992;23:1-20
- Wray** S, Cope M, Delpy DT et al. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa 3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1988;933:184-192
- Wutzler** A, Nee J, Boldt LH et al. Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:189-94
- Xiao** F, Rodriguez J, Arnold TC et al. Near-infrared spectroscopy: a tool to monitor cerebral hemodynamic and metabolic changes after cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2004;63:213-20
- Yao** FSF, Tseng CC, Yu JHN. Relationship between ETCO₂ and cerebral oxygen tension. *Anesthesiology* 2000;93:A320
- Yao** FSF, Tseng CCA, Ho CYA et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:552-8
- Yoshitani** K, Kawaguchi M, Miura N et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007;106:458-62
- Zanatta** P, Forti A. Effectiveness of NIRS to sample the frontal brain cortex in all cardiac surgery patients. *Minerva Anestesiologica* 2011;77:1124-5
- Zandbergen** EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:63-8
- van der Zee** P. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol* 1992;316:143-53
- Zeevalk** GD, Nicklas WJ. Hypothermia and metabolic stress: narrowing the cellular site of early neuroprotection. *JPET* 1996;279:332-39
- Zeiner** A, Holzer M, Sterz F. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabrina Agnes Ellen Freiin von Rheinbaben, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

„Untersuchung der Nah-Infrarot-Spektroskopie bei Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen milden Hypothermie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Storm C., C. Leithner, A. Krannich, A. Wutzler, J. Ploner, L. Trenkmann, S. von Rheinbaben, T. Schroeder , F. Luckenbach , J. Nee. Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients — A prospective outcome study. Resuscitation 2014;85:1037-41

Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Sabrina Agnes Ellen Freiin von Rheinbaben hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Storm C., C. Leithner, A. Krannich, A. Wutzler, J. Ploner, L. Trenkmann, S. von Rheinbaben, T. Schroeder , F. Luckenbach , J. Nee. Regional cerebral oxygen saturation after cardiac arrest in 60 patients — A prospective outcome study. Resuscitation 2014;85:1037-41

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Von Herzen gerne möchte mich bei denen bedanken, die mich bei meiner Promotion unterstützt und begleitet haben. Allen voran, möchte ich meinem großartigen Doktorvater PD Dr. Christian Storm für seinen Rat, seine Hilfe und seine Geduld danken. Vielen Dank für die Freiheit, eigene Ideen entwickeln zu können und dabei trotzdem nie allein gelassen worden zu sein. Des Weiteren möchte ich mich bei unserer Studienschwester Frau Astrid Cämmerer für ihren unermüdlichen Einsatz bedanken. Außerdem gilt mein Dank dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Stationen 43i und 47i der Charité Campus Virchow-Klinikum sowie den Mitarbeitern des NEF Stützpunktes 2505 für ihre Mithilfe beim Einschließen der Studienpatienten. Ebenfalls herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mit kritischen Anmerkungen nie gespart haben und oft genug endlosen Monologen zugehört haben, wenn eine Idee zu Ende entwickelt werden musste. Danke für zahllose Tassen Tee und viel zu viel Schokolade. Zum Ende möchte ich denen, die ich hier zu nennen vergessen habe, die aber dennoch ihren Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben, meinen herzlichen Dank aussprechen.