

Aus dem

Charité Centrum 13 für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin

Charité Campus Virchow

Direktor: Professor Dr. med. Ulrich Frei (z. Zt. Ärztlicher Direktor)

kommissarischer Leiter der Klinik: Prof. Dr. med. Achim Jörres

Habilitationsschrift

Ergebnis und Prognose nach Reanimation seit Empfehlung und Einsatz der milden therapeutischen Hypothermie

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Christian Storm

eingereicht: April 2011

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

Gutachter: 1. Prof. Dr. St. John/ Erlangen
2. Prof. Dr. M. Quintel/ Göttingen

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungen	3
2. Einleitung	5
3. Wissenschaftliche Fragestellungen	7
4. Welche Patienten profitieren von milder therapeutischer Hypothermie?	9
4.1. Langzeiteffekt der Hypothermie auf Mortalität und neurologisches Ergebnis	9
4.2. Hypothermie bei Patienten nach Kreislaufstillstand durch Asystolie oder PEA	15
5. Gibt es ein erhöhtes Risiko für potentiell maligne Herzrhythmusstörungen durch die milde therapeutische Hypothermie?	21
6. Gibt es Einschränkungen in der Prognoseabschätzung mit etablierten Verfahren nach Hypothermie?	28
6.1. Die Aussagekraft der Neuron spezifischen Enolase (NSE) nach Hypothermie	28
6.2. Beeinflussung der Reizantwort auf das Medianus-SEP zur Einschätzung der klinisch-neurologischen Prognose durch Hypothermie	41
7. Diskussion	49
8. Zusammenfassung	56
9. Literatur	58
10. Danksagung	62
11. Erklärung	63

1. Abkürzungen

AAN	American Academy of Neurology
AUC	Area under curve
C	Celsius
CPC	(Pittsburgh) cerebral performance category
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogram
ERC	European Resuscitation Council
HRV	Herzfrequenzvarianz
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IQR	Interquartil range
mg	Milligram
Min	Minute
MTH	milde therapeutische Hypothermie
NH	non-hypothermia
NSE	Neuron spezifische Enolase
PEA	Pulslos elektrische Aktivität
PROPAC	Prognosis in Postanoxic Coma Study Group
QTc	frequenzkorrigierte QT Zeit
ROC	receiver operating curve
S-100	Protein S-100
SDNN	Standard Abweichung der NN Intervalle
Sec	Sekunde
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SF36	Short Form-36 Health Survey
SOP	Standard Operating Procedure
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen

tROSC	time to return of spontaneous circulation
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VT	ventrikuläre Tachykardie

2. Einleitung

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko nimmt seit Jahren nicht zuletzt auch durch die Entwicklung des Altersdurchschnitts der Bevölkerung in Deutschland, sondern auch weltweit zu. In Deutschland erleiden ca. 100.000 Menschen pro Jahr einen Herzkreislaufstillstand mit einer ca. 50% Mortalität vor Erreichen der stationären Versorgung. Diese hohe Mortalität wird durch mehrere Faktoren bestimmt, insbesondere Co-Morbiditäten des Patienten, die initiale Ursache für den Herz-Kreislauf-Stillstand und die Dauer der sogenannten „no-flow-phase“, sowie die Dauer der Reanimation selber.

Eine zentrale Frage nach initial erfolgreicher Reanimation ist die Frage nach der Prognose und hier insbesondere nach dem neurologischen Ergebnis. Die Dauer und Schwere des erlittenen cerebralen und auch globalen Sauerstoffmangels im Rahmen des Herz-Kreislaufstillstands stellt hier den größten Einflussfaktor für die Entwicklung einer postanoxischen Enzephalopathie dar. Klinisch kann die Ausprägung der neurologischen Defizite sehr variabel sein, der Verlauf kann von einer leichten kognitiven Dysfunktion bis hin zum persistierenden vegetativen Status („Wachkoma“) beobachtet werden.

Aus diesem Grund hat bereits die frühe neurologische Untersuchung nach Aufnahme auf eine Intensivstation eine zentrale und wichtige Aufgabe. Die globale Hypoxie während und nach Reanimation, wird aktuell als zwei-zeitiges Geschehen verstanden. Der initialen Hypoxie bei Kreislaufstillstand mit direkter Zellnekrose im Rahmen der no-flow-Phase folgt eine spätere Induktion von Apoptosemechanismen durch verschiedene, nicht vollständig geklärte Signalkaskaden, die zu einer Vergrößerung des geschädigten Areals führen können und somit noch Stunden nach erfolgreicher Reanimation mit z.B. relativ kurzer Hypoxiedauer eine Kaskade aktivieren, in Folge derer der initial begrenzte Hypoxieschaden möglicherweise vergrößert wird. Dieser Effekt wurde bereits als Reperfusionssyndrom beschrieben. Das zeitlich bis zu 48 Stunden anhaltende Reperfusionssyndrom eröffnet aber auch ein großes therapeutisches Fenster zum Einsatz neuer Therapiemöglichkeiten.^{1,2} Die milde therapeutische Hypothermie wird nach entsprechenden Studien bereits seit 2003 durch die Fachgesellschaften zur Reanimation empfohlen.^{3,4,5} Die initiale Empfehlung für Patienten nach Reanimation durch Kammerflimmern ausserhalb des stationären

Bereichs von 2003 wurde in der letzten Aktualisierung der Empfehlungen 2010 deutlich erweitert. Es wird nun empfohlen, jeden Patienten nach erfolgreicher Reanimation, der anhaltend bewußtlos ist, einer Hypothermietherapie bei 32°-34°C für 12-24 Stunden zuzuführen. Hierbei sollen nun weder der initiale Rhythmus noch der Ort der Reanimation berücksichtigt werden.³

Durch Einführung der Hypothermie als wichtigen Faktor in der „post-Reanimations-Therapie“ hat sich das Outcome dieser Patientengruppe erheblich verbessert. Dies gilt sowohl für eine Reduktion der Mortalität, als auch für eine deutliche Reduktion der neurologischen Folgeschäden.⁶ Insgesamt hat diese positive Entwicklung zu einer erneuten Fokussierung auf die Patienten nach Reanimation geführt, da diese bisher eine insgesamt eher schlechte Prognose hatten.

Nach Einführung der milden therapeutischen Hypothermie in die klinische Routine haben sich im Verlauf deshalb verschiedene Fragen ergeben.

Die bereits erwähnte, wichtige, frühe neurologische Untersuchung und Prognose Einschätzung ist möglicherweise bei Hypothermie Patienten erschwert. Die klinisch-neurologische Untersuchung zur prognostischen Einschätzung verwendet aktuell eine Kombination aus laborchemischen Markern (NSE, S-100) und technischen Methoden (SEP, EEG). Hinzu kommen klinische Zeichen wie Pupillen- und Kornealreflexe, motorische Antwort auf Schmerzen, Myoklonien oder komplexe Krampfanfälle. Diese Verfahren wurden alle an Kollektiven nach Reanimation in der Zeit vor Einführung der Hypothermie evaluiert. Daher ist unklar, ob weiterhin von einer hohen Zuverlässigkeit der Parameter ausgegangen werden kann.³ Die Wichtigkeit wird durch Umfrageergebnisse hervorgehoben, nach denen Angehörige von Komapatienten nach Reanimation im Sinne des Patienten und unter Berücksichtigung seines mutmaßlichen Willens zu einer Begrenzung der intensivmedizinischen Maßnahmen tendieren.⁷ Eine weitere wichtige Frage ist, ob der initiale positive Effekt der Hypothermietherapie möglicherweise nur ein kurzfristiges Phänomen ist, oder ob insbesondere die Reduktion der Mortalität ein länger anhaltender, positiver Effekt dieser neuen Therapie ist. Zusätzlich müssen mögliche unerwünschte Effekte in Folge der Hypothermie detailliert untersucht und geklärt werden, insbesondere eine mögliche Induktion von Herzrhythmusstörungen.

3. Wissenschaftliche Fragestellungen

Die milde therapeutische Hypothermie wird entsprechend den aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft zur Reanimation (ERC) bei komatösen Patienten nach Reanimation empfohlen.³ Die Erweiterung der Empfehlung für alle Patienten nach Reanimation unabhängig vom initialen Rhythmus während der Reanimation erfolgte erst kürzlich im August 2010 durch die ERC. Die Datenlage hierzu ist bisher nicht eindeutig.⁸ Eine weitere Schwierigkeit stellt die Aussage zur Prognose des Patienten nach Reanimation, insbesondere in der Frühphase, dar. Hier wurden in der Ära vor Einführung der Hypothermie an nicht-gekühlten Kollektiven verschiedene laborchemische und klinisch-neurologische Untersuchungsparameter evaluiert und zur Prognoseabschätzung empfohlen. Eine detaillierte Untersuchung und Neubewertung dieser Parameter und Empfehlungen ist nach Einführung und Empfehlung der Hypothermietherapie bisher nicht erfolgt.

Es ergeben sich daher folgende Fragestellungen im Einzelnen:

1. Welche Patienten profitieren von milder therapeutischer Hypothermie?
 - 1.1 Ist der initiale positive Effekt der Hypothermie auf Mortalität und neurologisches Ergebnis ein anhaltender Effekt auch im weiteren Verlauf?
 - 1.2 Profitieren auch Patienten mit einem initial nicht defibrillierbaren Rhythmus bei Reanimation (Asystolie oder PEA) von einer Therapie mit milder therapeutischer Hypothermie in der klinischen Routine?
2. Gibt es ein erhöhtes Risiko für potentiell maligne Herzrhythmusstörungen durch die milde therapeutische Hypothermie?
3. Gibt es Einschränkungen in der Prognose Abschätzung mit etablierten Verfahren nach Hypothermie?
 - 3.1 Kommt es zu einer Beeinflussung und somit auch Reduktion der Aussagekraft der Neuron spezifischen Enolase (NSE) nach Hypothermie?

3.2 Kommt es zu einer Beeinflussung und somit auch Reduktion der Aussagekraft der Reizantwort auf das Medianus-SEP zur Einschätzung der klinisch-neurologischen Prognose bei Patienten nach Reanimation und Hypothermie Therapie?

4. Welche Patienten profitieren von milder therapeutischer Hypothermie?

4.1. Langzeiteffekt der Hypothermie auf Mortalität und neurologisches Ergebnis

Entsprechend den bisherigen Empfehlungen von 2003 und 2005, erfolgt die Hypothermietherapie insbesondere bei Patienten mit Kammerflimmern.

Die Verlaufskontrolle (follow-up) in den bisherigen Publikationen bzgl. Langzeitüberleben nach Reanimation und Einsatz der Hypothermie lag im Mittel zwischen 3-6 Monaten.^{9,10}

Verschiedene Untersuchungen insbesondere zum neurologischen Verlauf konnten zeigen, dass Veränderungen nach Entlassung, insbesondere eine neurologisch-klinische Verschlechterungen des Patienten insgesamt sehr selten vorkommen.⁶ Einige Untersuchungen konnten sogar eine Verbesserung in Einzelfällen dokumentieren.¹¹

Nach Implementierung der Hypothermie in der eigenen Klinik Ende 2005, erfolgte der Einsatz gemäß Standard Protokoll (SOP; standard operating procedure).¹² Es erfolgte entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften eine Kühltherapie über 24 Stunden auf eine Körperkerntemperatur von 32-34°C. Hierbei erfolgte die Hypothermie unabhängig von der initialen Rhythmusstörung. Auf unseren Intensivstationen werden insgesamt über 90 % der nach Reanimation aufgenommenen Patienten gemäß SOP behandelt. Hämodynamische Instabilität, schwere Blutungsneigung oder Schwangerschaft stellen keine grundsätzliche Kontraindikation dar und müssen individuell entschieden werden.

In der vorgestellten Untersuchung haben wir zur Analyse des Langzeit-Outcome nach Reanimation im Rahmen des eigenen Hypothermieprotokolls 107 Studienpatienten konsekutiv eingeschlossen. Ein Kontrollkollektiv ohne Hypothermietherapie konnte prospektiv/konsekutiv aufgrund ethischer Grundsätze nach eindeutiger Empfehlung der Hypothermie nicht gebildet werden. Daher wurden die Zahlen mit den Daten eines eigenen, historischen Kontrollkollektivs der Intensivstationen verglichen (n=98). Hierbei handelt es sich auch um Patienten nach Reanimation aus der Zeit vor Empfehlung der Hypothermie.

Die Analyse des neurologischen Outcome erfolgte nach der internationalen „Pittsburgh Cerebral Performance Category“ (CPC). Bei den fünf verschiedenen Abstufungen entsprechen CPC 1 und 2

einer vollständigen neurologischen Erholung, bzw. einer nur leichten neurologischen Einschränkung. In Kategorie CPC 3 finden sich Patienten mit schwerem neurologischen (kognitiv/körperlichen) Defizit, CPC 4 entspricht einem persistierenden vegetativen Status, während CPC 5 die Verstorbenen klassifiziert.¹³

Das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Berechnung nach 24 Monaten erfasst und ausgewertet. In der Auswertung der Daten zeigte sich ein signifikant besseres neurologisches Outcome bei Entlassung von der Intensivstation in der Hypothermiegruppe (Hypothermie CPC 1-2 59.8%, Kontrolle CPC 1-2 24.5%; $p < 0.01$). Die Frühmortalität während der Intensivtherapie (CPC 5) war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Kaplan-Meier-Berechnung für 24 Monate nach Entlassung zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Überlebenschance der mit Hypothermie behandelten Patienten (Hypothermie 55%, Kontrolle 34%; $p = 0.029$). In der Regressionsanalyse waren Hypothermietherapie ($p = 0.031$) und Alter des Patienten ($p = 0.013$) unabhängige Prädiktoren für das Überleben nach 24 Monaten. Einschränkend gilt es zu berücksichtigen, dass diese Analyse unter Zuhilfenahme eines historischen Kollektivs erfolgte. So zeigten sich zumindest geringe Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Inzidenz an Laienreanimation und der Zeit bis zum Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes (tROSC). Daher erfolgte die Berücksichtigung dieser Faktoren in der Regressionsanalyse ohne dort statistisch signifikanten Einfluss. Ein weiterer Diskussionspunkt ist, dass die Einführung der Hypothermie zu einer generell aufmerksameren Intensivtherapie von Patienten nach Reanimation geführt haben kann. Dennoch demonstriert unsere Untersuchung, dass die Anwendung von therapeutischer Hypothermie bei Patienten nach Reanimation bei Kammerflimmern zu einer deutlichen Verbesserung des neurologischen Ergebnisses und des Langzeitüberlebens führt.

Storm C, Nee J, Krueger A, Schefold JC, Hasper D: **2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls.** *ScandJ Trauma ResuscEmergMed* 2010 Jan 8;**18**:2.

4.2. Hypothermie bei Patienten nach Kreislaufstillstand durch Asystolie oder PEA

Wie bereits zuvor erwähnt, erfolgten die Empfehlungen der ERC und ILCOR 2003 zur Hypothermie, entsprechend den Publikationen der Arbeitsgruppe um Sterz aus Österreich und Bernard aus Australien.^{9,14} Die Therapie mit milder Hypothermie war initial ausschließlich für Patienten mit Kammerflimmern und Kreislaufstillstand ausserhalb einer Klinik empfohlen worden. Die Empfehlungen erwähnen auch andere initiale Rhythmusstörungen (Asystolie und PEA), allerdings wird hier die Hypothermie als möglicherweise effektiv beschrieben, ohne eindeutige Empfehlung zum Einsatz in der Routine.³ Insgesamt gibt es daher zum Teil auch mehrere Untersuchungen, in denen alle Patienten nach Reanimation mit Hypothermie behandelt wurden, ohne Berücksichtigung der initialen Rhythmusstörung, welche zum Kreislaufstillstand geführt hat.^{12,15} Hierbei muss sicher berücksichtigt werden, dass die Prognose von Patienten nach Reanimation, welche initial eine Asystolie oder PEA hatte, insgesamt schlechter ist im Vergleich zu Kammerflimmern.^{16,17}

Trotz geringer Datenlage hat das Clinical Practice Committee of the Scandinavian Society of Anaesthesiology die Hypothermie für alle Formen des Kreislaufstillstandes empfohlen.¹⁶ In einer Arbeit von Oddo et al., war der initiale Rhythmus sogar ohne Bedeutung für das Überleben in der logistischen Regression.¹⁸ Innerhalb unserer Klinik wurden ebenfalls alle Patienten, unabhängig vom initialen Rhythmus mit Hypothermie behandelt.¹² Aufgrund der geringen Datenlage zur Hypothermie Therapie nach Reanimation in Folge Asystolie oder PEA haben wir innerhalb unserer Daten aus den Jahren 2002 bis 2010 eine Subanalyse mit den Patienten nach Reanimation in Folge Asystolie oder PEA durchgeführt.¹⁶ Hierbei wurde die prospektive Hypothermie Gruppe mit einer historischen Kontrolle verglichen, d.h. Patienten nach Reanimation aus der Ära vor Einführung der Hypothermietherapie.

Insgesamt konnten 175 Patienten nach Reanimation (Hypothermie n=87 und Kontrolle n=88) verglichen werden. Zur Klassifizierung des neurologischen Outcome wurde die Pittsburgh cerebral performance category (CPC) verwendet.¹³ Es erfolgte ein follow up nach 90 Tagen zur Feststellung der Mortalität unmittelbar nach Entlassung aus der stationären Therapie. In der Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil für das neurologische Outcome (CPC 1-2: Hypothermie 27.59%

vs. Kontrolle 18.20%, $p=0.175$), wenngleich hier zumindest eine Tendenz zum besseren Outcome unter Hypothermie zu beobachten war. Auch für das 90 Tage Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Vorteil gefunden werden (log rank test $p=0.82$). Die zusätzlich erfolgte Cox-Regression zeigte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Die Einschränkungen der Aussagekraft einer Analyse mit Vergleich zu einer historischen Kontrolle sind zu berücksichtigen, zusätzlich zeigte sich, dass die Dauer bis zum Wiedererlangen eines stabilen Kreislaufs in der Hypothermie Gruppe kürzer war (Hypothermie: 16 min; 12-25 IQR, Kontrolle: 20 min; 12-30 IQR, $p=0.02$) und der Bedarf an Suprarenin während der Reanimation geringer (Hypothermie: 2 mg; 1-4 IQR, Kontrolle: 3mg; 2-5 IQR, $p=0.00$).

Unsere Ergebnisse zeigen insgesamt keinen signifikanten Vorteil bzgl. Überleben und neurologischem Outcome, lediglich ein positiver Trend unter Hypothermie war festzustellen, obwohl gerade innerhalb der Hypothermiegruppe die Reanimationsdauer kürzer war. Dennoch heben unsere Daten sich im Vergleich zu anderen Untersuchungen durch die hohe Überlebensrate ab (Überleben: 41.3%; gutes neurologisches Ergebnis: 27.6%). In einer Studie von Hay et al. hatten lediglich 7% ein gutes neurologisches Outcome in einer Gruppe von 137 Patienten nach Reanimation.¹⁹ Diese Ergebnisse sind ähnlich zu einer Studie aus der Schweiz mit 16.7% Überlebenden und davon 8.3% mit gutem Outcome.¹⁸ Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise auch bedingt durch die insgesamt sehr heterogene Gruppe der Patienten, welche einen Kreislaufstillstand durch Asystolie oder PEA erleiden als Folge viele unterschiedlicher Mechanismen und Ursachen.¹⁸ Um diese Effekte möglichst als Einflussfaktoren auszuschließen und die Frage des Benefit der Hypothermie für diese Patientengruppe nach Reanimation zu beantworten, sind größere Studien notwendig. Auf der Grundlage unserer Daten lässt sich eine notwendige Probandenanzahl von insgesamt $n=670$ ($1-\beta$: 0.80; α : 0.05) für ein signifikantes Ergebnis kalkulieren.

In den aktuellen Guidelines der ERC von 2010 wird die Hypothermie für jeden Patienten nach Reanimation, der initial bewusstlos ist, unabhängig des initialen Rhythmus, empfohlen.³

Storm C, Nee J, Roser M, Jorres A, Hasper D: **Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest.** *EmergMed J* 2012 Feb;29(2):100-3

5. Gibt es ein erhöhtes Risiko für potentiell maligne Herzrhythmusstörungen durch die milde therapeutische Hypothermie?

Während des Abfalls der Körpertemperatur kommt es physiologisch zum Abfall der Herzfrequenz. Dies ist nicht nur bei Tieren im Winterschlaf zu beobachten, sondern auch ein Effekt im Rahmen der Hypothermietherapie. Neben dieser Bradykardie ist bisher nur unzureichend untersucht, ob es möglicherweise auch zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Herzrhythmusstörungen unter Hypothermie kommt.^{20,21} Hier konnte eine erste Untersuchung an einem kleinen Kollektiv als Fallserie eine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT Zeit (QTc) im oberflächen-EKG dokumentieren.²² Möglicherweise besteht also eine deutlich erhöhte Gefahr von Rhythmusstörungen unter Hypothermie durch die Verlängerung der QTc Zeit, mit insbesondere der Gefahr von ventrikulären Tachykardien oder Torsade de pointes Tachykardie.²³

Zur Klärung dieser Frage erfolgte in unserer Klinik im Rahmen einer prospektiven Studie bei 34 Patienten eine kontinuierliche EKG Dokumentation mittels Holter EKG, vor, während und nach Hypothermietherapie. Hierbei handelt es sich um Patienten, welche 2009 gemäß Klinik Standard eine Kühltherapie nach Reanimation erhalten haben, unabhängig vom initialen Rhythmus, welcher zum Kreislaufstillstand geführt hatte. Es erfolgte die Auswertung der QTc Zeit im EKG des Notarztes und unmittelbar bei Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte ein erneutes 12-Kanal Oberflächen EKG, dann wurde die kontinuierlicher Holteraufnahme begonnen. Hier wurde ein tragbares 3-Kanal Gerät (Medilog AR12) der Fa. Schiller Medilog (Wiesbaden, Deutschland) verwendet. Die Auswertung der EKG Daten erfolgte durch zwei unabhängige Analysten, ohne Kenntnis des klinischen Verlaufs des Patienten. Bei der Auswertung wurden Arrhythmien klassifiziert wie folgt: Salve 3-5 Schläge, nicht-anhaltend >5 Schläge und ≤ 29 sec, anhaltende ventrikuläre Tachykardie ≥ 30 sec. Die Herzfrequenzvarianz (HRV) Analyse erfolgte zeitbezogen durch die Auswertung der Standardabweichung normaler RR-Intervalle (SDNN). Im Rahmen der Analyse und Auswertung erfolgte die Korrektur des QTc Intervalls nach der Bazett Formel ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). Das neurologisch-klinische Outcome wurde mittels CPC klassifiziert. Die Holter Auswertung zeigte verschiedene Arrhythmien während der Beobachtungszeit von 48 Stunden. Dies waren im Einzelnen ventrikuläre

Extrasystolen (VES) 335 (IQR; 51.25-1379.00), monomorphe Couplets 1 (0.00-8.50), polymorphe Couplets 2 (0.00-14.50), Bigeminus 0 (0.00-2.00), Trigemini 0 (0.00-3.00), Salven 0 (0.00-0.25). Insgesamt hatten drei Patienten zumindest eine selbstlimitierende VT (8.8%) ohne, dass eine zusätzliche stabilisierende Therapie notwendig wurde. Torsade de pointes wurden nicht aufgezeichnet. Es erfolgte die detaillierte Analyse der QTc zu verschiedenen Zeitpunkten. Es war von n=17 Patienten ein EKG des Notarztes vorhanden (t1), bei 30 Patienten ein EKG bei Aufnahme in die Klinik (t2) und für alle Patienten (n=34) ein Datensatz der Holter Aufzeichnung über die Zeitdauer der Hypothermie (t3: Induktion Hypothermie, t4: nach 6 Stunden Therapie bei 33°C, t5: nach 12 Stunden Therapie bei 33°C, t6: Ende der Hypothermie nach 24 Stunden) und bei t7 dann das Ende der Daueraufzeichnung nach 48 Stunden bei einer Körpertemperatur >36°C. Hierbei konnten wir bei initial normaler QTc Zeit (440.00 ms; IQR 424.25-476.75; n=17) unter Hypothermie (12 Stunden bei 33°C; t5) eine signifikante Verlängerung beobachten (564.47 ms; IQR 512.41-590.00; p<0.0001; n=37). Diese Veränderung war dann komplett rückläufig nach Beendigung der Hypothermietherapie nach 48 Stunden (476.74 ms; IQR 448.71-494.97). Dieses Off-On-Off Phänomen ohne Erhöhung der Inzidenz maligner Rhythmusstörungen ist bisher nicht beschrieben worden. Aus tierexperimentellen Daten ist eine Stabilisierung der Zellmembranen am Myokard unter Hypothermie bekannt, sodass es im Verlauf trotz deutlicher QTc Verlängerung nicht zu einer spontanen Induktion von Rhythmusstörungen kommt.^{24,25}

In der Folge unserer Ergebnisse sollte daher neben einer Berücksichtigung der QTc Zeit unter Hypothermie (regelmäßige EKG Kontrollen) auch zusätzliche Therapien, für die eine QTc Verlängerung als Nebenwirkung beschrieben ist, vermieden werden oder zumindest mittels Kontrolle der QTc Zeiten im EKG gut überwacht werden. Hier sind insbesondere Amiodaron (Cordarex) und Makrolide zu nennen. Weiterhin erscheint eine engmaschige Kontrolle des Serum Kaliums unter Hypothermie wichtig, insbesondere zur Vermeidung einer Hypokaliämie mit dann möglicherweise zusätzlicher pro-arrhythmogener Potenz.

Zusammenfassend lässt sich aus unseren und anderen Ergebnissen schlussfolgern, dass es unter Hypothermie eher zu einer Membran Stabilisierung und Abnahme der arrhythmogenen Potenz kommt,

als zu einer Zunahme wie zunächst nach Einführung der Hypothermie vermutet. Dies gilt sicher nur für den Temperaturbereich der milden therapeutischen Hypothermie (32°-34°C), da es im Bereich von <30°C doch zu einer Erhöhung des Risikos für Rhythmusstörungen kommt.

Storm C, Hasper D, Nee J, Joerres A, Schefold JC, Kaufmann J, Roser M: **Severe QTc prolongation under mild hypothermia treatment and incidence of arrhythmias after cardiac arrest-A prospective study in 34 survivors with continuous Holter ECG.** *Resuscitation* 2011 Jul;82(7):859-62

6. Gibt es Einschränkungen in der Prognoseabschätzung mit etablierten Verfahren nach Hypothermie?

6.1. Die Aussagekraft der Neuron spezifischen Enolase (NSE) nach Hypothermie

Derzeit wird zur Einschätzung der neurologischen Prognose nach Reanimation neben der klinischen Untersuchung des Patienten die Messung der Neuron spezifischen Enolase (NSE) im Serum nach 72 Stunden, die Ableitung von Medianus-SEP und die Untersuchung mittels EEG empfohlen.^{26,27,28,29} Bei der NSE handelt es sich um ein Gamma-Isomer der Enolase, welche insbesondere in Neuronen und in neuroektodermalen Zellen vorkommt. In zahlreichen Untersuchungen wurde die Wertigkeit und Aussagekraft, sowie Zuverlässigkeit der NSE für die Stellung einer frühzeitigen Prognose nach Reanimation untersucht.^{28,30,31} Hierbei gehen die meisten Autoren davon aus, dass zum Zeitpunkt 72 Stunden nach Reanimation der Messwert der NSE den höchsten prädiktiven Wert hat. So konnte in der großen PROPAC Studie (Prognosis in Postanoxic Coma Study Group) an >400 Patienten nach Reanimation gezeigt werden das Patienten mit einer NSE >33 µg/l zu jedem Zeitpunkt ein schlechtes Outcome hatten.³²

Nach Empfehlung und Etablierung der Hypothermie in die Standardtherapie nach Reanimation hat sich nun die Prognose und das Gesamtergebnis der Patienten deutlich verändert. Nur kleine Studien haben seitdem bei Prognoseuntersuchungen die Hypothermie selber als Einflussfaktor auch auf Biomarker oder technische Untersuchungen berücksichtigt.

Die aktuellen Empfehlungen der American Academy of Neurology (AAN) von 2006, zeitlich bereits deutlich nach Einführung der Hypothermietherapie veröffentlicht, nennen weiterhin einen Cutoff von 33µg/l für die NSE zur Vorhersage eines schlechten Outcome.²⁹

Aus Beobachtungen in der eigenen Klinik können wir diese Grenzwerte der NSE nicht bestätigen und die Serum NSE Werte sind sogar häufig über dem in den Guidelines empfohlenen Grenzwert in unserem Kollektiv. Das neurologische Ergebnis hingegen hat sich mit Einführung der Hypothermie insgesamt deutlich verbessert und insbesondere in Fällen mit erhöhten NSE Werten >33 µg/l gibt es wiederholt auch eine neurologisch unauffällige Entwicklung mit sehr gutem Ergebnis zum Zeitpunkt der Entlassung.

Aus diesem Grund haben wir von Patienten nach Reanimation die NSE Werte von prospektiv behandelten Patienten nach Reanimation mit einer historischen Gruppe verglichen (Hypothermie: 97; Kontrolle: 133). Die absoluten NSE Serum Werte waren signifikant niedriger in der Hypothermiegruppe (median, 26.1 µg/l; IQR, 16.4-69.8 µg/l) im Vergleich zum Kontrollkollektiv ohne Hypothermie Therapie (median, 34.1 µg/l; IQR, 21.0-150.8 µg/l, $p=0.037$). Nach Adjustierung für Störgrößen zeigte sich in der linearen Regressionsanalyse, dass die NSE Ergebnisse nicht signifikant im Zusammenhang mit der Therapie (Hypothermie vs. Kontrolle) stehen ($p=0.247$), es zeigte sich aber ein signifikanter Zusammenhang zur Höhe der NSE Serum Werte nach Reanimation und der Dauer der Reanimation (return of spontaneous circulation, ROSC; $p=0.008$), sowie dem initialen Rhythmus als Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes ($p=0.001$).

Univariat zeigte sich in der Analyse im Hinblick auf das neurologische Outcome (CPC 1-2 vs. CPC 3-5) ein signifikant besseres Ergebnis in der Hypothermiegruppe (Hypothermie 54.6% vs. Kontrolle 22.5%; $p<0.001$). In der detaillierten Unterteilung des Outcome (CPC 1-2) nach verschiedenen NSE Serum Bereichen, war ein signifikant besseres neurologisches Outcome in der Hypothermiegruppe für den Bereich 20-40µg/l ($p<0.001$) und auch für den Bereich 40-80 µg/l ($p=0.030$) auffällig, wogegen Patienten mit NSE Werten $>80\mu\text{g/l}$ in beiden Gruppen ein überwiegend schlechtes neurologisches Outcome aufwiesen (CPC 3-5; Hypothermie $n=21$, Kontrolle $n=45$). Für den NSE Bereich $<20\ \mu\text{g/l}$ zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zugunsten der Hypothermiegruppe (CPC 1-2: 96.6% vs. 76.7%; $p=0.306$).

Durch eine logistische Regression konnte gezeigt werden, dass die NSE ($p<0.001$), die Interaction der NSE Ergebnisse mit der Therapie der Hypothermie ($p=0.002$) und Reanimationsdauer (time to ROSC; $p=0.017$) signifikante Prädiktoren für das neurologische Outcome (CPC 1-2 vs. 3-5) sind.

Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome (CPC 3-5) für Patienten mit Serum NSE Werten zwischen 25 und $100\mu\text{g/l}$ unter Hypothermietherapie deutlich niedriger. Dies konnte durch die ROC Analyse (ROC receiver operating curve) mit Berechnung der AUC (area under the curve) bestätigt werden, hier war die AUC in der Kontrollgruppe größer als in der Hypothermiegruppe (0.94 vs. 0.88), als bester Cutoff Wert zur Prognosestellung für ein gutes Outcome wurde für

Hypothermie Patienten für die NSE ein Wert von 31.8 µg/l berechnet (Sensitivität 79.5%; Spezifität 88.7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 22.4 µg/l (Sensitivität 86.4%; Spezifität 90%). Bei der Vorhersage eines schlechten neurologischen Verlaufs (CPC 3-5) mit einer Spezifität von 100% waren die Cutoff Bereiche für die Hypothermiegruppe mit 78.9 µg/l deutlich höher als in der Kontrolle mit 26.9µg/l. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Ein-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte einen signifikanten Unterschied (Hypothermie: 45.9%, Kontrolle: 27.4%;p=0.006).

Entsprechend unseren Ergebnissen erscheint die Prognosestellung mit der Bestimmung der Serum NSE seit Einführung der Hypothermie nach Reanimation erschwert, bzw. muss neu bewertet werden.

Tiainen et al. schlussfolgern bereits in der eigenen Analyse aufgrund niedriger NSE Werte unter Hypothermie, dass es durch die Therapie bedingt zu einer geringeren Freisetzung aus den Zellen kommt, als indirektes Zeichen des Wirkungsgrades der Hypothermie.³³ Zusätzlich zeigen unsere Ergebnisse eine Beeinflussung der Beziehung zwischen Outcome und NSE Serum Wert durch die Hypothermie (Interaktion). Hier war der statistisch größte therapeutische Effekt der Hypothermie insbesondere im NSE Bereich zwischen 20 und 80 µg/l nachweisbar.

Daher scheint nicht nur eine niedrigere NSE Ausdruck einer besseren neurologischen Entwicklung zu sein, sondern die Hypothermie selber führt zu einem besseren Outcome im Vergleich zum Kontrollkollektiv, bei aber gleichhohen NSE Werten zwischen den Gruppen. Dieser Einfluss wird auch durch die niedrigere AUC in der Hypothermiegruppe deutlich. Im Vergleich mit anderen Untersuchungen sind die berechneten Cutoffs teilweise unterschiedlich, dies zeigt die Schwierigkeiten beim Vergleich dieser Messungen und die Beeinflussung der Ergebnisse durch den Zeitpunkt der Blutabnahme, laborchemisches Testverfahren und detaillierte Umstände der Reanimation.^{33,34,35}

Abschließend kann der optimale Zeitpunkt der Bestimmung der NSE nicht sicher beantwortet werden, in den meisten Studien wurde der Zeitpunkt nach 72 Stunden als bester Zeitpunkt genannt.^{31,36,37}

Überraschend war das Ergebnis, dass Patienten unter Hypothermie trotz einer höheren NSE nach 72 Stunden nach Reanimation im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ein neurologisch besseres Outcome haben. Ein Ansatz zur Interpretation könnte sein, dass die NSE unterschiedliche cerebrale Schädigungen abbildet, die durch die Hypothermie unterschiedlich stark beeinflusst werden können.

Eine Untersuchung an Schlaganfall Patienten von Wunderlich et al. zeigte einen zwei-zeitigen Verlauf der NSE mit einem erneuten Anstieg nach 72 Stunden in einer täglichen Messung über die ersten vier Tage.³⁸ Der erste Peak wurde als Folge einer schnellen Freisetzung aus ischämischem Gewebe interpretiert und der zweite Anstieg als Ausdruck sekundärer Folgemechanismen im Sinne einer gestörten Blut-Hirnschranke und Zunahme der Zellschädigung. Für Patienten nach Reanimation konnte dieser zeitliche Verlauf so nicht gefunden werden, vielmehr muss hier wahrscheinlich zwischen der Kinetik der NSE, nach einer lokalen Ischämie (Schlaganfall) und einer globalen Ischämie (Reanimation), unterschieden werden.

Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, Nee J, Krueger A, Jorres A, Storm C: **Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients.** *Crit Care* 2010, **14(2)**:R69.

6.2. Beeinflussung der Reizantwort auf das Medianus-SEP zur Einschätzung der klinisch-neurologischen Prognose durch Hypothermie

Neben Biomarkern im Serum wie die NSE werden zur neurologisch klinischen Untersuchung des Patienten auch technisch-apparative Untersuchungen zur Prognosestellung nach Reanimation empfohlen. In der klinischen Untersuchung können Pupillenreflexe, Cornealreflex, motorische Antwort auf Schmerzreize und Myoklonien ein Baustein zur Einschätzung der neurologischen Prognose darstellen. Für die apparative Diagnostik wird insbesondere die Messung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) empfohlen.²⁹

Die bilateral fehlende N20 Antwort auf ein Medianus-SEP stellt hier mit großer diagnostischer Sicherheit einen Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Überleben dar.^{29,32} Die Untersuchungen zur Wertigkeit und Sicherheit des Medianus-SEP nach Reanimation stammen aus der Zeit vor Einführung der Hypothermie. Aus diesem Grund haben wir unser Kollektiv mit Patienten nach Reanimation und Hypothermietherapie (n=185) genauer untersucht. Aus dieser Gruppe hatten insgesamt n=112 Patienten mindestens einmalig eine Medianus-SEP Untersuchung.

Die Untersuchungsergebnisse wurden unterteilt in bilateral erloschene N20 Antwort, pathologische N20 oder normale N20 Antwort. Die N20 Antwort wurde als pathologisch gewertet, wenn trotz ableitbarer Antwort die zentrale Latenzzeit verlängert war (unilateral oder bilateral) oder die N20 Amplituden vermindert waren (unilateral oder bilateral). Die Durchführung der Untersuchung erfolgte gemäß den aktuellen Empfehlungen und dem eigenen internen SOP, es wurde bei jedem Patienten mindestens jeweils 500 SEP Messungen aufgezeichnet und ausgewertet. Wie bereits in den Vorpublikationen vorgestellt, erfolgte die Evaluation des Ergebnisses mittels Pittsburgh cerebral performance category (CPC). Die SEP Untersuchung erfolgte zumeist nach 72 Stunden nach Aufnahme, bzw. nach Reanimation. Insgesamt hatten 36 Patienten bilateral erloschene N20 Potentiale. Aus dieser Gruppe sind 29 Patienten im Verlauf verstorben und 6 waren im Wachkoma zum Zeitpunkt der Entlassung. Bei einem Patienten waren die initialen Untersuchungsergebnisse ebenfalls ohne N20 Potential, allerdings erwachte der Patient im Verlauf aus dem Koma und zeigte eine insgesamt normale neurologisch-kognitive Funktion. Der 43 Jahre alte Patient wurde initial aufgrund einer Asystolie im Rahmen einer pulmonalen Sepsis reanimationspflichtig. Die Dauer der Reanimation

betrug 10 Minuten, die NSE nach 72 Stunden war 18.2µg/l. Die Messungen der SEP erfolgten nach Abschluss der Hypothermie bei einer Körpertemperatur von 37°C unter einer Analgosedation und maschineller Beatmung. Bei auslösbaren Pupillenreflexen und ohne eine motorische Reizantwort auf Schmerzreize konnten beidseits keine N20 Antworten auf die Medianus-SEP abgeleitet werden, wobei die peripheren SEP Ableitungen verlängert waren, am ehesten im Rahmen einer möglichen äthyltoxisch bedingten Polyneuropathie. Dennoch wurde der Patient im Verlauf mit einem CPC von 1 entlassen. Die Verlaufsuntersuchung 18 Monate später zeigte eine teilweise Erholung der peripheren Latenzzeiten und eine gut ableitbare N20 Antwort.

Ein ähnlicher Verlauf konnte bei einem weiteren Patienten dokumentiert werden mit einer initialen deutlichen Reduktion der N20 Antwort und einer kompletten Erholung in der Verlaufsuntersuchung, sowie neurologisch-kognitiver Erholung. In diesem Fall (männlich, 42 Jahre alt) erfolgte die Reanimation durch Asystolie im Rahmen eines ausgedehnten Myokardinfarkts mit einer Reanimationsdauer von sechs Minuten. Die NSE am Tag drei war mit 13.2µg/l niedrig. Hier erfolgte die SEP Verlaufsuntersuchung nach neun Tagen und dokumentierte somit die Möglichkeit einer deutlichen Verbesserung der N20 Amplitude auch nach einem Zeitraum von ca. 24 Stunden nach Wiederbelebung.

Zusammenfassend konnte unsere Untersuchung die hohe Vorhersagekraft von erloschenen N20 Antwort der SEP Untersuchung bestätigen mit 97% schlechtem Outcome bei schlechtem Untersuchungsergebnis. Dennoch konnte in zwei Fällen eine zum Teil überraschende Erholung der N20 Antwort gezeigt werden. In beiden Fällen erfolgte die initiale SEP Untersuchung nach Beendigung der Hypothermie und nach Erreichen einer normalen Körpertemperatur.

Folgt man unseren Ergebnissen scheint die Prädiktivität der erloschenen N20 Reizantwort im Rahmen der Medianus-SEP Untersuchung keine 100% Testsicherheit im Falle der untersuchten Hypothermiepatienten mehr zu erreichen. Bisher wurde der SEP Untersuchung bei erloschener N20 Antwort eine hohe Prädiktivität zugesprochen. Eine Interaktion der Hypothermie im Rahmen der möglichen Erholung des Gehirns nach Reanimation erscheint offensichtlich auch über einen längeren Zeitraum möglich. Aufgrund der bekannten Reduktion des Stoffwechsels und der

Reaktionsgeschwindigkeiten im Gehirn unter Hypothermie erscheint eine zeitlich verzögerte Erholung mit dann zum Teil noch pathologischer N20 denkbar.

Natürlich konnte aus unserem Kollektiv nur bei einem von 36 Patienten mit komplett erloschener N20 eine komplette Erholung dokumentiert werden und die Verteilung in einem größeren Kollektiv ist unbekannt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Medianus-SEP Untersuchung 24 Stunden nach Reanimation zur Bestimmung der neurologischen Schädigung. In unserer Studie erfolgte diese Untersuchung erst nach 72 Stunden. Daher ist es denkbar, dass bei einer Durchführung zum frühest möglichen empfohlenen Zeitpunkt möglicherweise eine deutlich höhere Anzahl an Patienten mit initial erloschenen oder gestörten SEP Antworten im Verlauf eine komplette Remission zeigen.

Andere Untersuchungen gingen bisher nicht von der Möglichkeit einer Verbesserung der SEP Latenzen nach über 24 Stunden aus.³⁹

Im Rahmen einer größeren Multicenter Studie konnten Patienten mit einer Erholung der N20 nach Reanimation gemessen werden, allerdings hatten alle Patienten davon unabhängig ein schlechtes neurologisches Outcome.³²

Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C: **Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest?** *Neurology* 2010 Mar 23;**74(12)**:965-969.

7. Diskussion

Die milde therapeutische Hypothermie wird entsprechend den aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft zur Reanimation (ERC) bei komatösen Patienten nach Reanimation seit 2003 empfohlen.³ Es konnte in der Folgezeit in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass sich durch die Einführung der milden therapeutischen Hypothermie in die Standardtherapie nach erfolgreicher Reanimation, die neurologische Prognose deutlich verbessert hat.

Die wichtigsten Faktoren, welche die Prognose beeinflussen, sind hier die bereits vor Reanimation bestehenden Komorbiditäten des Patienten, die unmittelbare Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes und die Dauer der Reanimation. Zusätzlich großen Einfluss auf die Prognose hat offenbar die unmittelbare Phase nach erfolgreicher Reanimation, in der es dann, im Rahmen des sogenannten Reperfusionssyndroms, zu einer unterschiedlich starken Aktivierung verschiedenen zerebraler Mechanismen und Signalkaskaden in Folge der globalen Hypoxie kommt, die eine zusätzliche Schädigung induzieren können. Bisher konnten nicht alle dieser beteiligten Mechanismen vollständig geklärt werden, die wichtigsten Botenstoffe in diesem Zusammenhang sind Kalzium und Glutamat, die im Verlauf unter anderem eine unterschiedlich starke Aktivierung von Apoptose-Mechanismen verursachen können, obwohl bereits wieder ein stabiler Kreislauf etabliert ist. Der Einfluss der Hypothermie auf diese Abläufe in der Reperfusion-Phase zeigte sich nach Empfehlung in den internationalen Leitlinien insbesondere in einer Reduktion der Mortalität nach primär erfolgreicher Reanimation und einer signifikant verbesserten mittelfristigen neurologischen Prognose.^{40,41}

Zur Langzeitmortalität gibt es in dieser Patientengruppe bisher nur wenige Untersuchungen, in der Mehrzahl der Studien erfolgte eine Verlaufskontrolle bereits nach 3-6 Monaten. In der randomisierten, großen, europäischen Multicenter „Hypothermia after Cardiac Arrest“-Studie (HACA-trial) zeigte sich initial bei Entlassung in der Hypothermie Gruppe ein signifikant besseres neurologisches Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hypothermie Therapie (Hypothermie 55% CPC 1-2; Kontrolle 39% CPC 1-2, $p < 0.01$). Im Verlauf zeigte sich im Follow-up nach sechs Monaten auch ein signifikanter Unterschied in der Mortalität, bei insgesamt niedrigerer Mortalität innerhalb der Hypothermie Gruppe (Hypothermie 41%; Kontrolle 55%, $p = 0.02$).⁴¹

Unsere eigenen Untersuchungen bei Patienten nach Kammerflimmern außerhalb des Krankenhauses konnten ebenfalls eine deutliche Verbesserung des neurologischen Outcome bei Entlassung innerhalb der Hypothermie Gruppe zeigen (Hypothermie 59.8% CPC 1-2; Kontrolle 24.5% CPC 1-2, $p < 0.01$). Zusätzlich konnten wir in einer Untersuchung des zwei-Jahres-Überlebens dieser Patienten insgesamt eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens zeigen (Hypothermie 55%; Kontrolle 34%, $p = 0.029$). Somit scheint, zumindest in unserem untersuchten Kollektiv, die durch die Therapie mit milder therapeutischer Hypothermie erreichte neurologische Verbesserung ein dauerhafter Effekt zu sein. Das Vergleichen dieser Daten muss unter Berücksichtigung lokaler Therapie Standards und möglicherweise auch unterschiedlicher Einschlusskriterien in die verschiedenen Studien insgesamt natürlich mit Vorsicht erfolgen. Einschränkend muss weiterhin festgestellt werden, dass eine detaillierte Untersuchung der neurologisch-kognitiven Fähigkeiten und ggf. Schädigungen im weiteren post-stationären Verlauf bisher kaum erfolgt ist. In einer aktuell begonnenen Untersuchung in Kooperation mit der Klinik für Neurologie der Charité haben wir daher begonnen, alle entlassenen Patienten nach Reanimation mit Hilfe eines erweiterten neuro-psychologischen Fragebogens insbesondere auf subjektive Einschränkungen der kognitiven Leistung im Alltag hin zu untersuchen, um diese Frage zu beantworten.

Die Erweiterung der Empfehlung zur Anwendung von Hypothermie bei allen Patienten nach Reanimation, unabhängig vom initialen Rhythmus, erfolgte erst kürzlich im August 2010 durch die ERC.^{3,8} Hierbei wird in der Leitlinie der ERC besonders darauf hingewiesen, dass es für Patienten mit Asystolie oder PEA als Ursache der Reanimation bisher keine randomisierten Studien gibt, sondern, dass sich die Empfehlung auf verschiedene Untersuchungen stützt, die mit Hilfe von historischen Kontrollgruppen entstanden sind.^{27,40} Daher muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass für Patienten nach primärem Kammerflimmern eine Klasse I Empfehlung zur Durchführung einer Hypothermie Therapie besteht und für andere Rhythmusstörungen (Asystolie oder PEA) eine Klasse IIb Empfehlung gegeben wurde. Aus ethischer Sicht ist eine randomisierte Untersuchung dieser Subgruppe nicht mehr möglich, weshalb prospektive Daten nach Hypothermie lediglich mit historischen Kollektiven verglichen werden können. In unseren eigenen Untersuchungen innerhalb der Patientengruppe mit Reanimation nach Asystolie oder PEA konnten wir keinen signifikanten Vorteil

bezüglich der Mortalität oder des neurologischen Outcomes zeigen (Hypothermie 27.59% CPC 1-2; Kontrolle 18.20% CPC 1-2, $p=0.175$). Es zeigte sich lediglich ein positiver Trend unter Hypothermie für das Outcome und Überleben nach Reanimation in Folge Asystolie oder PEA. Die Kaplan-Meier Analyse und Cox-Regression waren ebenfalls ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit anderen Studien zu dieser Fragestellung ist aufgrund der Heterogenität im Bezug auf die Ursache des Herz-Kreislaufstillstands und oft Multimorbidität dieser Subgruppe von Patienten ohne defibrillierbaren Rhythmus eingeschränkt. Unsere Ergebnisse werden allerdings durch eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Frankreich, an insgesamt 1145 Patienten nach Reanimation, bestätigt.⁸ In der Subgruppe der Patienten mit Asystolie oder PEA ($n=437$) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil für den Einsatz der Hypothermie innerhalb dieser Patientengruppe (Hypothermie 15% CPC 1-2; Kontrolle 17% CPC 1-2, $p=0.30$). Auffällig ist das insgesamt sehr schlechte Outcome in dieser Untersuchung im Vergleich zu anderen Studien und unseren eigenen Ergebnissen. Möglicherweise hat die signifikant längere Dauer der Reanimation und auch längere Phase bis zum Beginn der Wiederbelebung in der Hypothermie Gruppe dieses Ergebnis beeinflusst. Multivariat zeigte sich in der französischen Untersuchung insgesamt kein positiver Effekt der Hypothermie, wenn die Ursache der Reanimation kein Kammerflimmern war. Eine große Multicenterstudie zur endgültigen Beantwortung der Frage, ob Patienten nach Asystolie oder PEA und erfolgreicher Reanimation von der Hypothermie Therapie profitieren, ist notwendig, um diese Frage abschließend zu beantworten. Es stellt sich hier auch die Frage, ob möglicherweise die Geschwindigkeit der Induktion der Hypothermie zum Ereignis der Reanimation selber, als auch bis zum Erreichen der Zieltemperatur, sowie die Dauer der Erhaltungsphase der Hypothermie einen entscheidenden Einfluss haben könnten. Nach Erweiterung der Indikation der Hypothermie nach Reanimation, ohne weitere Differenzierung nach initialer Rhythmusstörung, erscheint es von großer Bedeutung, mögliche unerwünschte Nebenwirkungen und potentielle Gefahren für diese Patientengruppe im Zusammenhang mit der Therapie detaillierter zu charakterisieren. Diskutiert wird derzeit ein mögliches erhöhtes Blutungsrisiko, insbesondere durch eine Kälte induzierte, gestörte Thrombozyten Funktion, eine mögliche Störung der Interleukin vermittelten Immunantwort und die Induktion von gefährlichen Herzrhythmusstörungen durch Hypothermie. Diese, bereits seit

Entdeckung und Einführung der Hypothermie, anhaltende Diskussion, führt zum Teil zu einer großen Verunsicherung vor oder während der Umsetzung der Empfehlungen der ERC im Rahmen der post-reanimations-Therapie. Diese möglichen unerwünschten Wirkungen der Hypothermie sind bisher kaum in klinischen Studien untersucht, zum Teil wurden hier Daten experimenteller Studien zugrunde gelegt, jedoch ohne bisherige klinische Bestätigung.⁴² Bei den Patienten nach Reanimation nehmen Rhythmusstörungen während der Intensivtherapie einen besonderen Stellenwert ein. Neben einer beobachteten, physiologischen Bradykardie bei Induktion der Hypothermie und Erreichen der Zieltemperatur von 32°-34°C Körperkerntemperatur, mit zum Teil auch Herzfrequenzen von 35-45/min, war bisher unbekannt, ob die Hypothermie insgesamt zu einem erhöhten Risiko von malignen Herzrhythmusstörungen führt (besonders ventrikuläre Tachykardien oder Torsade de pointes). Unsere eigenen Untersuchungen mittels 48 Stunden Holter-EKG an 34 Patienten zeigen, dass es unter Hypothermie eher zu einer Abnahme der arrhythmogenen Potenz kommt. Es wurden die EKG Kurven und QTc Zeiten des ersten EKG des Notarztes nach erfolgreicher Reanimation und die kontinuierlichen Daten des Holter Recorders vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme, während der Hypothermie und bis zum Ende der Wiedererwärmung ausgewertet. Eine erhöhte Inzidenz für maligne Rhythmusstörungen während der Hypothermie konnte trotz Nachweis einer signifikanten Verlängerung der QTc Dauer (564.47 ms; IQR 512.41-590.00, $p < 0.01$) nicht dokumentiert werden. Dies ist möglicherweise über eine Membran Stabilisierung unter der Hypothermie und damit verbundener Erhöhung der Depolarisationsschwelle erklärbar.^{24,25} Eine aktuelle, veröffentlichte Fallserie an vier Patienten, zeigte ebenfalls eine Verlängerung des QTc Intervall (>460 ms) unter Hypothermie, mit einer Normalisierung nach Beendigung der Therapie.²² Obwohl in unserem eigenen Kollektiv keine anhaltenden Rhythmusstörungen bei zum Teil max. QTc Dauer von >600 ms beobachtet werden konnten, erscheint es dennoch sinnvoll, eine weitere Verlängerung des QTc Intervall zu vermeiden und insbesondere im Temperatur Zielbereich um 33°C der Hypothermie eine engmaschige Kontrolle der QTc Intervalle durchzuführen. Die Applikation von Pharmaka mit bekannter Verlängerung der QTc Dauer sollte daher ebenfalls mit gebührender Vorsicht erfolgen, dies gilt insbesondere auch für eine engmaschige Kontrolle des EKG bei der Verwendung

von Amiodaron (Cordarex), welches entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Therapie von verschiedenen Rhythmusstörungen nach, und auch während der Reanimation eingesetzt wird.

Bereits unmittelbar nach intensivmedizinischer stationärer Aufnahme steht neben der zielgerichteten Therapie bereits sehr früh die Frage nach der neurologischen Prognose im Raum. Ist ein Patient längere Zeit im Koma, bei ungewisser Prognose, tendieren die Angehörigen eher zu einer Begrenzung der intensivmedizinischen Therapie.⁷ Die frühzeitige und verlässliche Definition der Prognose der neurologischen Entwicklung, bzw. neurologischen Schädigung der Patienten nach Reanimation ist deshalb ein wichtiger Punkt, insbesondere auch zur Festlegung der weiteren intensivmedizinischen Therapie und Rehabilitation. Aussagen zur Prognose von Patienten nach Reanimation, insbesondere in der Frühphase sind schwierig und technisch-apparative, sowie laborchemische Untersuchungen wurden bisher überwiegend in Kollektiven vor Einführung der Hypothermie evaluiert. Die Neuron spezifische Enolase (NSE) war als guter laborchemischer Parameter zur frühzeitigen Einschätzung der neurologischen Prognose bekannt und etabliert. In verschiedenen Veröffentlichungen wurde die Aussagekraft der NSE nach Reanimation untersucht, im Allgemeinen wurde eine Bestimmung im Serum nach ca. 72 Stunden nach Reanimation durchgeführt, da hier der höchste prädiktive Wert erreicht sein soll. Serum Werte von $>33\mu\text{g/l}$ waren hierbei mit einem schlechten Outcome assoziiert.³² Bei unseren eigenen Patienten konnten wir nach Einführung der Hypothermie in unserer Klinik beobachten, dass es häufig Patienten gab, die deutlich höhere Serum NSE Werte erreichten, aber dann im Verlauf ein gutes neurologisch-klinisches Ergebnis zeigten. Bisher gibt es nur wenige veröffentlichte klinische Untersuchungen zur Aussagekraft der NSE seit Empfehlung der Hypothermie, aus diesem Grund haben wir versucht diese Frage mit eigenen Daten zu beantworten. Entsprechend unseren Ergebnissen erscheint die Stellung der Prognose mit der Bestimmung der Serum NSE seit Einführung der Hypothermie nach Reanimation erschwert, bzw. muss neu bewertet werden. Neben einer deutlichen Verschiebung der bisher als hochprädiktiv empfohlenen oberen Grenzwerte, im Zusammenhang mit einer schlechten Prognose, für die NSE nach Reanimation, konnten wir ebenfalls eine Beeinflussung der Beziehung zwischen Outcome und NSE Serum Wert durch die Hypothermie (Interaktion) zeigen. Insgesamt zeigte sich erst bei NSE Werten $>80\mu\text{g/l}$ ein überwiegend schlechtes Outcome unter Hypothermie Therapie. Dennoch ist der Vergleich der NSE

Werte und berechneten Cutoffs zwischen verschiedenen Studien durch unterschiedliche Zeitpunkte der Blutabnahme und verschiedene laborchemisches Testverfahren erschwert. Obwohl daher zum derzeitigen Zeitpunkt keine eindeutigen Grenzwerte für die NSE nach Reanimation und Hypothermie existieren, erscheint insbesondere aber nach Hypothermie Therapie für einige Patienten ein gutes bis sehr gutes neurologisches Ergebnis auch bei NSE Werten bis 80µg/l möglich. Eine Erklärung könnte in der möglicherweise durch Hypothermie beeinflussten Freisetzungskinetik der NSE und auch unterschiedlicher Freisetzung in verschiedenen Hirnarealen in Abhängigkeit des Wirkungsgrades der Hypothermie sein. Eine eindeutige zeitliche Kinetik der NSE ist zwar bereits für Schlaganfall Patienten beschrieben, allerdings ist diese eher lokale Hirnischämie von der globalen Hypoxie bei Herz-Kreislauf-Stillstand zu unterscheiden. Eigene unveröffentlichte Daten von seriellen NSE Bestimmungen nach Reanimation während der ersten fünf Tage, konnten keine prognostisch relevante, eindeutige Kinetik belegen.

Zusammenfassend bleibt somit lediglich die allgemeine Empfehlung, die NSE Serum Bestimmung als eine zusätzliche Information zum Gesamtbild zu nehmen, insbesondere aber auch keine frühzeitige Reduktion oder Beendigung der Therapie bei NSE Serum Werten oberhalb des empfohlenen Grenzwerts von 33µg/l, aber unterhalb einer Schwelle von <80µg/l. Die aktuellen Leitlinien der ERC empfehlen daher, die Prognose bei Hypothermie Patienten nicht ausschließlich auf die NSE zu stützen, selbst wenn der NSE Serum Wert deutlich erhöht scheint.⁴³

Ein ähnliches Problem ergibt sich bei der Verwendung technisch-apparativen Methoden zur Beurteilung der neurologischen Schädigung. Als etablierte Methode gilt die Messung der somatosensibel evozierten Potenziale des peripher gereizten N. medianus (Medianus-SEP). Gleichzeitig werden die korrespondierenden Potentiale über dem Plexus cervicobrachialis, dem zervikalen Rückenmark und dem somatosensorischen Kortex aufgezeichnet. Das typische Bild einer schweren Hirnschädigung ist der Ausfall der beidseitigen kortikalen Antwort (N-20 Welle) bei aber erhaltenen peripheren und spinalen Potentialen. Hierbei ist die SEP Untersuchung gering beeinflusst von Sedativa. Bisher gilt ein beidseitiger Ausfall der N-20 Antwort als ein sicheres Zeichen für eine schlechte neurologische Prognose.²⁶

An einem eigenen Kollektiv von 185 Patienten nach Reanimation konnten wir eine mögliche Beeinflussung der SEP Untersuchung durch die Hypothermie zeigen. Obwohl nur bei insgesamt 2 Patienten mit letztlich gutem neurologischem Outcome die initialen N20 Medianus-SEP Ergebnisse schwere Veränderungen zeigten, ist dies ein sehr interessanter Befund, und verdeutlicht die Schwierigkeiten der Interpretation der apparativ-neurologischen Untersuchung nach Reanimation und Hypothermie Behandlung. Unsere Untersuchungen haben in den aktuellen Guidelines der ERC zur Reanimation (ERC 2010) zu einer Einschränkung der Wertigkeit und Verlässlichkeit der SEP Untersuchung nach Reanimation geführt.⁴³ Obwohl unsere eigenen Untersuchungen, als auch andere publizierte Studien zur Bestimmung des Einflusses der Hypothermie auf die neurologische Prognose, zu sehr guten Ergebnissen kommen, ist eine Einordnung in die Entwicklung der Intensivmedizin in den letzten Jahren insgesamt wichtig. Hier sind neben der Definition von differenzierten Behandlungsstandards für Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand, mit der milden Hypothermie als einem wichtigen Baustein, sowie auch eine frühzeitige Strategie zur koronaren Revaskularisation, sicher für eine Verbesserung der Prognose dieser Patienten Gruppen mit verantwortlich.

8. Zusammenfassung

In den dargestellten Untersuchungen an Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand, konnten wir zeigen, dass der in zahlreichen Studien gefundene, positive Effekt der milden Hypothermie auf die neurologische Prognose und die Mortalität ein Langzeiteffekt ist. Hierbei scheint sich der neurologische Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung, im weiteren Verlauf, auch über den langen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, nicht, oder nur sehr gering zu verändern. Die aktuellen Empfehlungen zur Anwendung der Hypothermie nach Reanimation, haben die Indikation neben dem Einsatz bei Patienten nach Kammerflimmern, auf alle Rhythmen, also auch Asystolie und PEA, erweitert. Die Grundlage hierzu bilden tierexperimentelle Daten und kleinere, nicht-randomisierte Studien. Unsere eigenen Untersuchungen am Kollektiv der Patienten mit nicht-defibrillierbaren Rhythmusstörungen (Asystolie und PEA) zeigen, dass diese Gruppe von der Hypothermie nicht signifikant zu profitieren scheint. Es zeigte sich lediglich ein positiver Trend für einen besseren neurologischen Verlauf. Seit Empfehlung der Hypothermie 2003 durch die ERC, gibt es eine anhaltende Unsicherheit und Diskussion über mögliche unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere auch über eine potentielle Induktion von malignen Herzrhythmusstörungen durch die Absenkung der Körpertemperatur. In einer eigenen Untersuchung mittels 48 Stunden Holter EKG Recorder nach Reanimation, während der Therapie mit Hypothermie, scheinen lebensbedrohliche Rhythmusstörungen von untergeordneter Relevanz zu sein. Die beobachtete, signifikante Verlängerung der QTc Intervalle, führte nur in wenigen Fällen zu selbstlimitierenden Rhythmusstörungen und in keinem Fall zu einer schweren und lebensbedrohlichen Kreislaufsituation. Die Verlängerung der QTc Zeiten war nach Beendigung der Hypothermie und Wiedererwärmung wieder rückläufig und erreichte im Verlauf wieder den normalen Wertebereich. Nach Etablierung der Hypothermie als Therapiestandard nach erfolgreicher Reanimation und damit einhergehende, deutliche Verbesserung der neurologischen Prognose, ist die frühzeitige Definition des klinischen Verlaufs eine besonders schwierige Aufgabe für die Intensivmedizin. Wir konnten zeigen, dass bislang genutzte Parameter zur Prognose Abschätzung nach primär erfolgreicher Reanimation, wie die Serumspiegel der Neuron spezifischen Enolase oder die Ableitung von somatosensibel evozierten

Potentialen (Medianus-SEP) durch die Anwendung von therapeutischer Hypothermie beeinflusst werden. Die bisher hohe diagnostische Sicherheit dieser Methoden, ist daher bei Patienten nach Hypothermie Behandlung nicht ohne Weiteres gegeben. Die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfehlen daher, diese Parameter eher zurückhaltend, bzw. nicht ausschließlich einzusetzen.

9. Literatur

- (1) Angelos, M. G.; Menegazzi, J. J.; Callaway, C. W. Bench to Bedside: Resuscitation From Prolonged Ventricular Fibrillation. *Acad. Emerg. Med* 2001, 8, 909-924.
- (2) Polderman, K. H. Induced Hypothermia and Fever Control for Prevention and Treatment of Neurological Injuries. *Lancet* 2008, 371, 1955-1969.
- (3) Koster, R. W.; Baubin, M. A.; Bossaert, L. L.; Caballero, A.; Cassan, P.; Castren, M.; Granja, C.; Handley, A. J.; Monsieurs, K. G.; Perkins, G. D.; Raffay, V.; Sandroni, C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult Basic Life Support and Use of Automated External Defibrillators. *Resuscitation* 2010, 81, 1277-1292.
- (4) Nolan, J. P.; Morley, P. T.; Hoek, T. L.; Hickey, R. W. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. An Advisory Statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003, 57, 231-235.
- (5) Sayre, M. R.; Koster, R. W.; Botha, M.; Cave, D. M.; Cudnik, M. T.; Handley, A. J.; Hatanaka, T.; Hazinski, M. F.; Jacobs, I.; Monsieurs, K.; Morley, P. T.; Nolan, J. P.; Travers, A. H. Part 5: Adult Basic Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010, 122, S298-S324.
- (6) Nielsen, N.; Sunde, K.; Hovdenes, J.; Riker, R. R.; Rubertsson, S.; Stammet, P.; Nilsson, F.; Friberg, H. Adverse Events and Their Relation to Mortality in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients Treated With Therapeutic Hypothermia. *Crit Care Med* 2011, 39, 57-64.
- (7) Geocadin, R. G.; Buitrago, M. M.; Torbey, M. T.; Chandra-Strobos, N.; Williams, M. A.; Kaplan, P. W. Neurologic Prognosis and Withdrawal of Life Support After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Neurology* 2006, 67, 105-108.
- (8) Dumas, F.; Grimaldi, D.; Zuber, B.; Fichet, J.; Charpentier, J.; Pene, F.; Vivien, B.; Varenne, O.; Carli, P.; Jouven, X.; Empana, J. P.; Cariou, A. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. *Circulation* 2011.
- (9) Holzer, M.; Behringer, W.; Schorkhuber, W.; Zeiner, A.; Sterz, F.; Laggner, A. N.; Frass, M.; Siostrzonek, P.; Ratheiser, K.; Kaff, A. Mild Hypothermia and Outcome After CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl* 1997, 111, 55-58.
- (10) Holzer, M.; Bernard, S. A.; Hachimi-Idrissi, S.; Roine, R. O.; Sterz, F.; Mullner, M. Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2005, 33, 414-418.

- (11) Arrich, J. Clinical Application of Mild Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 2007, 35, 1041-1047.
- (12) Storm, C.; Schefold, J. C.; Nibbe, L.; Martens, F.; Krueger, A.; Oppert, M.; Joerres, A.; Hasper, D. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest--the Implementation of the ILCOR Guidelines in Clinical Routine Is Possible! *Crit Care* 2006, 10, 425.
- (13) Jennett, B.; Bond, M. Assessment of Outcome After Severe Brain Damage. *Lancet* 1975, 1, 480-484.
- (14) Bernard, S. A.; Gray, T. W.; Buist, M. D.; Jones, B. M.; Silvester, W.; Gutteridge, G.; Smith, K. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest With Induced Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 557-563.
- (15) Sunde, K.; Pytte, M.; Jacobsen, D.; Mangschau, A.; Jensen, L. P.; Smedsrud, C.; Draegni, T.; Steen, P. A. Implementation of a Standardised Treatment Protocol for Post Resuscitation Care After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2007, 73, 29-39.
- (16) Castren, M.; Silfvast, T.; Rubertsson, S.; Niskanen, M.; Valsson, F.; Wanscher, M.; Sunde, K. Scandinavian Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Hypothermia and Post-Resuscitation Care After Cardiac Arrest. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009, 53, 280-288.
- (17) Pepe, P. E.; Levine, R. L.; Fromm, R. E., Jr.; Curka, P. A.; Clark, P. S.; Zachariah, B. S. Cardiac Arrest Presenting With Rhythms Other Than Ventricular Fibrillation: Contribution of Resuscitative Efforts Toward Total Survivorship. *Crit Care Med* 1993, 21, 1838-1843.
- (18) Oddo, M.; Ribordy, V.; Feihl, F.; Rossetti, A. O.; Schaller, M. D.; Chiolero, R.; Liaudet, L. Early Predictors of Outcome in Comatose Survivors of Ventricular Fibrillation and Non-Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest Treated With Hypothermia: a Prospective Study. *Crit Care Med.* 2008, 36, 2296-2301.
- (19) Hay, A. W.; Swann, D. G.; Bell, K.; Walsh, T. S.; Cook, B. Therapeutic Hypothermia in Comatose Patients After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Anaesthesia* 2008, 63, 15-19.
- (20) Lasky, R. E.; Parikh, N. A.; Williams, A. L.; Padhye, N. S.; Shankaran, S. Changes in the PQRST Intervals and Heart Rate Variability Associated With Rewarming in Two Newborns Undergoing Hypothermia Therapy. *Neonatology.* 2009, 96, 93-95.
- (21) Tiainen, M.; Parikka, H. J.; Makijarvi, M. A.; Takkunen, O. S.; Sarna, S. J.; Roine, R. O. Arrhythmias and Heart Rate Variability During and After Therapeutic Hypothermia for Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 2009, 37, 403-409.
- (22) Khan, J. N.; Prasad, N.; Glancy, J. M. QTc Prolongation During Therapeutic Hypothermia: Are We Giving It the Attention It Deserves? *Europace.* 2010, 12, 266-270.

- (23) Johnson, J. N.; Ackerman, M. J. QTc: How Long Is Too Long? *Br. J Sports Med* 2009, *43*, 657-662.
- (24) Boddicker, K. A.; Zhang, Y.; Zimmerman, M. B.; Davies, L. R.; Kerber, R. E. Hypothermia Improves Defibrillation Success and Resuscitation Outcomes From Ventricular Fibrillation. *Circulation* 2005, *111*, 3195-3201.
- (25) Rhee, B. J.; Zhang, Y.; Boddicker, K. A.; Davies, L. R.; Kerber, R. E. Effect of Hypothermia on Transthoracic Defibrillation in a Swine Model. *Resuscitation* 2005, *65*, 79-85.
- (26) Bassetti, C.; Bomio, F.; Mathis, J.; Hess, C. W. Early Prognosis in Coma After Cardiac Arrest: a Prospective Clinical, Electrophysiological, and Biochemical Study of 60 Patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996, *61*, 610-615.
- (27) Busch, M.; Soreide, E. Prognostication After Out-of-Hospital Cardiac Arrest, a Clinical Survey. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2008, *16*, 9.
- (28) Pfeifer, R.; Borner, A.; Krack, A.; Sigusch, H. H.; Surber, R.; Figulla, H. R. Outcome After Cardiac Arrest: Predictive Values and Limitations of the Neuroproteins Neuron-Specific Enolase and Protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005, *65*, 49-55.
- (29) Wijdicks, E. F.; Hijdra, A.; Young, G. B.; Bassetti, C. L.; Wiebe, S. Practice Parameter: Prediction of Outcome in Comatose Survivors After Cardiopulmonary Resuscitation (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006, *67*, 203-210.
- (30) Meynaar, I. A.; Oudemans-van Straaten, H. M.; van der Wetering, J.; Verlooy, P.; Slaats, E. H.; Bosman, R. J.; van der Spoel, J. I.; Zandstra, D. F. Serum Neuron-Specific Enolase Predicts Outcome in Post-Anoxic Coma: a Prospective Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2003, *29*, 189-195.
- (31) Schoerhuber, W.; Kittler, H.; Sterz, F.; Behringer, W.; Holzer, M.; Frossard, M.; Spitzauer, S.; Laggner, A. N. Time Course of Serum Neuron-Specific Enolase. A Predictor of Neurological Outcome in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Stroke* 1999, *30*, 1598-1603.
- (32) Zandbergen, E. G.; Hijdra, A.; Koelman, J. H.; Hart, A. A.; Vos, P. E.; Verbeek, M. M.; de Haan, R. J. Prediction of Poor Outcome Within the First 3 Days of Postanoxic Coma. *Neurology* 2006, *66*, 62-68.
- (33) Tiainen, M.; Roine, R. O.; Pettila, V.; Takkunen, O. Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia. *Stroke* 2003, *34*, 2881-2886.
- (34) Oksanen, T.; Tiainen, M.; Skrifvars, M. B.; Varpula, T.; Kuitunen, A.; Castren, M.; Pettila, V. Predictive Power of Serum NSE and OHCA Score Regarding 6-Month Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation and Therapeutic Hypothermia. *Resuscitation* 2008.

- (35) Rundgren, M.; Karlsson, T.; Nielsen, N.; Cronberg, T.; Johnsson, P.; Friberg, H. Neuron Specific Enolase and S-100B As Predictors of Outcome After Cardiac Arrest and Induced Hypothermia. *Resuscitation* 2009.
- (36) Fogel, W.; Krieger, D.; Veith, M.; Adams, H. P.; Hund, E.; Storch-Hagenlocher, B.; Buggle, F.; Mathias, D.; Hacke, W. Serum Neuron-Specific Enolase As Early Predictor of Outcome After Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 1997, *25*, 1133-1138.
- (37) Rosen, H.; Sunnerhagen, K. S.; Herlitz, J.; Blomstrand, C.; Rosengren, L. Serum Levels of the Brain-Derived Proteins S-100 and NSE Predict Long-Term Outcome After Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2001, *49*, 183-191.
- (38) Wunderlich, M. T.; Lins, H.; Skalej, M.; Wallesch, C. W.; Goertler, M. Neuron-Specific Enolase and Tau Protein As Neurobiochemical Markers of Neuronal Damage Are Related to Early Clinical Course and Long-Term Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006, *108*, 558-563.
- (39) Gendo, A.; Kramer, L.; Hafner, M.; Funk, G. C.; Zauner, C.; Sterz, F.; Holzer, M.; Bauer, E.; Madl, C. Time-Dependency of Sensory Evoked Potentials in Comatose Cardiac Arrest Survivors. *Intensive Care Med* 2001, *27*, 1305-1311.
- (40) Oddo, M.; Schaller, M. D.; Feihl, F.; Ribordy, V.; Liaudet, L. From Evidence to Clinical Practice: Effective Implementation of Therapeutic Hypothermia to Improve Patient Outcome After Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 2006, *34*, 1865-1873.
- (41) The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002, *346*, 549-556.
- (42) Polderman, K. H. Induced Hypothermia and Fever Control for Prevention and Treatment of Neurological Injuries. *Lancet* 2008, *371*, 1955-1969.
- (43) Deakin, C. D.; Nolan, J. P.; Soar, J.; Sunde, K.; Koster, R. W.; Smith, G. B.; Perkins, G. D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult Advanced Life Support. *Resuscitation* 2010, *81*, 1305-1352.

10. Danksagung

Ich möchte den Kolleginnen und Kollegen unserer Klinik danken, insbesondere aber dem Pflegepersonal bei der Unterstützung der verschiedenen Projekte auf der Intensivstation.

Unserer Studienschwester Astrid Cämmerer danke ich für Ihre unermüdliche Hilfe und Treue über viele Jahre.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Dietrich Hasper für die kontinuierliche Motivation und Hilfestellung an vielen Punkten auf dem Weg der Habilitation und für den regen Austausch vieler guter Ideen und Gedanken im gemeinsamen Forschungsgebiet.

PD Dr. Frank Martens danke ich für seine Unterstützung bei der Erschließung dieses Forschungsgebiets und auch für seine sehr guten Ideen und unkonventionellen Lösungen in jeder Lage.

11. Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, Christian Storm, dass

– weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.

– die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.

– mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift