

Therapeutische Hypothermie

Drei Methoden im Vergleich

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

Vorgelegt von

**Freiherr von und zu Fraunberg, Matthias
geb. Stöger**

2016

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1.Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Haap

2.Berichterstatter: Privatdozentin Dr. H. Häberle

Widmung

Diese Dissertation möchte ich zum einen meiner, leider schon verstorbenen, Mutter widmen, die immer gehofft hatte, dass aus mir mal „was gscheits“ wird. Zum anderen widme ich diese Dissertation meinem Sohn, auf dass aus ihm hoffentlich auch mal „was gscheits“ werden möge.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Begriffserklärung	3
1.2 Geschichte der therapeutischen Hypothermie	4
1.3 Zellprotektionsmechanismen der Hypothermie	7
1.3.1. Mechanismen der Zellschädigung durch Hypoxie	7
1.3.2. Senkung der Metabolisierungsrate	8
1.3.3. Inhibition pro-apoptotischer Mechanismen	9
1.3.4. Modulation der Genexpression	10
1.3.5. Senkung exzitatorischer Neurotransmitter	11
1.3.6. Stabilisierung der Zellmembran	11
1.3.7. Reduktion der Immunreaktion	12
1.3.8. Reduktion freier Radikale	12
1.4. Nebenwirkungen der Hypothermie	13
1.4.1. Allgemeiner Teil	13
1.4.2. Immunsuppression	13
1.4.3. Blutgerinnung	14
1.4.4. Medikamentenmetabolisierung	14
1.4.5. Hormonsystem	15
1.4.6. Herz-Kreislaufsystem	15
1.4.7. Elektrolyte und Nierenfunktion	16
1.4.8. Säure-Basen-Haushalt	16
1.4.9. Shivering	17
1.5. Kontraindikationen	18
1.6. Theoretische pharmakologische Ansätze zur Verminderung des hypoxischen Hirnschadens	19
1.7. Möglichkeiten der Kühlung	19
1.7.1. Allgemeiner Teil	19
1.7.2. Kalte Infusionslösungen	20
1.7.3. Intranasales Kühlen	21
1.7.4. Extrakorporale Systeme	22
1.8. Wiedererwärmung	22
1.9. Messmethoden der Körpertemperatur während der Hypothermie	23
1.9.1. Allgemeiner Teil	23
1.9.2. Gehirnsonden	23
1.9.3. Pulmonalarterienkatheter	24
1.9.4. Nasopharyngeale, tracheale und ösophageale Messung	24
1.9.5. Blasendauerkatheter	24
1.10. Fragestellung	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv	26
2.2 Statistische Parameter	26
2.3 Monitoring	28
2.4 Kühlsystem EMCOOLS®	29
2.5 Kühlsystem ArcticSun®	32
2.6 Kühlsystem CoolGard®	33
2.7 Labor	35
3. Ergebnisse	36
3.1. Patientenkollektiv	36

3.2. ICD-Hauptdiagnosen	37
3.3. ICD-Todesursachen und Komorbiditäten	38
3.4. Risiko-Scores, Aufenthaltsdauer auf Intensiv, Beatmungsdauer, Dialyse- verfahren und Mortalität.....	40
3.5. Hypothermieverlauf	42
3.5.1. Vergleichstabelle	42
3.5.2. Temperaturverläufe	44
3.5.2.1. Temperaturverläufe im Vergleich.....	44
3.5.2.2. Temperaturverlauf Emcools®	45
3.5.2.3. Temperaturverlauf ArcticSun®	46
3.5.2.4. Temperaturverlauf CoolGard®	47
3.6. Laborparameter	48
3.7. Outcome.....	51
3.7.1. Outcome nach Gruppen	51
3.7.2. Outcome bei Entwicklung von Fieber nach der Hypothermie	53
3.7.3. Outcome nach NSE	54
4. Diskussion	55
4.1. Patientenkollektiv	55
4.2. ICD-Hauptdiagnosen und Todesursachen	56
4.3. Risiko-Scores, Aufenthaltsdauer auf Intensiv, Beatmungsdauer, Dialyseverfahren und Mortalität.....	58
4.4. Hypothermieverlauf	60
4.5. Laborparameter	64
4.6. Outcome.....	66
5. Zusammenfassung	70
5.1. Fragestellung und Methoden.....	70
5.2. Ergebnisse	71
5.3. Schlussfolgerung.....	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Erklärung zum Eigenanteil	80
8. Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

ADH	antidiuretisches Hormon
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BDGF	Brain-derived-neurotropic-factor
°C	Grad Celsius
CD95	Cluster of differentiation 95
CO ₂	Kohlendioxid
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ERC	European Resuscitation Council
HACA	The Hypothermia after Cardiac Arrest Study
h	Stunden
IL	Interleukin
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NNT	Number needed to treat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	neuronenspezifische Enolase
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROSC	Return of spontaneous Circulation
SD	Standard Deviation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAIL	Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand
TRkB	Tyrosinkinasezeptor
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Einleitung

Die häufigste Ursache eines Herz-Kreislaufstillstandes ist in westlichen Industrienationen mit über 80 % der plötzliche Herztod, bedingt durch Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. In weiteren 9 % sind äußere Einwirkungen wie Unfall, Erstickten, Vergiftung, Ertrinken, Suizid oder Stromunfall die Ursache des Kreislaufstillstandes [1]. In Europa erleiden etwa 375.000 Menschen jährlich einen Herz-Kreislaufstillstand. Auf den Herz-Kreislaufstillstand folgt meist die kardio-pulmonale Reanimation (CPR), deren Erfolg entscheidend vom Zeitraum bis zu ihrem Beginn und den Kenntnissen und Erfahrungen der Ersthelfer bestimmt wird. Das Postreanimationssyndrom umfasst komplexe Veränderungen verschiedener Organsysteme nach einem kompletten Kreislaufstillstand und einer primär erfolgreichen Reanimation. Das Gehirn ist dabei das Organ mit der geringsten Ischämietoleranz, da die Nervenzellen zum einen wenig Energie speichern können und zum anderen im Rahmen ihrer Funktion hohe Stoffwechsellleistungen erbringen müssen. Schon frühzeitig wurde erkannt, dass die beachtliche Sterblichkeit in der Klinik zum einen durch kardiale Komplikationen, aber insbesondere auch durch eine fehlende neurologische Erholung bedingt ist. Eine intensive Beschäftigung mit dieser Problematik ist insbesondere deshalb geboten, da es für den Patienten, aber auch für die Angehörigen, besonders tragisch ist, wenn es zwar gelingt das Herz, nicht aber das Gehirn „wiederzubeleben“ und funktionstüchtig zu erhalten. Aus diesem Grund ist zu fordern, dass die zerebrale Wiederbelebung neben der kardialen Stabilisierung ein integraler Bestandteil einer Reanimationsbehandlung sein muss.

Die Erfolgsbilanz der kardiopulmonalen Reanimation (CPR, „cardiopulmonary resuscitation“) bleibt jedoch ernüchternd. Nach präklinischen CPR-Bemühungen überleben weniger als 10% der betroffenen Patienten bis zur Krankenhausentlassung. Verschiedene Interventionen in der Post-CPR-Phase enttäuschten bisher, mit nur einer Ausnahme, der therapeutischen Kühlung (therapeutische Hypothermie). Die Mechanismen der hypoxischen Hirnschädigung und der therapeutischen Wirksamkeit von Hypothermie sind vielfältig und bisher noch nicht restlos geklärt.

In 2 bedeutsamen großen randomisierten Studien, einer europäischen „The Hypothermia after Cardiac Arrest“ (HACA) – Studie [2] und einer australischen Studie von Bernard et al. [3], war mildes Kühlen mit einem klinisch bedeutsamen verbesserten neurologischen Outcome und einem Überlebensvorteil verbunden. Ein halbes Jahr nach CPR ging die Hypothermiebehandlung mit 15% mehr Überlebenden einher (56% vs. 41%), als in der ungekühlten Kontrollgruppe. Daraus resultiert eine „number needed to treat“ (NNT) von 6 für ein verbessertes neurologisches Outcome und eine NNT von 7 für das Überleben nach 6 Monaten. Diese beiden Studien begründen die Empfehlungen des European Resuscitation Council (ERC) oder des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) in internationalen und nationalen Leitlinien, dass gekühlt werden soll, wobei viele Details ungeklärt blieben. So steht z.B. nach wie vor die nötige Tiefe der Hypothermie im Mittelpunkt der fachlichen Diskussion und Forschung. Nach einer neuen multizentrischen Studie muss der Stellenwert der milden therapeutischen Hypothermie bei Patienten, die außerhalb eines Krankenhauses reanimiert wurden, hinterfragt werden. In dieser Studie wurde die Körpertemperatur von 939 Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses auf 33 Grad Celsius (°C) abgekühlt oder bei 36 °C gehalten. Nach 180 Tagen waren 54% der 33-°C-Gruppe und 52% der 36-°C-Gruppe verstorben oder hatten eine schlechte neurologische Funktion, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag [4-6].

Das Ergebnis widerspricht den zwei publizierten landmark Studien aus dem Jahr 2002, denen zufolge eine milde Hypothermie das Outcome nach einer überlebten Reanimation außerhalb des Krankenhauses verbessert. Die aktuellen Empfehlungen favorisieren weiterhin die Hypothermiebehandlung, obwohl möglicherweise eine Vermeidung von Fieber in der Postreanimationsphase ausreichend zu sein scheint. Somit bedarf es weiterer Studien zur Erforschung der Hypothermietherapie mit Klärung dieser Fragestellungen.

Kriterien für eine günstige neurologische Prognose nach CPR:

- Im ersten EKG Kammerflimmern oder eine ventrikuläre Tachykardie
- Beobachteter Kreislaufstillstand
- Dauer des Kreislaufstillstandes ohne CPR < 15 min.
- Return of spontaneous Circulation (ROSC) < 60 min.

1.1 Begriffserklärung

Der menschliche Körper hat die Fähigkeit, seine Körpertemperatur auch bei Schwankungen der Umgebungstemperatur konstant bei rund 37 °C zu halten, was man als Thermoregulation bezeichnet. Dieser Normalwert unterliegt geringen Schwankungen je nach Tätigkeit, Alter, Geschlecht und Tageszeit. Hierzu zählen die verstärkte Wärmeabgabe bei körperlicher Anstrengung und die Wärmeproduktion durch Kältezittern, beispielsweise in Form von Schüttelfrost bei beginnendem Fieber.

Stadium	Körpertemperatur	Symptome
Milde Hypothermie	32–35 °C	Muskelzittern, Trennung von Körperschale/-kern, Tachykardie, Tachypnoe, Vasokonstriktion, nach einiger Zeit: Apathie, Ataxie, Beeinträchtigung des Urteilsvermögens
Mittelgradige Hypothermie	28–32 °C	Bewusstseinsbeeinträchtigung, Bradykardie, erweiterte Pupillen, verminderter Würgereflex, Aufhören von Muskelzittern, Hyporeflexie, Hypotonie, Kälteidiotie
Schwere Hypothermie	unter 28 °C	Bewusstlosigkeit, Kreislaufstillstand, verminderte Hirnaktivität im EEG, Lungenödem, starre Pupillen, Herzrhythmusstörungen, Atemstillstand

Tabelle 1: Darstellung der Hypothermiestadien, deren Temperaturbereiche, sowie der dazugehörigen Symptome [7]

Unter therapeutischer Hypothermie versteht man das iatrogene, gezielte Absenken der Körpertemperatur unter den physiologischen Normwert. Die Einteilung der Hypothermiestadien in milde, moderate und tiefe Hypothermie ist je nach Autor etwas unterschiedlich (s. Tabelle 2). Die aktuelle Leitlinie definiert die therapeutische oder milde Hypothermie als das Absenken der Körpertemperatur auf Werte zwischen 32-34°C.

Autor	Milde Hypothermie	Moderate Hypothermie	Tiefe Hypothermie
Wong [8]	32-35	26-31	20-25
Zeiner [9]	34-36	28-33	17-27
Safar & Behringer [10]	33-36	28-32	11-27

Tabelle 2: Unterschiede in der Einteilung von Hypothermiestadien in Grad Celsius nach Warner [11]

1.2 Geschichte der therapeutischen Hypothermie

Die Geschichte der Hypothermie reicht weit zurück in die Antike. So fanden kühlende Maßnahmen wie kalte Umschläge bei infizierten Wunden schon bei den Ägyptern, Griechen und Römern als therapeutisches Instrument Verwendung. Bereits von Hippokrates wurde eine weitere Anwendung der Kälte, mittels Eis und Schnee, zur topischen Analgesie bei schmerzhaften Gelenkschwellungen oder Blutungen beschrieben [12, 13].

Galenus von Pergamon (129 – 199) schilderte in einer seiner Abhandlungen den Verlust des Tastgefühls durch Kälte [14]. Diese frühe Form der Anästhesie fand bereits Anwendung im Mittelalter während chirurgischer Eingriffe durch angelsächsische Mönche um 1050 nach Christus zu Zeiten der Normannenstürme. Verlassen wurde diese Methode allerdings, aufgrund der Einführung des Ausbrennens von Wunden, da die Hitze die analgetische Wirkung der Kälte aufhob [13, 15].

Die Erfindung des Thermometers im Jahre 1714 durch Fahrenheit beeinflusste die weitere Entwicklung der therapeutischen Hypothermie maßgeblich. Erstmals war es möglich aktuelle Temperaturen genau zu messen, sowie deren Verlauf zu kontrollieren. Ende des 18. Jahrhunderts wurde die Behandlung fieberhafter Infekte mit externer und interner Applikation von kaltem Wasser modern. James Currie dokumentierte erstmals Temperaturverläufe von Gesunden, Kranken und unter experimentellen Bedingungen. Auch William Osler (1849-1919), ein kanadischer Mediziner und Begründer der modernen Medizin, konnte mit einer Ganzkörperhypothermie in der Behandlung des Typhus beeindruckende Ergebnisse erzielen. Die Mortalität des Typhus konnte so am John-Hopkins-Hospital von 24,2% auf 7,1% gesenkt werden [13, 14].

Napoleons Leibarzt Baron Dominique Jean Larrey (1766-1842) kümmerte sich erstmalig um verletzte Soldaten auf dem Feld und war Mitbegründer der „fliegenden Lazarette“. Er schilderte während der napoleonischen Kriege, wie verletzte, nahe dem Lagerfeuer abgelegte Soldaten, eher ihren Verletzungen erlegen sind, als jene die weiter entfernt in der Kälte lagen. Der deutsche Feldarzt Johann Friedrich August von Esmarch (1823-1908) beobachtete, dass die Kühlung von Wunden zur Reduktion der Inflammation und der Eiterbildung beitrug [12, 13, 16, 17].

1897 erkannte Charles Phelbs, Chirurg aus New York, erstmalig die neuroprotektive Wirkung von Kälte bei Schädelverletzungen. Temple Fay (1895-1963) veröffentlichte in den 30er und 40er Jahren des letzten Jahrhunderts die ersten wissenschaftlichen Publikationen über die Neuroprotektion mittels Hypothermie bei Tumorpatienten und Schädel-Hirn-Traumata. Er konnte in einer Studie mit Hypothermien unter 34° Celsius zeigen, dass hierdurch bei nicht beherrschbaren Schmerzzuständen von metastasierten Tumorpatienten bei der Mehrheit (95,7%) annähernd Schmerzfreiheit erzielt werden konnte [13, 18].

Durch die unmenschlichen Experimente mit Kälte durch das nationalsozialistische Regime während des 2. Weltkriegs, welche vor allem im Konzentrationslager Dachau bei München durchgeführt wurden, geriet die Hypothermiebehandlung etwas in Verruf und Vergessenheit, um dann in den 1950er Jahren vor allem in der Herz- und Neurochirurgie Einzug zu halten. Für

diese Fachbereiche stellte dies einen Meilenstein dar, war doch nun erstmals die Möglichkeit einer Bypass-Operation am Herzen ohne neurologische Defizite gegeben. Die tiefe Hypothermie wurde schon 1964 von Drake zur Versorgung nach rupturiertem Hirnarterienaneurysma eingesetzt, und findet teilweise bis heute Anwendung. Außerdem wurden bereits verschiedene Möglichkeiten von externer, interner, sowie extrakorporaler Kühlung diskutiert und erforscht [13].

1958 publizierten Williams und Spencer, motiviert durch die Erfolge der Hypothermie zur Reduktion des Hirnödems in der Neurochirurgie und Neurotraumatologie, einen Bericht über 4 Patienten, 2 Kinder und 2 Erwachsene, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand mittels Wassermatratzen für 24-72 h auf 30-34° Celsius abgekühlt wurden. Dabei hatte nur ein Patient ein moderates neurologisches Defizit davongetragen [19].

In den 1980er Jahren wurde erneut intensiv im Bereich der Hypothermie geforscht und so konnte in experimentellen Studien nachgewiesen werden, dass für eine signifikante Neuroprotektion die Gehirntemperatur nicht unter 30° Celsius gesenkt werden muss [20-22]. Dies ist insofern von Bedeutung, als die milde bis moderate Hypothermie (31-35 °C) entscheidend weniger schwerwiegender Nebenwirkungen, wie Gerinnungs-, Elektrolyt-, und Herzrhythmusstörungen, aufweist. Auch der Aufwand der Induktion einer milden Hypothermie ist deutlich geringer [23].

Seit 2005 ist die therapeutische Hypothermie nach erfolgter Reanimation bei tachykarden, defibrillierbaren Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern oder pulsloser elektrischer Aktivität (PEA), fester Bestandteil der ERC- und ILCOR-Leitlinien zur kardio-pulmonalen Reanimation und wurde 2010 auch auf nicht defibrillierbare Herzrhythmusstörungen, wie die Asystolie, erweitert. Auch empfohlen wird sie bei perinataler Asphyxie von (reifen) Neugeborenen. Ob eine vorteilhafte Wirkung der Hypothermiebehandlung bei Schädel-Hirn-Trauma besteht, ist noch Teil der aktuellen wissenschaftlichen Forschung. Ein großes Gebiet, das zurzeit ebenfalls intensiv multizentrisch beforscht wird, ist die therapeutische Hypothermie nach stattgehabtem Apoplex (z.B. die EuroHYP-1-Studie [24]). Auch hier scheint die Hypothermiebehandlung signifikante Vorteile hinsichtlich der Infarktgröße und deren Folgeschäden zu bieten.

1.3 Zellprotektionsmechanismen der Hypothermie

1.3.1. Mechanismen der Zellschädigung durch Hypoxie

Die Mechanismen der hypoxiebedingten Schädigung einer Zelle verlaufen phasenweise. In der Akutphase kommt es zum hypoxämie-induzierten Zelltod mit konsekutiver Nekrose. Daran anschließend kommt es zu einer verzögerten neuronalen Degeneration in der Phase der Reperfusion, die über die Apoptose vermittelt wird. Der Ausgang ist dabei variabel und bietet ein Spektrum von milden Konzentrationsstörungen bis hin zum apallischen Syndrom.

Nach Bomplitz [25] tritt eine zerebrale Hypoxie immer dann auf, wenn das Sauerstoffangebot den Sauerstoffbedarf der Nervenzelle nicht deckt. Dieses Missverhältnis entsteht entweder durch einen erhöhten Bedarf des Neurons an Sauerstoff oder durch eine verminderte Zufuhr von Sauerstoff zum Neuron. Der Sauerstoffmangel führt zum Zusammenbruch der Atmungskette und dadurch zu einem Adenosintriphosphat (ATP) - Mangel. Schon eine ca. 20s [26] dauernde Ischämie bewirkt den vollständigen Verbrauch der ATP-Vorräte. Dieser ATP-Mangel führt über verschiedene Wege zu einer Zellschädigung. Aus dem Sauerstoff-Mangel resultiert zum einen die anaerobe Glykolyse mit einer Anhäufung von Pyruvat und Laktat und einer daraus resultierenden intra- und extrazellulären Azidose [27-29]. Zum anderen verursacht der ATP-Mangel einen Zusammenbruch der Ionenhomöostase, da die energieabhängigen Ionen-transporter, wie die Natrium-Kalium-Pumpe und die Kalzium-Wasserstoff-Pumpe, nicht mehr arbeiten. Der Influx von Natrium und Chlorid führt zu einem massiven Zellödem. Des Weiteren kommt es durch den Energiemangel zu einer Wiederaufnahmestörung für Glutamat in die präsynaptischen Neurone und die Gliazellen [28, 29]. Dadurch häuft sich das Glutamat im synaptischen Spalt an und führt, über die Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-, α -Amino-3-Hydroxy - 5 - Methyl - 4 - Isoxazolpropionsäure (AMPA)-, Kainat- und spannungsabhängigen Kalziumkanälen, zu einem Einstrom von Kalzium in die postsynaptischen Neurone. Dies bewirkt einen intrazellulären Anstieg von Kalzium und Natrium. Aufgrund der hohen intrazellulären Natrium-Konzentration arbeitet der Natrium-Kalzium-Austausch nun vermehrt in umgekehrter Richtung (normalerweise werden 3 Natriumionen aus dem Extrazellularraum (EZR) gegen 1 Kalziumion aus dem Intrazellularraum (IZR) ausgetauscht) und so steigt der

intrazelluläre Kalzium-Spiegel weiter an. Zusätzlich führt die Aktivierung weiterer Glutamatrezeptoren (metabotrope Rezeptoren) zur Öffnung intrazellulärer Kalziumspeicher [30]. Desweiteren fördert Glutamat die Entstehung des Hirnödems. Durch den hohen intrazellulären Kalzium-Gehalt werden eine Reihe von Enzymen, z.B. Kinasen (Proteinkinase C), Phospholipasen, Endonucleasen, Calpain und die NO-Synthase aktiviert [27, 31]. Die Aktivierung von Calpain, einer intrazellulären Protease, führt zur Zerstörung des Strukturproteins Spektrin und des Zytoskeletts. Zusätzlich zu diesen direkten Zellschäden wandelt Calpain das Enzym Xantin-Dehydrogenase in Xantin-Oxidase um, sodass freie Radikale entstehen [32]. Die Abbildung 1 zeigt in einer Übersicht die Folgen der Hypoxie auf zellulärer Ebene bis zur Apoptose des Neurons.

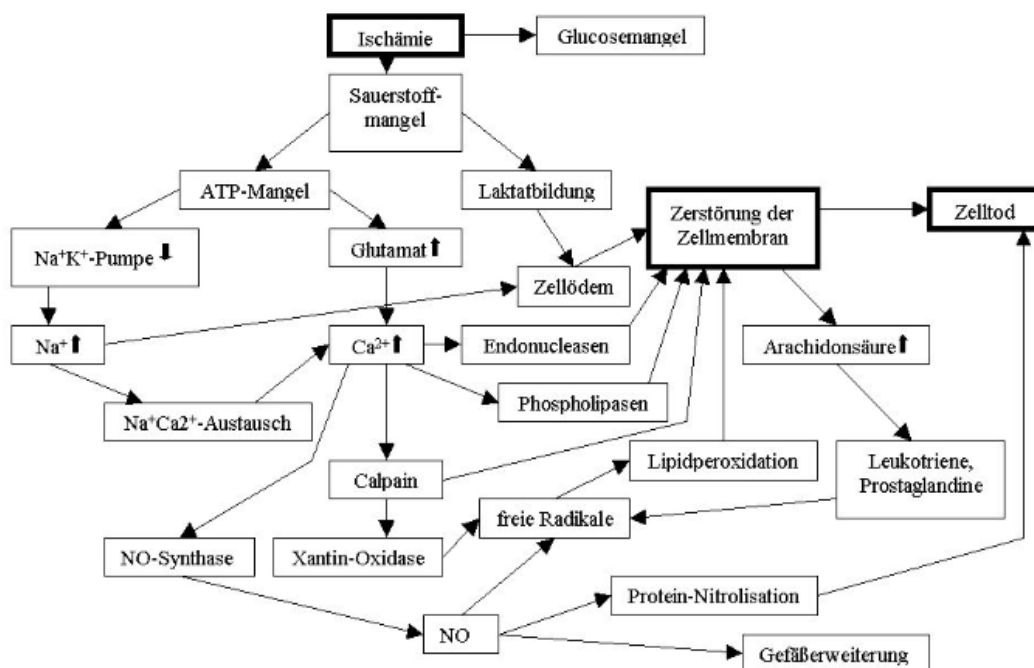


Abbildung 1: Mechanismen der Zellschädigung durch Hypoxie nach Bomplitz [25]

1.3.2. Senkung der Metabolisierungsrate

Nach den Grundgesetzen der Thermogenese steigt die chemische Stoffwechselaktivität mit der Temperatur. Zwar kann die Hypothermie einen akuten Zellschaden oder Nekrose durch Ischämie bzw. Hypoxie nicht rückgängig machen, sie kann aber in der Postischämiephase protektiv wirken, indem sie die zelluläre Metabolisierungsrate senkt. Hierdurch wird vor allem der Glucose- und

Sauerstoffverbrauch reduziert. Pro 1° Celsius Temperaturabfall sinkt der Verbrauch von Glucose und Sauerstoff um ca. 5-7% [33]. Bei der milden Hypothermie (32-34° Celsius) erreicht man so eine Reduktion des Energiebedarfs von ca. 20–30%. Damit verbunden führt dies zum Erhalt der energiereichen Phosphate bei gleichzeitig geringeren Lactat- und Pyruvat-spiegeln [34], wodurch die postischämische Apoptose (programmierter Zelltod) hinausgezögert oder verhindert werden kann [13, 35].

1.3.3. Inhibition pro-apoptotischer Mechanismen

Die therapeutische Hypothermie führt zu einer Inhibition der sowohl intrinsischen als auch extrinsischen Mechanismen des programmierten Zelltodes, der Apoptose. Dies spielt eine besondere Rolle in den sogenannten selektiv vulnerablen Hirnregionen wie dem Hippocampus, Thalamus und dem Cortex. Die Vermittlung der extrinsischen Apoptose erfolgt über sogenannte Todesrezeptoren (z.B. Fas-Rezeptor/Cluster of differentiation 95 (CD 95); Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNF-R 1,2); Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL-R 1,2,3)) aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) - Rezeptoren, welche im Zytoplasma die Entstehung von spezifischen Proteasen, den sogenannten Caspasen, induzieren. Der intrinsische Pathway wird über eine mitochondriale Dysfunktion, gefolgt von der Freisetzung von Cytochrom C und Smac/Diablo ausgelöst. Bei diesem Weg ist die Balance zwischen anti-apoptotischen (z.B. Bcl-2) und pro-apoptotischen (z.B. Bax) Proteinen entscheidend. Eine Störung der Balance kann z.B. durch Hypoxie erfolgen. Die pro-apoptotischen Enzyme überwiegen, die Caspasenkaskade wird aktiviert und die Apoptose wird entsprechend initiiert. Protektive Mechanismen der Hypothermie sind die direkte Inhibition der Caspasen sowie eine Reduktion der mitochondrialen Dysfunktion. Hier zeigen aktuelle Studien die Möglichkeit der Ausweitung des mitochondrialen Schutzes durch die Verbindung der Hypothermie mit der Applikation von Koenzym Q10 [35, 36].

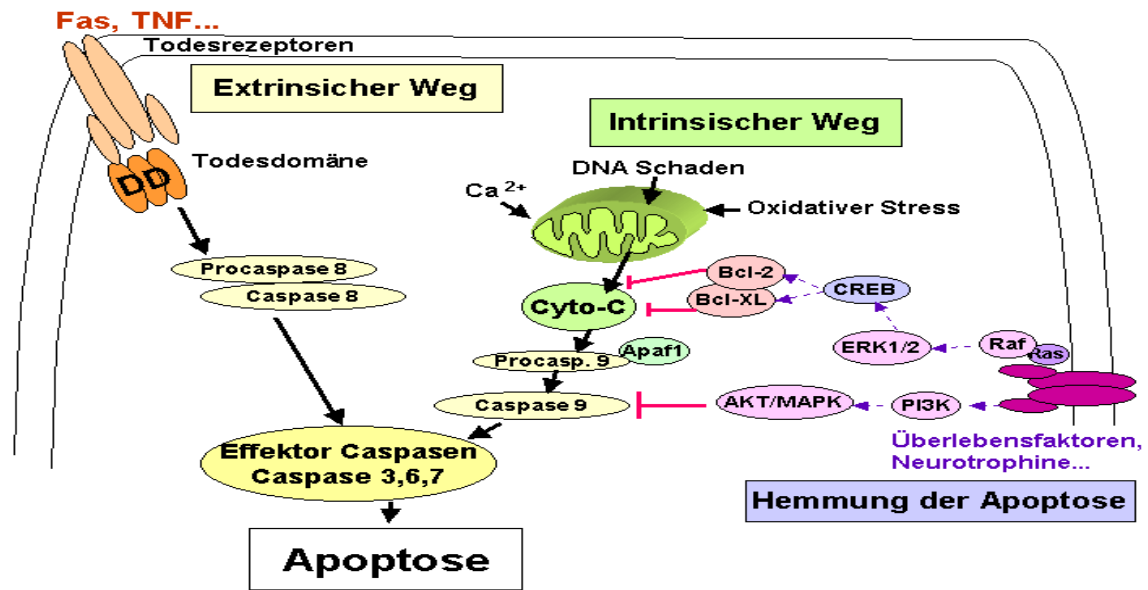


Abbildung 2: Extrinsischer und intrinsischer Weg der Apoptose mit Caspasenkaskade nach Felderhoff-Müser [37]

1.3.4. Modulation der Genexpression

Ein weiterer protektiver Mechanismus der therapeutischen Hypothermie liegt in der Veränderung der Genexpression. Dabei wird z.B. auf die oben genannte Balance zwischen pro- und anti-apoptischen Proteinen Einfluss genommen. Pro-apoptische Proteine werden entsprechend downreguliert und anti-apoptische Proteine werden nachstehend hochreguliert, während die Proteinsynthese durch die kältebedingte Reduktion der Reaktionsgeschwindigkeit insgesamt reduziert ist [38].

Die Synthese des neuronalen Wachstumsfaktors Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDGF) und dessen Tyrosinkinase-rezeptor (TrkB) werden hochreguliert, während die Expression von Matrix-Metalloproteinasen, die für die Degradation der Basallamina und damit für die Störung der Blut-Hirn-Schranke nach Schädel-Hirn-Trauma ursächlich sind, abgeschwächt wird [13]. All diese Vorgänge tragen so zur neuroprotektiven Wirkung bei.

1.3.5. Senkung exzitatorischer Neurotransmitter

Der neuronale Zellschaden nach Ischämie wird vor allem auch durch die rezeptorvermittelte Kalziumfreisetzung und durch exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat und/oder Aspartat verursacht. Diese Transmitter werden unter physiologischen Bedingungen an der Synapse pulsatil freigesetzt, sofort reabsorbiert und damit wieder inaktiviert. Durch die Ischämie ist dieser energieabhängige Vorgang stark beeinträchtigt (s.o.), wodurch es zur Anhäufung der Neurotransmitter im synaptischen Spalt kommt. Die Bindung von Glutamat an NMDA - Rezeptoren, in geringerem Maße auch an AMPA- und Kainat-Rezeptoren, führt konsekutiv zu einer exzessiven Kalziumüberladung der Zelle, die eine zentrale Rolle bei der Aktivierung verschiedenster zellschädigender Prozesse (mitochondriale Dysfunktion, Caspasenaktivierung, Induktion von „immediate early genes“) spielt [39]. Wie mehrfach tierexperimentell gezeigt werden konnte, können die extrazellulären Konzentrationen von exzitatorischen Neurotransmittern mithilfe der Hypothermie gesenkt und die damit verbundenen Schädigungsmechanismen inhibiert werden [40-43]. Besonders interessant erscheint hierbei, dass auch bei Patienten mit einem Schlaganfall eine therapeutische milde Hypothermie genutzt werden kann, um die Glutamat-, Laktat- und Pyruvat Spiegel in dem Gewebe um den nekrotischen Kern, die sogenannte Penumbra, zu senken [13, 35, 44].

Betrachtet man hier noch einmal die Abfolge der Schädigungskaskaden im Verlauf, so ergibt sich aus dem frühen Auftreten des exzitotoxisch verursachten Neuronentodes eine Notwendigkeit zur möglichst frühen Kühlung. Wenngleich in den internationalen Untersuchungen zur Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand ein protektiver Effekt auch nach einem verzögerten Kühlbeginn (in der HACA-Studie immerhin um 6-8 h nach ROSC) nachgewiesen werden konnte, so kann man aus einer ganzen Reihe von tierexperimentellen Daten ableiten, dass ein früherer Kühlbeginn den Effekt der Hypothermie vergrößert [13].

1.3.6. Stabilisierung der Zellmembran

Ischämie und Reperfusion führen über eine Aktivierung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und konsekutiv von Stickstoffmonoxid (NO) zu einer gestörten Membranfunktion der Zelle. Dieser Prozess kann, wie in-vitro-Studien

zeigten, sowohl mithilfe einer tiefen (22°) als auch einer milden (32°) Hypothermie über mehrere Stunden aufgehalten werden [13, 35, 45]. Dies führt zur Stabilisation der Zellmembranen. Zusätzlich wird der Kalzium-Einstrom gesenkt und eine intrazelluläre Azidose vermindert.

1.3.7. Reduktion der Immunreaktion

Durch die gezielte Absenkung der Körpertemperatur kommt es zu einer Reduktion der inflammatorischen Immunreaktion. Eine hypothermievermittelte Funktionshemmung der immunkompetenten Zellen führt zu einer Suppression der Inflammation mit nachfolgender Reduktion der entstehenden Nekrose. Während der Kühlung wurden in Studien rückläufige Werte für Interleukin IL-8, IL-1 und IL-10 bis zu 24-48h nach ROSC, aber zusätzlich ein Anstieg des proinflammatorischen Zytokins IL-6 gemessen. IL-6 ist ein nachgewiesenes Pyrogen, das über einen Rezeptor im Hypothalamus das sympathische Nervensystem aktiviert und die Thermogenese antreibt. In IL-6 Knock-Out-Mäusen findet die Immunantwort bei weniger hohen Temperaturen deutlich vermindert statt und zusätzlich zeigten diese Tiere eine verminderte kälteinduzierte Thermogenese. Als Folge ist die zytokinvermittelte Schädigung der Tiere, bei einer geringeren Körpertemperatur, langsamer und weniger stark ausgeprägt. Dies könnte in der Zukunft einen möglichen Therapieansatz in Form eines IL-6-Hemmers oder IL-6-Rezeptorblockers darstellen [46-48].

1.3.8. Reduktion freier Radikale

Die Produktion hochreaktiver freier Radikale wie Superoxiden, Wasserstoffsuperoxid, Peroxynitrit, und Hydroxylradikale, welche maßgeblich im Rahmen der Reperfusion freigesetzt werden, wird als ein weiterer wesentlicher Schritt des postischämischen Zelltodes angesehen [49]. Durch die Freisetzung dieser hochreaktiven Sauerstoffspezies kommt es zu einer unspezifischen Oxidation von zellulären Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren und damit zu einer Zerstörung integraler Zellbestandteile. Tierexperimentelle Untersuchungen konnten mit Hilfe von zerebralen Microdialyseverfahren zeigen, dass die Konzentration freier Sauerstoffradikale durch die Hypothermie minimiert werden kann, wenngleich der zugrundeliegende Mechanismus der Reduktion dieser Radikale noch nicht gänzlich geklärt ist [50, 51].

1.4. Nebenwirkungen der Hypothermie

1.4.1. Allgemeiner Teil

Da die therapeutische Hypothermie für den Menschen als homoiothermen Organismus eine massive Änderung seines physiologischen Milieus bedeutet, kommt es zu verschiedenen physiologischen, aber auch pathophysiologischen Veränderungen. Die mangelnde Möglichkeit der Überwachung der betroffenen Parameter, wie z.B. EKG oder Laborwerte, könnte die Ursache für das Scheitern der ersten Hypothermieexperimente in der Vergangenheit gewesen sein. Das Ausmaß der Nebenwirkungen korreliert mit der Tiefe der Hypothermie. Bei einer Absenkung unter 32° Celsius steigt die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und Komplikationen massiv an. Schwere Komplikationen traten insbesondere bei tiefer und prolongierter Hypothermie auf [52]. Bei der milden Hypothermie hingegen überwiegen die protektiven Vorteile signifikant gegenüber den möglichen negativen Folgen, weshalb diese Methode im klinischen Alltag Einzug gefunden hat und entsprechend im Jahr 2010 in die Leitlinien des ERC und ILCOR aufgenommen wurde (www.erc.edu/www.ilcor.org).

1.4.2. Immunsuppression

Durch die oben beschriebene Immunsuppression muss von einem erhöhten Infektionsrisiko ausgegangen werden. Die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie und/oder Sepsis wurde insbesondere für die prolongierte Hypothermie über mehrere Tage beschrieben und wird durch die Reduktion der Anzahl bzw. die Einschränkung der Funktion der Leukozyten erklärt [52], was auch zu einer Verzögerung der Wundheilung führen kann. Auch die HACA-Studie [2] zeigte eine Tendenz zu einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien (37% vs. 29%) und Sepsis (13% vs. 7%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Vorbeugend wird nach stattgehabter Reanimation unter Hypothermie eine antibiotische Prophylaxe empfohlen.

Bedacht werden sollte aber auch, dass die durch die Gewebnekrose getriggerte Inflammation zu einer sekundären Gewebsschädigung beiträgt und somit eine Reduktion der Inflammation nicht unbedingt negativ sein muss [13]. Klinisch bedeutsam ist insbesondere die eventuell verzögerte Erfassung einer Infektion, da unter Hypothermie Fieber als potentieller Indikator ausscheidet.

1.4.3. Blutgerinnung

Blutungen und Gerinnungsstörungen können durch Hypothermie verschlechtert werden, da sowohl die Blutgerinnung [53], als auch die Blutviskosität [54] beeinflusst wird. Neben einem Pooling der Thrombozyten in Milz und Leber kommt es zu einer eingeschränkten Thrombozytenfunktion mit Abnahme der Adhäsion und Aggregation. Eine Temperatursenkung führt auch zu einer Abnahme der Aktivität der Gerinnungsproteasen. Dies wurde, wenn auch nur in geringem Ausmaß, auch bereits für die milde Hypothermie bzw. Temperaturen ab 35°C experimentell nachgewiesen [55, 56]. Allerdings konnte in den bisherigen Studien kein signifikanter Anstieg von bedeutsamen Blutungen an Patienten festgestellt werden [35]. Lediglich in einer Beobachtungsstudie von Wolfrum et al. [57] mit induzierter Hypothermie und sofortiger Koronarintervention konnte ein Trend in Richtung einer höheren Rate an Blutungsepisoden beobachtet werden [58]. Hinzu kommt, dass die Gerinnungsparameter im Labor in der Regel standardisiert bei 37°C und nicht bei der Temperatur des Patienten gemessen werden. So erscheinen sie in vitro besser, als sie in vivo unter Hypothermie eigentlich sind.

1.4.4. Medikamentenmetabolisierung

Die Hypothermiebehandlung reduziert die Leberenzymaktivität, Leberperfusion, Galleproduktion und die renale Clearance – letztere durch eine eingeschränkte tubuläre Sekretion. Durch diese Veränderungen verlängert sich die Halbwertszeit u.a. von Muskelrelaxanzien, Propofol, Fentanyl, Morphin und Phenytoin signifikant. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Anpassung der Dosierung der betroffenen Medikamente. Beispielsweise erhöht die herabgesetzte Metabolisierungsrate die Plasmaspiegel von Medikamenten, die durch Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, um 7-22% pro 1° Celsius [59]. Für z.B. Fentanyl oder Propofol wurden 15% bzw. 30% höhere Spiegel im Plasma bei Patienten gemessen, die um 3° Celsius abgekühlt wurden [60]. Daraus folgt eine erschwerte Steuerbarkeit der Plasmaspiegel und Wirkdauer, vor allem der Analgosedierung [59]. Nachteilig wirkt sich auch die Analgosedierung und Muskelrelaxation im Sinne einer verzögerten neurologischen Diagnostik (z.B. bei hypoxischem Hirnschaden) aus [58].

1.4.5. Hormonsystem

Einflüsse auf das hormonelle System bestehen unter anderem in der Inhibition der Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH), wodurch es zu einer Steigerung der Diurese kommt [61]. Ein Prozess, der, zusammen mit der noch nicht vollständig verstandenen Extravasation von Flüssigkeit im Rahmen der Hypothermie, zu einer intravasalen Hypovolämie führen kann. Experimente mit extrakorporaler Zirkulation zeigten eine sofortige Flüssigkeitsextravasation nach Induktion der Hypothermie bei unveränderten Albumin- und Plasmaproteinspiegeln, welche auch durch Gabe von Kortikosteroiden, Vitamin C oder Alpha-trinositol nicht aufzuhalten war [35, 62]. Auch wenn diese Daten einen nichtinflammatorischen Prozess nahelegen, so ist die sogenannte Postreanimationsphase dem Krankheitsbild des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), einer Vorstufe der Sepsis, vergleichbar und somit dürften inflammatorische Prozesse doch eine Rolle spielen [63, 64].

Ein weiteres beeinflusstes Hormon ist Insulin. Hypothermie kann zu einer gesteigerten Insulinresistenz führen. Allein schon im Hinblick auf den allgemein negativen Einfluss von hohen Blutglukosespiegeln für kritisch Kranke, sollte der Blutzucker streng überwacht und in engen Grenzen (150-180 mg/dl) gehalten werden [65, 66]. Eine „zu intensive“ Insulintherapie war allerdings in verschiedenen Studien mit einer erhöhten Mortalität verbunden [67]. Zu diesen Studien gehörte die australische „Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation“ oder NICE-SUGAR-Studie. Dort führte der Versuch, den Blutzuckerwert konstant auf unter 115 mg/dl zu senken, zu einem Anstieg der Sterberate um 14% [68]. Einen möglichen Grund sieht Simon Finfer vom George Institute for Global Health in Sydney in einer Post-hoc-Analyse in der häufigen Rate von Hypoglykämien. Letztlich wird in den ERC-Leitlinien von 2010 angegeben, eine Zielblutglukosekonzentration von <10 mmol/l (<180 mg/dl) anzustreben und Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden.

1.4.6. Herz-Kreislaufsystem

Unter Hypothermie treten in Abhängigkeit von der Temperatur kardiovaskuläre Nebeneffekte auf. Bei einer Temperatursenkung kommt es zur peripheren Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands. Bei Temperaturen unter 35°C sinkt die Herzfrequenz pro 1°C Temperaturabnahme

um ca. 10 Schläge pro Minute. Durch diese Bradykardie wird das Herzzeitvolumen um 25-40% reduziert. Da der Grundumsatz pro 1°C um etwa 8% abnimmt, entspricht das reduzierte Herzzeitvolumen dem Bedarf, erkennbar an einer gleichbleibenden bis steigenden zentralvenösen Sättigung [69].

Besonders zu erwähnen ist auch, dass vor allem die tiefe Hypothermie unter 30°C zu malignen Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Bradykardie, Atrio-Ventrikulärem-Block, Kammerflimmern, einem bradykarden Ersatzrhythmus oder einer Asystolie führen kann, während das Risiko prognose-relevanter Arrhythmien bei Temperaturen um 33° Celsius noch relativ gering ist [35, 70]. Dagegen scheint der Effekt der Hypothermie auf die myokardiale Kontraktilität eher positiv zu sein, was die Patienten kardial stabiler erscheinen lässt.

1.4.7. Elektrolyte und Nierenfunktion

Unter Hypothermie nimmt die Produktion von antidiuretischem Hormon (ADH) ab, was zu einer Kältdiurese, vor allem zu Beginn der Hypothermie, führt [71]. Kälte führt dazu, dass sich die Blutgefäße in der Peripherie des Körpers zusammenziehen, um den Wärmeverlust zu minimieren. Die Folge ist ein erhöhter zentraler Blutfluss und eine verbesserte Durchblutung der Nieren, woraus schließlich eine verstärkte Diurese resultiert. Aufgrund einer Elektrolytverschiebung nach intrazellulär, einem Elektrolytverlust durch die Kältdiurese, sowie der tubulären Dysfunktion können Störungen des Elektrolythaushalts resultieren. Neben einer Hybernatriämie wurde eine Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie und Hypokalzämie nachgewiesen. Bei milder Hypothermie ist dies deutlich schwächer ausgeprägt [35, 52].

1.4.8. Säure-Basen-Haushalt

Mit fallender Körpertemperatur nimmt die Löslichkeit von Gasen im Blut zu, der Partialdruck von Kohlendioxid ($p\text{CO}_2$) nimmt ab. Er sinkt um 0,3 kPa (2,25 mm HG) pro 1°C Reduktion, der pH-Wert steigt um 0,015 pro 1°C (Rosenthal Korrekturfaktor) [72]. Zur Steuerung des CO_2 - und des pH-Werts unter Hypothermie gibt es zwei Verfahren [73]:

- alpha-stat: Die Messung wird in einer auf 37°C angewärmten Blutprobe durchgeführt und der pCO₂ bei 37°C im Normbereich konstant gehalten. Im hypothermen Patienten bestehen dann durch die bessere Löslichkeit des CO₂ bei gleicher absoluter CO₂-Masse ein niedrigerer pCO₂ und ein höherer pH-Wert.
- pH-stat: Alternativ kann die Messung in einer Blutprobe mit der Temperatur des Patienten durchgeführt werden oder eine rechnerische Korrektur der Messwerte entsprechend der Patiententemperatur erfolgen. Die pH-stat-Methode hält den wahren pCO₂- und pH-Wert des hypothermen Patienten konstant.

Durch die Temperaturkorrektur auf 37°C bei der alpha-stat-Methode besteht bei in der Blutgasanalyse gemessener Normoventilation folglich eigentlich in vivo eine Hyperventilation und Hypokapnie mit dem Risiko der zerebralen Vasokonstriktion. Eine länger dauernde Hyperventilation ist jedoch mit einem schlechten Outcome assoziiert [74]. Der zerebrale Blutfluss sinkt und es besteht das Risiko der zerebralen Hypoxämie und Ischämie. Befürworter der alpha-stat-Methode argumentieren jedoch, dass der reduzierte zerebrale Blutfluss dem reduzierten Grundumsatz während Hypothermie entspreche und somit kein neuronaler Schaden zu erwarten wäre.

Die pH-stat-Methode bildet dagegen den tatsächlichen CO₂- und pH-Wert des Patienten während der Hypothermie ab. Gegner der pH-stat-Methode weisen darauf hin, dass durch die bessere Löslichkeit von CO₂ unter Hypothermie die absolute CO₂-Menge bei einem pCO₂ von 5,3 kPa (40mmHg) deutlich erhöht ist und fürchten negative Effekte dieser hohen CO₂-Konzentration durch zerebrale Vasodilatation mit konsekutiver Erhöhung des intrakraniellen Drucks [69].

1.4.9. Shivering

Mögliche Folge, wiederum insbesondere einer zu tiefen Hypothermie und flacher Sedierung, ist das Kältezittern, das sogenannte „Shivering“. Das „Shivering“ kann durch die erhöhte Muskelaktivität mit konsekutiver Thermogenese und einem erhöhten Sauerstoff- und Energiebedarf die vorteilhaften Effekte der Kühlung aufheben. So wurden in den großen randomisierten, kontrollierten Studien zur

Hypothermie ausnahmslos alle Patienten muskelrelaxiert [2, 3], was allerdings interventionspflichtige Krampfanfälle verschleiern kann. Sollte Shivering während der Hypothermie auftreten, kann eine niedrigdosierte Gabe von Opiaten (z.B. Pethidin) sinnvoll sein. Zur Vermeidung sollte bei den beatmeten Patienten eine tiefe Analgosedierung mit z.B. Propofol/Remifentanyl bei einem Sedierungsgrad nach der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) von -5 durchgeführt werden, sowie eine Muskelrelaxation bei Bedarf. Zur Prophylaxe der Unterversorgung der zentralisierten Extremitäten, vor allem der Finger und Zehen, können den Patienten Handschuhe und Socken angezogen werden.

1.5. Kontraindikationen

In den internationalen Leitlinien sind keine Kontraindikationen der Kühlung aufgeführt. Als mögliche Kontraindikation gilt ein schweres Trauma mit Blutungen. Besonders beim Schädel-Hirn- bzw. beim Polytrauma gehen die Meinungen jedoch stark auseinander. So wurde zwar experimentell ein Nutzen der Kühlung auch bei multiplen Verletzungen nachgewiesen, bis dato fehlen jedoch die Erfahrungen beim Menschen. Aus klinischer Erfahrung an polytraumatisierten Patienten zeigte sich bislang, dass eher das Gegenteil der Fall zu sein scheint. Nicht das Kühlen, sondern das Erwärmen bei Polytraumatisierten mit einer Körpertemperatur unter 34,5°C scheint sogar einen Überlebensvorteil zu bieten, zählt doch die Untertemperatur neben Azidose und Koagulopathie zur letalen Trias des Traumas [75]. Weiterhin können als Kontraindikationen Blutungen und Gerinnungsstörungen, die, wie oben ausgeführt, verstärkt würden, sowie Sepsis, septischer Schock und schwerer Schock mit persistierender Kreislaufinsuffizienz genannt werden. Ebenfalls zu diskutieren ist die Durchführung einer Hypothermiebehandlung bei vorbestehender Hypothermie unter 32°C, sowie bei infauster Prognose (z.B. fortgeschrittene Tumorerkrankung) als relative Kontraindikation.

1.6. Theoretische pharmakologische Ansätze zur Verminderung des hypoxischen Hirnschadens

Der hypoxische Hirnschaden nach einer prähospitalen Reanimation ist ein entscheidender Faktor für die Morbidität und Letalität der Patienten. Eine Minimierung des hypoxischen Hirnschadens (Neuroprotektion) sollte deshalb das Ziel der Bemühungen und Maßnahmen nach stattgehabter Reanimation sein.

In der Literatur zeigten pharmakologische Interventionen wie Phenobarbital [76], Topiramamat [77] oder auch Xenon [78] in mehreren Studien keine signifikanten Ergebnisse im Sinne einer Neuroprotektion. Hypothetisch vermindert Topiramamat die Erzeugung und die Anzahl von Aktionspotentialen durch eine Blockierung der spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle und verhindert dadurch eine Überladung der Zelle mit Kalzium. Eine signifikante Neuroprotektion konnte jedoch nicht erreicht werden. Auch Xenon, ein Edelgas mit anästhetischen Eigenschaften, fungierend als partieller NMDA–Rezeptor-Antagonist, konnte jedoch den neuroprotektiven Erwartungen ebenfalls nicht gerecht werden. Ebenso physikalische Maßnahmen, wie z.B. die hyperbare Oxygenierung, zeigten keinen signifikanten neuroprotektiven Effekt [79]. Nur die milde oder therapeutische Hypothermie mit ihrem therapeutischen Zielbereich zwischen 32-34°C konnte in mehreren Studien diesbezüglich überzeugen [2, 3], wobei der Temperaturkorridor aktuell erneut kontrovers diskutiert wird [6].

1.7. Möglichkeiten der Kühlung

1.7.1. Allgemeiner Teil

Die Hypothermiebehandlung nach stattgehabter Reanimation sollte so früh wie möglich begonnen werden. Es gibt zwischenzeitlich zahlreiche Verfahren der Kühlung, die schon präklinisch durch den Notarzt eingeleitet werden können, und dann in der Klinik fortgeführt und/oder intensiviert werden. Die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Hypothermiebehandlung sind stabile Kreislaufverhältnisse.

Die Kühlung erfolgt physikalisch über Konduktion, Konvektion und Radiation. Konduktion, auch Wärmeleitung oder Wärmediffusion genannt, bezeichnet den Wärmefluss in einem Feststoff oder ruhenden Fluid infolge eines Temperaturgradienten, z.B. Kühlung durch Eisaufgaben. Konvektion ist das Mitführen bzw. Abführen von Wärme durch ein strömendes Fluid, z.B. kaltes

Wasser oder kalter Wind. Als thermische Radiation wird die Wärmestrahlung bezeichnet, die vom menschlichen Körper ausgeht.

Folglich existieren aufgrund der drei verschiedenen Arten der physikalischen Wärmeableitung auch verschiedene Möglichkeiten, die tief analgosedierten Patienten zu kühlen. Die jeweiligen Arten der Kühlung reichen von einfachen, externen Kühlmethoden, wie Kaltluft, Kältematten, Eispacks und eiskalten Infusionen, über interne, invasive Verfahren, wie z.B. endovaskuläre Kühlkatheter, bis hin zu extrakorporaler Zirkulation.

Betrachtet man zunächst die Daten der HACA-Studie [2], so scheint eine reine Kühlung mit Kaltluft nicht ausreichend, um die Zieltemperatur von 32°-34° Celsius innerhalb von 4 Stunden zu erreichen. Immerhin 70% der Patienten benötigten zusätzlich Eispacks. Die physiologischen Mechanismen der Wärmeerhaltung (Vasokonstriktion, Zentralisation, Shivering) schränken auch die Wirksamkeit von Kältematten [80] und Kühlhelmen [81, 82] deutlich ein.

1.7.2. Kalte Infusionslösungen

Eine schnelle, kostengünstige und vor allem auch präklinisch einsetzbare Möglichkeit [83] der Hypothermieinduktion stellt die Volumengabe großer Mengen (30ml/kg KG) 4°C kalter Infusionslösungen dar. Infundiert innerhalb von 30 Minuten kann so die Körperkerntemperatur kardial stabiler Patienten relativ schnell (3,2°C/h) und ohne Gefahr der Volumenüberladung, wie z.B. eines Lungenödems, gesenkt werden [84]. Die schnelle Volumengabe führte sogar zu einer verbesserten hämodynamischen Stabilität der tief sedierten Patienten und so zu einer verbesserten Mikro- und Makrozirkulation. Eine stabilere Hämodynamik führt zu geringerer Azidose und einer besseren Nierenfunktion [85, 86]. Da die Hypothermie durch die weiter oben beschriebene Extravasation zu einer Hypovolämie führt, scheint die Infusion größerer Mengen an Flüssigkeit auch sinnvoll. Ein Aufrechterhalten der Hypothermie mittels intravenöser kalter Infusionen ist jedoch kaum möglich. So konnte in einer weiteren Studie mit dieser Methode die Temperatur nur bei 15% der Patienten im gewünschten Zielbereich gehalten werden [13].

1.7.3. Intranasales Kühlen

Eine weitere neuentwickelte Methode, die vor allem auch sehr gut präklinisch in der Notfallmedizin einsetzbar ist, stellt das intranasale Kühlen, z.B. durch das „Rhino-Chill®“-System dar. Bei diesem Verfahren wird flüssiges Perflourcarbon über ein portables System in der Nase vaporisiert und ermöglicht so eine Kühlung des Gehirns durch Diffusion der thermalen Energie über die Lamina cribrosa. Die Verteilung des Kühlmittels im Nasopharynx vermittelt über den Gefäßplexus der Nase eine beginnende Ganzkörperhypothermie. Die Kühlleistung reicht dabei laut Hersteller von 2,6°C in der ersten Stunde, bis zu 1,6°C in der zweiten Stunde. In zwei Studien [87, 88] konnte bislang ein besseres Outcome für Patienten nachgewiesen werden, die noch am Reanimationsort mit diesem Verfahren gekühlt wurden. Einschränkend ist diese Methode allerdings nur zur Einleitung und nicht zum Erhalt der Hypothermiebehandlung entwickelt worden. Aber immerhin konnte für das Rhino-Chill®-System eine Steigerung des effektiven Überlebens von 31% auf 43,8% ($p=0,26$) [88] nachgewiesen werden. Nebenwirkungen wie Epistaxis oder sonstige Kälteschäden wurden kaum beobachtet [89, 90]. Nordberg et al. [91] führen derzeit eine große randomisierte Multi-Center Studie über intranasales Kühlen nach Reanimation durch, die allerdings noch bis zum Jahr 2016 andauern wird.

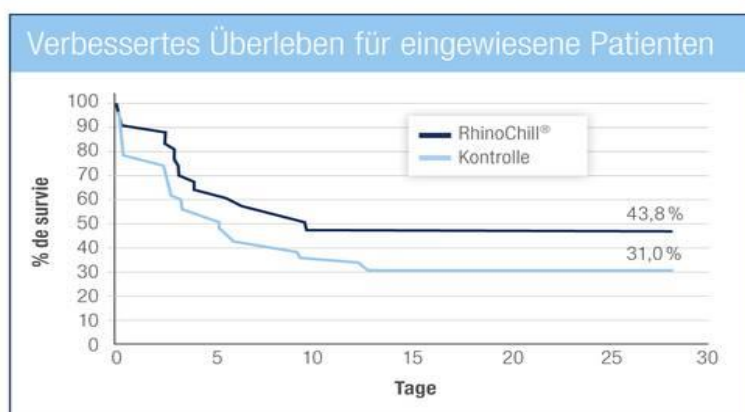


Abbildung 3: Verbessertes Überleben durch präklinisches Kühlen mit dem Kühlsystem RhinoChill® (www.rhinochill.info)

1.7.4. Extrakorporale Systeme

Die Kühlung über extrakorporale Blutzirkulation oder veno-venös über Hämofilter stellt zwar eine effektive Methode dar um eine schnelle Kühlung einzuleiten, ist aber sehr kostenintensiv und zeitaufwendig, und findet deshalb im klinischen Alltag allein für die Kühlung keine Anwendung. Diese Möglichkeiten der Kühlung werden daher hier nur am Rande erwähnt. Die übrigen Möglichkeiten der Kühlung, wie z.B. besondere Kühlpads, sind Bestandteile dieser Dissertation und werden im Abschnitt Methoden erläutert. Einen Überblick über die verschiedenen Kühltechniken und Kühlgeschwindigkeiten gibt Tabelle 3:

Methode	Kühlgeschwindigkeit
Kaltluft	0,3-0,8° C/h
Eispacks/Gelpads	0,9-1,0° C/h
Wasserdurchflossene Matten	1,3° C/h
Infusion kalter Flüssigkeiten	3,4-5° C/h
Endovaskuläre Kühlkatheter	1,5° C/h
Veno-venös (z.B. Hämofilter)	3,5-8,2° C/h
Extrakorporale Zirkulation	12° C/h
Intranasale Kühlung	1,4-2,8° C/h

Tabelle 3: Kühltechniken und Geschwindigkeiten bis zum Erreichen einer milden Hypothermie [13, 58]

1.8. Wiedererwärmung

Im Gegensatz zur Induktionsphase soll die Temperatur der Patienten in der Wiedererwärmungsphase nur langsam und keinesfalls schneller als 0,25°C pro Stunde erhöht werden. Ein zu schnelles Aufwärmen von mehr als 1,3°C/h führte im Tierversuch zu einer axonalen Schädigung [92]. Im Vergleich zur Erwärmung um 0,25°C/h zeigte ein Aufwärmen um 0,5°C/h eine reduzierte Sauerstoffsättigung in der Vena jugularis interna als Hinweis auf eine zerebrale Hypoxie [93].

Nach dem Wiedererwärmen ist bei bis zu über 50% der Patienten eine Rebound-Hyperthermie über 37°C zu beobachten. Im Hinblick auf die erwähnten Schädigungsmechanismen ist eine Hyperthermie oder Fieber in den ersten drei Tagen (72 Stunden) nach Kreislaufstillstand, der sogenannten Post-reanimationsphase, ggf. mit aktiven Maßnahmen dringend zu vermeiden [75].

1.9. Messmethoden der Körpertemperatur während der Hypothermie

1.9.1. Allgemeiner Teil

„Die“ geeignete Messmethode der Körpertemperatur lässt sich nicht so einfach definieren, zumal sämtliche Verfahren bzw. Messorte sich insbesondere während der Induktions- und Wiedererwärmungsphase unterscheiden. Der tympanal gemessene Temperaturwert sinkt beispielsweise viel schneller ab als der vesikale Temperaturwert [13].

Mögliche Messorte der Körpertemperatur sind in der Pulmonalarterie über einen Pulmonalkatheter, Gehirn, Bulbus jugularis, Tympanon, Nasopharynx, Mundhöhle, Trachea, Ösophagus, Harnblase, Rektum, Leiste und über das Blut. Die Vielzahl an Verfahren macht die Entscheidung schwer. Allgemein lassen sie sich in invasive und nicht invasive Verfahren zur Messung der Körpertemperatur trennen, wobei nicht invasive oder minimal invasive Methoden ein deutlich geringeres Risiko für den Patienten darstellen. In den wenigen Untersuchungen zeigte sich, dass die Gehirntemperatur bei normothermen oder pyrektischen Patienten die Körperkerntemperatur übersteigt. Des Weiteren finden sich intrazerebrale Temperaturdifferenzen zwischen geschädigten Arealen, z.B. nach einer ausgedehnten fokalen zerebralen Ischämie, und noch gesunden Hirngebieten [94].

1.9.2. Gehirnsonden

Im Hinblick auf die Therapie des hypoxischen Hirnschadens, wäre die Messung der Gehirntemperatur am genauesten. Dies setzt jedoch eine invasive Messung über Hirnsonden (z.B. Hirnparenchymsonden, externe Ventrikeldrainagen, subdurale/epidurale Sonden) voraus, was häufig weder machbar noch sinnvoll ist. Nach stattgehabten zerebralen Insulten wird dieses Verfahren in manchen Zentren jedoch routinemäßig angewendet.

1.9.3. Pulmonalarterienkatheter

Als Goldstandard der Körperkerntemperaturmessung gilt nach wie vor der Pulmonalarterienkatheter. Aufgrund seiner zentralen Lage im Körper und der Messung im zentralen Blutstrom ist diese Messung besonders genau und verlässlich. Auch zeigte sich eine gute Korrelation mit der Jugularvenentemperatur, gemessen im Bulbus jugularis, und der Gehirntemperatur [95].

1.9.4. Nasopharyngeale, tracheale und ösophageale Messung

Die nasopharyngeale Messung scheint aufgrund von Lagevariationen alleine nicht geeignet zur Steuerung der Kühlung, außerdem sollte der Messort aufgrund der Zentralisation durch die Hypothermie in einem zentralen Kompartiment liegen. Anders die tracheale Messung. Da die meisten Patienten ohnehin intubiert sind, ist kein zusätzlicher Zugang notwendig, und es zeigt sich eine gute Korrelation zu Messwerten über Pulmonalarterienkatheter [96]. Ähnlich gut präsentiert sich die nicht-invasive Messung über Ösophagealsonde, meist im unteren Viertel des Ösophagus [97]. Die Messung der Körpertemperatur über eine Ösophagealsonde zur Überwachung der Hypothermiebehandlung ist in unserer Abteilung etabliert und bei allen Patienten, die gekühlt worden sind angewendet worden.

1.9.5. Blasendauerkatheter

Eine sehr häufig auch schon im Routine-Monitoring angewandte Methode stellt die Messung der Temperatur in der Harnblase über einen einliegenden Blasenkatheeter dar. Die Temperatur in der Blase entspricht allerdings nur in Näherung dem Körperkern und gerade die Gehirntemperatur ist insbesondere bei Fieber wesentlich höher (2-4°C). Nach Kollmar et al. spiegelt die Blasentemperatur während einer schnellen Kühlung nicht die tatsächliche Dynamik wieder. So konnte er zeigen, dass durch die schnelle Infusion 4°C kalter Kochsalzlösungen (2,5l/100 kg KG) über 30 min. die tympanale Temperatur bereits 34°C erreicht haben kann, während die Blasentemperatur noch Werte von 36°C misst [13, 97, 98].

1.10. Fragestellung

Alle Methoden zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Hypothermie nach stattgehabter Reanimation haben Vor- und Nachteile. Einerseits gibt es Methoden der Kühlung mit einfacher Handhabung, ohne großen Aufwand, wie zum Beispiel Kühlpads, andererseits ist die Aufrechterhaltung und Steuerung der Kühlung durch diese Verfahren oft schwierig. Insbesondere nach der Studie von Nielsen et al. [6] scheint aber die Vermeidung von Fieber, auch 72 Stunden nach erfolgter Hypothermiebehandlung, für das Outcome entscheidend.

Die Datenlage in der Literatur zu den verschiedenen erhältlichen externen Kühlmethoden, z.B. zu den Kühlpads der Marke EMCOOLS® oder dem Kühlsystem ArcticSun® ist spärlich. Durch die Umstellung der Kühlmethode von EMCOOLS® zu ArcticSun® auf der untersuchten Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen sollen in dieser Dissertation retrospektiv genau diese Methoden in allen Facetten (Effizienz der Kühlung, Kontinuität und Wiedererwärmung, etc.) miteinander verglichen werden. Zusätzlich werden diese Daten mit einem Patientenkollektiv, welches mit dem intravasalen Kühlsystem CoolGard® versorgt wurde, in Bezug zur aktuellen Literatur gebracht, um eventuelle Vorteile oder auch Schwachstellen dieser Verfahren nachzuweisen und aufzudecken. Es soll zum einen die Effizienz, d.h. die Kühlgeschwindigkeit, zum anderen die Steuerbarkeit betrachtet werden. Weitere Fragestellungen sind, ob die Dauer der Hypothermie eingehalten wurde, wie sich die Wiedererwärmungsphase gestaltete und wie viele Patienten in der Postreanimationsphase Fieber entwickelten. Außerdem soll das neurologische Outcome mit der Effizienz und Kontinuität der therapeutischen Hypothermie in Relation gebracht werden. Zusätzlich erfolgt eine Kontrolle der Laborparameter, die durch die Hypothermie beeinflusst werden, wie z.B. Gerinnung, Glukosespiegel und Elektrolyte.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Als Patientenkollektiv wurden retrospektiv Patienten mit Hypothermiebehandlung nach stattgehabter Reanimation der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen analysiert. Zusätzlich wurde ein Kollektiv, das über das CoolGard®-System nach der Reanimation therapiert worden ist, über die anästhesiologische Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Die meisten dieser Patienten wurden außerhalb der Klinik reanimiert und nach ROSC auf die Intensivstation verbracht.

Das Kollektiv besteht aus 110 Patienten, die mit den EMCOOLS® gekühlt wurden, 16 Patienten, die mit dem Kühlsystem ArcticSun® behandelt wurden und 18 Personen, die mit dem intravasalen System CoolGard® versorgt wurden.

2.2 Statistische Parameter

Zunächst wurde eine Abfrage der Daten durchgeführt und alle Patienten die nach stattgehabter Reanimation eine Hypothermiebehandlung erhalten haben eingeschlossen. Dies waren zunächst 2 Kollektive. Im ersten Kollektiv befinden sich Patienten die mit den EMCOOLS®-Pads behandelt wurden. Nach Umstellung der Kühlmethode auf das ArcticSun®-System, wurden anschließend die Patienten eingeschlossen, die mit dieser Methode eine Hypothermiebehandlung erhalten hatten. Die 3. Gruppe wurde aus Patienten der anästhesiologischen Intensivstation rekrutiert, da diese Patienten mit dem CoolGard®-System behandelt worden sind. Dieses invasive Verfahren ist auf der internistischen Intensivstation bisher nicht etabliert.

Ausgewertete statistisch hypothermierelevante Parameter:

- die Zeitspanne die zur Kühlung der Patienten von der Aufnahmetemperatur bis in den therapeutischen Bereich von 32-34°C benötigt wurde
- die Dauer der jeweiligen Hypothermie (meist 24h)
- Abweichungen vom therapeutischen Bereich während der Hypothermie - hier wurden ein unterer Grenzwert von 31,5°C, sowie ein oberer Grenzwert von 34,5°C festgelegt
- die Erwärmungsphase in Bezug auf die Dauer bis zur Normothermie von 36,3°C
- das Auftreten von Fieber bis zu 3 Tage post Hypothermie
- die aktuellen Intensiv-Scores zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos mittels Therapeutic Intervention Scoring System (TISS 28) und Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)
- Inzidenz von Nieren-, Herz-Kreislauf- bzw. Leberversagen und/oder hypoxischem Hirnschaden
- das neurologische Outcome bei Verlegung klassifiziert anhand der ärztlichen Entlassbriefe und Aktennotizen nach der Cerebral Performance Categories Scale (s. Abb. 4)
- die hypothermierelevanten Laborparameter bei Aufnahme, während der Hypothermie und in der Erwärmungsphase

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware JMP® 11.1 mit freundlicher Unterstützung des biometrischen Instituts der Universität Tübingen. Zur Ermittlung der p-Werte wurde der Chi²-Test nach Pearson benutzt. In kritischen Fällen wurde auf die Statistiksoftware SPSS® zur Analyse des p-Werts mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher zurückgegriffen. Die überwiegende Darstellung der Ergebnisse erfolgte wie in der Literatur üblich als Mittelwert ± Standardabweichung. Bei zu starker Streuung oder nicht normalverteilten Einzelwerten wurde der Median mit Interquartilsabstand (IQR) bzw. der logarithmierte geometrische Mittelwert mit einfacher Standardabweichung (SD) verwendet.

Cerebral Performance Categories Scale

CPC Scale

Note: If patient is anesthetized, paralyzed, or intubated, use "as is" clinical condition to calculate scores.

CPC 1. Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit.

CPC 2. Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.

CPC 3. Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.

CPC 4. Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.

CPC 5. Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.

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

Abbildung 4: Cerebral Performance Categories Scale (www.pbrainmd.wordpress.com)

2.3 Monitoring

Die Patienten waren nach stattgehabter Reanimation alle mit Propofol und Remifentanil tief analgosediert (RASS bei -5), intubiert und beatmet, meist nicht muskelrelaxiert und mit üblichem Intensiv-Monitoring (EKG, invasive Blutdruckmessung, periphere Sauerstoffsättigung, Temperaturmessung) überwacht. Ruhe-EKG, invasive Blutdruckmessung und ZVK-Anlage mit Blutabnahme erfolgten sofort nach der Aufnahme. Es wurde meist sofort oder kurz nach Aufnahme mit der Kühlung für 24h begonnen, und die Temperatur mittels ösophagealer Sonde kontinuierlich gemessen und gesteuert. Hatten die Patienten ein kardiales Ereignis oder einen Sturz mit fraglichem Trauma, wurden, abhängig von der Klinik und der Situation, weiterführende Maßnahmen unverzüglich eingeleitet. Dazu zählten z.B. eine Koronarangiographie oder eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT). Die Hypothermie wurde erst auf

der Intensivstation und nicht durch den Rettungsdienst oder die periphere Station eingeleitet. Das Temperatur-Monitoring erfolgte, wie oben bereits ausgeführt, über eine oesophageale Temperatursonde, da dies unserer Ansicht nach den genauesten Wert der Körperkerntemperatur bei geringstem Risiko für den Patienten widerspiegelt und auch in der Literatur so empfohlen wird.

2.4 Kühlsystem EMCOOLS®

Mit der Implementierung der Leitlinie zur milden therapeutischen Hypothermie auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen, hat man sich nach reiflicher Überlegung und Abwägung der Kosten/Nutzen, einfache Handhabung und schnelle Anwendbarkeit nach Übernahme eines Patienten auf der Intensivstation für das EMCOOLS®-System entschieden. Weitere Gründe waren die kurze Schulungsphase des Pflegepersonals, sowie der Assistenzärzte, die alle 8 Monate planmäßig rotieren, sowie keine notwendige zusätzliche Anlage eines Katheters, was immer mit einem gewissen Zeitaufwand und zusätzlich möglichen Komplikationen bei dem invasiven Eingriff verbunden ist, als auch kein zusätzliches Gerät, welches in das Herzkatheterlabor oder zur Computertomographie (CT) mitgenommen werden muss.

Die flexiblen Pads sind bei -8°C bis -11°C in einem Eisschrank des Herstellers auf Station gelagert und müssen laut Hersteller vor Gebrauch mindestens 72 Stunden vorgekühlt werden. Vom Hersteller werden Initialkühlungssets zur Einleitung, bestehend aus 10 Pads, und Erhaltungssets zur Aufrechterhaltung der Hypothermie, bestehend aus 2 Pads, angeboten. Sie sind mit einer Klebefolie beschichtet und können entsprechend von außen auf die Haut des Patienten aufgeklebt werden. Die Methode der Kühlung ist einfach zu handhaben, von jedem ohne große Einweisung durchführbar, schnell in der Anwendbarkeit und ist damit ideal für eine schnelle Versorgung des Patienten in einer Post-Reanimationssituation.

Das Füllmaterial der Pads besteht aus HypoCarbon®. Die Wärmeleitfähigkeit ("Kühlgeschwindigkeit") von HypoCarbon® wird vom Hersteller 15 x höher als die von Eis und ca. 58 x höher als die von Wasser angegeben, wodurch eine Kühlleistung von bis zu 3,3°C pro Stunde theoretisch erreicht werden kann. Trotz Vorkühlung der Pads auf -8°C bis -11°C erzeugen sie keine wesentlichen Schäden der Haut.

Als Schwachstelle der Kühlmethode werden die ungenaue Steuerungsmöglichkeit der Körpertemperatur, sowie der eingeschränkte Zugang zum Patienten aufgeführt. Auch ein leichtes Schachbrettmuster, das bei der radiologischen Bildgebung, z.B. im Herzkatheterlabor entsteht, wird von einigen Kardiologen als störend empfunden.

Im Verlauf wurde, nach entsprechender Testung, die Kühlung nach stattgehabtem Herz-Kreislaufstillstand bei entsprechenden Vorteilen auf das ArcticSun®-System umgestellt.



Abbildung 5: EMCOOLS®-System, Initialkühlung mit 10 Pads, die am Körperstamm und im Bereich der Oberschenkel angebracht werden (www.reavita.ch);
Firmenanschrift: EMCOOLS®, Brucknerstraße 6/7a, 1040 Wien, Österreich (www.emcools.com)

Die EMCOOLS®-Pads wurden nach folgendem Schema angewendet:

	Ösophagustemperatur	Veränderung
Initialkühlung	< 34°C	alle Einzelpads entfernen
Erhaltungskühlung	< 32,3°C	Wärmen bis 32,4°C
	> 33,5°C	2 neue Einzelpads auf Brust und Bauch Kühlkapazität reicht für ca. 60-90 min., wenn Einzelpads komplett aufgetaut sind und die Ösophagustemperatur weiter < 33°C → Einzelpads austauschen
	= 33,0°C	Einzelpads entfernen

Tabelle 4: Schema der Firma EMCOOLS® zur Steuerung der Körpertemperatur bei Anwendung der Pads, ein Einzelpad entspricht 6x9 Energiezellen

2.5 Kühlsystem ArcticSun®

Im Rahmen dieser Studie wurde auch das Kühlsystem ArcticSun® der Firma Medivance an 16 Patienten verwendet. Bei diesem System werden blaue Gel-Pads, die es in drei verschiedenen Größen (S, M, XL) gibt, auf die Haut an Thorax und Oberschenkeln angelegt, welche über eine Bedieneinheit mit kalter Flüssigkeit durchströmt werden. Die Zieltemperatur und Dauer der Kühlung lässt sich hier am Gerät einstellen und ist somit gut steuerbar. Die Kühlleistung liegt nach Haugk et al. bei durchschnittlich 1,2°C pro Stunde [99]. Die Anwendung der Pads ist hier ebenfalls sehr einfach. Die Bedienung des Geräts erfordert eine Einweisung des Personals (Handhabung und Gerät), allerdings ist die Menüführung und Bedienung einfach gestaltet. Ein Nachteil dieser Methode ist die Bedienungseinheit und die Verbindungsschläuche, was sowohl den Platz am Bett, als auch den Zugang zum Patienten einschränkt. So gestaltet sich die Durchführung von Untersuchungen, z.B. Sonografien, am Patienten mit anliegenden Pads äußerst schwierig, bis fast unmöglich. Außerdem kann die Bedienungseinheit auf Patiententransporte (Herzkatheter, CT) nicht mitgenommen werden, da kein Akkubetrieb möglich ist, sodass die Kühlung für die Zeit des Transports unterbrochen werden muss.

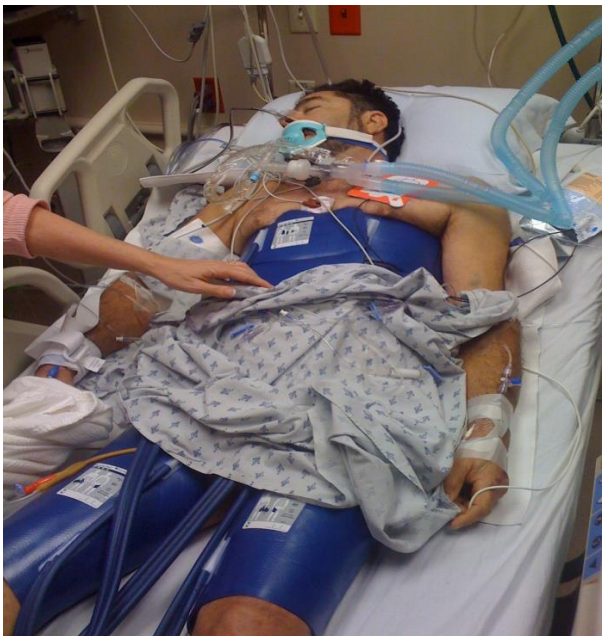


Abbildung 6: System ArcticSun® (www.bigchillsurvivor.com);
Firmenanschrift: Bard Medical Division, 8195 Industrial Boulevard Covington, GA 30014, USA

2.6 Kühlsystem CoolGard®

Das Kühlsystem CoolGard® der Firma Zoll Medical gehört zu den invasiven Kühlmethoden. Hier wird ein 5-lumiger Katheter üblicherweise durch die Vena femoralis in die Vena cava inferior vorgeschoben, wobei wahlweise auch die Vena jugularis oder die Vena subclavia punktiert werden kann. Drei der Lumina können als gewöhnlicher zentraler Venenkatheter (ZVK) genutzt werden, die anderen beiden dienen der Zirkulation von gekühlter Kochsalzlösung (s. Abb.7). An der Spitze des Katheters befinden sich drei Ballons, die von der kalten Lösung durchspült werden und so, im zentralen Blutstrom liegend, das Blut des Patienten abkühlen. Die Temperaturmessung zur kontinuierlichen Feedback-Kontrolle der Kühl- bzw. Wärmeleistung erfolgte in unserer Studie ebenfalls über eine ösophageale Sonde. Laut Hersteller erfolgt der Abgleich der Patienten- und Systemdaten alle 60 Sekunden. Es werden hierbei Temperaturschwankungen von bereits $0,01^{\circ}\text{C}$ detektiert, die eine sofortige Gegenregulation des Systems bewirken, wobei die Kühlleistung ca. $1,5\pm 0,4^{\circ}\text{C/h}$ beträgt.



Abbildung 7: Schema der endovaskulären Kühlung über die rechte Vena femoralis. Dargestellt ist das System der Firma Zoll Medical (www.zoll.com);

Firmenanschrift: Zoll Medical Deutschland GmbH, Emil-Hofmann-Str. 13, 50996 Köln (www.zollmedical.de)

Die intravasale Methode CoolGard® gilt als Goldstandard der Hypothermiemethoden. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist die genaue Steuerbarkeit der Körpertemperatur durch das Einstellen der Zieltemperatur und Kühlgeschwindigkeit an der Bedienungseinheit. So können sowohl eine überschießende Hypothermie, als auch stärkere Schwankungen vermieden werden. Ebenso kann eine langsame und gleichmäßige Wiedererwärmung ohne Risiko von Elektrolytstörungen, hämodynamischen Veränderungen und eventuellem Anstieg des intrakraniellen Drucks realisiert werden. Patienten- und Systemdaten werden automatisch alle 60 Sekunden erfasst, und bereits eine Änderung der Patiententemperatur von 0,01°C löst eine sofortige Anpassung der Temperatur der zirkulierenden Kochsalzlösung in den Katheterballons aus.

Der Nachteil dieser Methode ist die Invasivität. Der Katheter muss von einem erfahrenen Intensivmediziner unter einem gewissen Zeitaufwand gelegt werden. Das Problem hierbei ist, dass die zuständigen Assistenzärzte auf der untersuchten Intensivstation alle 8 Monate planmäßig rotieren und deshalb neue Mitarbeiter oft noch nicht diese Erfahrung mitbringen. Gerade bei älteren Patienten mit schlechtem Gefäßstatus kann dies zu Komplikationen führen, wobei bemerkt werden muss, dass die meisten Patienten ohnehin einen ZVK benötigen und so eigentlich kein zusätzliches Risiko entsteht. Wenn Patienten nach erfolgter Reanimation notfallmäßig einer Koronarintervention zugeführt werden müssen, sollte die rechte Leiste für den Eingriff frei bleiben. Die Anlage des CoolGard®-Katheters ist daher nur noch über die linke Vena femoralis, die Vena jugularis oder die Vena subclavia möglich. Ein weiterer Nachteil ist auch hier wieder, wie bereits bei der Methode ArcticSun® aufgeführt, der erschwerte Zugang zum Patienten durch die Bedienungseinheit mit den dazugehörigen Leitungen, was auf Transporten hinderlich ist, außer man unterbricht die Kühlung für den Zeitraum des Transports.

2.7 Labor

Die verwendeten Laborwerte stammen retrospektiv aus den routinemäßig durchgeführten Blutabnahmen während und nach der stationären Aufnahme. Die Parameter wurden im hauseigenen Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen gemessen. Zusätzliche Blutabnahmen im Rahmen der Studie waren nicht erforderlich. Für Messwerte aus den Blutgasanalysen wurde das auf der Intensivstation stationierte Gerät ABL 800 Flex der Firma Radiometer als Point of Care – Messung verwendet. Alle Werte wurden direkt bei Aufnahme, während der Hypothermie und in der Erwärmungsphase bestimmt und im Rahmen der Studie einbezogen und ausgewertet. Es wurden die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium jeweils in mmol/l), die Gerinnung (Quick in %, partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden, International Normalized Ratio (INR), die Inflamationsparameter (Leukozytenzahl ($1/\mu\text{l}$), C-reaktives Protein (CRP) in mg/dl, Procalcitonin (PCT) in ng/ml), der Blutglucosewert in mg/dl, der pH-Wert nur bei Aufnahme, sowie die neuronenspezifische Enolase (NSE) in ng/ml nach 48h [100] statistisch ausgewertet.

Die NSE ist ein Enzym des Glucose-Stoffwechsels. Sie kommt in verschiedenen Isoformen in den Nervenzellen (Neuronen) des Gehirns und des peripheren Nervengewebes sowie in neuroendokrinen Geweben, v.a. in den sog. APUD-Zellen, vor. Erhöhte Serumwerte der NSE sind die Folge von kardiovaskulären Ereignissen, zerebralen Traumata, Gehirntumor und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen liegt der Grenzwert bei $<12,5$ ng/ml. Die NSE ist ein prognostischer Faktor für Patienten mit zerebralen Hypoxiezuständen. Signifikant erhöhte NSE-Werte im Serum (> 33 ng/ml) 48 Stunden nach einer Reanimation deuten auf eine ungünstige Prognose hin [100]. Der Referenzwert von 33 ng/ml gilt für normotherme Patienten, daher werden unter Hypothermie von einzelnen Autoren Grenzwerte von 60 ng/ml angegeben [101]. Daneben gilt die NSE auch als Tumormarker für neuroendokrine Tumoren, insbesondere für das kleinzellige Bronchialkarzinom.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	P-Wert
n	110	16	18	n.s.
Alter (Jahre)	63,3 ± 13,8	68,3 ± 11,5	67,2 ± 21,1	n.s.
Geschlecht (m/w)	88/22	11/5	13/5	n.s.
Grösse (cm)	173 ± 8,4	170 ± 10,0	172 ± 7,7	n.s.
Gewicht (kg)	81 ± 15,0	84 ± 18,8	75 ± 16,6	n.s.

Tabelle 5: Vergleich des Patientenkollektivs, Darstellung als Mittelwerte ± Standardabweichung, n =Anzahl der Patienten, n.s.= nicht signifikant

Tabelle 5 zeigt das Patientenkollektiv im Überblick. Untersucht wurden insgesamt 144 Patienten. Bei den 110 Emcools®-Patienten lag das Alter bei $63,3 \pm 13,8$ Jahren, bei den Arctic-Sun®-Patienten bei $68,3 \pm 11,5$ Jahren und bei den CoolGard®-Patienten bei $67,2 \pm 21,1$ Jahren. Die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich und bestand bei den Emcools® zu 80% aus männlichen Patienten, bei Arctic-Sun® zu 69% und bei CoolGard® zu 72%. Beim Gewicht waren die CoolGard®-Patienten am leichtesten mit $75 \pm 16,6$ kg, dann die Emcools®-Patienten mit $81 \pm 15,0$ kg und am schwersten waren die ArcticSun®-Patienten mit $84 \pm 18,8$ kg. Bei diesen Parametern fanden sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.2. ICD-Hauptdiagnosen

Erkrankungsart	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	n
Infektionen	2%	–	5,50%	3
Bösartige Neubildungen	2%	–	17%	5
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	–	6%	–	1
Psychische Störungen	2%	–	–	2
Erkrankungen des Nervensystems	3%	6%	–	4
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	77%	88%	50%	108
Erkrankungen des Atmungssystems	7%	–	–	8
Erkrankungen des Verdauungssystems	1%	–	–	1
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	–	–	5,50%	1
Schockformen	4%	–	11%	6
Traumata	2%	–	11%	5
Gesamt	100%	100%	100%	144

Tabelle 6: Vergleich der ICD-Hauptdiagnosen nach Gruppen in Prozent, n = Anzahl der Patienten

Tabelle 6 zeigt die Anzahl und Prozentränge der einzelnen Gruppen sortiert nach ihrer ICD-Hauptdiagnose. Klar ersichtlich stellen sich hier die Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit n=108, als dominierende Hauptdiagnose im Gesamtkollektiv dar, gefolgt von pulmonalen Erkrankungen und verschiedenen Schockformen. In der Gruppe der Emcools® fand sich die Verteilung der ICD-Hauptdiagnosen ähnlich dem Gesamtkollektiv mit den Herz-Kreislauserkrankungen an der Spitze. Danach auf Rang zwei mit 7% pulmonale Erkrankungen und auf Rang 3 mit ca. 4% verschiedene Formen von Schockzuständen. In der Gruppe ArcticSun® fanden sich nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen an zweiter und dritter Stelle prozentgleich Erkrankungen des Nervensystems und verschiedene Stoffwechselerkrankungen. Bei Coolgard® lagen hinter den Herz-Kreislauserkrankungen die bösartigen Neubildungen mit 17% und an dritter Stelle Schockzustände und Traumata.

3.3. ICD-Todesursachen und Komorbiditäten

Todesursache	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	n
Infektionen	10%	–	11%	7
Erkrankungen des Nervensystems	47%	25%	–	31
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	18%	42%	22%	18
Erkrankungen des Verdauungssystems	3%	–	–	2
Schockformen	22%	33%	67%	23
Gesamt	100%	100%	100%	81

Tabelle 7: Vergleich der ICD-Todesursachen nach Gruppen, n=Anzahl der Patienten

Tabelle 7 stellt die codierten ICD-Todesursachen der 81 verstorbenen Patienten prozentual nach Gruppen geordnet dar. Hier dominieren im Gesamtkollektiv die Erkrankungen des Nervensystems, mit der Haupttodesursache „anoxische Hirnschädigung“, meist mit darauffolgender Deeskalation der Therapie-maßnahmen. Ein solcher Patient war ohne Sedierung weiterhin tief komatös, in der Computertomografie des Schädels (CCT) fand sich eine ausgeprägte Schädigung des Gehirns mit aufgehobener Rinden-Mark-Grenze und nicht mehr abgrenzbaren Basalganglien und/oder ein Status epilepticus, der trotz intensiver antiepileptischer Therapie nicht zu durchbrechen war. Bei diesen Patienten wurde, in enger Absprache mit den Angehörigen, darauffolgend die Deeskalation der Therapie besprochen und durchgeführt. An zweiter Stelle folgten verschiedene Schockformen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

In der Gruppe der Emcools® fanden sich an erster Stelle ebenfalls die Erkrankungen des Nervensystems mit der Haupttodesursache „anoxische Hirnschädigung“, gefolgt von Schockzuständen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In der Gruppe ArcticSun® fand sich die Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankungen dominierend vor Schock und anoxischer Hirnschädigung.

In der dritten Gruppe andererseits, welche über das CoolGard®-System die Hypothermiebehandlung erhalten hatte, waren kardiogene Schockzustände die Haupttodesursache mit 67%. An den Parametern zeigt sich vermutlich deutlich das unterschiedliche Patientenkollektiv der Gruppe CoolGard®. Dieses Patientenkollektiv wurde über die anästhesiologische, operative Intensivstation rekrutiert. Dieses Ergebnis wiederholt sich in Tabelle 8 (s.u.) in der die Komorbiditäten und die Häufigkeit der hypoxischen Hirnschädigung dargestellt sind. Die Anzahl der hypoxischen Hirnschäden war hier für die Methode CoolGard® deutlich geringer, vermutlich weil sich diese Patienten zum Zeitpunkt der Reanimation bereits auf der Intensivstation oder noch im Operationssaal, also bereits in medizinischer Betreuung befanden. Daher fand sich in dieser Kategorie der Komorbiditäten ein signifikanter Unterschied ($p=0,017$) in Bezug auf den hypoxischen Hirnschaden im Vergleich CoolGard® zu ArcticSun® und ein leichter Trend im Vergleich CoolGard® zu Emcools® ($p=0,055$). In der Gruppe CoolGard® hingegen traten häufiger zusätzliche Organversagen auf. Ein ebenfalls signifikanter Unterschied stellte sich beim Vergleich Emcools® zu ArcticSun® mit $p=0,014$ bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Herz-Kreislaufversagen dar. Hier war in der Gruppe ArcticSun® signifikant mehr Herz-Kreislaufversagen aufgetreten.

	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	E/A p-Wert	E/C p-Wert	A/C p-Wert
Nieren- versagen	38%	25%	39%	n.s.	n.s.	n.s.
Herz- Kreislauf- Versagen	24%	56%	44%	0,014	n.s.	n.s.
Leber- versagen	5%	0%	17%	n.s.	n.s.	n.s.
Hypoxischer Hirnschaden	46%	62%	22%	n.s.	0,055	0,017

Tabelle 8: Vergleich der Komorbiditäten und der Häufigkeit des hypoxischen Hirnschadens dargestellt in Prozent/Gruppe, E=Emcools®, A=ArcticSun®, C=CoolGard®, n.s. = nicht signifikant

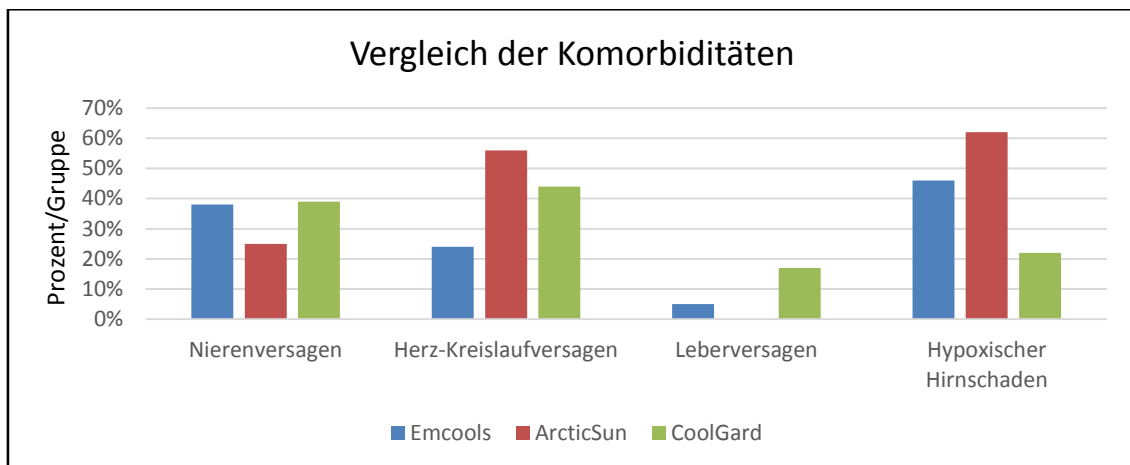


Diagramm 1: Vergleich der Komorbiditäten, Darstellung in Prozent/Gruppe

3.4. Risiko-Scores, Aufenthaltsdauer auf Intensiv, Beatmungsdauer, Dialyseverfahren und Mortalität

	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	E/A p- Wert	E/C p- Wert	A/C p- Wert
TISS-28	35,7 ± 10,5	15,1 ± 7,0	45 ± 7,7	<0,001	0,001	<0,001
SAPS II	48,9 ± 16,1	49,6 ± 18,9	46 ± 17,8	n.s.	n.s.	n.s.
Intensiv- aufenthalt in Stunden	132 (50-348)	139 (66-295)	342 (142-824)	n.s.	<0,001	0,016
Beatmungsdauer in Stunden	91 (34-245)	122 (56-265)	261 (82-840)	n.s.	<0,001	n.s.
Dialyseverfahren	15%	19%	28%	n.s.	n.s.	n.s.
Verstorben	54%	75%	50%	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 9: Vergleich einerseits der Risiko-Scores TISS-28 und SAPS II dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (SD), andererseits der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Beatmungsdauer in Stunden dargestellt als geometrischer Mittelwert (±1 SD), sowie die Häufigkeit eingesetzter Dialyseverfahren und der Mortalität in Prozent/Gruppe, E=Emcools®, A=ArcticSun®, C=CoolGard®, n.s.= nicht signifikant

Tabelle 9 zeigt die intensivmedizinischen Risiko-Scores TISS-28 und SAPS II, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Stunden, sowie die Beatmungsdauer in Stunden. Ebenso dargestellt sind der Anteil an Dialyseverfahren und der Anteil der Verstorbenen in Prozent pro Gruppe. Der

SAPS II lag im Mittel bei 46-49 Punkten und es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Wohingegen sich alle drei Gruppen beim TISS-28 hoch signifikant unterschiedlich darstellten. Interessanterweise hatten die CoolGard®-Patienten einen höheren TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System), welcher über therapeutische, diagnostische und pflegerische Maßnahmen den jeweiligen Zustand bzw. Versorgungsaufwand des Patienten erfasst. Dieser Unterschied zwischen der Gruppe CoolGard® und den beiden anderen Gruppen erklärt sich vermutlich durch das anästhesiologische Patientenkollektiv. Es handelte sich hier meist um multimorbide Patienten, welche z.B. nach großen herzchirurgischen Eingriffen postoperativ reanimationspflichtig wurden. Der erhöhte postoperative medizinische Versorgungsaufwand spiegelt sich in einem höheren TISS-28 wieder. Die Gruppe ArcticSun® lag beim TISS-28 am niedrigsten mit $15,1 \pm 7$. Bei der Beatmungsdauer und bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation fand sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Methode Emcools® und der Methode CoolGard® ($p < 0,001$), was ebenfalls den Unterschied der Kollektive zur Ursache haben dürfte. Ähnlich verhält es sich beim Vergleich ArcticSun® zu CoolGard® mit $p = 0,016$. Dialyseverfahren wurden je nach Gruppe zwischen 15-28% der Fälle angewandt, am häufigsten jedoch in der Gruppe CoolGard®. Verstorben sind in der Gruppe ArcticSun® 75% der Patienten, was aber möglicherweise durch die niedrige Patientenanzahl mit $n = 16$ bedingt sein könnte. In den beiden anderen Gruppen verstarb ca. die Hälfte der Patienten.

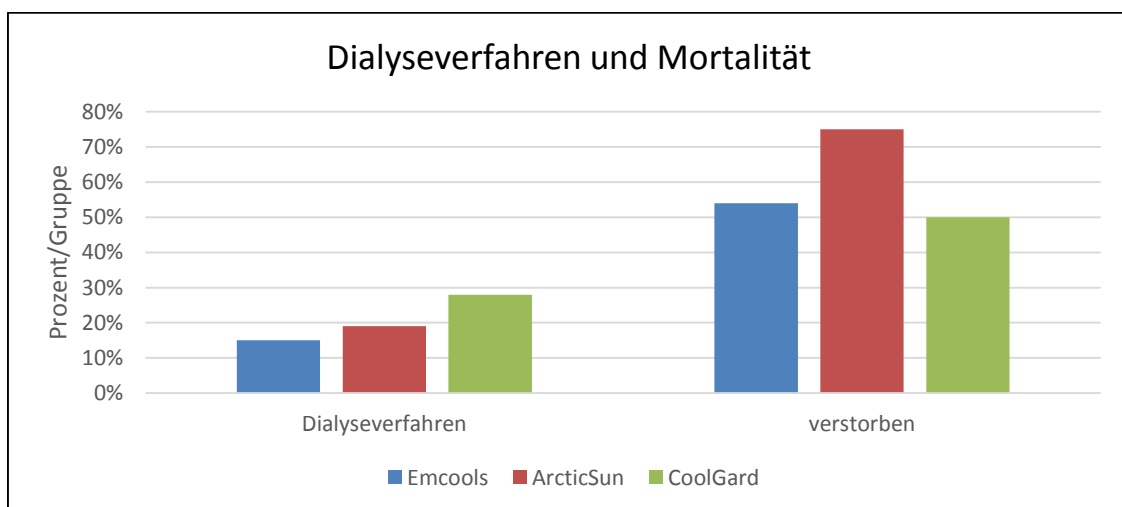


Diagramm 2: Vergleich der Häufigkeit von Dialyseverfahren und Mortalität, Darstellung in Prozent/Gruppe

3.5. Hypothermieverlauf

3.5.1. Vergleichstabelle

	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	E/A p- Wert	E/C p- Wert	A/C p- Wert
Kontinuität †	70%	88%	94%	n.s.	0,041	n.s.
Ausgangstemperatur* (°C)	35,6°±1,1°	35,2°±1,2°	35,5°±1,6°	n.s.	n.s.	n.s.
Temp. min.* (°C)	32,9°±0,7°	32,1°±0,8°	33° ±0,6°	n.s.	n.s.	n.s.
Temp. max.* (°C)	34,3°±0,7°	33,8°±0,2°	33,8°±0,4°	n.s.	n.s.	n.s.
Zeit bis zur Hypothermie in Stunden ‡	2,2 (1,9-2,5)	3,5 (2,4-4,8)	2,7 (1,8-3,9)	0,03	n.s.	n.s.
Dauer der Hypothermie in Stunden*	20,0 ± 7,1	29,3 ± 6,3	24,4 ± 4,2	<0,001	0,005	n.s.
Zeit bis zur Normothermie (h) ‡	4,9 (2,9-8,4)	11,6 (9,1-14,7)	11,7 (5,7-23,8)	<0,001	<0,001	n.s.
Fieber † (bis 3 Tage nach Hypothermie)	70%	56%	22%	n.s.	<0,001	0,042
Fieberhöhe* (°C)	38,6°±0,5°	38,6°±0,4°	38,5°±0,3°	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 10: Vergleich der Kontinuität der Hypothermie, der Temperaturen in Grad Celsius (°C) und Zeiträume in Stunden (h) zu Beginn, während und nach der Kühlung, sowie der Entwicklung von Fieber bis 3 Tage nach der Hypothermie dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (*) bzw. in Prozent/Gruppe (†) oder als geometrischer Mittelwert (95% KI) (‡), E=Emcools®, A=ArcticSun®, C=CoolGard®, n.s. = nicht signifikant

In Tabelle 10 ist der Verlauf der Hypothermiebehandlung im Vergleich der Gruppen dargestellt. Es wird deutlich, daß die intravasale Methode CoolGard® in Bezug auf die Kontinuität, also die konsequente Einhaltung des Zielbereichs, offensichtlich einen Vorteil bietet, da die Patienten zu 94% im Zielbereich zwischen 32-34° Celsius gehalten wurden. Über die Oberflächenkühlung durch das System ArcticSun® waren dies immerhin noch 88%, während in der Gruppe der Emcools® nur noch 70% kontinuierlich im Zielbereich gehalten werden konnten. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppe Emcools® zu CoolGard® (p=0,041).

Die Ausgangstemperaturen waren in den Gruppen sehr ähnlich bei ca. 35,5° Celsius. Die gemittelten Temperaturwerte während der Hypothermiephase lagen für CoolGard® und ArcticSun® alle im Zielbereich, für die Emcools® mit einem

mittleren Temp.max.-Wert von 34,3°C knapp darüber. Ebenso waren die Abweichungen im gemittelten Temp.max.-Bereich mit $\pm 0,7^\circ\text{C}$ für die Emcools® am höchsten.

Die Zeitspanne vom Beginn der Kühlung bis zum Erreichen der Zieltemperatur war in der Gruppe der Emcools® am kürzesten mit 2,2 Stunden im geometrischen Mittel. Die Methode CoolGard® benötigte hierfür eine halbe Stunde länger. Mit dem System ArcticSun® war im Schnitt über 1 Stunde mehr nötig.

Die Dauer der Hypothermie war mit $20 \pm 7,1$ Stunden für die Gruppe der Emcools® signifikant kürzer als für die beiden Vergleichsmethoden. Gleiches gilt für die Zeit bis zur Normothermie, also die Wiedererwärmungsphase, welche sich im Vergleich der Gruppen mit 4,9 Stunden im geometrischen Mittel für die Emcools® weniger als halb so lang und somit signifikant kürzer darstellte.

Nach der Hypothermiebehandlung entwickelten 70% der Emcools®-Patienten Fieber, während es bei der Gruppe ArcticSun® nur 56% waren. In der Gruppe CoolGard® entwickelten mit nur 22% signifikant weniger Patienten als in den Vergleichsgruppen Fieber innerhalb der ersten drei Tage nach Hypothermie. Die Höhe des Fiebers war in allen drei Gruppen sehr ähnlich.

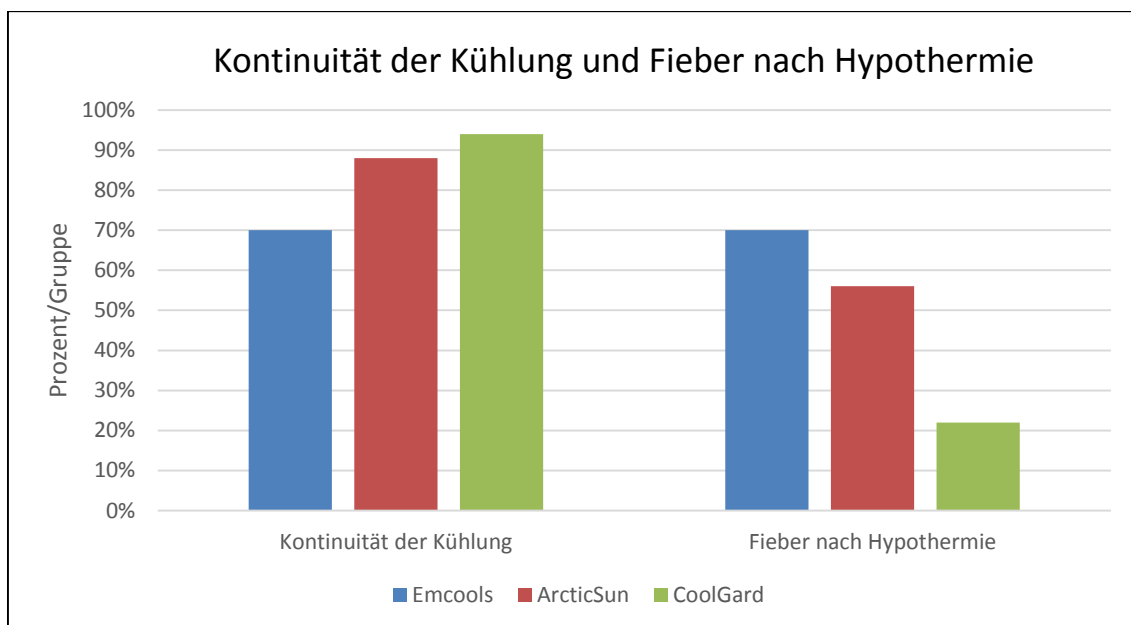


Diagramm 3: Vergleich der Kontinuität der Kühlung und der Häufigkeit von Fieber bis zu drei Tage nach Hypothermie

3.5.2. Temperaturverläufe

3.5.2.1. Temperaturverläufe im Vergleich

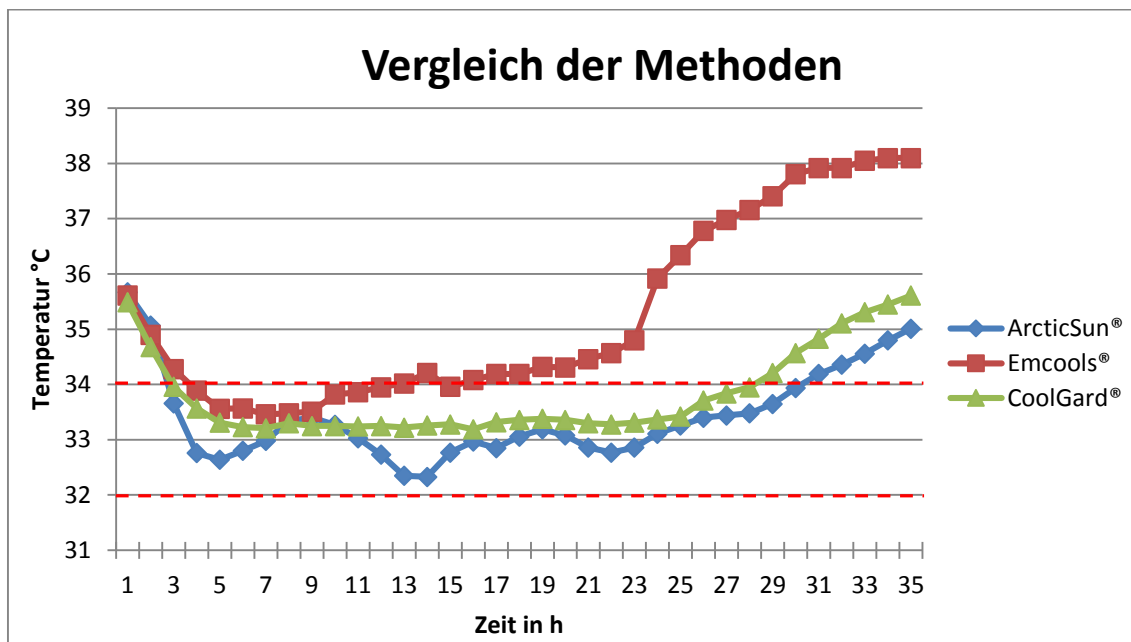


Abbildung 8: Gemittelte Temperaturverläufe der 3 Methoden über 36 Stunden im Vergleich

Abbildung 8 zeigt exemplarisch die gemittelten Temperaturverläufe der drei Methoden im Vergleich ab Beginn der Hypothermiebehandlung über insgesamt 36 Stunden. Man erkennt die 24-Stunden-Hypothermiephase und die anschließende Wiedererwärmungsphase. Auf die Darstellung der Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit an dieser Stelle verzichtet.

Die Methoden ArcticSun® und CoolGard® zeigten hier eine effektivere Kühlwirkung zu Beginn der Hypothermiebehandlung, kombiniert mit konsequenter Einhaltung des Zielbereichs (32-34°C) über die gesamte Therapiedauer. Allerdings erkennt man an der undulierenden Kurve der Methode ArcticSun®, dass die Steuerung der Temperatur nicht ganz so präzise abläuft, wie bei der Methode CoolGard®. Die Kühlwirkung der Emcools® war der, der anderen zwei Methoden vergleichbar, jedoch lagen die Patienten im Mittel nur für ca. 10 Stunden im Zielbereich. Nach Entfernung der Emcools®-Pads erwärmten sich die Patienten zu schnell und gerieten in die sogenannte Rebound-Hyperthermie.

3.5.2.2. Temperaturverlauf Emcools®

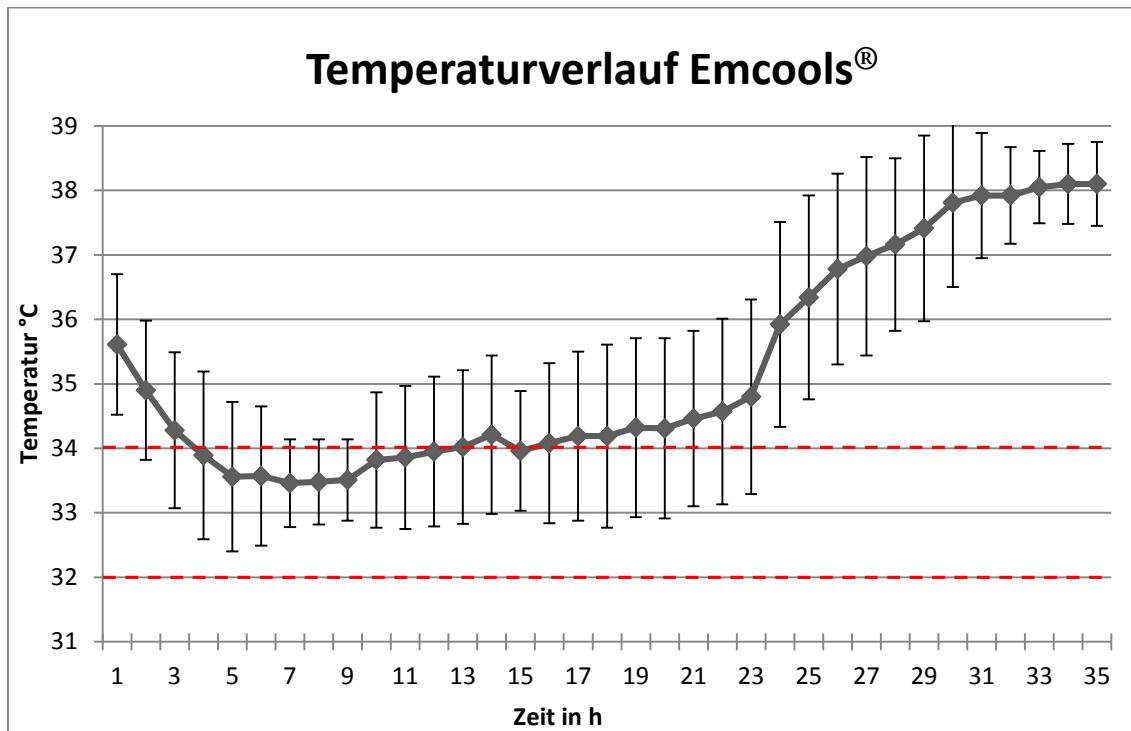


Abbildung 9: Temperaturverlauf über 36 Stunden von 42 Patienten, die mit den Emcools® gekühlt worden sind, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung

Abbildung 9 zeigt den gemittelten Temperaturverlauf über 36 Stunden \pm Standardabweichung von exemplarisch 42 Patienten mit vollständigen Temperaturverläufen, die mit den Emcools® gekühlt wurden. Deutlich sichtbar wird die akzeptable Kühlwirkung, allerdings liegen die Patienten nur für ca. 10 Stunden im Zielbereich von 32-34°C, was die schlechte Steuerbarkeit dieser Methode zum Ausdruck bringt. Nach der Entfernung der Pads erwärmten sich die meisten Patienten von selbst, allerdings erkennbar zu schnell. Ebenfalls gut ersichtlich ist das Auftreten der Hyperthermie bis über 38°C im Rahmen der Wiedererwärmung bereits schon ca. 18 Stunden nach Verlassen des Zielbereichs der Hypothermiephase.

3.5.2.3. Temperaturverlauf ArcticSun®

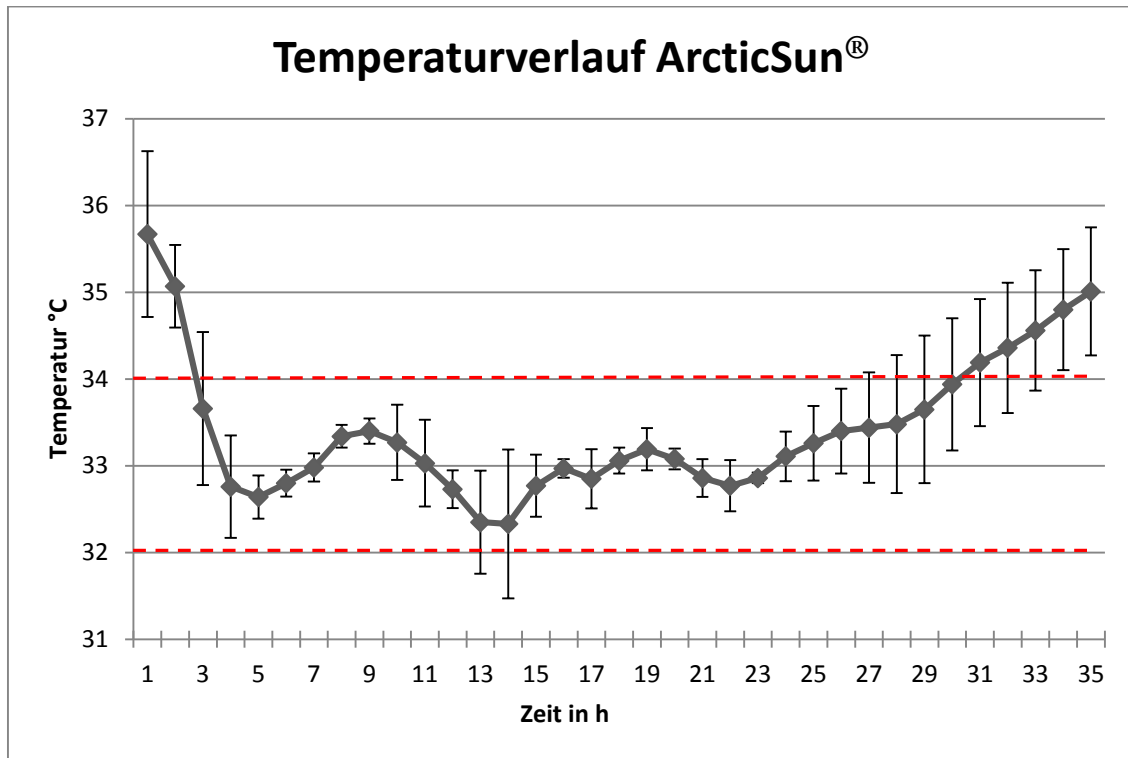


Abbildung 10: Temperaturverlauf über 36 Stunden von 3 Patienten, die mit ArcticSun® gekühlt wurden, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung

Abbildung 10 zeigt den gemittelten Temperaturverlauf über 36 Stunden \pm Standardabweichung von exemplarisch 3 Patienten, die mit ArcticSun® gekühlt worden sind. Ersichtlich sind die konsequente Einhaltung des Zielbereichs (32-34°C) und die gezielt langsame Wiedererwärmung mit max. 0,25°C/h. Der undulierende Kurvenverlauf ist Ausdruck der maschinellen Gegenregulation zur Einhaltung der voreingestellten Temperaturgrenzen.

3.5.2.4. Temperaturverlauf CoolGard®

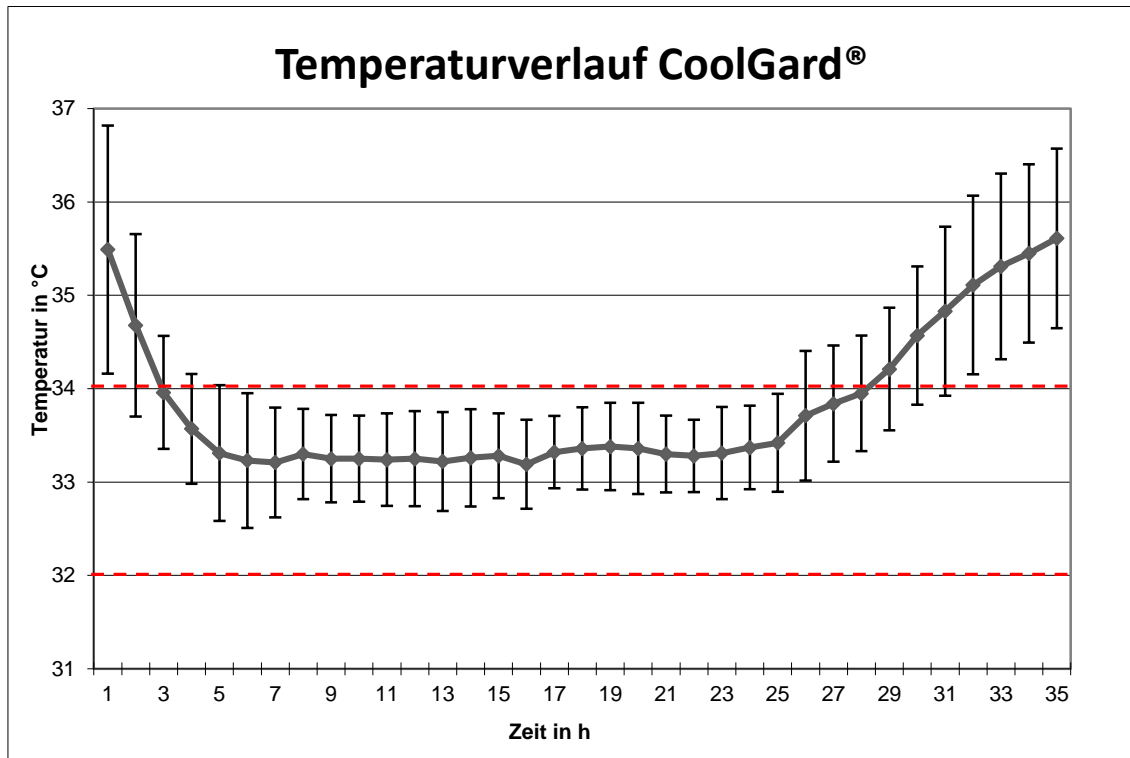


Abbildung 11: Temperaturverlauf über 36 Stunden von 10 Patienten, die mit der Methode CoolGard® gekühlt wurden, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung

In Abbildung 11 ist der gemittelte Temperaturverlauf über 36 Stunden \pm Standardabweichung von exemplarisch 10 Patienten, die mit der Methode CoolGard® gekühlt wurden, dargestellt. Erkennbar sind die schnelle Kühlwirkung und die sehr feine Justierung der Temperatur um die 33°C im Verlauf der Hypothermiephase. Es gibt nur minimale Schwankungen des Verlaufs bei der Gegenregulation durch das Gerät. Ebenso gut ersichtlich ist die langsame kontrollierte Wiedererwärmungsphase.

3.6. Laborparameter

		Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	Normbereich	E/A p-Wert	E/C p-Wert	A/C p-Wert
NSE [ng/ml] nach 48h		28 (17-70)	28,5 (19-64)	24 (18-43)	< 12,5	n.s.	n.s.	n.s.
pH-Wert bei Aufnahme		7,20 ± 0,17	7,25 ± 0,1	7,33 ± 0,1	7,35 - 7,45	n.s.	0,005	n.s.
Quick [%]	1	79 ± 28	76 ± 29	61 ± 19	70 - 120	n.s.	0,02	n.s.
	2	75 ± 28	69 ± 29	62 ± 20		n.s.	n.s.	n.s.
	3	73 ± 25	73 ± 22	82 ± 21		n.s.	n.s.	n.s.
PTT [sec]	1	40 (23-71)	78 (39-157)	45 (27-75)	< 40	<0,001	n.s.	0,018
	2	39 (26-60)	36 (26-49)	51 (34-77)		n.s.	0,031	0,032
	3	34 (24-49)	34 (28-42)	39 (32-48)		n.s.	n.s.	n.s.
INR >1,27	1	26%	31%	72%	< 1,27	n.s.	<0,001	0,017
	2	34%	47%	61%		n.s.	0,028	n.s.
	3	33%	44%	22%		n.s.	n.s.	n.s.
Natrium [mmol/l]	1	140 ± 4,8	141 ± 4,5	142 ± 6,7	136 - 148	n.s.	n.s.	n.s.
	2	143 ± 5,1	146 ± 4,8	143 ± 6,1		n.s.	n.s.	n.s.
	3	144 ± 5,4	146 ± 6,3	142 ± 6,3		n.s.	n.s.	n.s.
Kalium [mmol/l]	1	3,9 ± 0,8	4,5 ± 1,1	4,2 ± 0,7	3,5 - 4,8	0,05	n.s.	n.s.
	2	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,5	4,8 ± 0,5		n.s.	n.s.	n.s.
	3	4,3 ± 0,6	4,5 ± 0,7	4,4 ± 0,4		n.s.	n.s.	n.s.
Kalzium [mmol/l]	1	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,4	2,1 - 2,3	n.s.	n.s.	n.s.
	2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,3		n.s.	n.s.	n.s.
	3	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,3		n.s.	n.s.	0,02
CRP [mg/dl]	1	0,3 (0,1-1,5)	0,3 (0,15-1,07)	4 (1,55-9,59)	< 0,5	n.s.	<0,001	0,007
	2	2,9 (1,49-7,85)	16,7 (7,37-19,87)	9,7 (1,95-19,95)		<0,001	n.s.	n.s.
	3	6,4 (2,9-14,1)	14,7 (7,28-19,92)	9,1 (1,8-18,38)		0,01	n.s.	n.s.

Tabelle 11/1: Vergleich verschiedener Laborparameter dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, PTT als geometrischer Mittelwert (±1 SD), NSE als Median (IQR), INR als Prozentangabe über dem Normbereich E=Emcools®, A=ArcticSun®, C=CoolGard®, n.s. = nicht signifikant

1 = Wert bei Aufnahme

2 = Wert während der Hypothermie

3 = Wert in der Erwärmungsphase

		Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®	Normbereich	E/A p-Wert	E/C p-Wert	A/C p-Wert
PCT [ng/ml]	1	0,13 (0,08-0,19)	0,14 (0,07-0,18)	0,55 (0,24-9,31)	< 0,05	n.s.	<0,001	<0,001
	2	3,82 (0,75-13,1)	0,95 (0,23-6,25)	3,9 (0,31-9,15)		n.s.	n.s.	n.s.
	3	1,72 (0,13-7,81)	0,65 (0,13-1,77)	0,33 (0,12-6,29)		n.s.	n.s.	n.s.
Leukozyten [1/µl]	1	14560±6490	13766±5422	13485±7493	4000 - 9500	n.s.	n.s.	n.s.
	2	13168±6542	14061±6394	11448±4881		n.s.	n.s.	n.s.
	3	11440±5443	12918±3712	10311±5765		n.s.	n.s.	n.s.
Glucose i.S. [mg/dl]	1	264 ± 112	236 ± 125	204 ± 66	70-110	n.s.	n.s.	n.s.
	2	146 ± 60	157 ± 64	113 ± 25		n.s.	n.s.	n.s.
	3	126 ± 29	144 ± 38	135 ± 36		n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 11/2: Vergleich verschiedener Laborparameter dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median mit(IQR), E=Emcools®, A=ArcticSun®, C=CoolGard®, n.s. = nicht signifikant

1 = Wert bei Aufnahme

2 = Wert während der Hypothermie

3 = Wert in der Erwärmungsphase

Tabelle 11 zeigt verschiedene relevante Laborparameter, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, als Median mit dazugehörigem Interquartilenabstand oder als geometrischer Mittelwert ± 1 Standardabweichung. Analysiert wurden die meisten Parameter bei Aufnahme, dann während der Hypothermie und schließlich in der Erwärmungsphase. Diese Parameter wurden ausgewählt, da die Hypothermie zahlreiche Blutwerte beeinflussen kann.

Die NSE nach 48h wurde als Median mit Interquartilenabstand dargestellt, da die Streuung der Werte (8-1063µg/l) für eine Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung zu groß war. Der Median liegt für die Gruppe CoolGard® mit 24 ng/ml etwas niedriger, als in den beiden anderen Gruppen. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Der ph-Wert bei Aufnahme stellte sich für die Gruppe Emcools® mit $7,20 \pm 0,17$ im Vergleich zur Gruppe CoolGard® mit $7,33 \pm 0,1$ signifikant ($p=0,005$) niedriger dar. Ebenso signifikant niedriger ($p=0,02$) fand sich der Quick-Wert bei Aufnahme der Gruppe CoolGard® im Vergleich der Gruppen Emcools® zu CoolGard®. Die PTT lag bei den ArcticSun®-Patienten bei der Aufnahme, bei den CoolGard®-

Patienten dagegen während der Hypothermie signifikant höher als bei den jeweils anderen Gruppen. Beim Vergleich der INR-Werte fiel auf, dass die INR der CoolGard®-Patienten bei Aufnahme mit 72% signifikant öfter außerhalb der Norm ($>1,27$) lag, als in den Vergleichsgruppen. Dagegen stiegen während der Hypothermiephase die INR-Werte für ArcticSun vermehrt an, so dass nur noch die Emcools®-Patienten signifikant öfter innerhalb des Normbereichs lagen. Beim Vergleich der Emcools®-Patienten zu den ArcticSun®-Patienten lag der Kaliumwert bei Aufnahme mit $3,9\pm 0,8$ mmol/l vs. $4,5\pm 1,1$ mmol/l grenzwertig signifikant niedriger ($p=0,05$). Ebenso fand sich beim Kalziumwert in der Erwärmungsphase ein signifikanter Wert ($p=0,02$) im Vergleich ArcticSun® zu CoolGard®. Allerdings lagen die Kalium- und Kalziumwerte trotz signifikanter Unterschiede im Normbereich.

Die CRP-Werte der CoolGard®-Patienten waren bei Aufnahme signifikant höher als in den Vergleichsgruppen, allerdings stiegen hier im Hypothermieverlauf alle Werte, aber insbesondere die der Gruppe ArcticSun® schnell an, so dass während der Hypothermie ein signifikanter Unterschied zwischen Emcools® und CoolGard® resultierte, der sich bis in die Erwärmungsphase hielt. Das Procalcitonin (PCT) lag ähnlich den CRP-Werten für die Gruppe CoolGard® bei Aufnahme signifikant am höchsten. Auffällig war hier zusätzlich, dass bereits bei Aufnahme fast 90% der PCT-Werte aller Patienten über dem Grenzbereich (0,05 ng/ml) lagen (in der Tabelle nicht dargestellt).

Die restlichen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.7. Outcome

3.7.1. Outcome nach Gruppen

Cerebral-Performance-Categories-Scale (CPC)	Emcools®	ArcticSun®	CoolGard®
CPC 1: Gute cerebrale Leistungsfähigkeit	23%	19%	28%
CPC 2: Leichte Beeinträchtigung	10%	0%	11%
CPC 3: Moderate Beeinträchtigung	2%	0%	6%
CPC 4: Schwere Beeinträchtigung	5%	6%	5%
CPC 5: Koma, vegetativer Zustand	8%	0%	0%
CPC 6: Gehirntod	6%	0%	0%
Deeskalation bei hypoxischem Hirnschaden	46%	69%	22%
Tod/Deeskalation aus sonstigen Gründen	0%	6%	28%

Tabelle 12: Vergleich des Outcome anhand der Cerebral-Performance-Categories-Scale, sowie der Häufigkeit der Deeskalation dargestellt in Prozent/Gruppe

In Tabelle 12 ist das Outcome der einzelnen Gruppen bewertet nach der Cerebral-Performance-Categories-Scale, erweitert um die Kategorien Deeskalation bei hypoxischem Hirnschaden bzw. Tod/Deeskalation der Therapie aus sonstigen Gründen, anteilig in Prozent dargestellt. Deeskalation aus sonstigen Gründen bedeutet hier, eine Einstellung der Therapie, nicht aufgrund eines hypoxischen Hirnschadens, sondern aus anderen schwerwiegenden Gründen, wie z.B. eine bekannte schwere Tumorerkrankung oder eine Herz-Kreislauf-Insuffizienz, trotz sehr hoher Katecholamintherapie bzw. Einsatz eines Extracorporal-Life-Support (ECLS) – Systems.

Fasst man die Einteilung „gute cerebrale Leistungsfähigkeit“ und „leichte Beeinträchtigung“ nochmals als relativ gutes Outcome (CPC 1-2) zusammen, ergibt sich für die Gruppe CoolGard® ein Anteil von 39%, für die Gruppe Emcools® 33% und für die Gruppe ArcticSun® 19%. Diese Streubreite ist

sicherlich nur eingeschränkt verwertbar, da die Anzahl der Patienten pro Gruppe schwankt und ein oder zwei Patienten mit sehr schlechtem Verlauf in den kleinen Gruppen einen starken Einfluss auf das Ergebnis nehmen.

Die Deeskalation der Therapie aufgrund hypoxischer Hirnschädigung stellte sich für die Gruppe CoolGard® mit 22% niedriger dar als in den Vergleichsgruppen. Zusammengefasst mit der Deeskalation aus sonstigen Gründen war die Verteilung jedoch ähnlich. Die Deeskalation der Therapie zeigte sich in der ArcticSun®-Gruppe mit 75% sehr hoch, was an dem kleinen Patientenkollektiv liegen könnte.

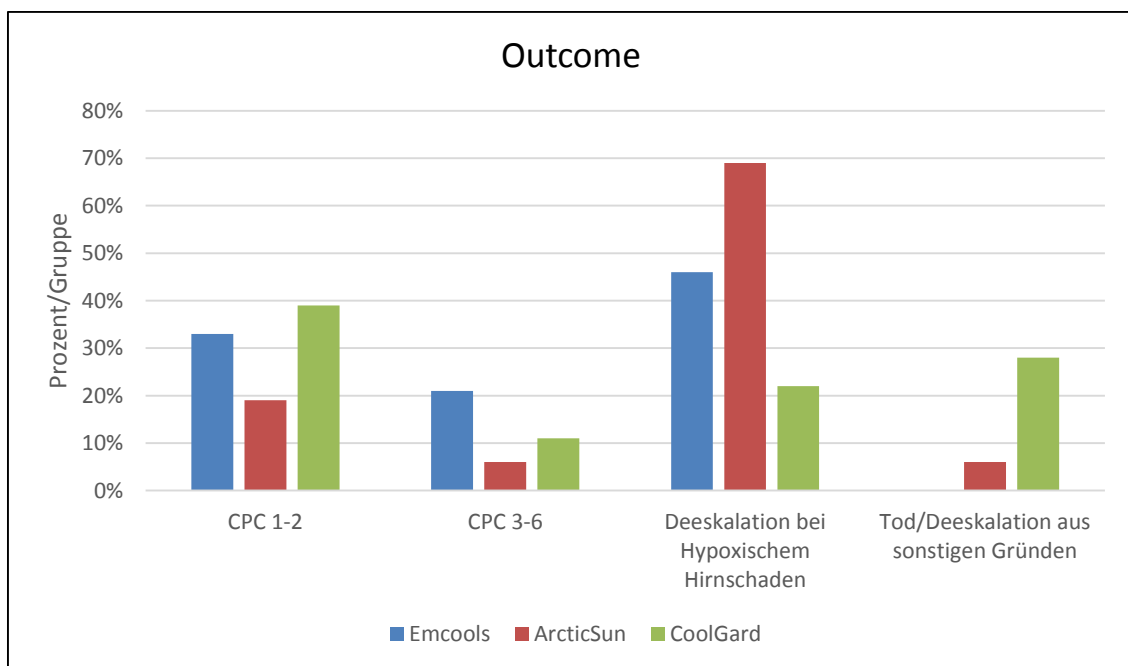


Diagramm 4: Vergleich des Outcome anhand der Cerebral-Performance-Categories-Scale erweitert um die Kategorien Deeskalation der Therapie bei hypoxischem Hirnschaden und Tod/Deeskalation aus sonstigen Gründen in Prozent/Gruppe

3.7.2. Outcome bei Entwicklung von Fieber nach der Hypothermie

In der Literatur wird immer wieder der negative Einfluss von Fieber nach stattgehabter Hypothermietherapie auf das neurologische Outcome beschrieben [102-104]. In Diagramm 5 ist das Outcome des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Entwicklung von Fieber über 38°C innerhalb der ersten drei Tage nach der Hypothermietherapie dargestellt. Man erkennt, dass die Entwicklung von Fieber in unserer Analyse kaum eine Auswirkung auf das Outcome hatte. Ein gutes Outcome mit CPC 1-2 fand sich bei ca. 30% der Patienten, ein relativ schlechtes Outcome mit CPC 3-6 bei ca. 15-20% und bei ca. der Hälfte der Patienten musste die Therapie aufgrund medizinischer Gründe eingestellt werden. Hier fand sich kein signifikant unterschiedliches Ergebnis bezüglich des Outcome bei der Entwicklung von Fieber nach milder Hypothermietherapie für das Gesamtkollektiv.

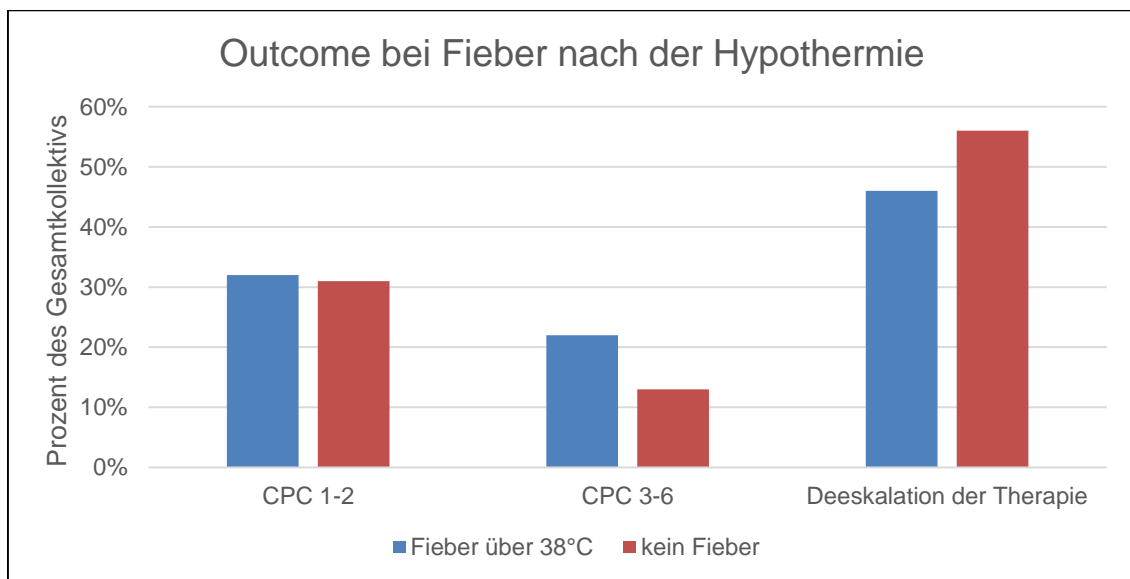


Diagramm 5: Vergleich des Outcome des Gesamtkollektivs bei Entwicklung von Fieber über 38°C innerhalb der ersten drei Tage nach Hypothermie, dargestellt in Prozent des Gesamtkollektivs

3.7.3. Outcome nach NSE

In Diagramm 6 ist das Outcome nach Höhe des NSE-Serumspiegels nach 48 Stunden dargestellt. Ein Serumspiegel nach 48 Stunden über 33 ng/ml wird in der Literatur mit einem schlechteren Outcome assoziiert beschrieben [100]. Wie bereits oben ausgeführt geben manche Autoren auch höhere Grenzwerte von 60 ng/ml an [101]. In unserer Analyse fand sich ebenfalls eine hoch signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen der Höhe des NSE-Serumspiegels nach 48 Stunden und einem schlechten Outcome.

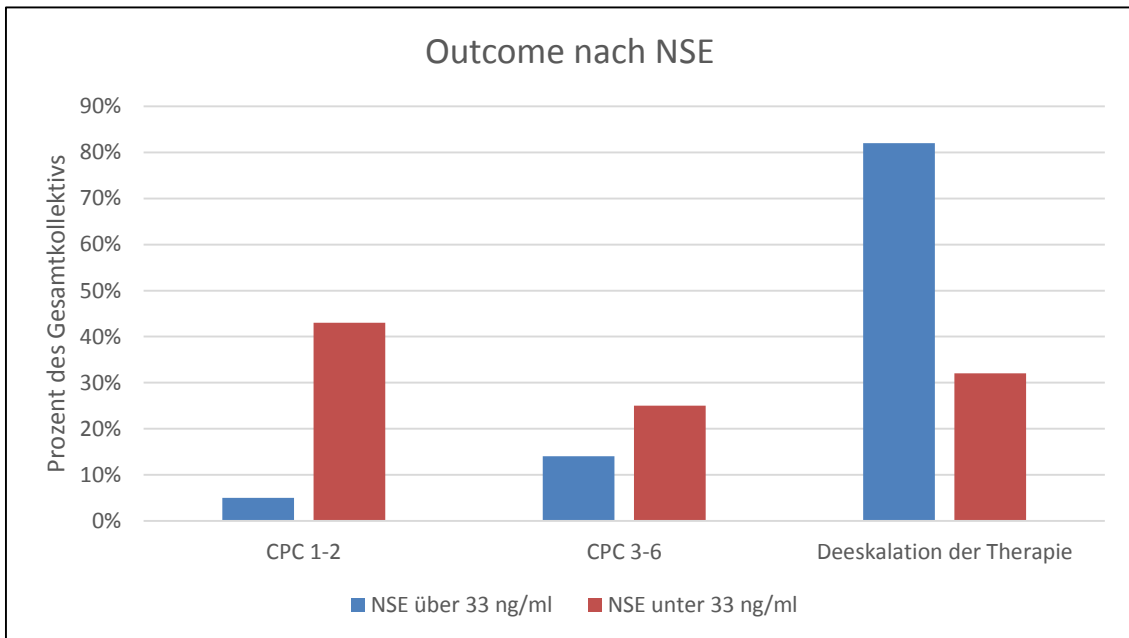


Diagramm 6: Vergleich des Outcome nach Höhe des NSE-Serumspiegels nach 48 Stunden, dargestellt in Prozent des Gesamtkollektivs

4. Diskussion

4.1. Patientenkollektiv

Es existieren zahlreiche Methoden der Patientenkühlung nach erfolgter Reanimation. Die optimale Kühlmethode wird kontrovers diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Unterschiedlich stellen sich sowohl die Art der Kälteapplikation, der Aufwand der Kühlung, als auch die Steuerung der kontinuierlichen Kühlung dar. Ziel dieser Dissertation war ein Methodenvergleich dreier an der Universitätsklinik Tübingen angewandter Kühlmöglichkeiten von Patienten nach stattgehabter Reanimation. Verglichen wurden die auf der internistischen Intensivstation ehemals verwendeten Kühlpads der Marke EMCOOLS® mit der aktuellen Oberflächenkühlmethode der Station, dem Kühlsystem ArcticSun®. Außerdem erweiterten wir das Patientenkollektiv um eine Gruppe von Patienten, die mit der invasiven Methode CoolGard® gekühlt wurden, um einen Vergleich zur in der Literatur als Goldstandard beschriebenen Methode ziehen zu können. Unsere Nullhypothese lautete, dass es keinen Unterschied in der Kühlleistung, den Komplikationen und dem neurologischen Outcome gibt.

Wir wählten ein Patientenkollektiv bestehend aus Patienten, die sowohl innerhalb als auch außerhalb der Klinik nach Herzstillstand reanimiert wurden und jegliche Art von Herzrhythmusstörung aufwiesen, da dies unserer Ansicht nach den klinischen Alltag besser widerspiegelt. So wurden in der großen HACA-Studie [2] von 3551 ursprünglich gescreenten Patienten nur 275 in die Studie aufgenommen, da der Rest die Einschlusskriterien nicht erfüllte. Dies entspricht nicht einmal 8% der anfangs gescreenten reanimierten Patienten und ist somit für den klinischen Alltag wenig repräsentativ.

Wir untersuchten ein Patientenkollektiv aus insgesamt 144 Patienten nach stattgehabter Reanimation, die entsprechend der aktuellen Leitlinie gekühlt wurden. Davon waren 110 Patienten in der Gruppe der Kühlpads der Marke EMCOOLS®, 16 in der Gruppe ArcticSun® und 18 in der Gruppe CoolGard®. Zwischen den einzelnen Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede

in Bezug auf Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Dies spricht für ein gleichmäßig verteiltes Kollektiv und somit dürften diese Parameter keinen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben.

Die Geschlechterverteilung in den Gruppen war zu 69-80% männlich. Dies entspricht der Datenlage in der HACA-Studie [2] mit 76% oder bei Bernard et al. [3] mit 79% männlichen Patienten und begründet sich vermutlich durch das höhere kardiale Risikoprofil der männlichen Bevölkerung. So konnten Iwami et al. [105] in einer Studie zeigen, dass höheres Alter und männliches Geschlecht mit einem deutlich höheren Risiko für einen Herzstillstand einhergeht. Nach einer neueren Studie von Metha et al. [106] zum Einfluss epidemiologischer Faktoren auf die Mortalität nach Herzstillstand und Hypothermiebehandlung war weibliches Geschlecht signifikant mit einer reduzierten Sterblichkeit assoziiert.

4.2. ICD-Hauptdiagnosen und Todesursachen

Herz-Kreislaufkrankungen stellen laut World Health Organisation (WHO) nach wie vor weltweit die häufigste Todesursache dar. Auch in unserer Auswertung der ICD-Hauptdiagnosen repräsentieren sie die größte Gruppe sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den Einzelgruppen. An zweiter Stelle standen die pulmonalen Erkrankungen, gefolgt von verschiedenen Schockformen. Aktuelle Erhebungen von Jentzer et al. [107] deuten darauf hin, dass zwei Drittel der reanimierten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach ROSC einen kardiogenen Schock aufgrund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer reduzierten linksventrikulären Auswurfleistung von $40\% \pm 5\%$ aufweisen. Dass Schockzustände in unserer Studie an dritter Stelle erscheinen, liegt möglicherweise an dem Patientenkollektiv der Gruppe CoolGard®. Diese aus anästhesiologischen Intensivpatienten rekrutierte Gruppe wies als chirurgisches Kollektiv deutlich häufiger Schockproblematiken und bösartige Neubildungen auf, als die beiden anderen Patientengruppen der internistischen Intensivstation. Auch nimmt bei der Auswertung der ICD-Hauptdiagnosen die Gruppe der EMCOOLS® einen starken Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtkollektivs, da sie die größte Gruppe mit n=110 darstellte.

Bei den ICD-Todesursachen der internistischen Patienten in der Gruppe der EMCOOLS® zeigte sich der hypoxische Hirnschaden infolge des Herz-Kreislaufstillstands als Haupttodesursache. In der Gruppe ArcticSun® ist die Mehrheit der Patienten an Herz-Kreislaufversagen verstorben. Bei den Todesursachen der Gruppe CoolGard® lagen die Schockformen an erster Stelle. In einer vergleichbaren Dissertation zum Thema Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation von Purle S. [108] stellte sich der hypoxische Hirnschaden ebenfalls als Haupttodesursache mit 38% dar, gefolgt von kardiogenem Schock mit 35%. Für das Gesamtkollektiv fanden wir sehr ähnliche Werte mit ebenfalls 38% hypoxischem Hirnschaden und 28% für kardiogenen Schock.

Beim Vergleich der Entstehung von Organversagen fiel auf, dass in der Gruppe CoolGard® signifikant weniger hypoxische Hirnschäden aufgetreten sind. Dies ist unserer Ansicht nach dadurch begründet, dass sich die anästhesiologischen Patienten zum Zeitpunkt der Herzrhythmusstörung meist bereits in medizinischer Betreuung befanden und so der Zeitraum bis zum Beginn einer suffizienten Reanimation sehr kurz war. Dafür trat in dieser Gruppe vermehrt Leberversagen im Vergleich der Gruppen auf. Hier wird in neueren Studien die milde therapeutische Hypothermie auch zur Prävention eines Hirnödems bei akutem Leberversagen eingesetzt. Karvellas et al. [109] konnten allerdings keine Verbesserung des 21-Tage-Überlebens nachweisen.

Zusätzlich fiel ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Herz-Kreislaufversagen zwischen den Gruppen Emcools® und ArcticSun® auf. Hier erlitten die ArcticSun®-Patienten signifikant ($p=0,014$) mehr Herz-Kreislaufversagen. Der Grund hierfür scheint unklar. Möglicherweise wirkt sich hier das kleine Patientenkollektiv der Gruppe ArcticSun® aus. Shinada et al. [110] konnten in einer aktuellen Studie eine Reduktion des Dobutaminbedarfs für Patienten zeigen, die mit ArcticSun® gekühlt worden sind.

4.3. Risiko-Scores, Aufenthaltsdauer auf Intensiv, Beatmungsdauer, Dialyseverfahren und Mortalität

Das Therapeutic-Intervention-Scoring-System-28 oder kurz TISS-28 zur Quantifizierung des Pflegeaufwands schwerkranker Patienten wurde 1974 von Cullen et al. [111] vorgestellt. Der ursprüngliche TISS enthält 57 Einzelpunkte, die jeweils mit 1 bis 4 Punkten bewertet sind. Aus der Summe der jeweiligen Punkte, erhoben über einen Zeitraum von 24 Stunden, lässt sich der diagnostische und therapeutische Aufwand für Pflege und Betreuung des Patienten abschätzen. Seit seiner Einführung hat sich der TISS weit verbreitet und gilt mittlerweile als etablierter Standard-Score um auf Intensivstationen eine objektive Aussage über den Patientenaufwand zu erhalten [111]. Subjektive Einschätzungen über die Schwere einer Erkrankung können so vermieden werden. Insbesondere im Rahmen von Studien bietet sich ein Score zum Vergleich von Gruppen an, da jeweils die gleichen Parameter erfasst und miteinander verglichen werden können. Der TISS wurde zugunsten einer praktikableren, weniger aufwendigen Erhebung auf die wichtigsten 28 Punkte reduziert und findet nun meist als TISS-28 Verwendung [112, 113]. Die drei verglichenen Gruppen stellten sich bezüglich des TISS-28 signifikant unterschiedlich dar. Dies lag vermutlich, wie im Ergebnisteil beschrieben, an den unterschiedlichen Patientenkollektiven mit einem deutlich höheren Versorgungsaufwand für die postoperativen, anästhesiologischen CoolGard®-Patienten. Der ebenfalls statistisch signifikante Unterschied der Gruppen Emcools® zu ArcticSun® ist als Bias aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahl pro Gruppe zu werten.

Der Simplified-Acute-Physiology-Score (SAPS) wurde 1984 von Le Gall et al. [114, 115] eingeführt, um in klinischen Studien eine Maßzahl für den physiologischen Zustand eines Patienten zu erhalten. So können in klinischen Studien Gruppen von Patienten bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustands verglichen werden, z. B. um den Einfluss einer unterschiedlichen Erkrankungsschwere in verschiedenen Studiengruppen erkennen zu können. Der SAPS-II-Score wird einmalig 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation berechnet. Dieser gilt dann für den gesamten Aufenthalt auf der

Intensivstation [114]. Hinsichtlich des SAPS II gab es keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen, so dass man von ähnlich schwer erkrankten Patienten in den Kollektiven ausgehen kann.

Einen weiteren Punkt unserer Auswertung stellte die Beatmungsdauer auf der Intensivstation dar. Tømte et al. [116] geben Beatmungszeiten von 124 (51-215) Stunden für die mit Oberflächenkühlung und 89 (44-239) Stunden für die mit intravasaler Kühlung behandelten Patienten ($p=0,55$) an. Wir konnten ähnliche Zeiten der Beatmungsdauer für die Oberflächenkühlung der Methode Emcools® von 91 (34-245) Stunden und für ArcticSun® von 122 (56-265) Stunden ermitteln. Die Dauer der Beatmung für die Methode CoolGard® fiel bei uns mit Werten von 261 (82-840) Stunden allerdings deutlich höher aus. Dieses Ergebnis stellte sich signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe EMCOOLS® und CoolGard® dar, was am unterschiedlichen Patientenkollektiv liegen dürfte.

Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation geben Tømte et al. [116] mit 156 (78-252) Stunden für die Oberflächenkühlung und mit 130 (74-213) Stunden für die intravasale Kühlung an. Für die Oberflächenkühlung konnten wir ähnliche Werte zeigen. Für die intravasale Kühlung ergaben sich jedoch wiederum deutlich höhere Werte mit einer signifikant längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation für die Gruppe CoolGard®. In einer Dissertation der Universität Erlangen-Nürnberg von Insanic [117] aus dem Jahr 2014 wurden Werte von 17 ± 11 Tage für die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation angegeben. In unserer Analyse zeigten sich hier kürzere Aufenthalte mit ca. 5-6 Tagen für die internistischen Patienten und ca. 14 Tagen für die anästhesiologischen Patienten.

Dialyseverfahren wurden mit 28% am häufigsten in der Gruppe der CoolGard®-Patienten angewendet, was auch zu dem gehäuften Auftreten von Multi-Organ-Versagen in dieser Gruppe passt, allerdings ohne statistische Signifikanz. Caulfield et al. [118] konnten in ihrer Vergleichsstudie zur Hypothermie (endovaskuläres Kühlen vs. Oberflächenkühlung) eine Hämodialyserate von 4% für endovaskuläres Kühlen und 7% für die Oberflächenkühlung zeigen, allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p=0,48$).

Verstorben sind in den Gruppen EMCOOLS® 54% und CoolGard® 50% der Patienten. Dieses Ergebnis liegt etwas höher als bei anderen Autoren wie Bernard et al. [3] oder der HACA-Studie [2], die Werte zwischen 40-50% beschreiben. Pittl et al. [119] geben hier Werte von 46,2% für ArcticSun® und 38,5% für CoolGard® an. Die hohe Prozenrate von 75% in unserer Studie für die ArcticSun®-Gruppe mag durch das kleine Patientenkollektiv beeinflusst sein. Tømte et al. [116] beschreiben ebenfalls niedrigere Werte von 40% für ArcticSun® und 37% für CoolGard®. Ein Vergleichswert für die Emcools® war in der Literatur bisher nicht beschrieben.

4.4. Hypothermieverlauf

Das intravasale Kühlen, z.B. mit der von uns analysierten Methode CoolGard® der Firma Zoll Medical, gilt in der Literatur als der Goldstandard der Hypothermiebehandlung [120, 121]. Dementsprechend fanden auch wir sehr gute Ergebnisse mit nur minimaler Schwankungsbreite für diese Methode. Durch dieses System wurden die Patienten in unserer Studie im geometrischen Mittel innerhalb von 2,7 Stunden in den Zielbereich abgekühlt, zu 94% kontinuierlich, mit sehr geringen Schwankungen, zwischen 32-34°C gehalten und danach kontrolliert langsam wiedererwärmt. Die Oberflächenkühlung mit ArcticSun® benötigte hier deutlich länger und war mit einer Zeitspanne von 3,5 Stunden vom Beginn der Kühlung bis zum Zielkorridor der milden Hypothermie fast eine Stunde verzögert. Hier scheint ein großer Vorteil der EMCOOLS®-Pads zu liegen, die mit 2,2 Stunden bis zum Erreichen der Hypothermie die schnellste Methode darstellten. Die Versorgung mit diesem System kann sofort nach Aufnahme stattfinden und die Pads können zu jeder Untersuchung am Patienten belassen werden. Somit kann die Hypothermiebehandlung ohne Unterbrechung oder Verzögerung begonnen und durchgeführt werden. Da die Ausgangstemperatur für alle drei Gruppen in etwa gleich bei 35,5°C lag, kann dies keinen direkten Einfluss auf das Ergebnis der Zieltemperatur genommen haben. Unsere Ausgangstemperaturen von etwa 35,5°C entsprechen den Werten von Tømte et al. [116], die Ausgangstemperaturen im Median von 35,8°C (IQR 34,6 - 36,5°C) für ArcticSun® und 35,5°C (IQR 34,5 - 36,2°C) für CoolGard® angeben.

Der Vergleich der drei Zeitspannen bis zur Hypothermie zeigte nur zwischen der Gruppe Emcools® und ArcticSun® eine statistische Signifikanz. Betrachtet man unsere Zeiten, so konnten wir die Patienten durchschnittlich etwas schneller kühlen als in der Literatur beschrieben. Dementsprechend geben Pittl et al. [119] hier einen Zeitraum im Median von 3 Stunden (IQR 2,5 - 5,5 Stunden) für die Methode CoolGard® und 4 Stunden (IQR 3,0 - 6,5 Stunden) für ArcticSun® an. Allerdings wurde in dieser Studie nachgewiesen, dass die Kühlung mit ArcticSun®, vermutlich durch das einfachere Handling, im Durchschnitt um eine Stunde früher nach Aufnahme begonnen werden konnte und so die Zeitspannen in dieser Studie von der Aufnahme bis zur Hypothermie wieder gleich lang für beide Methoden waren. Tømte et al. [116] geben Zeiträume im Median von 2,8 Stunden (IQR 1,4 – 4,0 Stunden) für ArcticSun® und 3,1 Stunden (IQR 1,4 – 4,3 Stunden) für CoolGard® vom Beginn der Kühlung bis zum Zielbereich an. Ein wesentlicher Punkt ist die Invasivität des CoolGard®-Systems, die zu dieser initialen Zeitverzögerung führt.

In der Temperaturverlaufskurve von ArcticSun® in Abbildung 10 erkennt man Schwankungen um die 33°C-Marke, wobei der Zielbereich im Mittel eingehalten wurde. Dies ist Ausdruck der nicht ganz so schnell umsetzbaren Wirkung der Gegenregulation des Geräts über die Oberflächenkühlung im Vergleich zum endovaskulären System CoolGard®, bei dem nur minimale Schwankungen im Verlauf erkennbar sind (s. Abb. 11). Der Verlauf der Wiedererwärmung mit ArcticSun® stellte sich parallel zur Methode CoolGard® dar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur. So beschrieben Tømte et al. den Vergleich von intravaskulärer und Oberflächenkühlung. Sie kühlten 92 Patienten mit ArcticSun® und 75 mit CoolGard®, konnten aber keine wesentlichen Unterschiede im Hypothermieverlauf oder dem neurologischen Outcome feststellen. Lediglich fanden sie signifikant mehr Hyperglykämien unter den ArcticSun®-Patienten und signifikant mehr Hypomagnesiämien unter den CoolGard®-Patienten [116]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Pittl et al. [119], die ebenfalls eine ArcticSun®- gegen eine CoolGard®-Gruppe verglichen. Hier fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den ausgewerteten Parametern, so z.B. dem NSE-Spiegel nach 48 Stunden oder im neurologischen

Outcome. Dafür wurde eine diskrete Häufung von Blutungskomplikationen, vor allem an der Einstichstelle für den intravasalen Kühlkatheter beschrieben [119]. In einer Vergleichsstudie von Kühlmöglichkeiten von Hoedemakers et al. [122] wurden 5 verschiedene Methoden miteinander verglichen. Jeweils zehn Patienten wurden mit konventioneller Kühlung (4°C kalte Infusionen und Eispacks), wassergekühlten Decken, luftgekühlten Decken, ArcticSun® und CoolGard® gekühlt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die wassergekühlten Systeme effektiver waren als die luftgekühlten Systeme bzw. die konventionelle Kühlung. Am stabilsten im Verlauf stellte sich aber auch hier die invasive Methode CoolGard® dar.

Nach den Leitlinien für die Hypothermie soll in einem Zielbereich zwischen 32-34°C gekühlt werden. In einer der größten Studien zur Hypothermie, der HACA-Studie [2], haben 20% der Patienten nie diesen Zielkorridor erreicht [2]. In vorangegangenen Studien von Gillies et al. [123] und Haugk et al. [99] wurde die Rate für inadäquates Kühlen durch Oberflächenkühlung mit dem System ArcticSun® zwischen 24-31% angegeben. In unserer Studie erreichten alle Patienten den gewünschten Zielbereich und wir fanden lediglich mit 12% eine nicht kontinuierliche Hypothermiephase für ArcticSun®. Bei den 12% handelte es sich um Patienten bei denen die Kühlung im Rahmen einer Koronarangiografie oder CCT unterbrochen werden oder die Pads durch Verunreinigung durch Stuhlgang entfernt werden mussten.

Rückt man hier die Kühlpads der Marke EMCOOLS®, über die in der Literatur wenig beschrieben steht, ins Bild, so erkennt man deutlich die Stärken und Schwächen dieser Methode im Vergleich zu ArcticSun® oder CoolGard®. Die Kühlwirkung der Pads war initial zwar sehr gut, sodass der Zielbereich am schnellsten erreicht werden konnte. Allerdings erkennt man in Abbildung 8 und 9, dass die Patienten im Mittel nur für ca. 10 Stunden im Zielbereich zwischen 32-34°C lagen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Methode Emcools® zu den Vergleichsmethoden in Bezug auf die Dauer der Hypothermie. Die Dauer war für die Emcools® mit nur $20 \pm 7,1$ Stunden deutlich kürzer. Ebenso signifikant war der Vergleich Emcools® zu CoolGard® ($p=0,041$) in Bezug auf die

Kontinuität der Kühlung, da bei den Emcools® die Einhaltung des Zielbereichs nur in 70% der Fälle gegeben war. Dies ist Ausdruck der schlechten Steuerbarkeit dieser Methode und zeigte sich auch in ausgeprägten Schwankungen der Einzeltemperaturen. Der niedrigste Messwert lag während der 24-stündigen Kühlphase mit 30,2°C deutlich unterhalb des Zielkorridors. Andererseits stiegen die Temperaturen während der Hypothermiephase auch in Einzelfällen bis zur Normothermie an. Das Absinken der Körpertemperatur auf zu tiefe Werte ließ sich oft auch durch eng eingestellte Alarmgrenzen und frühzeitiges Entfernen der Pads nicht mehr aufhalten, da die Kälte der Weichteilmasse die Körperkerntemperatur weiter absinken ließ. Zur Gegenregulation müsste theoretisch z.B. eine Heizdecke angelegt werden, die dann vermutlich wieder eine überschießende Erwärmung zur Folge hätte. Aufgrund der Schwankungsbreite und der schlechten Steuerbarkeit verliert dieses Verfahren im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Hier sind Verfahren mit einer entsprechenden Feedback-Kontrolle der Kühl- bzw. Wärmeleistung klar im Vorteil.

Die Wiedererwärmungsphase stellte sich mit der Methode EMCOOLS® ebenso schwierig steuerbar dar. Nach der Kühlungsphase von meist 24 Stunden wurden den Patienten die Kühlpads abgenommen und die Patienten erwärmten sich spontan. Dies vollzog sich in unserem Kollektiv teilweise so rasant, dass im Mittel stündliche Temperatursprünge von über einem Grad Celsius gemessen wurden. Hier müsste zukünftig zeitnah interveniert und die Wiedererwärmung durch erneutes Anbringen von Kühlpads verlangsamt werden. Laut Leitlinie sollte die Wiedererwärmung nicht schneller als ca. 0,2°C/Stunde erfolgen. Geht man von dieser optimalen Wiedererwärmungsrate von 0,2°C pro Stunde aus, dann müsste die Zeit bis zur Normothermie (ca. 36,3°C) ausgehend von 34°C annähernd 10 Stunden betragen. Für die EMCOOLS® haben wir eine Dauer im geometrischen Mittel von 4,9 Stunden gemessen, womit die Erwärmung eindeutig überschießend zu schnell abgelaufen ist. Dies zeigte sich auch in einem hoch signifikanten Unterschied der Methode Emcools® zu den Vergleichsmethoden, mit denen die Wiedererwärmung mit im Durchschnitt 11,5 Stunden leitlinienkonform durchgeführt werden konnte. Heard et al. [124] geben hier sehr

ähnliche Werte von durchschnittlich 600 (420-680) Minuten (10 Stunden) für ArcticSun® und 300 (180-600) Minuten (5 Stunden) für die Oberflächenkühlung mit Kühldecken an.

4.5. Laborparameter

Die Hypothermie beeinflusst zahlreiche Parameter im Organismus positiv bzw. protektiv, andere Parameter wie die Blutgerinnung werden hingegen negativ beeinflusst. Wir haben uns in unserer Studie zur Kontrolle der wesentlichen, in der Literatur unter Hypothermie als verändert beschriebenen, Parameter entschieden.

So wurden in der Literatur immer wieder Auswirkungen auf die Blutgerinnung beschrieben [53, 125]. Wenngleich sich in den großen randomisierten klinischen Studien zur milden therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand keine signifikante Zunahme der Blutungskomplikationen ergeben hat, so bleibt doch ein gewisser Einfluss auf die Blutgerinnung unbestreitbar, da es bei hypothermen, polytraumatisierten Patienten immer wieder zu Blutungskomplikationen gekommen ist. Eine Schwierigkeit hierbei ist, dass alle Gerinnungstests unter standardisierten Bedingungen bei 37°C im Labor durchgeführt werden. Dies spiegelt nicht den aktuellen Zustand im hypothermen Patienten wider. Forman et al. [126] konnten in einer Studie zur Thromboelastographie bei hypothermen Neugeborenen zeigen, dass die Hypothermie einen deutlichen Einfluss auf die Gerinnung nimmt. So konnten sie mit auf die Patiententemperatur heruntergerechneten Werten in der Thromboelastographie eine eindeutig schlechtere Blutgerinnung nachweisen. Brinkman et al. [127] wiederum kamen zu dem Ergebnis, dass die Gerinnungsparameter bei 32°C zwar unterschiedlich sind zu jenen bei 37°C, dies aber ihrer Ansicht nach keine klinische Relevanz besäße, da die Werte im hypothermen Patienten trotzdem meist noch im Normbereich lägen. Wir fanden bei unseren Patienten zwar signifikant auffällige Werte im Hinblick auf die Gerinnung, allerdings gestaltet sich die Interpretation schwierig. So stellte sich der Vergleich des Quick-Werts bei Aufnahme der Gruppe Emcools® zu CoolGard® signifikant ($p=0,02$) unterschiedlich dar. Der Quick-Wert der CoolGard®-Patienten lag hier mit $61\pm 19\%$ etwas niedriger, was allerdings durch

den postoperativen Zustand der anästhesiologischen Patientengruppe erklärbar ist. Lediglich die signifikant erhöhten PTT-Werte während der Hypothermie der CoolGard®-Patienten deuten eventuell auf einen Einfluss der Hypothermie hin, wobei hier genauso gut der postoperative Zustand oder eine therapeutische Heparin-Gabe ursächlich sein könnte. Der PTT-Wert der ArcticSun®-Patienten zeigte sich bei Aufnahme signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Hier gab es Patienten, die präklinisch vom Notarzt Heparin erhalten haben, was die Auswertung und Interpretation der Daten erschwert. Pittl et al. [119] beschreiben in ihrer Arbeit vermehrte Blutungskomplikationen unter Hypothermie, was in unserer Studie nicht beobachtet werden konnte.

Bei den Elektrolyten fanden wir zwar einen signifikanten Unterschied ($p=0,05$) des Kalium-Werts bei Aufnahme im Vergleich der Gruppen EMCOOLS® zu ArcticSun®, allerdings lagen beide Werte im Normbereich und somit dürfte dies ebenfalls keine klinische Relevanz besitzen. Allerdings war bei den meisten Patienten der pH-Wert bei Aufnahme im azidotischen Bereich, sodass man für den Zeitpunkt des Herz-Kreislaufstillstands eine Hypokaliämie vermuten kann. Hierdurch könnte z.B. Kammerflimmern ausgelöst worden sein, wie mehrere aktuelle Studien belegen [128-130].

Die Entzündungsparameter wurden anhand von CRP, PCT und der Leukozytenanzahl verglichen. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zur Gruppe CoolGard®, die bei Aufnahme bereits hohe CRP- und PCT-Werte aufwies, was allerdings auch durch den postoperativen Zustand erklärbar ist [131, 132]. Die CRP- und PCT-Werte der beiden anderen Gruppen stiegen im Hypothermieverlauf ebenfalls an. Auffällig war hier zusätzlich, dass bereits bei Aufnahme fast 90% der PCT-Werte aller Patienten über dem Grenzbereich (0,05 ng/ml) lagen. Daher ist es sinnvoll eine zeitnahe Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der Hypothermiebehandlung einzuleiten.

Der pH-Wert bei Aufnahme stellte sich im Mittel mit 7,33 dar. Bisschops et al. [133] konnten im Mittel bei Aufnahme Werte von 7,15 messen. Der Vergleich der Gruppe Emcools® zu CoolGard® zeigte sich signifikant unterschiedlich ($p=0,005$).

Dies erklärt sich unserer Ansicht nach dadurch, dass die Emcools®-Patienten meist vom Notarzt außerhalb der Klinik reanimiert wurden und somit eine längere kreislaufinsuffiziente Phase bis ROSC hinter sich hatten als die CoolGard®-Patienten, die meist innerhalb der Klinik reanimiert wurden und so schneller in ärztliche Betreuung kamen. Dies scheint auch der Grund für die zwar nicht signifikant, aber doch niedrigeren NSE-Werte nach 48 Stunden der Gruppe CoolGard® zu sein. Unsere NSE-Werte lagen im Mittel in allen drei Gruppen unter der, in der Literatur beschriebenen, cut-off-Grenze von 33 µg/ml für ein schlechtes neurologisches Outcome, allerdings bei einer enormen Streubreite. So lag der maximal gemessene Wert z.B. bei 1063 µg/ml. In einer Arbeit von Huntgeburth et al. [134] wurde nachgewiesen, dass Veränderungen des NSE-Serumspiegels eine bessere Aussage über das neurologische Outcome zulassen, als die konkrete Höhe des aktuellen Spiegels. In unserer Studie war ein erhöhter NSE-Spiegel immer mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert (s. Diagramm 6). Es gab bezüglich des NSE-Spiegels nach 48 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, was im Einklang mit den Ergebnissen von Pittl et al. [119] steht.

4.6. Outcome

Das Outcome der Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand und erfolgreicher Reanimation ist das entscheidende Kriterium für den Erfolg der therapeutischen Hypothermie. Alle theoretischen Ansätze sind zu hinterfragen, wenn die Patienten effektiv keinen Benefit davontragen. In den großen randomisierten Multi-Center-Studien wurde zwar ein besseres Outcome für die milde therapeutische Hypothermie nachgewiesen, dieses Ergebnis wurde jedoch von Nielsen et al. [6] wieder relativiert, da er, wie weiter oben bereits erwähnt, keinen Benefit der milden therapeutischen Hypothermie im Vergleich zu kontinuierlicher Normothermie und postinterventioneller Fiebervermeidung über 72h nachweisen konnte.

In unserer Studie fand sich im Gesamtkollektiv ein relativ gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) für 46 Patienten (32%) und ein schlechtes neurologisches

Outcome (CPC 3-5) für 20 Patienten (14%). In den Einzelgruppen fanden wir ein gutes Outcome (CPC 1-2) für die Emcools® in 33%, für ArcticSun® in 19% und für CoolGard® in 39% der Patienten. Dies entspricht in Näherung den Zahlen von Pittl et al. [119], die eine gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) mit 35,9%, sowohl für ArcticSun®, als auch für CoolGard® feststellten. Tømte et al. [116] geben in ihrer Arbeit Werte von 38% für ArcticSun® und 45% für CoolGard®, sowie 41% der Gesamtkohorte für ein gutes neurologisches Outcome an.

Die Deeskalation der Therapie aufgrund eines massiven hypoxischen Hirnschadens war in der Gruppe CoolGard® deutlich geringer, da wie oben ausgeführt, diese Patienten eine kürzere Zeitspanne bis ROSC aufwiesen. Nimmt man hier die Deeskalation aus anderen Gründen mit hinzu, erhält man wieder ähnliche Werte für alle drei Gruppen. Dass ArcticSun® hier mit 69% eine relativ hohe Rate an Deeskalation bei hypoxischem Hirnschaden aufweist, mag an dem kleinen Patientenkollektiv liegen. Man erkennt aber auch, dass es in allen Gruppen entweder ein relativ gutes neurologisches Outcome gab oder die Therapie eingestellt werden musste und dazwischen nur einige wenige Patienten liegen. Die Gruppen stellten sich hier nicht signifikant unterschiedlich dar, dies weist auf eine Gleichwertigkeit der Methoden bezüglich des Outcome hin. Dies entspricht auch dem Ergebnis von Tømte et al. [116] und Pittl et al.[119].

Gerade in der Post-Hypothermiephase muss Fieber dringend vermieden werden, da dies den gesamten Nutzen der Hypothermiebehandlung zunichtemachen kann. So konnten Bro-Jeppesen et al. [135] mit einer aktuellen Studie zeigen, dass Fieber über 38,5°C nach der Hypothermie mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalitätsrate assoziiert ist. Sie verglichen 270 Patienten nach Reanimation außerhalb der Klinik und anschließender 24-stündiger Hypothermiebehandlung hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität und des Outcome bei Entlassung. Alle Patienten die innerhalb von 36 Stunden post Hypothermie eine Spitzentemperatur von über 38,5°C aufwiesen, kamen in die Post-Hypothermie-Fieber-Gruppe, die mit den restlichen Patienten verglichen wurde, die kein Fieber entwickelt hatten. So konnten Bro-Jeppesen et al. [135] eine um 14% höhere 30-Tage-Mortalität für die Fieber-Gruppe nachweisen. Ebenso konnten sie zeigen,

dass in der Fieber - Gruppe ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1-2) versus ein schlechtes Outcome (CPC 3-5) von 61% versus 39% auftrat im Vergleich zu 75% versus 25% für die Gruppe ohne Fieber. Wir fanden in unserer Studie keine Signifikanz bezüglich eines schlechteren Outcome bei Fieber im Gesamtkollektiv (s. Diagramm 5). In unserer Analyse entwickelten 70% der Emcools®-Patienten Fieber innerhalb der ersten drei Tage nach der Hypothermiebehandlung, mit ArcticSun® immerhin noch 56%. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied dieser beiden Methoden zur Methode CoolGard®, bei der nur 22% der Patienten Fieber entwickelten. Dies mag daran liegen, dass der intravasale Katheter weiter zur Normothermierung genutzt werden kann. In der ArcticSun®-Gruppe musste ein Teil der Pads nach stattgehabter Kühlung entfernt werden, weil sich die Pads vom Patienten gelöst hatten oder die Patienten zwischenzeitlich abgeführt hatten und die Pads so verunreinigt waren, dass sie entsorgt werden mussten. Theoretisch müsste dann in den 72 h nach Kühlung zur Erhaltung der Normothermie ein zweites Set verbraucht werden, was wiederum zusätzliche Kosten verursachen würde.

Betrachtet man Abbildung 9, so erkennt man, dass die 114 Emcools® - Patienten im Mittel ca. 10 Stunden nach Beendigung der therapeutischen Hypothermie bereits Temperaturen über 38°C aufwiesen. Hier muss zukünftig bei der Therapie darauf geachtet werden, die Einhaltung der Normothermie in den ersten Tagen nach der Hypothermie zu gewährleisten, auch wenn dies einen erhöhten Aufwand durch die Weiterführung der Kühlmaßnahmen für mehrere Tage mit sich bringt.

Gerade hinsichtlich der aktuellen Arbeit von Nielsen et al. [6], die nachweisen konnten, dass die milde therapeutische Hypothermie keinen Benefit gegenüber einer konstant gehaltenen Temperatur von 36°C zu haben scheint, muss das Temperaturmanagement nach der Reanimation erneut grundlegend überdacht werden. Möglicherweise ist hier die Vermeidung von Fieber wichtiger als die Hypothermie an sich. Demgegenüber steht z.B. eine ebenfalls aktuelle Studie von Hörburger et al. [136], die signifikante Vorteile der milden Hypothermie gegenüber allerdings einer „spontanen“ Normothermie nachweisen konnten.

Somit bleibt die milde therapeutische Hypothermie bis heute Teil der aktuellen Diskussion und Forschung. In den aktuellen Leitlinien ist und bleibt die milde therapeutische Hypothermie jedoch weiterhin fest etabliert.

5. Zusammenfassung

5.1. Fragestellung und Methoden

Etwa 375.000 Menschen erleiden jährlich in Europa einen Herz-Kreislaufstillstand. Die Erfolgsbilanz der kardiopulmonalen Reanimation bleibt jedoch ernüchternd. Nach erfolgreicher präklinischer Wiederbelebung überleben weniger als 10% der betroffenen Patienten bis zur Krankenhausentlassung. Die milde therapeutische Hypothermie ist eine anerkannte und nach den aktuellen internationalen Leitlinien empfohlene Therapie nach erfolgreicher Reanimation. Von allen untersuchten Verfahren konnte bis jetzt nur für die milde therapeutische Hypothermie ein verbessertes neurologisches Outcome nachgewiesen werden. Zur Durchführung der Kühlungsbehandlung gibt es verschiedene Ansätze und Methoden. Die Auswahl reicht von ganz gewöhnlichen Eispacks und kalten Infusionen, über maschinelle Oberflächenkühlssysteme, bis hin zu invasiven, intravasalen Kühlkathetern. In dieser Arbeit wurden retrospektiv die ehemals auf der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen verwendeten Kühlpads der Marke EMCOOLS® mit dem neu eingeführten, ebenfalls nicht invasiven Oberflächenkühlssystem ArcticSun® verglichen. Diese beiden Methoden wurden zusätzlich mit dem, in der Literatur als Goldstandard beschriebenen, intravasalen Kühlkatheter CoolGard® in Bezug gesetzt. Die Nullhypothese lautete daher, dass es keinen Unterschied zwischen den Kühlmethoden bezüglich der Effizienz, der Wiedererwärmung und der Komplikationen gibt. Zur Widerlegung der Nullhypothese wurden 144 Patienten retrospektiv analysiert. Das Kollektiv besteht aus 110 Patienten, die mit den Kühlpads der Marke EMCOOLS® gekühlt wurden, 16 Patienten, die mit dem Oberflächenkühlssystem ArcticSun® behandelt wurden und 18 Patienten, die mit dem intravasalen System Coolgard® versorgt wurden. Zum Vergleich der drei Methoden wurde der Temperaturverlauf während der Hypothermie und in der Wiedererwärmungsphase erfasst. Besonders wurde dabei auf die Dauer bis zum Zielbereich der Hypothermie von 32-34°C, die strikte Einhaltung dieses Zielkorridors und die Wiedererwärmungs- bzw. Posthypothermiephase geachtet. Ebenso wurden die Methoden im Hinblick auf Effizienz, Praktikabilität und Komplikationshäufigkeit verglichen. Zusätzlich wurden noch Laborparameter, die von der Hypothermie beeinflusst werden können, sowie das neurologische Outcome der Gruppen im Vergleich betrachtet.

5.2. Ergebnisse

In unserer retrospektiven Analyse stellte sich der invasive, intravasale Kühlkatheter CoolGard® als die effizienteste, und vom Temperaturverlauf stabilste Methode dar. Die Wiedererwärmungsphase zeigte sich mustergültig mit nur minimaler Schwankungsbreite und die Patienten entwickelten kaum Fieber in den kritischen Tagen nach der Hypothermie, da das Gerät weiterhin zur Aufrechterhaltung der Normothermie der Patienten genutzt werden konnte. Der Nachteil dieser Methode liegt in der Invasivität und dem damit verbundenen erhöhten Aufwand in der Versorgung. Hierdurch verstreicht insbesondere vor Beginn der Hypothermie viel wertvolle Zeit bis zur Einleitung der Kühlung. Außerdem ist das Infektionsrisiko durch das invasive Verfahren und der reduzierten Abwehrlage des Patienten erhöht.

Das Oberflächenkühlsystem ArcticSun® stellte sich als nichtinvasive Alternative zum intravasalen Katheter dar. Die Kühlleistung zeigte sich zwar initial im Vergleich am schwächsten, dafür war die Einhaltung des Zielkorridors von 32-34°C während der Hypothermiephase im Durchschnitt zu jeder Zeit gegeben. Zusätzlich konnte die Wiedererwärmungsphase exakt und problemlos nach Leitlinie durchgeführt werden. Auch nach der Wiedererwärmung konnte eventuell auftretendes Fieber vermieden werden.

Die Kühlpads der Marke EMCOOLS® schnitten in unserer Analyse am schlechtesten ab. Zwar war das System in der Initialphase am schnellsten im Zielbereich, konnte aber in der Erhaltungs- und Wiedererwärmungsphase nicht überzeugen. Der große Nachteil dieses Systems liegt in der schlechten Steuerbarkeit. Auch entwickelte ein Großteil der Patienten nach der Hypothermiephase Fieber, was auf die überschießende, spontane Wiedererwärmung der Patienten zurückzuführen war.

5.3. Schlussfolgerung

Die nicht invasiven Oberflächenkühlpads der Marke EMCOOLS® haben ihren klaren Vorteil in der schnellen, einfachen Anwendung, jedoch konnten sie in der Erhaltungs- und in der Wiedererwärmungsphase durch die schlechte Steuerbarkeit der Körpertemperatur nicht überzeugen. Sehr geeignet scheinen die Pads zur schnellen Einleitung der Hypothermie, die auch während der Fahrt zur Klinik oder auf Transporten in der Klinik zu Untersuchungen fortgesetzt werden kann. Das nichtinvasive Oberflächenkühlsystem ArcticSun® stellte sich im gesamten Hypothermieverlauf fast ebenso gut wie der invasive, intravasale Kühlkatheter CoolGard® dar. Somit scheinen die maschinell gesteuerten Systeme einen klaren Vorteil gegenüber den EMCOOLS® zu bieten, auch wenn im Outcome und bei den Komplikationen kein signifikanter Unterschied feststellbar war.

Aktuell ist die Hypothermiebehandlung nach stattgehabter Reanimation in der Leitlinie etabliert. Allerdings gibt es erste Ergebnisse die darauf hindeuten, dass insbesondere eine Fiebertermeidung bzw. Aufrechterhaltung einer Normothermie (36°C) in der Postreanimationsphase einer Hypothermiebehandlung ebenbürtig ist und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufgetreten sind. Somit bedarf es weiterer Studien zur Erforschung der Hypothermietherapie mit Klärung dieser weiterhin aktuellen Fragestellungen.

6. Literaturverzeichnis

1. Pell, J.P., et al., *Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology*. Heart, 2003. **89**(8): p. 839-42.
2. Group, T.H.a.C.A.S., *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
3. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 557-63.
4. Granberg, B., E. McGillis, and M. Solbiati, *Therapeutic induced hypothermia does not improve the prognosis of out-of-hospital cardiac arrest patients*. Intern Emerg Med, 2014. **9**(6): p. 677-9.
5. Annborn, M., et al., *The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial*. Intensive Care Med, 2014. **40**(9): p. 1210-9.
6. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.
7. McCullough, L. and S. Arora, *Diagnosis and treatment of hypothermia*. Am Fam Physician, 2004. **70**(12): p. 2325-32.
8. Wong, K.C., *Physiology and pharmacology of hypothermia*. West J Med, 1983. **138**(2): p. 227-32.
9. Zeiner, A., et al., *Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group*. Stroke, 2000. **31**(1): p. 86-94.
10. Safar P., B.W., *Brain resuscitation after cardiac arrest*. 2003. **Textbook of neurointensive care**(Philadelphia, PA. Saunders): p. 457-498.
11. Warner, D.S., *Therapeutic hypothermia – to cool or not to cool?* scientific talk, 11. International consensus conference, Puerto Rico, 2009.
12. Korpan, N.N., *A history of cryosurgery: its development and future*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(2): p. 314-24.
13. Kollmar R., B.W.B., G. Brössner, H.-J. Busch, H.G. Fritz, S. Himmelseher, E. Keller, J. Knapp, E.F. Kochs, E. Popp, T. Schwab, M. Seule, A. Schneider, P. Teschendorf, S. Wolfrum, *Therapeutische Hypothermie – Prinzip, Indikationen, praktische Anwendung*. UNI-Med-Verlag, 2011. **1. Auflage**: p. 17-22.
14. Henderson, A.R., *Cold--man's assiduous remedy*. Med Ann Dist Columbia, 1971. **40**(9): p. 583-8.
15. Davidson, M.H., *The evolution of anaesthesia*. Br J Anaesth, 1959. **31**: p. 417-22.
16. Larrey, I.J., *Memoires of the military service and campagnes of the French armies*. Baltimore, 1814: p. pp.156-164.
17. Remba, S.J., et al., *Dominique-Jean Larrey: the effects of therapeutic hypothermia and the first ambulance*. Resuscitation, 2010. **81**(3): p. 268-71.
18. Wang, H., et al., *Cold as a therapeutic agent*. Acta Neurochir (Wien), 2006. **148**(5): p. 565-70; discussion 569-70.
19. Williams, G.R., Jr. and F.C. Spencer, *The clinical use of hypothermia following cardiac arrest*. Ann Surg, 1958. **148**(3): p. 462-8.
20. Busto, R., et al., *Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 1987. **7**(6): p. 729-38.
21. Dietrich, W.D., et al., *Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat*. Acta Neuropathol, 1994. **87**(3): p. 250-8.

22. Dixon, C.E., et al., *Protective effects of moderate hypothermia on behavioral deficits but not necrotic cavitation following cortical impact injury in the rat*. J Neurotrauma, 1998. **15**(2): p. 95-103.
23. Polderman, K.H., *Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects*. Intensive Care Med, 2004. **30**(5): p. 757-69.
24. van der Worp, H.B., et al., *EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke*. Int J Stroke, 2014. **9**(5): p. 642-5.
25. Bomplitz, M., *Validierung der Multiparametersonde NeuroTrend™ für den Einsatz unter hyperbaren Bedingungen*. , in *Dissertation*. 2003, Halle. p. 40-48.
26. Kempster, O.S., *[Neuroprotection. Models and basic principles]*. Anaesthesist, 1994. **43 Suppl 2**: p. S25-33.
27. Hamann, G.F., *[Acute cerebral infarct: pathophysiology and modern therapeutic concepts]*. Radiologe, 1997. **37**(11): p. 843-52.
28. Hossmann, K.A., *[Experimental principles of tolerance of the brain to ischemia]*. Z Kardiol, 1987. **76 Suppl 4**: p. 47-66.
29. Siesjö, B.K., *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology*. J Neurosurg, 1992. **77**(2): p. 169-84.
30. Zivin, J.A. and D.W. Choi, *Stroke therapy*. Sci Am, 1991. **265**(1): p. 56-63.
31. Siesjö, B.K., *A new perspective on ischemic brain damage?* Prog Brain Res, 1993. **96**: p. 1-9.
32. Traystman, R.J., J.R. Kirsch, and R.C. Koehler, *Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion*. J Appl Physiol (1985), 1991. **71**(4): p. 1185-95.
33. Rosomoff, H.L. and D.A. Holaday, *Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia*. Am J Physiol, 1954. **179**(1): p. 85-8.
34. Nilsson, L., K. Kogure, and R. Busto, *Effects of hypothermia and hyperthermia on brain energy metabolism*. Acta Anaesthesiol Scand, 1975. **19**(3): p. 199-205.
35. Popp, E., F. Sterz, and B.W. Bottiger, *[Therapeutic hypothermia after cardiac arrest]*. Anaesthesist, 2005. **54**(2): p. 96-106.
36. Damian, M.S., et al., *Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3011-6.
37. Felderhoff-Müser, U., *Die Bedeutung apoptotischer Signaltransduktionsmechanismen in klinischen und experimentellen Schädigungsmodellen des unreifen Gehirns* Habilitationsschrift, 2003(1): p. 21.
38. Ning, X.H., et al., *Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis*. J Appl Physiol (1985), 2002. **92**(5): p. 2200-7.
39. Choi, D.W., *Excitotoxic cell death*. J Neurobiol, 1992. **23**(9): p. 1261-76.
40. Busto, R., et al., *Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain*. Stroke, 1989. **20**(7): p. 904-10.
41. Hachimi-Idrissi, S., et al., *Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats*. Brain Res, 2004. **1019**(1-2): p. 217-25.
42. Illievich, U.M., et al., *Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia*. Anesth Analg, 1994. **78**(5): p. 905-11.
43. Nakashima, K. and M.M. Todd, *Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization*. Stroke, 1996. **27**(5): p. 913-8.
44. Berger, C., et al., *Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study*. Stroke, 2002. **33**(2): p. 519-24.
45. Fischer, S., et al., *Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells*. Brain Res Mol Brain Res, 1999. **74**(1-2): p. 135-44.

46. Soares, D.M., et al., *A crucial role for IL-6 in the CNS of rats during fever induced by the injection of live E. coli*. *Med Microbiol Immunol*, 2012. **201**(1): p. 47-60.
47. Wernstedt, I., et al., *Reduced stress- and cold-induced increase in energy expenditure in interleukin-6-deficient mice*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006. **291**(3): p. R551-7.
48. Seder, D.B. and T. May, *The biochemical milieu after cardiac arrest: moving toward tailored postresuscitation care*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(4): p. 1349-51.
49. Agardh, C.D., et al., *Free radical production and ischemic brain damage: influence of postischemic oxygen tension*. *Int J Dev Neurosci*, 1991. **9**(2): p. 127-38.
50. Hashimoto, T., M. Yonetani, and H. Nakamura, *Selective brain hypothermia protects against hypoxic-ischemic injury in newborn rats by reducing hydroxyl radical production*. *Kobe J Med Sci*, 2003. **49**(3-4): p. 83-91.
51. Kil, H.Y., J. Zhang, and C.A. Piantadosi, *Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. **16**(1): p. 100-6.
52. Kluge, S. and G. Kreymann, *[Mild hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest]*. *Med Klin (Munich)*, 2006. **101**(3): p. 203-7.
53. Rohrer, M.J. and A.M. Natale, *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*. *Crit Care Med*, 1992. **20**(10): p. 1402-5.
54. Poulos, N.D. and D.L. Mollitt, *The nature and reversibility of hypothermia-induced alterations of blood viscosity*. *J Trauma*, 1991. **31**(7): p. 996-8; discussion 998-1000.
55. Staikou, C., et al., *The effects of mild hypothermia on coagulation tests and haemodynamic variables in anaesthetized rabbits*. *West Indian Med J*, 2011. **60**(5): p. 513-8.
56. Gong, P., et al., *Effect of mild hypothermia on the coagulation-fibrinolysis system and physiological anticoagulants after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model*. *PLoS One*, 2013. **8**(6): p. e67476.
57. Wolfrum, S., et al., *Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention*. *Crit Care Med*, 2008. **36**(6): p. 1780-6.
58. Reith, S. and N. Marx, *[Therapeutic hypothermia after resuscitation]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. **135**(47): p. 2355-60.
59. Tortorici, M.A., P.M. Kochanek, and S.M. Poloyac, *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**(9): p. 2196-204.
60. Sessler, D.I., *Complications and treatment of mild hypothermia*. *Anesthesiology*, 2001. **95**(2): p. 531-43.
61. Broman, M., et al., *The role of antidiuretic hormone in cold-induced diuresis in the anaesthetized rat*. *Acta Physiol Scand*, 1998. **162**(4): p. 475-80.
62. Farstad, M., et al., *Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or alpha-trinositol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **127**(2): p. 525-34.
63. Adrie, C., et al., *Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome*. *Circulation*, 2002. **106**(5): p. 562-8.
64. Hekimian, G., et al., *Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation*. *Shock*, 2004. **22**(2): p. 116-9.
65. Mullner, M., et al., *Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997. **17**(4): p. 430-6.
66. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(19): p. 1359-67.

67. Brunkhorst, F.M., et al., *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med, 2008. **358**(2): p. 125-39.
68. Jacob, S. and S. Nitschmann, [*Intensive or conventional glucose control in critically ill patients: NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation Study)*]. Internist (Berl), 2010. **51**(5): p. 670, 672-3.
69. Rellensmann G., M.K., Brenner S., *Therapeutische Hypothermie bei Neugeborenen und Kindern*. Thieme Intensivmedizin up2date, **2012. 8**: p. 193-204.
70. Janata, A. and M. Holzer, *Hypothermia after cardiac arrest*. Prog Cardiovasc Dis, 2009. **52**(2): p. 168-79.
71. Polderman, K.H., *Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia*. Crit Care Med, 2009. **37**(7 Suppl): p. S186-202.
72. Rosenthal, T.B., *The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro*. J Biol Chem, 1948. **173**(1): p. 25-30.
73. Hoedemaekers, C. and J.G. van der Hoeven, *Is alpha-stat or pH-stat the best strategy during hypothermia after cardiac arrest?**. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1950-1.
74. Curley, G., B.P. Kavanagh, and J.G. Laffey, *Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit*. Crit Care Med, 2010. **38**(5): p. 1348-59.
75. Pechlaner, C. and M. Joannidis, [*Therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation - pro and con*]. Wien Med Wochenschr, 2008. **158**(21-22): p. 627-33.
76. Barks, J.D., et al., *Phenobarbital augments hypothermic neuroprotection*. Pediatr Res, 2010. **67**(5): p. 532-7.
77. Choi, J.W. and W.K. Kim, *Is topiramate a potential therapeutic agent for cerebral hypoxic/ischemic injury?* Exp Neurol, 2007. **203**(1): p. 5-7.
78. Lobo, N., et al., *Hypothermia and xenon: novel noble guardians in hypoxic-ischemic encephalopathy?* J Neurosci Res, 2013. **91**(4): p. 473-8.
79. Chhor, V., et al., [*Hyperbaric oxygen therapy and inert gases in cerebral ischemia and traumatic brain injury*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013. **32**(12): p. 863-71.
80. Theard, M.A., et al., *Convection versus conduction cooling for induction of mild hypothermia during neurovascular procedures in adults*. J Neurosurg Anesthesiol, 1997. **9**(3): p. 250-5.
81. Hachimi-Idrissi, S., et al., *Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study*. Resuscitation, 2001. **51**(3): p. 275-81.
82. Wang, H., et al., *Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet*. J Neurosurg, 2004. **100**(2): p. 272-7.
83. Virkkunen, I., A. Yli-Hankala, and T. Silfvast, *Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study*. Resuscitation, 2004. **62**(3): p. 299-302.
84. Bernard, S., et al., *Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report*. Resuscitation, 2003. **56**(1): p. 9-13.
85. Jin, S.W., Y.H. Choi, and D.H. Lee, *Utilization of rapid infusion system with cold saline in the induction of therapeutic hypothermia*. J Int Med Res, 2014. **42**(3): p. 744-749.
86. Skulec, R., et al., *Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R242.
87. Guan, J., et al., *Rapid induction of head cooling by the intranasal route during cardiopulmonary resuscitation improves survival and neurological outcomes*. Crit Care Med, 2008(36): p. 428-433.
88. Castren, M., et al., *Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)*. Circulation, 2010. **122**(7): p. 729-36.
89. Wolfson, M.R., et al., *Intranasal perfluorochemical spray for preferential brain cooling in sheep*. Neurocrit Care, 2008. **8**(3): p. 437-47.

90. Boller, M., et al., *Feasibility of intra-arrest hypothermia induction: A novel nasopharyngeal approach achieves preferential brain cooling*. Resuscitation, 2010. **81**(8): p. 1025-30.
91. Nordberg, P., et al., *Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS)*. BMC Emerg Med, 2013. **13**: p. 21.
92. Maxwell, W.L., et al., *Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective*. J Neurotrauma, 2005. **22**(8): p. 873-84.
93. Kawahara, F., et al., *Slow rewarming improves jugular venous oxygen saturation during rewarming*. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. **47**(4): p. 419-24.
94. Schwab, S., et al., *Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction*. Neurology, 1997. **48**(3): p. 762-7.
95. Shin, J., et al., *Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods*. Resuscitation, 2013. **84**(6): p. 810-7.
96. Haugk, M., et al., *Temperature monitored on the cuff surface of an endotracheal tube reflects body temperature*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1569-73.
97. Erickson, R.S. and S.K. Kirklin, *Comparison of ear-based, bladder, oral, and axillary methods for core temperature measurement*. Crit Care Med, 1993. **21**(10): p. 1528-34.
98. Moran, J.L., et al., *Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 155-64.
99. Haugk, M., et al., *Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine*. Resuscitation, 2007. **75**(1): p. 76-81.
100. Storm, C., et al., *Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2012. **20**: p. 6.
101. Thomke, F., *Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(9): p. 137-43.
102. Cocchi, M.N., et al., *Fever after rewarming: incidence of pyrexia in postcardiac arrest patients who have undergone mild therapeutic hypothermia*. J Intensive Care Med, 2014. **29**(6): p. 365-9.
103. Gebhardt, K., et al., *Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(8): p. 1062-7.
104. Polderman, K.H., *Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries*. Lancet, 2008. **371**(9628): p. 1955-69.
105. Iwami, T., et al., *Age and sex analyses of out-of-hospital cardiac arrest in Osaka, Japan*. Resuscitation, 2003. **57**(2): p. 145-52.
106. Mehta, T., et al., *Influence of Epidemiological Risk Factors on Mortality in Patients Receiving Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest*. Chest, 2014. **146**(4_MeetingAbstracts): p. 122a.
107. Jentzer, J.C., M.D. Chonde, and C. Dezfulian, *Myocardial Dysfunction and Shock after Cardiac Arrest*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 314796.
108. S., P., *Therapeutische Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation – eine neue Therapieform zur Verhinderung schwerer neurologischer Schäden nach globaler Hirnischämie*. 2008, Friedrich - Schiller - Universität Jena. p. 41.
109. Karvellas, C.J., et al., *Therapeutic hypothermia in acute liver failure: A multi-center retrospective cohort analysis*. Liver Transpl, 2014.
110. Shinada, T., et al., *Usefulness of a surface cooling device (Arctic Sun(R)) for therapeutic hypothermia following cardiac arrest*. J Cardiol, 2014. **63**(1): p. 46-52.
111. Cullen, D.J., et al., *Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care*. Crit Care Med, 1974. **2**(2): p. 57-60.

112. Miranda, D.R., A. de Rijk, and W. Schaufeli, *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study*. Crit Care Med, 1996. **24**(1): p. 64-73.
113. Lefering, R., *Biostatistical aspects of outcome evaluation using TISS-28*. Eur J Surg Suppl, 1999(584): p. 56-61.
114. Le Gall, J.R., et al., *A simplified acute physiology score for ICU patients*. Crit Care Med, 1984. **12**(11): p. 975-7.
115. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. Jama, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
116. Tomte, O., et al., *A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors*. Crit Care Med, 2011. **39**(3): p. 443-9.
117. D., I., *Prädiktiver Wert der neuronenspezifischen Enolase für die Prognose nach Reanimation bei Kreislaufstillstand und milder Hypothermie*. 2014, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg: Erlangen-Nürnberg. p. 31.
118. Finley Caulfield, A., et al., *A comparison of cooling techniques to treat cardiac arrest patients with hypothermia*. Stroke Res Treat, 2011. **2011**: p. 690506.
119. Pittl, U., et al., *Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(8): p. 607-14.
120. de Waard, M.C., et al., *Intravascular versus surface cooling speed and stability after cardiopulmonary resuscitation*. Emerg Med J, 2015. **32**(10): p. 775-80.
121. Flemming, K., et al., *Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR*. Ger Med Sci, 2006. **4**: p. Doc04.
122. Hoedemaekers, C.W., et al., *Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study*. Crit Care, 2007. **11**(4): p. R91.
123. Gillies, M.A., et al., *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques*. Resuscitation, 2010. **81**(9): p. 1117-22.
124. Heard, K.J., et al., *A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest*. Resuscitation, 2010. **81**(1): p. 9-14.
125. Chun-Lin, H., et al., *Effects of therapeutic hypothermia on coagulopathy and microcirculation after cardiopulmonary resuscitation in rabbits*. Am J Emerg Med, 2011. **29**(9): p. 1103-10.
126. Forman, K.R., et al., *Effect of temperature on thromboelastography and implications for clinical use in newborns undergoing therapeutic hypothermia*. Pediatr Res, 2014. **75**(5): p. 663-9.
127. Brinkman, A.C., et al., *Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients*. Resuscitation, 2014. **85**(10): p. 1359-63.
128. Bektas, F. and S. Soyuncu, *Hypokalemia-induced ventricular fibrillation*. J Emerg Med, 2012. **42**(2): p. 184-5.
129. Osadchii, O.E., *Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity*. Fundam Clin Pharmacol, 2010. **24**(5): p. 547-59.
130. Pezhouman, A., et al., *Molecular Basis of Hypokalemia-Induced Ventricular Fibrillation*. Circulation, 2015. **132**(16): p. 1528-37.
131. Davidson, J., et al., *Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery*. Pediatr Res, 2013. **74**(4): p. 413-9.
132. Santonocito, C., et al., *C-reactive protein kinetics after major surgery*. Anesth Analg, 2014. **119**(3): p. 624-9.

133. Bisschops, L.L., et al., *Seventy-two hours of mild hypothermia after cardiac arrest is associated with a lowered inflammatory response during rewarming in a prospective observational study*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 546.
134. Huntgeburth, M., et al., *Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest*. Neurocrit Care, 2014. **20**(3): p. 358-66.
135. Bro-Jeppesen, J., et al., *Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(12): p. 1734-40.
136. Horburger, D., et al., *Mild therapeutic hypothermia improves outcomes compared with normothermia in cardiac-arrest patients--a retrospective chart review*. Crit Care Med, 2012. **40**(8): p. 2315-9.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde konzipiert durch Herrn PD Dr. Haap. Er hat die Arbeit betreut und korrigiert, sowie die Veröffentlichung verfasst. Die Daten der internistischen Patienten wurden ebenfalls von Herrn Dr. Haap zur Verfügung gestellt. Ich habe die Datenrecherche durchgeführt und die Dissertation verfasst.

Frau PD Dr. Häberle hat freundlicherweise die Daten der anästhesiologischen Patienten zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Dr. Blumenstock des biometrischen Instituts der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Herrn PD Dr. M. Haap) verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

_____, den _____
Ort Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Herrn PD Dr. M. Haap für die Vergabe des Themas, sowie die stets freundliche und sehr gute Betreuung.

Frau PD Dr. H. Häberle danke ich für die Bereitstellung der Daten der anästhesiologischen Patienten.

Herrn Dr. G. Blumenstock des biometrischen Instituts möchte ich ganz herzlich für die statistische Betreuung der vorliegenden Arbeit danken.