

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik für Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Einfluss der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung auf klinisch relevante Blutungen bei ECLS-Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden nach Reanimation - Eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johannes Stamm

geboren in
Karlsruhe

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.05.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Florian Langer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	6
1.2	Einführung.....	7
1.3	Extrakorporale Kreislaufunterstützung beim kardiogenen Schock sowie unter Reanimation.....	8
1.3.1	Aufbau, Funktion, Zugangswege.....	9
1.3.2	Indikationen, Kontraindikationen und Evidenz.....	11
1.3.3	Blutung unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung.....	14
1.3.4	Weitere Komplikationen.....	17
1.4	Milde therapeutische Hypothermie als Teil der Postreanimationsbehandlung	21
1.4.1	Indikation, Kontraindikationen und Durchführung	21
1.4.2	Mechanismen und physiologische Effekte	25
1.4.3	Blutungen unter Hypothermiebehandlung.....	28
1.4.4	Weitere Komplikationen und physiologische Effekte.....	31
1.5	Erhebung von Blutungen in kardiovaskulären Studien.....	34
1.6	Ziele der Dissertation	38
2	Material und Methoden	39
2.1	Studiendesign	39
2.2	Studienpopulation.....	39
2.3	Behandlungsprotokolle.....	41
2.3.1	Management des Extrakorporalen Kreislaufersatzes.....	41
2.3.1	Protokoll zur milden therapeutischen Hypothermiebehandlung	43
2.3.1	Postreanimationsbehandlung und neurologische Prognoseabschätzung	44
2.3.2	Zielwerte unter ECLS	45
2.4	Datenakquisition.....	45
2.5	Ethikvotum und Datenschutz	47
2.6	Scoring-Systeme.....	47
2.7	Endpunkte.....	48
2.7.1	Primärer Endpunkt - Blutungskomplikationen.....	48

2.7.2	Sekundäre Endpunkte	49
2.8	Statistische Analyse.....	49
3	Ergebnisse.....	51
3.1	Patientenmerkmale	52
3.1.1	Patientencharakteristika aller eingeschlossener Patienten.....	52
3.1.2	Patientencharakteristika nach Ausschluss der operierten Patienten	55
3.2	ECLS-Charakteristika	58
3.3	Antikoagulation und Gerinnung.....	58
3.4	Temperaturmanagement.....	62
3.5	Primärer Endpunkt, Blutungen.....	63
3.6	Sekundäre Endpunkte.....	68
3.6.1	Transfundierte Blutprodukte innerhalb 72 Stunden nach Reanimation	68
3.7	Organversagen und Sepsis.....	69
3.7.1	Mortalität und Überlebensraten	71
3.7.2	Verweildauern.....	73
4	Diskussion	74
4.1	Operative Myokardrevaskularisation als möglicher Störfaktor	74
4.2	Primärer Endpunkt, Blutungen.....	77
4.3	Sekundäre Endpunkte.....	90
4.4	Schlussfolgerungen	95
5	Zusammenfassung	99
6	Abkürzungsverzeichnis	101
7	Literaturverzeichnis.....	103
8	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	113
8.1	Tabellen	113
8.2	Abbildungen	115
9	Anhang	117

9.1	Hypothermiestandard der Klinik für Intensivmedizin des UKE, 2014.....	117
9.2	Scoring-Systeme.....	119
10	Danksagung	122
11	Eidesstattliche Versicherung	122

1 EINLEITUNG

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Blutungen sind unverändert die Hauptkomplikation beim Einsatz von Systemen zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung (*extracorporeal life support*, ECLS) im Rahmen des kardiogenen Schocks oder der kardiopulmonalen Reanimation (Cheng et al., 2014) und scheinen zudem eng mit der Prognose und Mortalität der behandelten Patientengruppe verbunden zu sein (Aubron et al., 2013). Zugleich besitzt der Einsatz dieser Systeme Überschneidungsbereiche mit der Indikation für eine milde therapeutische Hypothermie und wird daher zunehmend simultan mit dieser im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte angewendet (Lou et al., 2015; Stub et al., 2015). Die milde therapeutische Hypothermie mit einem gezielten Temperaturmanagement von 32 °C bis 34 °C hat nach Veröffentlichung zweier wegweisender Studien aus dem Jahr 2002 (Bernard et al., 2002; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002), welche eine neurologische Prognoseverbesserung nach erfolgreicher Wiederbelebung bei Herz-Kreislauf-Stilstand nachweisen konnten, rasch Eingang in die europäischen Leitlinien zur Postreanimationsbehandlung gefunden (Nolan et al., 2015b). Mittlerweile ist sie daher auch fest in den klinischen Behandlungsablauf nach Reanimation integriert. Dennoch wird aufgrund nachgewiesener gerinnungshemmender Effekte einer Hypothermiebehandlung (De Robertis et al., 2015) aus Sorge vor vermehrten Blutungskomplikation vor dem gleichzeitigen Einsatz mit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung häufig noch zurückgeschreckt. Die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie aus einer 146-Betten-Intensivklinik untersucht erstmalig systematisch den möglichen Einfluss einer Hypothermiebehandlung auf das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger extrakorporaler Kreislaufunterstützung im Vergleich zu einem Temperaturmanagement mit strikter Normothermie.

1.2 Einführung

Der Herz-Kreislauf-Stillstand gehört weltweit trotz intensiver Bemühungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Durchschnittlich liegt die globale Inzidenz von Kreislaufstillständen außerhalb des Krankenhauses (*out-of-hospital cardiac arrest*, OHCA) bei ca. 55 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Der innerklinische Kreislaufstillstand (*in-hospital cardiac arrest*; IHCA) betrifft allein in Deutschland ca. 100.000 Patienten pro Jahr (Kluge et al., 2016). Dabei bleibt die Prognose des sogenannten plötzlichen Herztodes ungeachtet vieler technischer Neuentwicklungen, medizinischer Fortschritte und großen Anstrengungen bei der Erstellung und Vermittlung der Leitlinien zur Wiederbelebung nahezu unverändert schlecht. Das durchschnittliche Überleben eines solchen Ereignisses beträgt weltweit nur ca. 7 % und allein in Deutschland sterben jährlich rund 100.000 Menschen an den Folgen eines Herz-Kreislauf-Stillstands (Berdowski et al., 2010; Kluge et al., 2016).

Die Ursachen der schlechten Prognose liegen zum Einen in der weiterhin geringen Rate an erfolgreichen Wiederbelebungen - abhängig von der zugrunde liegenden Ursache wird in lediglich 14 % bis 40 % der Fälle das Wiedererlangen einer Spontanzirkulation erreicht und der Patient in ein Krankenhaus aufgenommen (Arrich et al., 2016). Zum Anderen besitzen selbst Überlebende eine überaus schlechte Prognose - nur 7 % bis 30 % der Patienten können mit einem gutem neurologischen Outcome wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden (Arrich et al., 2016), weitere ca. 30 % erleiden zum Teil schwere neurologische Beeinträchtigungen (Arrich and European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group, 2007; Nielsen et al., 2011; Nolan et al., 2008). Die erfolgreiche Reanimation beschreibt somit nur den ersten Schritt in der Versorgung des Herzstillstands. Auch die Behandlung nach Rückkehr des Spontankreislaufs (*return of spontaneous circulation*; ROSC), die Post-Reanimationsbehandlung, besitzt einen zentralen Einfluss auf das Überleben und neurologische Outcome (Stockmann et al., 2014).

Die Verbesserung von neurologischer Prognose sowie Minderung der hohen Mortalität und Morbidität des Herzkreislaufstillstand sind Gegenstand unterschiedlicher, sich häufig

ergänzender, Therapieansätze. Doch so vielversprechend einige dieser Methoden erscheinen, stehen sie mitunter auch in Konkurrenz zueinander, wie beispielsweise beim gleichzeitigen Einsatz einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung und Durchführung einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung.

Die extrakorporale Kreislaufunterstützung durch sogenannte ECLS-Systeme findet beim therapierefraktären kardiogenen Schock sowie im Rahmen der extrakorporalen Reanimation (*extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*; eCPR) zunehmend Einsatz um frühzeitig ausreichende Durchblutungs- wie auch Gasaustauschverhältnisse zu etablieren und dadurch den koronaren und zerebralen Blutfluss aufrecht zu erhalten (Haneya et al., 2012; Wang et al., 2013). Auf der anderen Seite nimmt die milde therapeutische Hypothermie eine führende Rolle in der Post-Reanimationsbehandlung nach ROSC ein und ist weiterhin fester Bestandteil auch in der 2015 erneut aktualisierten europäischen Reanimationsleitlinie (Nolan et al., 2015b). Der günstige Einfluss eines strikten Temperaturmanagements insbesondere auf das neurologische Outcome ist mittlerweile unumstritten, wenn auch die genaue Zieltemperatur, Dauer und Auswahl der profitierenden Patientenkollektive weiterhin Gegenstand von wissenschaftlichen Diskussionen ist. Die milde therapeutische Hypothermie hat sich dennoch als Teil des sogenannten gezielten Temperaturmanagements (*targeted temperature management*; TTM) fest in der klinischen Versorgung etabliert.

Aber, auch wenn beide Verfahren jeweils berechnete Hoffnung auf eine Minderung der deletären Folgen von Herz-Kreislauf-Stillständen machen und im Rahmen kleinerer Machbarkeitsstudien ein sicherer simultaner Einsatz beider Methoden gezeigt werden konnte, schrecken Kliniker aus Sorge vor vermehrten, prognostisch relevanten, Blutungen vor einer gleichzeitigen Kühlung des Patienten während einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung noch häufig zurück.

1.3 Extrakorporale Kreislaufunterstützung beim kardiogenen Schock sowie unter Reanimation

Durch technische Fortschritte der letzten Jahre stellen ECLS-Systeme (*Extracorporeal Life Support-Systeme*) mittlerweile eine vielversprechende Therapiealternative in der Notfall- und Intensivmedizin dar. Waren diese Systeme in den 1970ern noch mit einer hohen

Komplikationsrate versehen und konnten sich daher als ernsthafte Alternative zur konservativen Therapie lange Zeit nicht durchsetzen, so führte die Zunahme an Evidenz und Erfahrung zu einer stark steigenden Anwendung in der Behandlung kardiopulmonaler Erkrankungen.

Der Begriff ECLS steht dabei synonym für eine extrakorporale Membranoxygenierung (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) mit einem veno-arteriellen Betriebsmodus, bis vor kurzem meist noch als veno-arterielle ECMO (va-ECMO) bezeichnet. Während eine veno-venöse ECMO (vv-ECMO) ausschließlich zum Ersatz oder Unterstützung einer eingeschränkten oder ausgefallenen Lungenfunktion angewendet wird, sind ECLS-Systeme in der Lage, neben dem Ausfall der Lunge zudem ein kardiozirkulatorisches Versagen zu überbrücken und frühzeitig für ausreichende Perfusionsverhältnisse während und nach einer kardiopulmonalen Reanimation zu sorgen. Eine kausale Therapie stellen ECLS jedoch nicht dar, sondern dienen ausschließlich der sogenannten *Rescue*-Therapie zur Überbrückung (*bridging*) der ausgefallenen Herzfunktion. Aber auch wenn technische Fortschritte diese Methode in den vergangenen Jahren deutlich sicherer gemacht haben, so handelt es sich beim ECLS weiterhin um ein invasives Verfahren mit potenziell lebensgefährlichen Komplikationen, z.B. prognostisch relevanten Blutungen.

1.3.1 Aufbau, Funktion, Zugangswege

Das ECLS-System ist letztlich eine miniaturisierte Form der Herz-Lungen-Maschine (HLM), die durch die Möglichkeit eines bettseitigen Einsatzes zur notfallmäßigen Wiederherstellung einer Organperfusion zur Verfügung steht. Es besteht aus einer Pumpe und einem Oxygenator, integriert in einen geschlossenen extrakorporalen Kreislauf (Abbildung 1). Zur Temperaturregulation kann optional ein Wärmeaustauscher als weiteres Gerät mit in dieses System integriert werden. Die Blutzufuhr in den geschlossenen extrakorporalen Kreislauf erfolgt durch Anlage einer blutaufnehmenden Drainagekanüle deren Ende aus Metall oder drahtverstärktem rigidem Kunststoff je nach Zugangsweg im rechten Vorhof oder einer der beiden Hohlvenen zu liegen kommt. Das Blut wird durch den Unterdruck vor der Zentrifugalpumpe zentral in das Pumpengehäuse aufgenommen und durch die Rotation des Pumpenkopfes am peripheren Auslass wieder ausgestoßen. Die Pumpe transportiert das sauerstoffarme Blut aus dem Körper des Patienten durch den

Oxygenator, der die Aufgabe besitzt venöses Blut mit Sauerstoff anzureichern und Kohlenstoffdioxid zu eliminieren. Der Oxygenator besteht aus einer gasdurchlässigen Membran, zumeist Polypropylen und trennt das Blut von einer von außen zugeführten Gasphase, in der Regel 100 %igem Sauerstoff. Fast alle verfügbaren Oxygenatoren werden heutzutage aus Kapillaren mit einer mikroporösen Oberflächenstruktur gefertigt, welche 0,03-0,07 μm große Poren zum Gasaustausch enthält. Die Rückgabe des arterialisierte Bluts erfolgt dann durch eine weitere Kanüle, mit dem durch die Pumpe generierten Überdruck je nach Anschlussart retro- oder anterograd in Richtung Aorta ascendens. Die Komponenten des ESLC sind üblicherweise auf einer neben dem Patientenbett platzierten transportablen Konsole montiert.

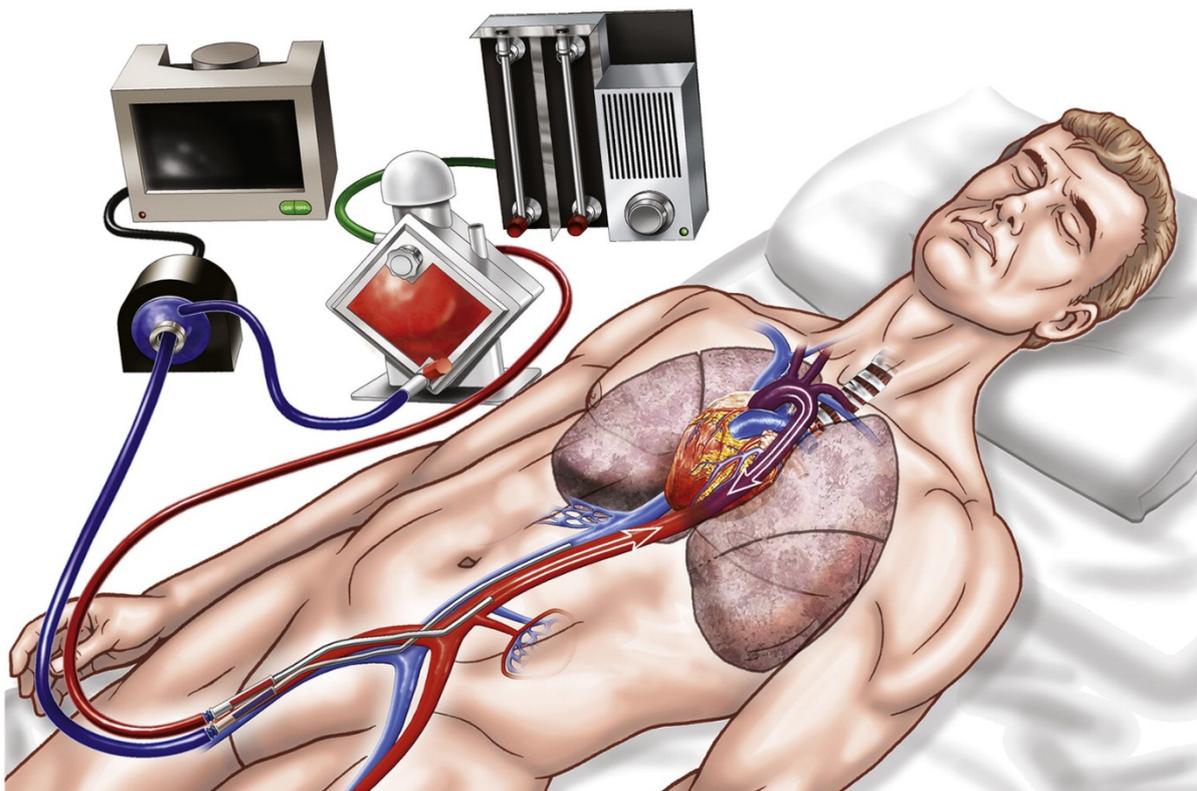


Abbildung 1: ECLS mit femoraler Kanülierung: Venöse Drainage über die Vena femoralis, arterielle Rückgabe über die Arteria femoralis. Rückgabe des Blutes retrograd in die Aorta abdominalis (roter Pfeil), bei Restfunktion des Herzens erfolgt zudem eine antegrade Perfusion (violetter Pfeil) mit schwach oxygeniertem Blut. (Abrams et al., 2014)

Als Zugang zu den zentralen Gefäßen steht entweder eine zentrale oder periphere Kanülierung zur Verfügung. Der zentrale Zugangsweg erfolgt über eine direkte operative Kanülierung der Aorta ascendens, bzw. für die Drainagekanüle des rechten Vorhofs oder Vena cava und wird in der Regel nur bei kardialer Dekompensation im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs angelegt. In der Notfall- und Intensivmedizin kommt durch die Möglichkeit der bettseitigen perkutanen Anlage hingegen in der Regel der periphere Zugangsweg zum Einsatz. Dieser erfolgt über die Kanülierung herznaher peripherer Venen bzw. einer herznahen Arterie, in der Regel den großen Leistengefäßen, der Vena und Arteria femoralis. Als alternativer arterieller Zugangsweg können zudem die Arteria subclavia oder Arteria carotis communis in Betracht gezogen werden, sind jedoch aufgrund der höheren Komplikationsrate eher unüblich. Die alternative Kanülierung der Vena subclavia oder Vena jugularis interna zur Blutdrainage ist beim ECLS ebenfalls eher die Ausnahme. Zur Vermeidung einer distalen Ischämie der arteriell kanülierten Extremität erfolgt die zusätzliche Anlage einer weiteren Kanüle zur selektiven Beinperfusion. Die periphere Kanülierung kann perkutan in sogenannter Seldinger-Technik, durch direkte Kanülierung nach chirurgischer Präparation der Gefäße, oder in einer Kombination beider Verfahren erfolgen.

1.3.2 Indikationen, Kontraindikationen und Evidenz

Indikation

In der täglichen Praxis ist die Indikationsstellung bezüglich des ECLS häufig von der institutionellen Erfahrung bzw. der Erfahrung des implantierenden Kliniklers bestimmt. Die Leitlinien der ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) beschränken sich derzeit noch auf Empfehlungen bei schwerem Herz- oder Lungenversagen mit hohem Mortalitätsrisiko und ausgereizter konventioneller Therapie. Eine Indikation zum Einbau eines ECLS wird demnach bei einem 80 %-igem Mortalitätsrisiko gesehen und sollte bei einem Mortalitätsrisiko von 50 % in Erwägung gezogen werden ("Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases," 2017). Da bei Versagen der konventionellen Therapie im Rahmen des akuten Kreislaufversagens die Letalität auf 65-80 % steigt (Sayer et al., 2012), stellt der therapierefraktäre kardiogene Schock die erste klassische Indikation zum Einsatz eines ECLS dar. Dies heißt aber auch,

Tabelle 1: Mögliche Ursachen des therapierefraktären kardiogenen Schocks (Kluge et al., 2016)

Primär kardial	Primär nicht kardial
Akuter Myokardinfarkt	Lungenembolie
Akute Herzklappenerkrankung	Pneumonie
Akute Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz („acute on chronic heart failure“)	ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
Maligne Rhythmusstörungen	Ertrinkungsunfall
Postkardiotomie-Versagen	Hypothermie
Myokarditis	Pulmonaler Hypertonus
Kardiale Intoxikation	Trauma
	Spezielle Störungen und Syndrome: z.B. Phäochromozytom, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
	Septische Kardiomyopathie/septische Vasoplegie

vor Entscheidung zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung sollten stets die konservativen Behandlungsmethoden der akuten Herzinsuffizienz wie Sauerstoffgabe, Beatmung des Patienten, medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren und Diuretika, balancierte Flüssigkeitsgabe und Katecholamininfusion, ausgeschöpft sein. Besteht durch Hypotension und geringem kardialen Aufwurf weiterhin eine unzureichende Gewebepfusion, erweist sich das kardiozirkulatorische Versagen als therapierefraktär. Die Notwendigkeit sowie die Dringlichkeit eines extrakorporalen Unterstützungssystems kann dann mit Hilfe des sogenannten INTERMACS-Profil (*Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support*; US-Register von Patienten mit *Assist Devices*) abgeschätzt werden (Stevenson et al., 2009). Bei Patienten unter ausgeschöpfter Akuttherapie mit manifestem kritischem kardiogenen Schock (Profil I) oder zunehmender hämodynamischer Instabilität (Profil II) sollte die Implantation eines ECLS erfolgen.

Die Ätiologie des kardialen Versagens spielt zunächst nur eine sekundäre Rolle, die zugrundeliegende Erkrankung muss aber zumindest potenziell reversibel oder einer ursächlichen Behandlung zugänglich sein. Die typischen Ursachen des therapierefraktären kardiogenen Schocks sind in Tabelle 1 aufgelistet. Der Einsatz eines ECLS stellt keine kausale Therapie dar, sondern ist lediglich zum *bridging* der Akutsituation entweder bis zur Wiederherstellung der Organfunktion (*bridge to recovery*) beziehungsweise einer kurativen oder definitiven Therapie (*bridge to decision*) geeignet. Die definitive Therapie kann dabei

die Rekanalisation einer verschlossenen Koronararterie sein, aber auch der Ersatz des ausgefallenen Herzens durch Transplantation (*bridge to transplant*) oder durch ein implantierbares ventrikuläres Unterstützungssystem (*bridge to bridge* oder *bridge to implantable circulatory support*). Ziel des ECLS-Einsatzes als *Rescue*-Therapie ist zunächst den insuffizienten Ventrikel zu entlasten und bis zur Entscheidung für eine definitive Therapie eine ausreichende Endorganperfusion sicherzustellen (Kluge et al., 2016).

Als zweite wichtige Indikation für eine extrakorporale Kreislaufunterstützung etabliert sich zunehmend die Anwendung von ECLS-Systemen im Rahmen des therapierefraktären inner- und außerklinischen Kreislaufstillstands als eCPR. Nach welcher Dauer von einem therapierefraktären Kreislaufstillstand auszugehen ist, ist aktuell noch nicht einheitlich definiert. Einige Untersuchungen legen jedoch nahe, dass eine Zeit von 20 Minuten suffizienter Reanimationsbemühungen ohne einen dauerhaften Wiedereintritt eines Spontankreislaufs ein sinnvolles Zeitfenster darstellen könnte (Reynolds et al., 2017) solange innerhalb von 60 Minuten nach Kollaps ein extrakorporaler Ersatzkreislauf etabliert werden kann (Stub et al., 2015). Für den Erfolg der eCPR ist insbesondere die Patientenauswahl maßgeblich. Wie auch bei kardiogenem Schock sollte zumindest eine potenziell reversible Ursache des Kreislaufstillstands anzunehmen und eine durchgehende suffiziente Herzdruckmassage ab Kollaps durchgeführt worden sein. Prognostisch günstig sind ein jüngeres Alter, fehlende Komorbiditäten, ein beobachteter Kollaps, ein schockbarer Rhythmus und ein früher Beginn der lebensrettenden Sofortmaßnahmen (Kluge et al., 2017; Stub et al., 2015).

Kontraindikation

Entsprechend zu den Indikationen sind auch die Kontraindikationen zum ECLS ähnlich vage formuliert und auch der Zeitpunkt der Implantation und die Patientenauswahl schlecht definiert. Tatsächlich existieren daher auch nur wenige strikte Kontraindikationen. Als letztlich einzige absolute Kontraindikation gilt ein nicht-kurierbarer Organschaden mit fehlender Aussicht auf Erholung des Herzens nach einer kausalen oder definitiven Therapie ("Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Cardiac Failure," 2013). Aber auch terminale oder schwere Begleiterkrankungen mit palliativer Therapiesetzung sowie chronische Organschäden, wie ein fortgeschrittenes Lungenemphysem, eine Leberzirrhose oder ein chronisches Nierenversagen, können

mögliche Kontraindikationen darstellen. Darüber hinaus können Gefäßveränderungen wie eine arterielle Verschlusskrankheit oder ein Thrombus-beladenes Bauchortenaneurysma, sowie bestimmte kardiale Vorerkrankungen oder eine ausgeprägte Verkalkung der Aorta eine Anlage eines extrakorporalen Kreislaufersatzes unmöglich machen. Auch Bedingungen wie eine prolongierte Wiederbelebung, die ein normales Leben für den Fall, dass der Patient sich erholen sollte unwahrscheinlich machen, schließen eine ECLS-Implantation in der Regel aus. Als relative Kontraindikation gelten zudem ein fortgeschrittenes Alter und gegebenenfalls ein Übergewicht des Patienten (“Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Cardiac Failure,” 2013). Auch Erkrankungen oder Bedingungen, die eine therapeutische Antikoagulation unmöglich machen, gelten als Kontraindikation. Hier wird gelegentlich auch eine Hypothermie aufgrund der möglichen Koagulopathie als eine der Kontraindikationen genannt, auch wenn eine erhöhte Blutungsneigung unter Hypothermie nicht als gesichert gelten kann und die Anwendung als Therapiemethode zur kontrollierten Wiedererwärmung bei akzidentieller tiefen Hypothermie sich in Einzelfällen als durchaus wirkungsvoll herausgestellt hat (Walpoth et al., 1997). Die meisten Kontraindikationen sind dennoch als „relativ“ einzuordnen und letztlich bleibt in jedem Einzelfall nur eine kritische Abwägung zwischen dem möglichen Nutzen und den Risiken der Prozedur, inklusive dem Verbrauch an Ressourcen (“Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases,” 2017). Hilfreich zur Patientenauswahl sind beispielsweise die Bildung sogenannter *Heart Teams* mit der Möglichkeit multidisziplinärer Besprechungen und die Verwendung validierter Risikomodelle wie dem SAVE-Score (*Survival After Veno-arterial-ECMO-Score*) (Kluge et al., 2016).

1.3.3 Blutung unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung

Blutungen sind unter dem Einsatz eines ECLS die häufigste Komplikation und darüber hinaus mit einem deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden (Aubron et al., 2016, 2013; Cheng et al., 2014; Murphy et al., 2015). Wenn auch die extrakorporale Kreislaufunterstützung in den vergangenen Jahren zunehmend sicher geworden ist und der potenzielle Nutzen die Risiken der Behandlung mittlerweile oftmals übertrifft, kommt es abhängig von Art der Erhebung in fast 100 % der Fälle zu Blutungskomplikation jeglicher

Schwere (Aubron et al., 2013) und in je nach Art der Erhebung bei über der Hälfte der Patienten (Aubron et al., 2016; Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015) sogar zu schweren und prognostisch relevanten Blutungen. Inwiefern diese Blutungen Einfluss auf das Überleben und die weitere Morbidität nehmen, ist auch abhängig vom Auftreten weiterer Komplikationen der extrakorporalen Kreislaufunterstützung, von patientenbezogenen Faktoren wie der Schwere und Art der Erkrankung oder dem Vorliegen eines weiteren Organunterstützungssystems (Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015).

Prinzipiell können Blutungen an jeder Stelle auftreten, besonders häufig sind jedoch Blutungen aus den Kanülierungsstellen oder bestehenden Operationswunden (Gray et al., 2015). Als im besonderen Maße fatal erweisen sich zudem intrakranielle Blutungen, die für einen Großteil der tödlich verlaufenden Blutungen verantwortlich sind (Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators et al., 2009; Murphy et al., 2015).

Die Feststellung der genauen Inzidenz der Blutungen ist aufgrund der heterogenen Erfassung in Studien schwierig. Metaanalysen zufolge kommt es aber bei 40,8 % (95%-CI 26,8 %-56,6%) aller ECLS-Einsätze zu einem signifikanten Blutungsereignis (Cheng et al., 2014). In Erhebungen zur prognostischen Relevanz von Blutungen ist bei bis zu 97,5 % der Patienten eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und in 36 % eine blutstillende Operation notwendig (Aubron et al., 2013). Die Häufigkeit von Blutungen ist dabei unter anderem auch abhängig von Indikation, Art der Erhebung und der Zugangsart, mit erhöhter Blutungsinzidenz bei zentral angeschlossenen ECLS (Aubron et al., 2013).

Die Ursachen der erhöhten Blutungsneigung sind vielfältig, entscheidend sind jedoch insbesondere die unter ECLS auftretenden Extreme der Gerinnungskaskade mit oftmals zeitgleich auftretender Blutungs- und Thromboseneigung. Sie können jeweils präexistent durch die kritische Erkrankung aber auch durch den extrakorporalen Kreislauf bedingt sein. So kommt es unter ECLS-Behandlung vermehrt zu einer Thrombozytopenie, zur einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), einer Hyperfibrinolyse oder dem erworbenen von-Willebrand-Syndrom, welche sich jeweils in Form einer vermehrten Blutungsdiathese manifestieren (Heilmann et al., 2012; Murphy et al., 2015). Auf der anderen Seite besteht bedingt durch den vorherigen Herzstillstand selbst, der zugrunde liegenden Erkrankung und aufgrund des großflächigen Kontakts von Blut zu den

Fremdoberflächen im Rahmen der extrakorporalen Blutzirkulation eine Hyperkoagulabilität, die eine therapeutische Antikoagulation notwendig macht. Denn auch wenn ECLS-Systeme mittlerweile mit verschiedenen oberflächenaktiven Substanzen beschichtet sind, welche einen zeitweisen Einsatz auch ohne Beeinflussung der Gerinnung erlauben, ist für einen längerfristigen Einsatz eines ECLS-Systems weiterhin eine Gerinnungshemmung beinahe zwingend notwendig. Und nicht zuletzt besteht für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei akutem Koronarsyndromen (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungs- und ST-Hebungs-Myokardinfarkte) aufgrund der häufig dualen Thrombozytenaggregationshemmung ein zusätzlich erhöhtes Risiko für Blutungen.

Einen hohen Stellenwert besitzen Blutungen aber nicht nur allein aufgrund ihrer Häufigkeit, sondern im Besonderen wegen der hohen prognostischen Relevanz von Blutungsereignissen. Es konnte gezeigt werden, dass Blutungen führend zur Mortalität unter ECLS beitragen und bis zu 71 % der Todesfälle unter ECLS auf Blutungen zurückgeführt werden können (Paden et al., 2013; Zangrillo et al., 2013). Insbesondere intrazerebrale Blutung erwiesen sich hierbei mit einem Anteil von ca. 60 % an den auf Blutungskomplikationen zurückzuführenden Todesfällen als besonders verheerend (Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators et al., 2009). Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate ist dabei als unabhängiger Risikofaktor mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben des Patienten assoziiert (Aubron et al., 2013). Die Tatsache, dass sich auf der anderen Seite die Häufigkeit chirurgischer Eingriffe zur Blutstillung nicht negativ auf die Prognose der Patienten auswirken zu scheint (Aubron et al., 2016, 2013) veranschaulicht zudem die besondere Bedeutung einer raschen Blutstillung für die weitere Prognose der Patienten und hebt die fatalen Folgen einer nicht wirkungsvoll behandel- oder identifizierbaren Blutung mit andauerndem Transfusionsbedarf weiter hervor. Zudem zeigte sich auch in Studien, die Blutungen anhand anderer Parameter als allein dem Transfusionsbedarf bemaßen ebenfalls ein schlechteres Outcome bei Auftreten von Blutungskomplikationen (Balasubramanian et al., 2007; Cheng et al., 2014; Kumar et al., 2010).

Die Ursachen für die erhöhte Mortalität sind zum einen direkte Effekte wie das Versterben im hämorrhagischem Schock bei nicht mehr kontrollierbaren Massenblutung oder dem irreversiblen Hirnfunktionsausfall in Folge einer unteren oder oberen Einklemmung im

Rahmen einer raumfordernden intrakraniellen Blutung aber auch als direkte Folge einer intrazerebralen Blutung. Aber auch die indirekten Folgen einer Blutung wie das Absetzen einer plättchenhemmenden oder blutverdünnenden Therapie oder der vollständige Behandlungsabbruch (*Withdrawal of Life Sustaining Therapy*, WLST) bei beispielsweise intrakraniellen Blutungen, die eine neurologische Erholung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen, tragen mit zu der hohen Sterblichkeit unter Blutungen mit bei (Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators et al., 2009). Auch die direkten Effekte einer Bluttransfusion, die höhere Prävalenz an Komorbiditäten bei blutenden Patienten sowie die schädlichen Folgen einer Anämie werden als mögliche Erklärungen des negativen Effekts auf die Prognose bei Blutungskomplikationen diskutiert. Unterstrichen wird die Bedeutung von Blutungen auf die Morbidität und Mortalität überdies durch Studien, die zeigen konnten, dass Strategien zur Reduktion von Blutungskomplikationen zumindest beim akuten Koronarsyndrom zu einer verbesserten Überlebensrate bei Patienten führen können (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators et al., 2006; Mehran et al., 2009). Es ist daher ein striktes Management der Gerinnung und eine rasche Blutstillung oder Kontrolle der Blutung notwendig, um die Folgen dieser Komplikation zu begrenzen.

1.3.4 Weitere Komplikationen

Blutungen stellen zwar die mit Abstand häufigste und prognostisch wichtigste Komplikation unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung dar, aber auch andere Komplikationen und physiologische Veränderungen verbunden mit einem ECLS tragen zum Behandlungserfolg bei. Dazu gehören neben der Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands auch die Schwere der Erkrankung, das Ausmaß der Morbidität, sowie eventuelle Begleiterkrankungen und weitere Organversagen. So trägt allein die Grunderkrankung in manchen Studien bereits zu einer Mortalität von rund 50 % bei (Aubron et al., 2013). Zudem besitzen die Erfahrung des implantierenden Zentrums und die Art der Indikationsstellung einen wichtigen Einfluss auf die Mortalität und den Erfolg der Therapie. So kann eine liberalere Indikationsstellung beispielsweise in höherem Maße einen Abbruch der therapeutischen Maßnahmen erzwingen und somit zu allgemein schlechteren Ergebnissen führen.

Neben diesen Faktoren gibt es jedoch zudem eine Reihe möglicher Komplikationen die mittel- oder unmittelbar mit der ECLS-Therapie in Verbindung stehen und die in unterschiedlichem Ausmaß Einfluss auf den Erfolg der Behandlung haben können. So sind 15 % der Todesfälle eine direkte Folge der extrakorporalen Kreislaufunterstützung und in 36 % der Todesfälle tragen die Komplikationen des ECLS zumindest mit zu einem Versterben bei (Aubron et al., 2013). Es wird dabei zwischen den zunehmend selteneren mechanischen Problemen und den häufigeren medizinischen Komplikationen unterschieden.

Mechanische Komplikationen: In ihren Anfangsjahren war die extrakorporale Kreislaufunterstützung noch durch das häufige Auftreten mechanische Komplikationen mit einer schlechten Prognose versehen. Mittlerweile sind diese jedoch mit Einführung von Zentrifugalpumpen, modernen heparinbeschichteten Oberflächen, low-resistance polymethylpentene-Membranen und zuverlässig funktionierenden Fluss- und Luftsensoren zusehends in den Hintergrund getreten (Lunz et al., 2014). Es ist dennoch wichtig die möglichen technischen Komplikationen und Fallstricke des extrakorporalen Kreislaufs zu kennen, um diese frühzeitig zu erkennen oder nach Möglichkeit vollständig zu verhindern.

Weiterhin nicht vollständig gelöst ist das Problem der Hämolyse und Thrombozytopathien durch den in der pumpengesteuerten extrakorporalen Zirkulation entstehenden Scherstress (Murphy et al., 2015). Die Verwendung von Drainagekanülen mit einem möglichst großen Durchmesser und der Einbau von Sensoren zur Drucküberwachung können hier dazu beitragen, den Unterdruck vor der Pumpe und im Extrakorporalkreislauf zu minimieren. Ein Stillstand des ECLS mit Hypoxämie, Hyperkapnie und fehlender Organperfusion aufgrund einer technischen Pumpenstörung an der Konsole ist selten. Zudem existieren für solche Fälle Notfallsysteme, die mit einer Handkurbel oder Ersatzkonsole die Zeit bis zur Lösung des Systemproblems überbrücken können. Dennoch sind Flusslimitierungen oder sogar Stillstände der Pumpe im klinischen Alltag relativ häufig, meist im Rahmen eines intravasalen Volumenmangels. Solche Notfallsituationen lassen sich jedoch meist durch einen intravenösen Volumenersatz und eine kurzzeitige Reduktion des extrakorporalen Blutflusses schnell kontrollieren. Der Membranleistungsverlust der Oxygenatoren oder die Entstehung von Blutgerinnsel im System durch die Gerinnungsaktivierung bei Fremdoberflächenkontakt beim Einsatz über oftmals mehrere Wochen stellt ein weiteres Problem dar. Hier verbleibt meist nur ein, für den Patienten nicht ungefährlicher, ECLS-

Systemwechsel als letzte Möglichkeit. Um Kanüendislokationen zu verhindern ist neben der sorgfältigen Fixierung von Schläuchen und Kanülen bei wachen Patienten eine stetige Beaufsichtigung notwendig, damit ein versehentliches Entfernen der Kanülen im laufenden Betrieb verhindert werden kann. Der Lufteintritt in den Kreislauf mit Luftembolien ist genau wie Schlauchrisse oder eine Kanüendiskonnektion mittlerweile sehr selten geworden (Gray et al., 2015). Dennoch ist auch hier stete Sorgfalt bei Anlage und mehrmals täglicher Kontrolle des Systems notwendig. Insgesamt sind durch den technischen Fortschritt die mechanischen Probleme in heutiger Zeit recht selten geworden und mit zudem einer geringen Letalität verbunden (Gray et al., 2015; Lunz et al., 2014). Es dominieren heutzutage vielmehr die medizinischen Komplikationen.

Medizinische Komplikationen: Wie bereits zuvor erwähnt sind Blutungen weiterhin die häufigste der medizinischen Komplikationen und damit der Komplikationen im Rahmen von ECSL insgesamt. Gefolgt werden diese von Infektionen als der zweithäufigsten Komplikation unter ECLS. Sie können lokalisiert auf die Punktionsstellen oder als nosokomiale Infektion auf ein Organsystem beschränkt sein, treten aber meist in Form von Blutstrominfektionen mit einer Häufigkeit von 13 % bis zu 64 % aller ECLS-Einsätze auf (Aubron et al., 2013; Gray et al., 2015; Schmidt et al., 2012). Metaanalysen geben im über mehrere Studien gebildeten Mittel eine Infektionsrate von 30,4 % an (Cheng et al., 2014). Die häufigsten Erreger der Sepsis im Rahmen von ECLS oder ECMO sind gram-negative Erreger insbesondere Enterobacteriaceae aber auch Candida und Enterokokken (Aubron et al., 2013). Der Einfluss von Infektionen auf das generelle Outcome und die Mortalität ist kontrovers diskutiert. Während in einigen Studien nosokomiale Infektionen und Sepsis mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben assoziiert sind, konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht herstellen (Aubron et al., 2013; Gray et al., 2015).

Die Bildung von Blutthromben mit Bildung von Thrombosen und Thrombembolien stellen eine weitere häufige Komplikation dar. Durch den Kontakt von Blut mit den nicht-endothelialen Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufs, kommt es zur Aktivierung von Gerinnungs- und Fibrinolysekaskaden, sowie zur Aktivierung des Komplementsystems. Auch die Grunderkrankung und der oftmals durchgemachte Kreislaufstillstand tragen zusätzlich zur Thrombophilie bei. Diese Thromben können sich an jedem Punkt des extrakorporalen Kreislaufs, insbesondere im Oxygenator und der Pumpe bilden und von dort

als Embolien verschleppt werden. Es kann zu ischämischen Gehirnschäden oder zu peripheren Gefäßverschlüssen mit der Gefahr von ischämischen Folgeschäden insbesondere der abhängigen Extremitäten kommen und zu Kompartment- oder Abflussstörungen und weiteren Organversagen führen. Es gilt daher eine Balance zwischen der Verhinderung von thrombotischen Ereignissen und einer vermehrten Blutungsneigung zu finden (Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015; Kluge et al., 2016; Murphy et al., 2015).

Neurologische Komplikationen werden mit 4 % bis 37 % in ihrer Inzidenz sehr häufig aufgrund der Schwierigkeiten einer Bildgebung unter ECLS und nicht systematisch durchgeführten post-mortem Erhebungen eher unterschätzt (Aubron et al., 2013; Cheng et al., 2014; Stub et al., 2015). Ursächlich für neurologische Komplikationen können auf der einen Seite ischämische Hirninfarkte im Rahmen von Thromboembolien aber auch intrakranielle Blutungen als Folge der notwendigen therapeutischen Antikoagulation sein. Nicht zuletzt kann es aber auch im Rahmen der Grunderkrankung, beispielsweise einem erlittenen Herz-Kreislauf-Stillstand zu einer globalen hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung kommen.

Gefäßkomplikationen kommen als Pseudoaneurysmata, Gefäßdissektionen oder Gefäßverletzungen in rund 2,3 % der zentral und 11,2 % der peripher angeschlossenen ECLS vor. Sie können zu peripheren arteriellen Ischämien oder einem Kompartmentsyndrom nach Kanülierung führen und weitere Komplikationen bis zum Verlust der betreffenden Extremität auslösen (Cheng et al., 2014). Zudem kann es durch die Gerinnungshemmung zu relevanten Blutungen mit erhöhtem Transfusionsbedarf kommen und somit zu einer verschlechterten Prognose (Aubron et al., 2013). Gefäßkomplikationen sind zwar nicht direkt mit einer erhöhten Mortalität verbunden, sind allerdings negativ mit einem erfolgreichen ECLS-Weaning assoziiert (Aubron et al., 2013).

Weitere Komplikationen sind Organversagen, insbesondere das Nierenversagen, und die Entstehung eines kapillären Lecks mit hohem Flüssigkeitsverlust aus dem Gefäßsystem in den extra- und intrazellulären Raum. Es kann außerdem bei fehlender Anwendung eines Wärmeaustauschers zu einer Hypothermie kommen.

1.4 Milde therapeutische Hypothermie als Teil der Postreanimationsbehandlung

Die Rückkehr eines Spontankreislaufs nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand, ROSC, ist nur der erste Schritt in Richtung der vollständigen Genesung nach einem erlittenen Herzstillstand. Ein Komplex an pathophysiologischen Prozessen, der sich an die Reanimation anschließt, wird unter dem Begriff des *Post-Cardiac-Arrest-Syndroms* zusammengefasst (Nolan et al., 2008). Es setzt sich aus der nach dem Herzstillstand entstehenden Gehirnschädigung, einer Myokarddysfunktion, der systemischen Ischämie- und Reperusionsantwort sowie der weiter fortbestehenden verursachenden Erkrankung zusammen und ist Grund für den zunehmenden Stellenwert der Postreanimationsbehandlung. Seit 2010 ist die Postreanimationsbehandlung zudem in die Leitlinien des *European Resuscitation Council* (ERC) aufgenommen worden (Nolan et al., 2010). Sie besteht neben der Kontrolle von Atemweg und Atmung sowie Kontrolle der Zirkulation insbesondere in der Optimierung der neurologischen Erholung. Für letzteres hat sich insbesondere eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung mit 32 bis 34 °C als wirkungsvolle Behandlungsmethode erwiesen (Bernard et al., 2002; Bray et al., 2017; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Nielsen et al., 2013).

1.4.1 Indikation, Kontraindikationen und Durchführung

Indikation: Von den Patienten, die bewusstlos nach Herzstillstand auf eine Intensivstation aufgenommen werden, überleben abhängig von der zugrundeliegenden Ursache im Schnitt lediglich 40 % bis 50 % bis zur Krankenhausentlassung (Nolan et al., 2008; Zobel et al., 2012). Bei zwei Dritteln der außerklinisch reanimierten und immerhin einem Viertel der innerklinischen reanimierten Patienten, die trotz Aufnahme auf Intensivstation nicht überleben, ist die Hirnschädigung dabei ursächlich für das Versterben (Nolan et al., 2015b, 2015a).

Grund für das hohe Ausmaß an hypoxisch-ischämischen Hirnschädigungen nach Herz-Kreislauf-Stillstand sind die Minderdurchblutung während des kardialen Arrests aber auch die im Rahmen der zerebralen Reperfusion einsetzenden sich gegenseitig beeinflussenden destruktiven Prozesse. Im geschädigten neuronalen Gewebe können diese über den ischämischen Schaden hinaus auch in den Stunden nach Reanimation eine weitere

Schädigung des Gehirngewebes verursachen. Das Ausmaß der Hirnschädigung kann dabei durch ein mikrozirkulatorisches Versagen, eine beeinträchtigte Autoregulation, Hypotension, Hyperkapnie, Hypo- oder Hyperoxämie, Hypo- oder Hyperglykämie und Krampfanfälle verstärkt werden (Hajat et al., 2000; Polderman, 2009). Insbesondere aber eine erhöhte Körpertemperatur und Fieber sind unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres neurologisches Outcome (Nolan et al., 2015b; Polderman, 2009; Reith et al., 1996)

Entsprechend konnten zwei unabhängig voneinander publizierte Studien aus dem Jahr 2002 (Bernard et al., 2002; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002) zeigen, dass ein striktes Temperaturmanagement mit einer Kühlung auf 32 °C bis 34 °C von nach erfolgreicher Reanimation weiterhin bewusstlosen Patienten über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden signifikant zu einem besseren neurologischen Ergebnis (Bernard et al., 2002) beziehungsweise zusätzlich zu einer verbesserten Überlebensrate führten (Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Diese Ergebnisse werden seit Veröffentlichung einer weiteren Studie, welche die zwei Zieltemperaturen (*Targeted Temperature Management*, TTM) von 33 °C und 36 °C verglich und in der keine Unterschiede bezüglich des Überlebens und neurologischen Outcomes nachgewiesen konnten, erneut kritisch diskutiert (Bray et al., 2017; Nielsen et al., 2013). Unbestritten bleibt jedoch der grundsätzliche Einsatz eines TTM mit der unbedingten Vermeidung erhöhter Körpertemperaturen oder sogar Fieber. So besteht auch in der revidierten gemeinsamen Reanimationsleitlinie des ERC und ESCIM (*European Society of Intensive Care Medicine*) aus dem Jahr 2015 weiterhin die Empfehlung eines TTM mit 32-36 °C für mindestens 24 Stunden (Nolan et al., 2015b).

Empfohlen ist eine milde therapeutische Hypothermie, beziehungsweise seit 2015 ein als *Targeted Temperature Management* bezeichnetes Temperaturmanagement mit 32 °C bis 36 °C, für bewusstlose Patienten nach Rückkehr des Spontankreislaufs mit unterschiedlichem Empfehlungsgrad und unterschiedlicher Evidenz (Tabelle 2). Die Empfehlungsgrade und Evidenzniveau sind deswegen eher schwach, da aktuell weder die optimale Temperatur noch die ideale Zeitdauer klar definiert sind (Nolan et al., 2015b). Auch, ob bestimmte Subpopulationen von Patienten mit Herzstillstand von einer höheren (36 °C) oder niedrigeren (32°C – 34°C) Temperatur profitieren, bleibt vorerst ungeklärt.

Tabelle 2: Empfehlung und Grad der Evidenz für ein gezieltes Temperaturmanagement (Nolan et al., 2015b)

Bewusstlose Patienten nach OHCA mit initial schockbarem Rhythmus	Starke Empfehlung, geringe Evidenz
Bewusstlose Patienten nach OHCA mit initial nicht-schockbarem Rhythmus	Schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz
Bewusstlose Patienten nach IHCA unabhängig vom Rhythmus	Schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz

Kontraindikationen: Eine Reihe von Zuständen werden zwar allgemein als Kontraindikation angesehen, werden in der Regel aber nicht strikt ausgelegt (Nolan et al., 2015b). Schwere Infektionen sind aufgrund des erhöhten Risikos für Infektionen unter Hypothermie durch Hemmung der proinflammatorischen Antwort eine häufig genannte Kontraindikation (Nolan et al., 2015b). Aufgrund der unter Hypothermie regelhaft auftretenden Bradykardie und Hypovolämie durch erhöhten venösen Rückfluss und der sogenannten „Kälteidiurese“, gilt auch ein persistierender Schockzustand oder eine kardiopulmonale Instabilität vielfach noch als Kontraindikation. Tatsächlich kommt es unter Hypothermie eher zu einer Steigerung der Inotropie, sodass durchaus auch im kardiogenen Schock die sichere Anwendung einer Hypothermiebehandlung möglich ist, solange die Hypovolämie ausgeglichen wird (Polderman, 2009). Auch eine fortgeschrittene schwere Grunderkrankung wie Malignome, eine Schwangerschaft oder ein Alter unter 18 Jahren können als Kontraindikation gelten (Hypothermiestandard der Klinik für Intensivmedizin des UKE, siehe Anhang, Kapitel 9.1 Seite 117).

Auch eine vorbestehende Gerinnungsstörung gilt weiterhin als eine der Kontraindikationen für die Durchführung eines TTM (Nolan et al., 2015b), so dass bei gleichzeitiger therapeutischer Gerinnungshemmung wie bei der Anlage einer ECLS, vor einer Hypothermiebehandlung häufig zurückgeschreckt wird (Lou et al., 2015). Eine ausgeprägte Blutgerinnungsstörungen oder schwer kontrollierbare Blutung gelten zudem vielfach als mögliche Gründe zum Abbruch einer Hypothermiebehandlung. Grund sind die möglichen nachgewiesenen Einflüsse einer Hypothermie auf die Gerinnungskaskade, die an anderer Stelle genauer beschrieben werden.

Durchführung: Die milde therapeutische Hypothermiebehandlung mit einer Zieltemperatur von 32 °C bis 34 °C wird in drei Phasen aufgeteilt; eine Induktionsphase, eine Erhaltungsphase und die Wiedererwärmungsphase:

- In der Induktionsphase ist das Ziel eine möglichst rasche Temperatursenkung auf 32 °C bis 34 °C
- In der anschließenden Erhaltungsphase wird die Temperatur möglichst stabil mit geringen Schwankungen von maximal 0,2 °C bis 0,5 °C im Temperaturbereich von 32 °C bis 34 °C gehalten.
- In der abschließenden Wiedererwärmungsphase erfolgt die langsame schrittweise Temperaturerhöhung von 0,2 °C bis 0,5 °C pro Stunde, je nach Indikation und verwendetem Hypothermieprotokoll.

Über die optimale Kühltechnik besteht kein breiter Konsens. Zur Anwendung kommen externe und interne Kühltechniken, einzeln oder in Kombination. Externe Kühltechniken beinhalten in ihrer einfachsten Version auf Körperstamm und Oberschenkeln aufgebrachte Kältepacks oder nasse Handtücher, ein Absenken der Raumtemperatur oder Aufstellen von Ventilatoren. Zudem existieren spezielle Kühldecken oder -matratzen mit zirkulierender Flüssigkeit oder Luft. Diese externen Kühltechniken sind obgleich kostengünstig meist nur schlecht steuerbar, so dass es häufig zu einer zu starken Temperaturabsenkung oder auch Nicht-Erreichen des Therapieziels kommen kann und eine kontrollierte Wiedererwärmung nur schwer möglich ist. Interne Kühlungsverfahren sind zwar invasiver, dafür aber deutlich besser steuerbar, insbesondere in der graduellen Wiedererwärmungsphase (Kluge et al., 2016). Zur Anwendung kommen meist intravasale Kühlkatheter, die nach Anlage über eine periphere Vene in der oberen oder unteren Vena cava zu liegen kommen und durch den Katheter zirkulierende Kühlflüssigkeit schnell und zuverlässig eine Temperatureinstellung ermöglichen. Zudem besteht die Möglichkeit einer Kühlung durch eine extrakorporale Blutzirkulation, beispielsweise durch eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) oder eine extrakorporale Membranoxygenierung, wie zum Beispiel ein ECLS-System. Häufig noch in der Praxis angewendet, aber wegen der Gefahr eines Lungenödems nicht mehr empfohlen, ist die rasche Gabe großer Mengen eiskalter isotoner- oder gar Kochsalzlösung (Kim et al., 2014), insbesondere bei der häufig ohnehin schon bestehenden Herzinsuffizienz. Dennoch ist die Kühlung durch Gabe von 4 °C kalter Infusionslösung mit 30 mL/kg Körpergewicht in 30 Minuten insbesondere in der Rettungsmedizin weiterhin gängig.

1.4.2 Mechanismen und physiologische Effekte

Im Rahmen der Ischämie unter Herz-Kreislauf-Stillstand selbst, aber auch während des Minimalkreislaufs unter Reanimation und der anschließenden Reperfusionphase kommen eine Vielzahl destruktiver, sich gegenseitig verstärkender Prozesse in Gang, die den bereits entstandenen ischämischen neuronalen Schaden verstärken und sich nachteilig auf das neurologische Outcome auswirken können. Neuroinflammation, Apoptose, Produktion freier Radikale, Krampfgeschehen, Unterbrechungen oder Störungen der Blut-Hirnschranke, Blutgefäßleckage, zerebrales Thermopooling und Exzitotoxizität beschreiben nur einen Teil der Abläufe, die zu einer zusätzlichen neuronalen Schädigung führen können (Polderman, 2009). Dabei entscheidet das Ausmaß dieser destruktiven Kaskade, ob betroffene Zellen überleben oder in der Apoptose untergehen. Die milde therapeutische Hypothermie vermag nicht nur die gesamte Bandbreite der beschriebenen Vorgänge zu verlangsamen und teilweise aufzuhalten sondern besitzt zudem protektive Wirkmechanismen, die diese Behandlungsstrategien anderen Therapien, die nur einen oder wenige dieser Mechanismen beeinflussen, überlegen macht (Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group, 1986; Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group, 1991; Jastremski et al., 1989):

Ischämietoleranz und Metabolismus: Unter Hypothermie konnte eine verbesserte Ischämietoleranz für verschiedene Gewebe nachgewiesen werden, eine Eigenschaft, die man sich unter anderem im Rahmen von kardiovaskulären Eingriffen zunutze macht und die vermutlich auch auf Patienten nach CPR zutrifft, bei denen eine zerebrale Ischämie teilweise für Stunden auch nach erfolgreicher Wiederbelebung besteht (Oku et al., 1994; Polderman, 2008).

Zudem kommt es unter der herabgesetzten Körpertemperatur zu einer Reduktion des zerebralen Metabolismus. Jede Absenkung der Körpertemperatur um ein Grad Celsius bewirkt ein Abfall der Stoffwechselrate und damit des Sauerstoffbedarfs und der Produktion von Kohlenstoffdioxid um 6 % bis 10 % (Erecinska et al., 2003; Small et al., 1999). Bei einer Temperaturreduktion auf 32 °C kann damit die metabolische Rate um 50 % bis 60 % des Ausgangswerts reduziert werden (Polderman, 2008). Im gleichen Umfang wie der Sauerstoff- ist auch der Glukoseverbrauch reduziert. Zudem verbessert eine Hypothermie die Glukoseverwertung des Gehirns nach Reperfusion und die Geschwindigkeit der Erholung des Zellmetabolismus mit somit besserer Erhaltung von energiereichen

Phosphaten und einer verminderten Akkumulation toxischer Metabolite (Small et al., 1999; Soukup et al., 2002).

Apoptose: Über den nekrotischen Schaden unter Ischämie hinaus betreten im Anschluss an die Wiederdurchblutung geschädigte Gehirnzellen den Weg des programmierten Zelltods, der Apoptose. Durch Unterbrechung insbesondere der Initiation und der frühen Apoptosewege, besitzt die Hypothermiebehandlung einen weiteren protektiven Effekt (Xu et al., 2002). In der Hemmung der Apoptose liegt möglicherweise auch der Grund für den möglichen Nutzen eines verlängerten Temperaturmanagements von 48 bis 72 Stunden. Der programmierte Zelluntergang beginnt zwar relativ spät in der Postperfusionsphase, kann aber für einen Zeitraum von 42 bis 72 Stunden oder länger fortbestehen (Liou et al., 2003; Polderman, 2009). So besteht durch dieses weite Therapiefenster die Gelegenheit einer günstigen Beeinflussung des neuronalen Ergebnisses selbst bei verspätetem Therapiebeginn.

Neuroinflammation: Zahlreiche Tierexperimente konnten zeigen, dass Hypothermie die ischämieinduzierte inflammatorische Antwort und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine unterdrücken kann. Dies ist besonders bedeutsam da, nach dem Herzstillstand die unverhältnismäßige Bildung von Zytokinen, die Produktion freier Radikale und der erhöhten phagozytischen Aktivität von Makrophagen zu einem erhöhten Risiko für eine schwere Hirnschädigung führt (Busto et al., 1987; Dempsey et al., 1987). Zudem wird die Funktion von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen bei Temperaturen unter 32 °C bis 33 °C gehemmt und führt zum Abfall der Leukozytenzahl (Polderman, 2009).

Bildung freier Radikale: Unter Hypothermie ist die Bildung freier Sauerstoffradikale nach Reperfusion linear zur Temperaturreduktion deutlich vermindert, auch wenn deren Bildung nicht vollständig verhindert wird. Hierdurch können die aktivierten Schutzmechanismen wirkungsvoller den oxidativen Schaden mildern, um der Zelle die Möglichkeit zur Erholung zu geben. Zusätzlich wird das unter der Ischämie entstandene zytotoxische Ödem durch Hemmung der Immunantwort, Hemmung der Produktion freier Sauerstoffradikale und Verbesserung der Ionenhomöostase verhindert (Globus et al., 1995).

Blut-Hirn-Schrankenstörung: Die Wiederdurchblutung ischämischen Hirngewebes kann zu erheblichen Störungen der Blut-Hirn-Schranke und somit zur Entwicklung eines Hirnödems mit erhöhtem intrakraniellen Druck führen. Die milde therapeutische

Hypothermie kann die Blut-Hirn-Schrankenstörung bedeutend verbessern, die Gefäßpermeabilität in der Folge einer Reperfusion minimieren und wirkt damit einer weiteren Ausbildung eines Hirnödems wirksam entgegen (Chi et al., 2001).

Epileptische Aktivität und Exzitotoxizität: Im Rahmen einer hypoxisch- oder anoxischen Enzephalopathie kommt es durch die Freisetzung großer Mengen des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamats und einem intrazellulärem Exzess an Kalziumionen zu einer dauerhaften Übererregbarkeit der Neuronen mit vermehrtem Auftreten eines nonkonvulsiven Status epilepticus, der sich synergistisch auf den neuronalen Schaden auswirken kann (Jordan, 1999; Towne et al., 2000). Hypothermie kann diese epileptische Aktivität im Rahmen einer Hirnschädigung unterdrücken und wurde bereits erfolgreich im Rahmen von Grand-mal-Anfällen angewandt (Corry et al., 2008).

Koronarperfusion: Durch die reduzierte Stoffwechselrate und Bradykardie besitzt eine milde therapeutische Hypothermie einen protektiven Effekt auf das ischämische Myokard. Zudem führt sie zu einer Dilatation der Koronararterien und verbessert die myokardiale Perfusion bei gesunden Probanden. Tatsächlich gibt es Anzeichen für eine Abschwächung des myokardialen Schadens nach Herzinfarkt im Rahmen von Hypothermie (Polderman, 2008).

Gerinnungshemmung: Kardiopulmonaler Arrest und Wiederbelebung sind durch eine ausgeprägte Gerinnungsaktivierung begleitet, die zu intravaskulärer Fibrinbildung und Einschränkung der Mikrozirkulation von Herz und Gehirn führen kann. Abhängig von der Körpertemperatur besteht eine leichte Plättchendysfunktion, Hemmung der Gerinnungskaskade und Abfall der Thrombozytenzahl mit einem antikoagulatorischen Effekt. Ob eine Hypothermie durch eine verbesserte Mikrozirkulation tatsächlich einen neuroprotektiven Effekt besitzt ist durch Studien jedoch nicht geklärt (De Robertis et al., 2015; Nielsen et al., 2011; Polderman, 2012, 2009).

Weitere Wirkungen: Darüber hinaus besitzt eine milde therapeutische Hypothermie weitere protektive Wirkmechanismen: Sie verhindert ein sogenanntes zerebrales Thermopooling bei dem es durch einen beeinträchtigten lymphogenen und venösen Wärmeabtransport zu einem Anstieg der Temperatur in geschädigten Hirnarealen kommt (Polderman, 2009). Zudem kann die relative Dysbalance von Endothelin, Thromboxan A₂ und Prostazyklin und somit

das relative Überwiegen der lokalen Vasokonstriktoren korrigiert und damit eine weitere Unterversorgung geschädigter Hirnareale mit Sauerstoff und Nährstoffen verhindert werden (Ali et al., 1993). Eine weitere protektive Wirkung entsteht durch den Einfluss der Genexpression sogenannter Immediate-early-Gene, die die Bildung von Kälteschockproteinen vermitteln und die Zelle von ischämischer Schädigung schützen können (Polderman, 2009).

1.4.3 Blutungen unter Hypothermiebehandlung

Eine vorbestehende Gerinnungsstörung gilt aufgrund der gerinnungshemmenden Effekte einer Hypothermie weiterhin als Kontraindikation für die Durchführung eines TTM (Nolan et al., 2015b). Darüber hinaus ist die (akzidentielle) Hypothermie in der Traumatologie neben der Azidose und Hypokalzämie einer der Bestandteile der sogenannten „Triade des Todes“ in der Versorgung akuter Blutungen (De Robertis et al., 2015) und sollte daher bei Blutungen möglichst rasch korrigiert werden. Auch in der aktuellen der Leitlinie der *European Society of Anaesthesiology* (ESA) wird zur Vermeidung und Verhinderung schwerer Blutungen weiterhin die Einhaltung einer Normothermie bei operativen Eingriffen empfohlen (Kozek-Langenecker et al., 2013). Es verwundert daher nicht, dass auch in der Anwendung von Systemen zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung vor einer gleichzeitigen Kühlung des Patienten auf unter 35 °C häufig zurückgeschreckt wird. Tatsächlich ist der gerinnungshemmende Effekt durch eine Hypothermie labordiagnostisch gut belegt, unklar bleibt jedoch welche Temperaturbereiche dabei besonders wichtig sind und ob dies für alle Patientenpopulationen zutrifft (De Robertis et al., 2015; Nielsen et al., 2016; Polderman, 2012, 2009; Rundgren and Engström, 2008; Stockmann et al., 2014; Williams et al., 2015).

So führt die Vermengung von unvollständiger Evidenz über die Auswirkungen unterschiedlicher Temperaturbereiche auf die Gerinnung, die fehlende Unterscheidung zwischen einer akzidentiellen und einer therapeutischen Hypothermie und die fehlende Einteilung in Schweregrade der Blutung zu großer klinischer Unsicherheit, welche die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Hypothermiebehandlung häufig erschwert.

Wirkungen auf die Gerinnungskaskade: Ein Großteil des Wissens bezüglich der Blutungskomplikationen durch Hypothermie stammt aus in-vitro-Studien, in der Regel

thrombelastometrischen Analysen zu den Auswirkungen der Temperatur auf die Gerinnungskaskade. Tierstudien und klinische Studien versuchen dieses Wissen zwar zu ergänzen, geben aber, da sie meist an Patienten ohne Blutungskomplikationen erhoben wurden, nur eingeschränkte Hilfestellung in der Beurteilung des Blutungsrisikos.

Letztlich sind die Effekte auf die Gerinnungskaskade, Thrombozytenfunktion und Thrombozytenzahl im Rahmen einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung bei Temperaturen von 32 °C bis 34 °C überschaubar. Eine sehr milde Hypothermie bis 35 °C beeinflusst die Gerinnung zunächst nicht und kann daher auch bei blutenden Patienten sicher angewendet werden (De Robertis et al., 2015; Polderman, 2012, 2009; Stockmann et al., 2014). Erst bei Temperaturen unter 35 °C kommt es zu einer leichten Funktionsstörung der Thrombozyten und einem Abfall der Thrombozytenzahl, allerdings ohne zusätzliche Effekte auf die Gerinnungskaskade wie der Synthese und Kinetik der Gerinnungsenzyme und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors. Diese treten nachweisbar erst bei deutlich tieferen Temperaturen unter 33 °C auf (Polderman, 2009). Ab diesem Temperaturbereich ist die Aktivität des Faktor-VIIa-*tissue factor*-Komplexes (FVIIa/TF-Komplex) und des FXa/FVa-Komplexes, den beiden in der Endstrecke der Gerinnung zentralen Faktorenkomplexen, zunehmend eingeschränkt und damit die Thrombinbildung substanziell verzögert (Meng et al.). Zudem ist ab diesem Temperaturbereich die Plättchenaggregation und -adhäsion so deutlich eingeschränkt, dass sie substanziell zur Einschränkung der Hämostase beiträgt. Dies bedeutet, dass ab einer Temperatur von unter 33 °C mit einer verzögerten und verlangsamten Gerinnselbildung gerechnet werden muss. Diese Effekte sind insbesondere ab 30 °C und signifikant erst ab einer Temperatur von 24 °C zu beobachten (De Robertis et al., 2015; Polderman, 2009). Die Stabilität des Gerinnsels ist außerdem erst bei Temperaturen kleiner 28 °C signifikant eingeschränkt, so dass ein einmal gebildetes Blutgerinnsel keine Beeinflussung durch eine milde therapeutische Hypothermie zeigt (Polderman, 2012). Auch die Fibrinogensynthese scheint erst bei Temperaturen unter 32 °C und damit außerhalb des therapeutischen Fensters nennenswert gehemmt zu sein. Bei Temperaturen im Bereich der milden therapeutischen Hypothermie bestehen somit in-vitro insbesondere eine Einschränkung von Thrombozytenfunktion und -zahl und erst ab Temperaturen von unter 33 °C auch der Synthese und Kinetik von Gerinnungsfaktoren (De Robertis et al., 2015;

Nielsen et al., 2016; Polderman, 2009; Rundgren and Engström, 2008; Stockmann et al., 2014).

Blutungen in klinischen Studien: Ob die in-vitro gemessene Veränderung auf die Gerinnungskaskade in der Klinik tatsächlich zu einer vermehrten Blutungsneigung führt ist weiterhin nicht abschließend geklärt, zumal beim akuten Myokardinfarkt, der Hauptursache für den außerklinischen Herzstillstand, die meisten Patienten bereits zusätzlich eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, welche die Gefahr von Blutungen weiter erhöht. Zudem sind bei einer gleichzeitig bestehenden Azidose, wie in der Postreanimationsphase häufig der Fall, die Effekte der Hypothermie auf die Gerinnung merklich verstärkt (De Robertis et al., 2015; Polderman, 2012). Dennoch ließ sich eine Beeinflussung der tatsächlichen Blutungskomplikationen bei Patienten unter milder therapeutischer Hypothermie in klinischen Beobachtungen bislang nicht publikationsübergreifend bestätigen (Stockmann et al., 2014).

Die genauen Angaben zu Blutungen unter Hypothermie sind, wie Erhebungen von Blutungen als Studienendpunkt insgesamt, sehr heterogen. Metaanalysen geben im Fall der Hypothermiebehandlung zwar einen Trend zu häufigeren Blutungskomplikationen unter Hypothermie an, zusammengenommen treten sie jedoch nicht signifikant häufiger auf als bei normothermen Patienten (Stockmann et al., 2014). Bei bis zu 56 % der Patienten kommt es unter milder therapeutischer Hypothermie zu Blutungen; schwere Blutungen sind in der Literatur jedoch selten, letale Blutungen bislang gar nicht beschrieben (Stockmann et al., 2014). Majorblutungen, definiert als transfusionsbedürftige Blutungen, treten bei 0,5 bis 38 % der Patienten (Stockmann et al., 2014) unter Hypothermie auf, in der Regel besteht bei diesen Patienten jedoch bereits ein Trauma wie Rippenfrakturen oder eine Leberruptur nach kardiopulmonaler Reanimation. Auch bei Verwendung einer endovaskulären Kühlung mittels Kühlkathetern, bei invasiven Prozeduren wie einer perkutanen Koronarintervention und bei einem kardiogenen Schock scheint das Blutungsrisiko erhöht zu sein (Nielsen et al., 2011). Insgesamt scheint das Risiko für Blutungen und insbesondere für schwere Blutungen unter therapeutischer Kühlung aber relativ gering und zudem auch unter Hypothermiebehandlung gut kontrollierbar zu sein. Außerdem zeigen sich die neurologischen Ergebnisse auch dann deutlich verbessert, wenn es zu Blutungskomplikationen kommt (Polderman, 2012). Selbst die gleichzeitige Anwendung

der milden therapeutischen Hypothermie mit einer Thrombolyse scheint sicher möglich zu sein (Polderman, 2009) und Studien zur Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermie bei spontanen intrazerebralen Blutungen legen nahe, dass nicht nur eine sichere Anwendung auch bei dieser Indikation möglich ist, sondern dass sogar ein protektiver Effekt denkbar erscheint. Mehrere prospektive Studien zur Überprüfung dieser Ergebnisse sind derzeit geplant (Fischer et al., 2017; Polderman, 2012; Rincon et al., 2014). Die Gefahr einer schweren Blutung assoziiert mit der therapeutischen Hypothermie scheint zusammenfassend sehr niedrig zu sein (Nielsen et al., 2011) und wird zudem durch den Nutzen auf das neurologische Outcome meist übertroffen (Polderman, 2009).

Auf der anderen Seite konnte bei operativen Patienten durchaus gezeigt werden, dass eine intraoperative Hypothermie zu einer temperaturabhängigen Einschränkung der Gerinnungsfunktion bei ansonsten gesunden Patienten mit einem höheren Blutverlust und erhöhtem Risiko für eine notwendige Transfusion führen kann. Auch konnte der Blutverlust im Rahmen operativer Eingriffe durch aktive Erwärmung auf eine Temperatur von 36,5 °C im Vergleich zu einer sehr milden Hypothermie mit 35 °C signifikant reduziert werden (Rajagopalan et al., 2008; Schmied et al., 1996). Es sollte auch bedacht werden, dass Studien zur Erforschung des Blutungsrisikos unter milder therapeutischer Hypothermie nach Herzstillstand in der Regel blutende Patienten von vornherein ausgeschlossen haben.

Diese teilweise widersprüchlichen Faktoren machen die Entscheidung, ob aktiv blutende Patienten oder Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt werden sollten, weiterhin schwierig. Derzeit wird empfohlen, ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht zwingend als Kontraindikation für die Durchführung einer milden therapeutischen Hypothermie zu betrachten, sondern eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen um diesen Patienten den möglichen prognostisch wichtigen Nutzen nicht vorzuenthalten (Polderman, 2012).

1.4.4 Weitere Komplikationen und physiologische Effekte

Auch wenn die milde therapeutische Hypothermie in ihrer Anwendung sicher möglich ist und ernsthafte Nebenwirkungen und Komplikationen erst ab einer Absenkung der Körpertemperatur auf unter 32°C mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auftreten, sind abgesehen von ihrer Wirkung auf die Gerinnung und dem damit verbundenen möglichen Einfluss auf

Blutungen und das Blutungsrisiko, einige der physiologische Veränderungen zu beachten. Das Auftreten ist dabei von der Temperatur selbst aber auch von Temperaturveränderungen abhängig, so dass es in den verschiedenen Phasen der Hypothermiebehandlung mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit zu Komplikationen kommt:

Shivering: Insbesondere in der Einleitungsphase der Hypothermie kann es zu unkontrolliertem Muskelzittern, meist als Shivering bezeichnet, kommen. Durch den vermehrten Energieverbrauch der Muskeln, die Atemmehrarbeit und die gesteigerte Herzfrequenz kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und einer gesteigerten metabolische Rate, wodurch sich das Shivering nachteilig auf die Prognose auswirken kann (Polderman, 2009). Durch eine ausreichende Analgosedierung und Anästhesie lässt sich ein Muskelzittern meist wirkungsvoll verhindern.

Metabolismus, Glukose und Blutgase: Durch die verminderte Stoffwechselrate kommt es zum Abfall von Sauerstoffverbrauch und Kohlenstoffdioxidproduktion. So müssen insbesondere in der Einleitungsphase der Hypothermie, mit der sich rasch verändernder Körpertemperatur regelmäßig die Beatmungseinstellungen überprüft werden, um eine versehentliche Hyperventilation mit Vasokonstriktion der intrakraniellen Gefäße und konsekutiver zerebraler Ischämie zu verhindern (Polderman, 2012). Der verminderte Glukoseverbrauch kann gemeinsam mit einer herabgesetzten Insulinsekretion und Insulinempfindlichkeit zu ausgeprägten Hyperglykämien und einem erhöhten exogenen Insulinbedarf führen. Da eine anhaltende Hyperglykämie mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht wird, ist eine strenge Kontrolle der Blutglukosewerte indiziert (in der Regel gelten Zielwerte von < 180 mg/dL oder < 10 mmol/L).

Elektrolyte: Durch die Kombination aus hypothermieinduzierten intrazellulärem Shift und Dysfunktion der Nierentubuli mit vermehrter Ausscheidung von Elektrolyten kann es zu einer Depletion von Magnesium, Phosphat und insbesondere Kalium kommen. Mögliche Nebenwirkung sind führend Herzrhythmusstörung, aber auch negative Effekte auf Gehirn, Atmung und Infektionsanfälligkeit sind beschrieben (Polderman, 2009; Polderman et al., 2001).

Kardiovaskuläre und hämodynamische Nebenwirkungen: Eine Hypothermie führt üblicherweise zu einem Abfall der Herzfrequenz auf 45 bis 55 Schläge pro Minute und einem

entsprechenden Abfall des Herzzeitvolumens. Durch die gleichzeitige Verbesserung der systolischen Pumpfunktion und der außerdem reduzierten Stoffwechselrate ist das Verhältnis von Energieangebot und -verbrauch jedoch meist ausgeglichen oder sogar verbessert (Polderman and Herold, 2009). Weitere Herzrhythmusstörungen treten im Bereich der milden therapeutischen Hypothermie nicht vermehrt auf. Im Gegenteil scheint es so, als würde eine milde therapeutische Hypothermie eher die Behandlung von Arrhythmien vereinfachen als sie zu verkomplizieren (Boddicker et al., 2005). Durch Kombination von vermehrtem venösem Rückfluss und einer sogenannten „Kältdiurese“ kann es unter Hypothermiebehandlung zu einer Hypovolämie und damit Hypotonie kommen. So lange eine Hypovolämie ausgeglichen wird, kann jedoch auch im kardiogenen Schock die sichere Anwendung einer Hypothermiebehandlung erfolgen (Polderman, 2009).

Medikamentenclearance: Der enzymvermittelte Metabolismus einiger der auf Intensivstation üblichen Medikamente wie Adrenalin und Noradrenalin, Opiate, Muskelrelaxantien, Propofol, volatile Anästhetika, Barbiturate, Midazolam und viele andere in der Leber metabolisierten Medikamente ist unter Hypothermie deutlich verlangsamt. Zudem gibt es Hinweise dafür, dass eine Hypothermie auch durch die herabgesetzte Reaktion des Körpers auf bestimmte Medikamente, Veränderung von Verteilungsvolumina und die Einschränkung der Nierenfunktion, Einfluss auf die Medikamentenwirkung haben könnte (Polderman, 2008; Tortorici et al., 2007).

Infektionsrisiko: Durch Hemmung von Leukozytenmigration, Phagozytose und der verminderten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen ist eine Hypothermiebehandlung mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden (Nielsen et al., 2011; Polderman, 2009). So ist das Risiko für die Entwicklung nosokomialer Infektionen wie Pneumonien und Wundinfektionen erhöht und korreliert zudem mit der Behandlungsdauer. Auf der anderen Seite scheint durch das erhöhte Infektionsrisiko das Outcome für den Patienten nicht in schädlicher Weise beeinflusst zu sein (Aubron et al., 2013).

Andere Effekte: Hypothermie ist außerdem mit einer erhöhten Darmträgheit und -atonie assoziiert sowie mit einer verspäteten oder verlangsamteten Magenentleerung. Sie führt häufig zu einem Anstieg der Serumamylase und weiteren Veränderungen der Blutwerte wie dem

Anstieg der Transaminasen der Leber und erhöhten Spiegeln für Kortisol, Noradrenalin und Adrenalin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Hypothermie die erste Behandlung mit einem nachgewiesenen Effekt auf die verschiedenen schädlichen Auswirkungen eines Herz-Kreislauf-Stillstands ist. Einige Fallstricke gilt es dennoch bei ihrer Anwendung zu beachten um den höchsten möglichen Nutzen aus dieser effektiven Therapiemethode zu ziehen und ein verbessertes Verständnis der protektiven Mechanismen sowie der möglichen Nebenwirkungen ist ein Schlüsselfaktor um dieses therapeutische Mittel effektiv zu verwenden. Es gibt nach wie vor einige Missverständnisse und Fehlvorstellungen um die therapeutische Kühlung mit vermutlicher Überschätzung einiger Risiken wie beispielsweise Blutungen, während andere mit Sicherheit nicht ausreichend gewürdigt werden. Und auch wenn aktuell die genauen Modalitäten der Therapie erneut diskutiert werden, werden Strategien zum Temperaturmanagement wahrscheinlich auch zukünftig eine wichtiger werdende Rolle bei der Behandlung von neurologisch kritisch Kranken behalten.

1.5 Erhebung von Blutungen in kardiovaskulären Studien

Abhängig von Indikation, Zugangsweg, Unterschieden der Patientencharakteristika, gleichzeitig bestehender Therapien, implantierenden Zentrum und verschiedenen anderen patientenabhängigen Faktoren reichen die Angaben von Blutungen unter ECLS von 39 % bis beinahe 100 % (Aubron et al., 2013; Gray et al., 2015). Hauptgrund für die stark variierenden Angaben ist die in der kardiovaskulären Forschung insgesamt, insbesondere aber in Studien zu ECLS, fehlende Einheitlichkeit in der Erhebung, Dokumentation und Auswertung von Blutungsereignissen und deren Ausprägung. Erst in jüngerer Vergangenheit ist eine Einteilung in Schweregrade durch die ELSO erstellt worden (siehe Tabelle 3), die anhand von Laborparametern und einigen klinischen Kriterien eine Einteilung in Major- und Minorblutungen trifft (www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx). Eine einheitliche Anwendung im Rahmen von Studien findet, gegebenenfalls auch aufgrund der fehlenden Abstufung insbesondere bei leichten Blutungen und der weiterhin fehlenden Validierung, meist nicht statt. Stattdessen werden in verschiedenen Studien jeweils verschiedene labordiagnostische Parameter wie der Abfall von Hämoglobin oder Hämatokrit

mit bestimmten klinische Ereignissen (Notwendigkeit von Transfusionen oder chirurgischen Eingriffen zur Blutstillung, Herztamponade, Hämatome, organbezogene Blutungen) kombiniert und führen durch unterschiedliche Gewichtung zu einer jeweiligen Schweregradeinteilung. Hierdurch herrscht über Studien hinweg eine große Heterogenität zum einen bezüglich der verwendeten Parameter, zum anderen bei der Bewertung der Messergebnisse, der Festlegung von Schwellenwerten und der Nomenklatur.

Dieses Problems wurde sich speziell für Studien zur extrakorporalen Membranoxygenierung bislang noch nicht systematisch angenommen. Es existiert jedoch für die einheitliche Erfassung von Blutungen im Rahmen von Studien und kardiovaskulären Registern bei Patienten mit einer perkutanen Koronarintervention (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) durchaus bereits eine Blutungsdefinition mit breitem wissenschaftlichen Konsens (Mehran et al., 2011). Im Jahr 2010 wurde das *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) einberufen, eine Arbeitsgemeinschaft bestehend aus Ärzten, der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration (FDA)), Vertretern verschiedener akademischer Forschungsorganisationen und nationaler Gesundheitsinstitute, Pharmazie und Medizintechnik. Aufgabe der BARC-Gruppe war die Entwicklung einer standardisierten Endpunktdefinition für die Erhebung und Auswertung von blutungsab-

Tabelle 3: Blutungsdefinition der Extracorporeal Life Support Organization (“ELSO-Guidelines,” 2018)

Blutungsdefinition der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)	
Majorblutung	<p>Klinisch manifeste Blutung mit</p> <p>Hämoglobinabfall von mindesten 2 g/dL pro Tag oder</p> <p>über 20 mL/kg pro Tag oder</p> <p>Transfusionsbedarf von mehr als 10 mL/kg Erythrozytenkonzentrat pro Tag</p> <p>Blutungen ins Retroperitoneum, Lunge oder mit Beteiligung des zentralen Nervensystems</p> <p>Operativer Eingriff zur Blutstillung</p>
Minorblutung	<p>Klinisch manifeste Blutung mit</p> <p>weniger 20 mL/kg pro Tag oder</p> <p>Transfusionsbedarf von weniger als 10 mL/kg Erythrozytenkonzentrat pro Tag</p>

hängigen Datensätzen, die den Zeitpunkt, Ort und die direkten Auswirkungen der Blutung klar definieren.

Blutungen werden in diesem System in hierarchischer Form und in einer numerischen Nomenklatur erfasst statt wie bisher üblich subjektiven oder deskriptiven Begriffen. Die Dokumentation der Blutungen erfolgt in dieser Definition anhand klarer labordiagnostischer und klinischer Parameter (s. Tabelle 4), die eine genaue und graduelle Einteilung möglich machen sollen. Es wurde zudem aufgrund des besonders hohen Blutungsrisikos erstmalig eine eigene Kategorie für Blutungen nach operativer Myokardrevaskularisation eingeführt. Ziel dieser Form der Einteilung sollte es sein, die Definition in einem breiten klinischen Kontext anwendbar zu machen.

In der anschließenden Validierung der retrospektiven Anwendung der vorgeschlagenen Blutungsdefinition (Kikkert et al., 2014) erhöhten BARC Typ 2- und Typ 3a-Blutungen die Gefahr für eine erhöhte Einjahresmortalität nicht, hingegen war die Summe von BARC Typ 3b und Typ 3c-Blutungen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko versehen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Blutungsgrade zwar anhand der BARC-Kriterien erhoben, zur statistischen Analyse erfolgte jedoch die Zusammenfassung in die Risikogruppen Minor- (BARC Typ 1, Typ 2 und Typ 3a), Major- (BARC Typ 3b und Typ 5) und intrakranielle Blutungen (BARC Typ 3c), siehe Methodenteil, Kapitel 2.7.1, Tabelle 5, Seite 48.

Tabelle 4: Blutungsdefinition des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (Mehran et al., 2011)

Typ 0: Keine Blutung

Typ 1: Blutung ohne Behandlungsbedarf, die keine ungeplante Untersuchung, Krankenhausaufnahme oder Behandlung durch eine medizinische Fachkraft notwendig macht; kann Blutungen umfassen, die zur Unterbrechung der Therapie durch den Patienten ohne weitere Konsultation einer medizinischen Fachkraft führt.

Typ 2: jegliches klinisch manifestes, behandlungsbedürftiges Blutungszeichen (z.B. stärkere Blutung als unter den klinischen Umständen erwartet, einschließlich nur durch Bildgebung festgestellte Blutungen), das nicht die Kriterien für Typ 3, 4 oder 5 erfüllt aber das zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt: (1) Bedarf einer nicht-operativen, medizinischen Intervention durch eine medizinische Fachkraft, (2) Krankenhausaufnahme und vermehrte medizinischen Fürsorge, (3) Bedarf einer weiteren Evaluierung oder Diagnostik

Typ 3:

Typ 3a

Manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis weniger als 5 g/dL*

Jegliche Transfusion bei klinisch manifester Blutung

Typ 3b

Manifeste Blutung und ein Hämoglobinabfall von größer als 5 g/dL*

Herztamponade

Operativer Eingriff zur Blutstillung (ausgenommen an Zähnen, Nase, Haut oder Hämorrhoiden)

Blutung mit Notwendigkeit einer Therapie mit intravenösen Vasopressoren

Typ 3c

Intrakranielle Blutung inklusive intraspinale Blutungen (ausgenommen Mikroblutungen oder hämorrhagische Veränderungen)

Unterkategorien bestätigt durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion

Intraokuläre Blutung mit eingeschränkter Sehkraft

Typ 4: Blutung im Rahmen einer operativen Myokardrevaskularisation

Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden

Operativer Revisionseingriff zur Blutungsstillung nach Verschluss der Sternotomie

Blutung und ein Abfall des Hämoglobins von mindestens 5 g/dL* innerhalb von 48 Stunden

Transfusion von mehr als 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 48 Stunden

Thoraxdrainage mit einer Fördermenge mindestens 2 l innerhalb 24 Stunden

Jede Blutung innerhalb von 48 Stunden nach operativen Myokardrevaskularisation, die nicht mindestens die Kriterien einer BARC Typ 3b oder BARC Typ 4 Blutung erfüllt wird als kein Blutungsereignis gewertet

Typ 5: Fatale Blutung

Typ 5a

Blutung mit wahrscheinlichem tödlichem Ausgang; Blutung die klinisch als Todesursache wahrscheinlich erscheint, ohne Bestätigung durch Obduktion oder Bildgebung

Typ 5b

Blutung mit gesichertem tödlichem Ausgang; manifeste Blutung mit tödlichem Ausgang die unmittelbar beobachtet oder in einer Bildgebung als Todesursache nachgewiesen werden kann

* korrigiert nach dem Transfusionsbedarf: jedes transfundierte Erythrozytenkonzentrat entspricht dabei dem Verlust von 1 g/dL Hämoglobin

1.6 Ziele der Dissertation

Auf Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands wird vermutet, dass die in-vitro nachgewiesenen gerinnungshemmenden Effekte einer Hypothermiebehandlung sich im klinischen Alltag im Temperaturbereich von 32 °C bis 34 °C nicht in einer vermehrten Blutungsdiathese manifestieren. Die Frage, die im Rahmen der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie untersucht werden soll ist daher, ob eine Hypothermiebehandlung auch bei der von häufigen Blutungskomplikationen begleiteten extrakorporalen Kreislaufunterstützung ausreichend sicher anwendbar ist. Dazu wurde bei Patienten mit ECLS nach Reanimation eine umfassende und systematische Auswertung der Blutungskomplikationen unter Hypothermie im Vergleich zu einem strikt normothermen Temperaturmanagement durchgeführt. Zudem wurden als sekundäre Endpunkte die Unterschiede im Verbrauch an Blut- und Gerinnungsprodukten, im Auftreten weiterer häufiger Komplikationen unter ECLS, in der Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts sowie in den Überlebensraten und der Mortalität zwischen den zwei unterschiedlichen Temperaturregimen untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie, durchgeführt an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Es wurden zunächst alle Patienten aus dem Zeitraum zwischen 01.01.2009 und 31.12.2015 eingeschlossen, bei denen im Rahmen der ICD-Kodierung eine extrakorporale Kreislaufunterstützung und eine kardiopulmonale Reanimation dokumentiert worden waren. Zur Klinik für Intensivmedizin des UKE (KIM) gehören 12 Intensivstationen mit 146 Betten auf denen erwachsene chirurgische, internistische, neurologische und kardiologische Patienten behandelt werden. Die Behandlung der Patienten mit ECLS erfolgt insbesondere auf der kardiologischen und kardiochirurgischen Intensivstation der Klinik, ein einzelner Patient wurde auf der interdisziplinären Intensivstation mit pneumologischem Schwerpunkt und Spezialisierung auf extrakorporale Membranoxygenierung behandelt. Für die vorliegende Arbeit wurden unter anderem demographische Daten, klinische Scores, Komorbiditäten, Art und Ausmaß des kardiopulmonalen Organversagens, Vitalparameter, Beatmungs- und beatmungsphysiologische Parameter, Parameter der Herzkreislauffunktion, medikamentöse Therapien, operative Therapien, laborchemische Parameter, mikrobiologische Befunde, bildgebende und endoskopische Diagnostik, physiotherapeutische Behandlungen und das klinische Outcome bzw. Komplikationen aus den elektronischen Krankenakten retrospektiv und pseudonymisiert erhoben. Der Beobachtungszeitraum mit Erhebung der genannten Parameter erfolgte für jeden Patienten über insgesamt 72 Stunden, bestehend aus zwei Beobachtungszeiträumen von jeweils 36 Stunden.

2.2 Studienpopulation

Einschlusskriterien: Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in den Jahren zwischen dem 01.01.2009 und 31.12.2015 aufgrund eines therapierefraktären kardiogenen Schocks nach kardiopulmonaler Reanimation oder aufgrund eines therapierefraktären Kreislaufstillstands beziehungsweise fehlenden andauernden Wiedereintritt eines Spontankreislaufs nach

Wiederbelebung eine extrakorporale Kreislaufunterstützung (ECLS, vaECMO, eCPR) benötigten. Die Patienten mussten 18 Jahre alt oder älter sein, die extrakorporale Kreislaufunterstützung musste über mindestens 24 Stunden und der Einbau des ECLS innerhalb der ersten 10 Stunden nach Kreislaufversagen erfolgt sein. Die Ursache des initialen Herzstillstandes war dabei unerheblich und beinhaltet Kammerflimmern, eine pulslose Kammertachykardie, Asystolie, ein primäres kardiales Pumpversagen (sogenanntes *low-output-Syndrome*), primär hämodynamisches Kreislaufversagen mit Vasoplegie oder eine pulslose elektrische Aktivität. Unerheblich war zudem der Ort des Kreislaufstillstands, der sowohl innerhalb (IHCA) als auch außerhalb des Krankenhauses (OHCA) aufgetreten sein konnte, beobachtet oder unbeobachtet. Die Dauer der Wiederbelebung wurde erhoben, stellte aber kein Ausschlusskriterium dar.

Patienten wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien je nach Temperaturmanagement in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten bei denen zusätzlich zur ECLS eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung stattfand wurden als „Hypothermiegruppe“ zusammengefasst. Patienten bei denen die Kühlung auf 33 °C nicht durchgeführt wurde, wurden in einer „Normothermiegruppe“ zusammengefasst.

Für den Beobachtungszeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2015 lagen die medizinischen Aufzeichnungen für 260 Patienten vor, für die in der elektronischen Patientenakte eine Kreislaufunterstützung mittels ECLS kodiert worden war. Insgesamt 144 dieser Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien für die Studie: bei 112 Patienten erfolgte eine ECLS-Implantation ohne vorherige kardiopulmonale Reanimationsbehandlung, 6 Patienten waren unter 18 Jahre alt, bei 17 Patienten wurde die ECLS-Therapie nach weniger als 24 Stunden beendet und bei weiteren 9 Patienten erfolgte der Einbau der ECLS mehr als 10 Stunden nach Reanimation. Weitere 6 Patienten konnten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes nicht mit in die Studie eingeschlossen werden. Weitere 32 Patienten mit der wahrscheinlichen Drittvariable einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass wurden aufgrund einer ausgeprägten asymmetrischen Verteilung zwischen den beiden Beobachtungsgruppen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Eine Auswertung der Daten erfolgte somit für insgesamt 78 Patienten mit davon 42 Patienten (53,8 %) mit Standardbehandlung unter ECLS ohne milde therapeutische Hypothermie und 36 Patienten

(46,2 %) mit zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung zusätzlichen milden therapeutischer Hypothermiebehandlung.

2.3 Behandlungsprotokolle

Alle Patienten der Klinik für Intensivmedizin des UKE erhalten stets unabhängig vom Temperaturregime die intensivmedizinische Standardbehandlung gemäß Leitlinien und anhand interner Standards. Im Falle einer präklinischen Hypothermiebehandlung wurde diese durch den behandelnden Notarzt durchgeführt. Die Einhaltung der Empfehlungen aus den jeweiligen Leitlinien des *European Resuscitation Council* (ERC) und der *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) aus den Jahren 2005 und 2015 wurde angenommen.

2.3.1 Management des Extrakorporalen Kreislaufersatzes

Die Klinik für Intensivmedizin des UKE schreibt seit geraumer Zeit bei Patienten mit einem extrakorporalen Kreislaufersatz ein standardisiertes Vorgehen in verschiedenen Bereichen vor. Die Überwachung dieses Vorgehens obliegt dem jeweilig diensthabenden Stationsarzt. Eine Dokumentation der Einhaltung der Vorgaben hat für die vorliegende Studie nicht stattgefunden, wird jedoch vorausgesetzt.

ECLS-Einbau: Die Anlage eines ECLS-Systems erfolgt in der Klinik für Intensivmedizin durch einen Facharzt für Herzchirurgie in Assistenz mit einem zweiten in der Anlage erfahrenen Arzt, einem Kardiotechniker und in der Regel zwei Operationspflegekräften. Die Anlage erfolgt in Rückenlagerung nach vorheriger oder unmittelbar anschließender Instrumentierung mit zentralem Venenkatheter sowie einem arteriellen Zugang an einer Arterie des rechten Arms. Zur Antikoagulation wird die kontinuierliche Heparinabgabe mittels Perfusor nach vorheriger Bolusgabe nach Angabe des Herzchirurgen durchgeführt. Eine erste Gerinnungsüberwachung erfolgt anhand der *Activated Clotting Time* (ACT), bei stabiler Gerinnung wird die weitere Steuerung der Heparinabgabe mittels aPTT durchgeführt.

Eine standardisierte Fixierung der ECLS-Kanülen wird mittels vorgeschriebenem Fixierungsmaterial durchgeführt. Laborkontrollen erfolgen nach ärztlicher Anordnung

ECLS-Einstellungen: Die Steuerung der Oxygenierung erfolgt in erster Linie durch Anpassung des Sauerstoffanteils am ECLS und des Blutflusses sowie in zweiter Linie über das Beatmungsgerät. Bei erhöhter peripherer Ausschöpfung erfolgt eine Anpassung des Bedarfs durch Erhöhung des Herzminutenvolumens mittels Erhöhung des Blutflusses. Die Steuerung der Ventilation/des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks erfolgt primär über Anpassung des Gasflusses am ECLS, erst in zweiter Linie durch Anpassung der Beatmungseinstellungen.

Die regelgerechte Funktion des ECLS wird mindestens täglich durch einen Kardiotechniker kontrolliert. Im Rahmen der täglichen kardiotechnischen Kontrolle wird die Funktion des Oxygenators durch Blutgasanalysen hinter der Membran (Post-ECMO-Membran) durchgeführt. Ein Austausch des ECLS sollte bei einem $\text{PaO}_2 \leq 150\text{mmHg}$ unter einem FiO_2 von 1,0 am ECLS erfolgen. Falls vorhanden sollte der Blutansaugdruck in der venösen ECLS-Kanüle vor dem Oxygenator ca. 60 mmHg betragen.

Die Beatmung sollte unter ECLS-Therapie protektiv mit einem Atemzugvolumen von 4-6 mL/kg Körpergewicht, einem Spitzendruck von maximal 30 mbar, einer Atemfrequenz von weniger als 30 Atemzügen und einem Inspirationsdruck von nicht mehr als 15 mbar erfolgen. Eine Hyperoxämie ist genauso wie eine Hypokapnie unbedingt zu vermeiden.

Monitoring: Die Überwachung von Oxygenierung, Decarboxylierung, Blutbild, Quick, aPTT, AT III, Fibrinogen, D-Dimere, Albumin, LDH, Haptoglobin, Fragmentozyten, Bilirubin (direkt und indirekt), CK, CK-MB, Myoglobin, ALAT, ASAT, Kreatinin wird unter ECLS in vorgeschriebenen Abständen über arterielle und venöse Blutgasanalysen sowie labordiagnostische Bestimmung durchgeführt. Eine arterielle Blutdruckmessung sollte am rechten Arm, die SpO_2 -Messung am Ohr erfolgen. Die Dokumentation der Vitalparameter erfolgt stündlich, die Dokumentation von Blutfluss, Gasfluss und FiO_2 sowie

Umdrehungszahl an der ECMO/ECLS in Abständen von zwei Stunden. Gegebenenfalls kann die Messung des linken Vorhofdrucks oder Pulmonaldruck durchgeführt werden.

2.3.1 Protokoll zur milden therapeutischen Hypothermiebehandlung

Indikationsstellung: Das standardisierte Vorgehen der Klinik für Intensivmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf sieht nach Herz-Kreislaufstillstand für jeden hämodynamisch stabilen, bewusstlosen Patienten eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung vor. Ätiologie und initialer Rhythmus spielen in der Entscheidung für oder gegen eine Hypothermiebehandlung keine wegweisende Rolle. Voraussetzung für den Beginn einer Hypothermiebehandlung ist ein fehlendes Wiedererlangen des Bewusstseins nach Wiedereintritt eines Spontankreislaufs. Bei fehlender neurologischer Beurteilbarkeit, z.B. bei erfolgter Sedierung im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation, sollte eine Hypothermiebehandlung dann durchgeführt werden, wenn ein hypoxischer Hirnschaden anzunehmen ist wie bei nicht beobachtetem Kreislaufstillstand, prolongierter kardiopulmonaler Reanimation oder Hypoxie über einen verlängerten Zeitraum. Kontraindikationen für die Hypothermietherapie sind insbesondere eine fortgeschrittene schwere Grunderkrankung, ein persistierender Schockzustand oder kardiopulmonale Instabilität, Schwangerschaft, Koma anderer Genese und ein Alter unter 18 Jahren. Abbruchkriterien für die Hypothermiebehandlung sind die Notwendigkeit einer erneuten Reanimation, das Auftreten einer Sepsis, eine nicht kontrollierbare Hyperkaliämie sowie ausgeprägte Blutgerinnungsstörungen. Die Entscheidung zur Hypothermiebehandlung unter gleichzeitiger extrakorporaler Membranoxygenierung stellt in der Regel eine Einzelfallentscheidung dar und liegt in der Erfahrung des behandelnden Kliniklers unter kritischer Abwägung des Nutzen-Risikoprofils.

Durchführung und praktisches Vorgehen: Alle Patienten wurden mit einem arteriellen Zugang zur arteriellen Blutdruckmessung und Blutentnahme sowie einem zentralen Venenkatheter instrumentiert. Zur kontinuierlichen Temperaturmessung erfolgte die Anlage eines transurethralen Blasendauerkatheters mit Temperatursonde. In der Gruppe der Hypothermiepatienten und bei bestehender Indikation in der Normothermiegruppe erfolgte eine Analgosedierung mit Propofol und Sufentanil. Patienten mit Hypothermiebehandlung wurden mit Pancuronium (initial 0,1 mg/kg Körpergewicht, dann 0.05 mg/kg Körpergewicht

alle 2 Stunden) bis zum Erreichen der Zieltemperatur relaxiert und im Verlauf bei Kältezittern oder relevantem Temperaturanstieg.

In der Hypothermiegruppe war das Ziel eine schnellstmögliche Absenkung der Temperatur auf 33 °C (32-34 °C) innerhalb von maximal 4 Stunden. Die angestrebte Dauer der Hypothermiebehandlung mit einer Zieltemperatur von 33°C (32-34°C) betrug 24 Stunden, im Anschluss wurden die Patienten durch schrittweise Erhöhung der Solltemperatur an dem in den ECLS-Kreislauf integrierten Wärmeaustauscher um 0,25 °C pro Stunde aktiv wiedererwärmt. Nach Erreichen einer Temperatur von 36 °C wurde die Analgosedierung beendet und ein aktives Temperaturmanagement mit streng normothermen Werten in den ersten 72 Stunden nach Wiederbelebung durchgeführt. In der Normothermiegruppe wurde bei allen bewusstlosen Patienten über die gesamte Dauer der Beobachtungszeit ein aktives Temperaturmanagement mit streng normothermen Werten in den ersten 72 Stunden nach Wiederbelebung durchgeführt. In allen Fällen waren Fieber und erhöhte Temperaturen zwingend zu vermeiden.

Im vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte das Temperaturmanagement in beiden Gruppen über den in den ECLS-Kreislauf integrierten Wärmeaustauscher zur Temperaturregulation. Falls erfolgt, wurde das innerklinische Temperaturmanagement vor ECLS-Implantation in der Hypothermiegruppe wann immer möglich mittels intrakorporaler Kühlung durch einen intravenösen Kühlkatheter durchgeführt. Alternativ erfolgte das Temperaturmanagement überbrückend bis zur ECLS-Implantation genau wie die präklinische Kühlung durch Aufbringung von Kühlelementen oder Eispacks an Körperstamm und Oberschenkeln, Applikation einer Kühldecke oder Kühlmatratze oder, bei fehlender Kontraindikation, durch 4°C kalte Infusionslösungen mit 30 mL/kg Körpergewicht über 30 Minuten.

2.3.1 Postreanimationsbehandlung und neurologische Prognoseabschätzung

Nach kardiopulmonaler Stabilisierung wird bei Patienten ohne Hypothermiebehandlung zum frühesten möglichen Zeitpunkt die Sedierung beendet, um eine rasche neurologische Beurteilung zu ermöglichen. Unter Hypothermiebehandlung wird zum Ende der Aufwärmphase, also nach Erreichen von 36 °C Körperkerntemperatur, die Sedierung beendet. In beiden Gruppen, insbesondere bei fortbestehender Bewusstlosigkeit nach ROSC oder unter ECLS, wird am zweiten, dritten und vierten Tag nach Reanimation die Neuronen-

spezifische Enolase (NSE) bestimmt um hinterher in die neurologische Prognosestellung mit einzufließen. Eine erste neurologische Beurteilung erfolgt 72 Stunden nach Sedierungsende. Eine vorherige Beurteilung erfolgt nur bei Auftreten von Krampfanfällen, Myoklonien oder anderen neurologischen Auffälligkeiten. Im Rahmen der neurologischen Beurteilung erfolgt dann die Bewertung der neurologischen Klinik inklusive Vigilanz anhand der Glasgow-Coma-Scale (GCS), der Hirnstammreflexe, der Kornealreflexen und gegebenenfalls weiteren neurologischen Kriterien. Nur durch den Neurologen indiziert erfolgt im Anschluss eine weitere neurologische Diagnostik mittels Medianus SEP N20 oder weiterer Abklärung durch eine CT-Untersuchung. Ein EEG wird nicht routinemäßig angestrebt und ist nur zur weiteren Diagnostik sowie bei Krampfanfällen/Myoklonien indiziert. Die Prognoseabschätzung des reanimierten Patienten erfolgt in der abschließenden neurologischen Wertung frühestens 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation.

2.3.2 Zielwerte unter ECLS

Unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung und extrakorporaler Membranoxygenierung bestehen gesonderte Zielwerte für Gerinnung, Hämoglobin und Thrombozytenzahl. Die Kontrolle der Antikoagulation unter Heparin erfolgt über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit einem initialen Zielwert von 50 bis 60 Sekunden abhängig von der Blutflussrate und bestehendem Risikoprofil. Im Verlauf werden je nach Flussrate Werte von 40 bis 50 Sekunden angestrebt. Die Thrombozytenzahl sollte über 70.000/ μ L, bei aktiver Blutung über 100.000/ μ L liegen, gegebenenfalls sind zum Erreichen des Zielwerts Thrombozytenkonzentrate zu verabreichen. Der Hämoglobinwert sollte gemäß den damaligen Empfehlungen der ELSO bei über 10 mg/dL gehalten werden, Werte darunter stellen einen Transfusionstrigger dar. Der Quick sollte größer 60 % sein, gegebenenfalls sollte gefrorenes Frischplasma (FFP) substituiert werden. Bei einem Fibrinogenwert unter 1,5 bis 2 g/L sollte die Gabe von Fibrinogenkonzentrat erfolgen.

2.4 Datenakquisition

Die Erhebung der Daten erfolgte aus der elektronischen Patientenakte der Klinik für Intensivmedizin (Integrated Care Manager (ICM), Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) und der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Soarian® Clinicals, Cerner Corporation,

North Kansas City, USA). Für einzelne fehlende Werte an vordefinierten Zeitpunkten wurde der zeitlich am dichtesten liegende Wert übernommen. Fehlende Werte ohne zusätzliche Dokumentation zwischen den angrenzenden zwei Messzeitpunkten wurden ausgelassen. Informationen zu Vorerkrankungen, antithrombotischer Medikation, Begleitmedikation wurden wo möglich anhand der medizinischen Aufzeichnungen und Anamneseerhebung im Rahmen der Aufnahme erhoben. Folgende Daten wurden erhoben:

- Demographische Daten: Alter, Geschlecht
- Begleiterkrankungen: Krebserkrankung, Trauma, COPD, Asthma, koronare Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz
- Intensiv- und ECLA-Scores inklusive der notwendigen Labor- und physikalischen Parameter: SOFA-Score bei Aufnahme, SAPS II-Score, SAVE-Score
- Angaben zum Herzstillstand: Ätiologie, OHCA, IHCA, Zeit bis ROSC, schockbarer Rhythmus
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: arterieller Hypertonus, Body-Mass-Index, Raucheranamnese, Diabetes mellitus
- Eigenschaften des ECLS: Art der Kanülierung, verwendete Konsole, zusätzliches Herunterstützungssystem, Zeit ab CPR bis zur Etablierung des Extrakorporalkreislaufs, Dauer der Unterstützungstherapie
- Art der Antikoagulation
- Eigenschaften der Hypothermiebehandlung: Temperatur bei Aufnahme, Art der Kühlung, Zeit ab CPR bis Beginn der Hypothermiebehandlung, Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur, Zeit bei 32 °C bis 34 °C, Zeit des gleichzeitigen ECLS, Abbruch und Abbruchgrund)
- Temperaturverläufe: stündlich in den ersten 24 Stunden, 6-stündlich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums
- Komplikationen in den ersten 72 Stunden: Lungen-, Nieren-, Leberversagen, Mehrorganversagen, Sepsis
- Überleben: 36 und 72 Stunden nach CPR, Intensivstation, Krankenhaus, 28 Tage-Mortalität
- Verweildauern: Krankenhaus, Intensivstation, Beatmung

- Blutungskomplikationen nach den BARC-Kriterien in den beiden Zeitintervallen inklusive Blutungsstelle, Verbrauch von Blut- und Gerinnungsprodukten
- Maximale Laktatwerte vor Beginn des ECLS, vor Beginn der Kühlung, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden.

Die Daten wurden in eine standardisierte Tabelle eingetragen (Microsoft® Excel, Redmond, Washington, USA) und im Anschluss für die statistische Auswertung exportiert.

2.5 Ethikvotum und Datenschutz

Auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 1983) wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg ein Ethikantrag für diese Studie eingereicht und genehmigt (Positives Ethikvotum vom 24. Februar 2014, Bearbeitungsnummer WF-002/14). Die Verlängerung des Beobachtungszeitraum auf die Jahre 2014 und 2015 wurden durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zur Kenntnis genommen. Eine retrospektive Einverständniserklärung der Patienten oder deren Angehörigen war nicht notwendig. Alle Daten wurden anonymisiert und pseudonymisiert digital ausgewertet.

2.6 Scoring-Systeme

Zur Dokumentation der Krankheitsschwere und Abschätzung des Mortalitätsrisikos wurde aus den ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes der SAPS II- Score (Gall et al., 1993; Le Gall et al., 2005), und zur Erfassung von Organversagen mit Prognoseabschätzung der SOFA-Score (Ferreira et al., 2001; Vincent et al., 1996) errechnet. Zudem erfolgte die Erhebung des zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos unter ECLS entwickelten SAVE-Score anhand der medizinischen Aufzeichnungen vor ECLS-Implantation (Schmidt et al., 2015). Die genannten Scoring-Systeme sind im Anhang ab Seite 119 nochmals ausführlich dargestellt.

2.7 Endpunkte

2.7.1 Primärer Endpunkt - Blutungskomplikationen

Das primäre Beobachtungsziel waren Blutungskomplikationen, über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden und in den einzelnen Beobachtungsintervallen zwischen Wiederbelebung und 36 Stunden nach Wiederbelebung sowie zwischen 36 Stunden und 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation. Beim frühen Beobachtungsintervall (0 bis 36 Stunden nach Reanimation) handelte es sich um den Zeitraum mit milder therapeutischer Hypothermiebehandlung und 6 bis 12 Stunden Wiedererwärmungsphase. Die Erfassung der Blutungskomplikationen erfolgte anhand der Kriterien des Bleeding Academic Research Consortium (BARC), siehe Kapitel 1.5, Seite 31, mit anschließender Zusammenfassung anhand klinischer und prognostischer Kriterien in Minorblutungen, Majorblutungen und intrakranielle Blutungen.

Tabelle 5: Einteilung der Blutungen nach den BARC-Kriterien und klinische Zusammenfassung im Rahmen der vorliegenden Studie

Typ I – Blutung ohne Behandlungsbedarf	}	Minorblutung: umfasst Typ I, II und IIIA Validierung: verminderte Lebensqualität, verlängerter Krankenhausaufenthalt, erhöhte Kosten (Dauerman, 2014)
Typ II: Manifeste, behandlungsbedürftige Blutungszeichen		
Typ IIIA: Manifeste Blutung mit Hämoglobinabfall von 3-5 g/dL oder mit Transfusionsbedarf		
Typ IIIB: Manifeste Blutung mit Hämoglobinabfall von mehr als 5 g/dL, Herztamponade, operativer Eingriff zur Blutstillung, Einsatz von Vasopressoren	}	Majorblutung umfasst Typ IIIB, IV und V. Validierung: unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Einjahresmortalität (Dauerman, 2014)
Typ IV: Blutung im Rahmen einer operativen Myokardrevaskularisation, Transfusion von mehr als 5 Erythrozytenkonzentraten, Resternotomie und Thoraxdrainage mit mehr als 2 Litern Fördermenge innerhalb 24 h		
Typ V: Fatale Blutung	}	Intrakranielle Blutung höchstes Risiko für eine erhöhte Einjahresmortalität (Vranckx et al., 2016)
Typ IIIC: Intraokuläre oder intrakranielle Blutung		

2.7.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren für den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden der Verbrauch an Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma) und Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, PPSB, FVII, FVIII, FXIII, Tranexamsäure, Desmopressin, Protamin oder ATIII); Leberversagen, definiert als ein Anstieg des Gesamtbilirubins im Serum auf über 33 $\mu\text{mol/L}$ oder der Lebertransaminasen auf über 70 U/L (Schmidt et al., 2015); ein Nierenversagen, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins auf über 1,5 mg/dL mit oder ohne Nierenersatztherapie (Schmidt et al., 2015), eine Hirnschädigung, bestehend aus Schlaganfall, Blutung, Enzephalopathie, epileptischer Anfall und Expertenmeinung (Schmidt et al., 2015); oder ein Lungenversagen, definiert als schweres akutes Atemnotsyndrom (ARDS) nach der Berlin-Definition (ARDS Definition Task Force et al., 2012) mit einem Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (paO_2) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (Oxygenierungsindex) von kleiner 150 mmHg und neu aufgetretenen beidseitigen Lungeninfiltraten, oder ein Lungenödem unabhängig von der Ätiologie. Ein weiterer Endpunkt war eine Sepsis im Beobachtungszeitraum von 72 Stunden nach der damaligen vorliegenden Definition von 1991 (Bone et al., 1992). Zudem erfolgte die Auswertung der Überlebensrate nach 36 Stunden und nach 72 Stunden, die Überlebensrate für die Intensivstation und den Krankenhausaufenthalt sowie die 28-Tage Mortalität. Außerdem erfolgte die Auswertung der Verweildauern auf Intensivstation, im Krankenhaus und am Beatmungsgerät.

2.8 Statistische Analyse

Die Angabe der kontinuierlichen Variablen ohne Normalverteilung (Alter, BMI, Scores, Temperatur, Zeiten und Intervalle, Laborwerte, Blutprodukte, Gerinnungsfaktoren und Verweildauern) erfolgte als Median mit Angabe des 75%- und 25%-Perzentils als Interquartilsabstand in Klammern. Zur Untersuchung signifikanter Differenzen in der Verteilung der kontinuierlichen Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Kategoriale Variablen (Geschlecht, Begleiterkrankungen, Eigenschaften und Ursachen des Herzstillstandes, gerinnungshemmende Begleitmedikation, Blutungskomplikationen, Organkomplikationen und Sepsis, Überlebensraten und Mortalität) wurden als Anzahl mit dem Anteil am entsprechenden Kollektiv in Klammern

angegeben. Zur Untersuchung signifikanter Differenzen in der Geschlechterverteilung erfolgte die Anwendung eines Chi²-Tests, zur Untersuchung signifikanter Differenzen in der Verteilung der übrigen kategorialen Variablen erfolgte aufgrund des geringen Stichprobenumfangs die Verwendung des Exakten Fisher-Tests. Für den Temperaturverlauf über die beiden Beobachtungszeiträume wurde die Varianzanalyse mittels ANOVA durchgeführt. Für die post-hoc Analyse wurde der Tukey-Test und in Fällen mit Verletzung der Homogenitätsannahme der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Die Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve erfolgte mittels Logrank-Test. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikantes Ergebnis gewertet. Die statistische Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics® (Version 25.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) und *JAMOV* *stats open now* (Version 0.9.2.9, <https://www.jamovi.org>) durch Dr. med. Anne Mecklenburg (Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Interdepartmental Division of Critical Care ,University of Toronto) durchgeführt. Die tabellarische Darstellung erfolgte mit Microsoft® Word, die graphische Darstellung mit Microsoft® Excel und Microsoft® PowerPoint (Microsoft®, Redmond, Washington, USA).

3 ERGEBNISSE

Für diese retrospektive Beobachtungsstudie konnten 110 Patienten, welche, aufgrund eines therapierefraktären kardiogenen Schocks nach kardiopulmonaler Reanimation oder im Rahmen einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR), ein System zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung (ECLS) erhalten haben, eingeschlossen werden. Hierzu lagen für den Beobachtungszeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2015 zunächst die medizinischen Aufzeichnungen für 260 Patienten vor, für die in der elektronischen Patientenakte eine Kreislaufunterstützung mittels ECLS kodiert worden war. Davon erfüllten 144 nicht die Einschlusskriterien für die Studie: bei 112 Patienten erfolgte eine ECLS-Implantation ohne vorherige kardiopulmonale Reanimationsbehandlung, 6 Patienten waren unter 18 Jahre alt, bei 17 Patienten wurde die ECLS-Therapie nach weniger als 24 Stunden beendet und bei weiteren 9 Patienten erfolgte die Anlage des ECLS mehr als 10 Stunden nach Reanimation. Weitere 6 Patienten konnten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes nicht mit in die Studie eingeschlossen werden.

Von den eingeschlossenen 110 Patienten wurde bei 39 Patienten (35,5 %) zusätzlich die Behandlung mit einer milden therapeutischen Hypothermie über 24 Stunden durchgeführt, im Folgenden als **Hypothermiegruppe** bezeichnet; bei 71 Patienten (64,5 %) erfolgte die Kreislaufunterstützung mittels ECLS unter Standardbehandlung ohne Hypothermiebehandlung, im Folgenden als **Normothermiegruppe** bezeichnet. Ein Flussdiagramm zur Datenakquisition ist in Abbildung 2 dargestellt.

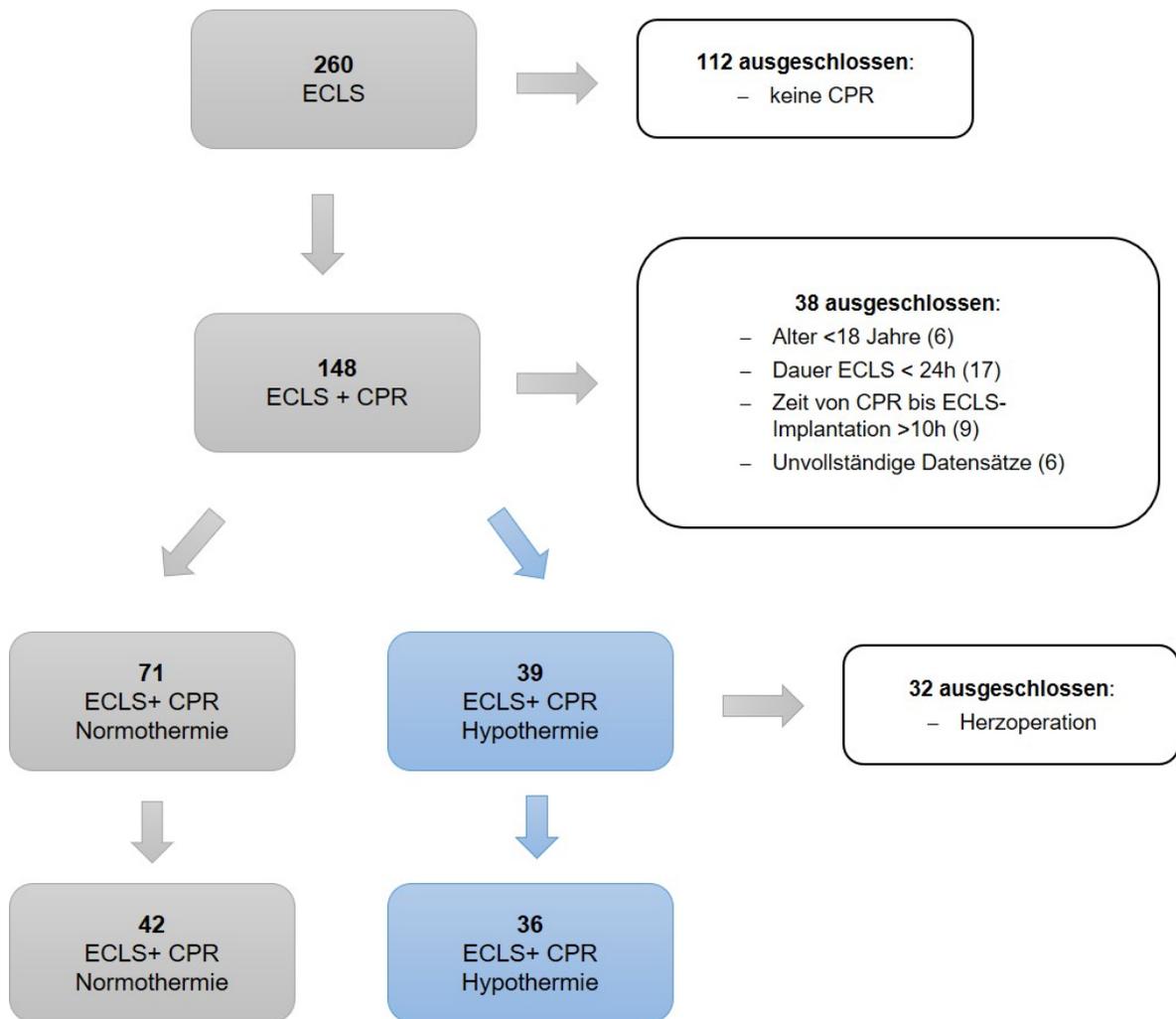


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Datenakquisition. Zahlenwerte geben die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patienten an. CPR: Cardiopulmonary Resuscitation, ECLS: Extracorporeal Life Support

3.1 Patientenmerkmale

3.1.1 Patientencharakteristika aller eingeschlossener Patienten

Die Charakteristika der 110 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt. In der Auswertung zeigten sich in der Zusammensetzung der beiden Gruppen signifikante Unterschiede im Alter, bei den intensivmedizinischen Scores, in der Häufigkeit von arterieller Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz sowie im Anteil der Patienten mit kardiopulmonaler Bypassoperation.

Die Patienten mit Hypothermiebehandlung waren mit im Median 49 Jahren (Interquartilsabstand 41-60 Jahre) signifikant jünger als Patienten in der Gruppe mit Standardbehandlung (Median 62 Jahre, Interquartilsabstand 51-72 Jahre, p-Wert <0,001).

Zudem wiesen Patienten in der Hypothermiegruppe mit einem Median von 66,0 (Interquartilsabstand 55,5 – 73,5) im SAPS II und von 15,0 (Interquartilsabstand 12,5 – 16,5) im SOFA-Score signifikant höhere Werte in den erhobenen intensivmedizinischen Scores als in der Normothermiegruppe auf (SAPS II-Score: 50,0, Interquartilsabstand 36,0 bis 63,0; SOFA-Score: 13,0, Interquartilsabstand 10,0 bis 15,0; p-Wert <0,001 bzw. 0,005). Der ausschließlich für prognostische Zwecke bei ECLS-Implantation entwickelte SAVE-Score hingegen zeigte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auf der anderen Seite bestand bei Patienten aus der Normothermiegruppe vor dem Reanimationsereignis signifikant häufiger ein arterieller Hypertonus (49 Patienten, bzw. 69 % der Patienten, p-Wert <0,001) und signifikant häufiger eine chronische Herzinsuffizienz (44 Patienten, bzw. 62 % der Patienten, p-Wert <0,001) als in der Hypothermiegruppe (14 Patienten, bzw. 35,9% und 10 Patienten, bzw. 25,6 %). Bei den übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen zeigte sich eine homogene Verteilung. Auslösendes Ereignis für die kardiopulmonale Reanimation war in beiden Gruppen in über der Hälfte der Fälle eine Herzrhythmusstörung (inklusive Kammerflimmern, der pulslosen ventrikulären Tachykardie und primären Asystolie), vor anderen Ereignissen wie dem primären kardialen Pumpversagen, einem primären hämodynamischen Kreislaufversagen und der pulslosen elektrischen Aktivität (in der Tabelle nicht gesondert aufgeführt). Neunundzwanzig Patienten (40,9 %) in der Normothermiegruppe wurden in zeitlicher Nähe zum erlittenen Herzstillstand an der Herzlungenmaschine operiert, mussten also vor oder in Folge der Operation wiederbelebt werden, während dies in der Hypothermiegruppe bei 3 Patienten (7,7 %) der Fall war (p-Wert <0,001). Darüber hinaus gab es, von drei Fällen von Myokarditis in der Hypothermiegruppe abgesehen (p-Wert 0,042), keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands. Der Trend zu häufigeren akuten Myokardinfarkten als Ursache des Herzstillstands bei 46,2 % der Patienten in der Hypothermiegruppe war statistisch noch nicht signifikant (26,8 % in der Normothermiegruppe, p-Wert 0,057).

Tabelle 6: Patientencharakteristika aller Patienten inklusive Patienten mit Herzoperation. Kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand), Kategorialen Variablen als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an

	Normothermie n=71	Hypothermie n=39	p-Wert
Demographische Daten			
Alter [Jahre]	62 (51-72)	49 (41-60)	<0,001
Männlich	53 (74,7%)	27 (69,2%)	0,542
BMI [kg/m ²]	27,5 (24,8-30,0)	25,0 (23,0-29,5)	0,360
Scores bei Aufnahme			
SAPS II	50,0 (36,0-63,0)	66,0 (55,5-73,5)	<0,001
SOFA	13,0 (10,0-15,0)	15,0 (12,5-16,5)	0,005
SAVE	-9,0 (-5,0 bis -12,5)	-8,0 (-6,0 bis -11,5)	0,968
Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	49 (69,0%)	14 (35,9%)	<0,001
Diabetes mellitus	17 (23,9%)	5 (12,8%)	0,215
Raucheranamnese	23 (32,4%)	10 (25,6%)	0,519
Maligne Erkrankung	3 (4,2%)	3 (7,7%)	0,664
Chronische Lungenerkrankung	9 (12,7%)	6 (15,4%)	0,774
Koronare Herzerkrankung	46 (64,8%)	23 (59,0%)	0,681
Chronische Herzinsuffizienz	44 (62,0%)	10 (25,6%)	<0,001
Eigenschaften und Ursachen des Herzstillstandes			
Herzrhythmusstörungen	36 (50,7%)	23 (59,0%)	0,431
Akuter Myokardinfarkt	19 (26,8%)	18 (46,2%)	0,057
Pulmonale Ätiologie	2 (2,8%)	2 (5,1%)	0,614
Myokarditis	0 (0,0%)	3 (7,7%)	0,042
Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	4 (5,6%)	4 (10,3%)	0,451
Vergiftung	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0,124
Kardiopulmonale Bypassoperation	29 (40,9%)	3 (7,7%)	<0,001
Andere	8 (11,3%)	2 (5,1%)	0,490
Physikalische Parameter			
Temperatur bei Aufnahme [°C]	36,4 (35,4-37,1)	35,4 (34,5-36,2)	<0,001
Maximales Laktat vor ECLS [mmol/L]	6,4 (3,3-11,0)	8,4 (4,6-12,7)	0,116

Die Körperkerntemperatur war bereits bei Aufnahme auf Intensivstation in der Hypothermiegruppe signifikant niedriger und betrug im Median 36,4 °C in der Normothermie- (Interquartilsabstand 35,4 °C bis 37,1 °C) und 35,4 °C (Interquartilsabstand

34,5 °C bis 36,2 °C) in der Hypothermiegruppe. Der höchste gemessene Laktatspiegel vor ECLS-Unterstützung war in der Hypothermiegruppe mit im Median 8,4 mmol/L (Interquartilsabstand 4,6 bis 12,7 mmol/L) tendenziell höher (p-Wert 0,116) als in der Normothermiegruppe (6,4 mmol/L, Interquartilsabstand 3,3 bis 11,0 mmol/L).

3.1.2 Patientencharakteristika nach Ausschluss der operierten Patienten

Aufgrund der möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch den stark unterschiedlichen Anteil an Patienten mit der wahrscheinlichen Drittvariablen „Operation mit kardiopulmonalem Bypass“, wurden diese Patienten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abbildung 2). Nach Adjustierung, erhielten insgesamt 42 Patienten (53,8 %) eine Standardbehandlung unter ECLS und 36 Patienten (46,2 %) eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung. Die Charakteristika dieser 78 Patienten sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Auch nach Ausschluss der herzchirurgischen Patienten blieben signifikante Unterschiede in den Patientencharakteristika bestehen. Diese bestanden weiterhin im medianen Alter der Patienten, im SAPS II-Score sowie dem Anteil an Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.

Patienten, die eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung erhielten waren im Schnitt signifikant jünger (Median 48,0 Jahre, Interquartilsabstand 38,5 bis 57,0 Jahre) als die Patienten in der Normothermiegruppe (Median 55,5 Jahre, Interquartilsabstand 48,3 bis 65,5 Jahre, p-Wert 0,014). Die SAPS II-Werte waren in der Gruppe der Hypothermiebehandlung mit im Median 66,5 (Interquartilsabstand 57,8 bis 74,3) höher als in der Normothermiegruppe (Median 56,0, Interquartilsabstand 43,3 bis 66,3, p-Wert 0,008). Sechszwanzig der 42 Patienten (61 %) in der Normothermiegruppe und 12 Patienten (33,3 %) in der Hypothermiegruppe hatten einen vorbeschriebenen arteriellen Hypertonus (p-Wert 0,014). Bei 31 von 42 Patienten (73,8 %) in der Normothermiegruppe im Vergleich zu 8 von 36 der Patienten (22,2 %) in der Hypothermiegruppe war eine chronische Herzinsuffizienz vorbekannt (p-Wert <0,001).

Die Geschlechterverteilung war mit 71,4 % männlichen Patienten in der Normothermiegruppe, bzw. 69,4 % in der Hypothermiegruppe ähnlich. Signifikante

Unterschiede im Body-Mass-Index bestanden zwischen den beiden verglichenen Gruppen nicht. Die Werte für den SOFA-Score der ersten 24 Stunden des intensivstationären Aufenthalts und den SAVE-Score waren in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Beim Vergleich der weiteren kardiopulmonalen Vorerkrankungen und Risikofaktoren bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Auslösendes Ereignis für die kardiopulmonale Reanimation war in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit in über der Hälfte der Fälle ein Rhythmusereignis (57,1 % der Fälle in der Normothermie- und 61,1 % der Fälle in der Hypothermiegruppe, p-Wert 0,819). In den verbleibenden Fällen waren ein primäres kardiales Pumpversagen (sogenanntes *Low-Cardiac-Output*-Syndrom), primär hämodynamisches Kreislaufversagen oder eine pulslose elektrische Aktivität auslösend. In den Ursachen für den Herzstillstand gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die einzigen drei Fälle von Myokarditis traten in der Gruppe mit anschließender milder therapeutischer Hypothermie auf. Die Körperkerntemperatur war bereits bei Aufnahme auf Intensivstation in der Hypothermiegruppe signifikant niedriger (p-Wert <0,001) und betrug im Median 36,1 °C in der Normothermie- (Interquartilsabstand 35,1 °C bis 37,1 °C) und 34,6 °C (Interquartilsabstand 33,3 °C bis 36,0 °C) in der Hypothermiegruppe. Der höchste gemessene Laktatspiegel vor ECLS-Unterstützung war in der Hypothermiegruppe mit median 8,7 mmol/L (Interquartilsabstand 5,4 bis 13,0 mmol/L) tendenziell höher (p-Wert 0,152) als in der Normothermiegruppe (6,3 mmol/L, Interquartilsabstand 3,5 bis 11,2 mmol/L).

Tabelle 7: Patientencharakteristika der weiter ausgewerteten Patienten nach Ausschluss der Patienten mit Herzoperation. Kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand), Kategorialen Variablen als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Demographische Daten			
Alter [Jahre]	55,5 (48,3-65,5)	48,0 (38,5-57,0)	0,014
Männlich	30 (71,4%)	25 (69,4%)	0,848
BMI [kg/m ²]	27,2 (23,7-29,5)	25,3 (23,3-30,7)	0,747
Scores bei Aufnahme			
SAPS II	56,0 (43,3-66,3)	66,5 (57,8-74,3)	0,008
SOFA	14,0 (11,0-16,0)	15,0 (12,8-16,3)	0,123
SAVE	-7,5 (-12,8 bis -4,3)	-8,0 (-11,0 bis -6,0)	0,658
Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	26 (61,9%)	12 (33,3%)	0,014
Diabetes mellitus	8 (19,0%)	5 (13,9%)	0,762
Raucheranamnese	16 (38,1%)	9 (25,0%)	0,235
Maligne Erkrankung	2 (4,8%)	3 (8,3%)	0,657
Chronische Lungenerkrankung	7 (16,7%)	5 (13,9%)	0,765
Koronare Herzerkrankung	26 (61,9%)	22 (61,1%)	1,000
Chronische Herzinsuffizienz	31 (73,8%)	8 (22,2%)	<0,001
Eigenschaften und Ursachen des Herzstillstandes			
Herzrhythmusstörungen	24 (57,1%)	22 (61,1%)	0,819
Akuter Myokardinfarkt	14 (33,3%)	17 (47,2%)	0,250
Pulmonale Ätiologie	2 (4,8%)	2 (5,5%)	1,000
Myokarditis	0 (0,0%)	3 (8,3%)	0,094
Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	4 (9,5%)	4 (11,1%)	1,000
Vergiftung	0 (0,0%)	2 (5,5%)	0,210
Andere Ursachen	8 (19,0%)	2 (5,5%)	0,097
Physikalische Parameter			
Temperatur bei Aufnahme [°C]	36,1 (35,1-37,1)	34,6 (33,3-36,0)	<0,001
Maximales Laktat vor ECLS [mmol/L]	6,3 (3,5-11,2)	8,7 (5,4-13,0)	0,152

3.2 ECLS-Charakteristika

Es bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,038) des Intervalls zwischen Beginn der kardiopulmonalen Reanimation und ECLS-Implantation mit einem längeren Intervall in der Hypothermiegruppe (siehe Tabelle 8). Der mediane Abstand von Reanimation bis zur Etablierung eines extrakorporalen Kreislaufs betrug dabei in der Hypothermiegruppe 3,5 Stunden (Interquartilsabstand 1,5 bis 9,4 Stunden), in der Normothermiegruppe 2,1 Stunden (Interquartilsabstand 1,2 bis 5,0 Stunden). In der Dauer der Organunterstützung mittels ECLS gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,0627).

Tabelle 8: Eigenschaften des ECLS und maximale Laktatwerte. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. ECLS: Extracorporeal Life Support, CPR: cardio-pulmonary resuscitation.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Intervall CPR-ECLS [Stunden]	2,1 (1,2-5,0)	3,5 (1,5-9,4)	0,038
Anwendungsdauer des ECLS [Stunden]	121,0 (75,0-182,3)	96,5 (64,7-186,5)	0,627
Maximale Laktatwerte [mmol/L]			
Vor ECLS-Behandlung	6,3 (3,5-11,2)	8,7 (5,4-13,0)	0,152
Vor Hypothermiebehandlung		8,1 (5,6-13,8)	
24 h nach CPR	7,7 (5,3-11,8)	4,4 (3,0-6,7)	0,001
24-48 h nach CPR	3,5 (1,9-4,9)	2,5 (1,9-4,7)	0,375

Der Vergleich der gemessenen Laktatwerte zeigte einen signifikanten Unterschied nur bei den Höchstwerten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reanimation. Mit einem Median von 4,4 mmol/L (Interquartilsabstand 3,0 bis 6,7 mmol/L) war in der Hypothermiegruppe in den 24 Stunden nach Reanimation der höchste gemessene Laktatspiegel im Serum signifikant niedriger als in der Normothermiegruppe mit 7,7 mmol/L (Interquartilsabstand 5,3 bis 11,8 mmol/L, p-Wert 0,001). Im weiteren Verlauf waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant (p-Wert 0,375).

3.3 Antikoagulation und Gerinnung

Bei 83,3% der Patienten in der Normothermiegruppe und 91,7% der Patienten in der Hypothermiegruppe (p-Wert 0,326) erfolgte innerhalb des Beobachtungszeitraums eine

therapeutische Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin (siehe Tabelle 9). In der Normothermiegruppe bestand bei 15 Patienten (35,7 %, Zahl in der Tabelle nicht aufgeführt) innerhalb der 72 Stunden Beobachtungszeit eine weitere Form der gerinnungshemmenden Therapie, in der Hypothermiegruppe bei einem einzelnen Patienten (2,8 %). Dabei erhielten in der Normothermiegruppe signifikant mehr Patienten eine gerinnungshemmende Therapie mit einem niedermolekularen Heparin; 26,2 % der Patienten in der Hypothermiegruppe im Vergleich zu 2,8 % der Patienten in der Hypothermiegruppe (p-Wert 0,004). Bei der Häufigkeit in der Anwendung eines Vitamin-K-Antagonisten oder eines selektiven, direkten Inhibitors von Faktor Xa ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationshemmung innerhalb der ersten 72 Stunden. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Unfraktioniertes Heparin	35 (83,3%)	33 (91,7%)	0,326
Niedermolekulares Heparin	11 (26,2%)	1 (2,8%)	0,004
Vitamin-K-Antagonist	3 (7,1%)	0 (0%)	0,245
Direkter Faktor-Xa-Hemmer	1 (2,4%)	0 (0%)	1,000
Acetylsalicylsäure	28 (66,7%)	20 (55,5%)	0,357
P2Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist	18 (42,9%)	19 (52,8%)	0,496
GP-IIb/IIIa-Inhibitor	2 (4,8%)	6 (16,7%)	0,134
Fibrinolytikum	1 (2,4%)	1 (2,8%)	1,000

In einem Großteil der Fälle erfolgte neben der therapeutischen Antikoagulation eine zusätzliche plättchenhemmende Therapie mit mindestens einem Thrombozytenaggregationshemmer. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung der einzelnen verschiedenen Substanzen, Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptorantagonisten und Antagonisten am Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor, gab es nicht (siehe Tabelle 9). In beiden Gruppen gab es jeweils einen Patienten, der vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung aufgrund einer fulminanten Lungenarterienembolie ein Fibrinolytikum erhalten hatte.

Die maximalen Gerinnungswerte und die kleinsten gemessenen Werte für Hämoglobin und Thrombozytenzahl sind für die ersten 36 Stunden nach Wiederbelebung in Tabelle 10 und für das Intervall zwischen 36 und 72 Stunden in Tabelle 11 aufgelistet. Zur übersichtlicheren Darstellung der Unterschiede zwischen den Zeitintervallen ist zudem eine graphische Darstellung in Abbildung 3 erfolgt.

Tabelle 10: Gerinnungswerte und Blutbild bis 36 h nach CPR. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert

	Normothermie (n=42)	Hypothermie (n=36)	p-Wert
Maximale aPTT [Sekunden]	159,0 (91,1-160,0)	160,0 (138,4-160,0)	0,042
Maximale INR	1,8 (1,5-2,2)	1,6 (1,2-2,0)	0,216
Minimale Thrombozytenzahl [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	82,1 (54,5-89,0)	92,4 (46,8-108,8)	0,528
Minimaler Hb [g/dL]	8,0 (7,4-8,6)	8,5 (7,7-9,7)	0,099

Tabelle 11: Gerinnungswerte und Blutbild 36-72 h nach CPR. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert

	Normothermie (n=37)	Hypothermie (n=29)	p-Wert
Maximale aPTT [Sekunden]	65,1 (54,8-75,0)	86,8 (64,3-120,2)	0,005
Maximale INR	1,3 (1,1-1,6)	1,4 (1,3-1,6)	0,419
Minimale Thrombozytenzahl [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	68,4 (41,0-76,0)	78,4 (52,0-96,0)	0,473
Minimaler Hb [g/dL]	9,0 (8,4-9,6)	9,3 (8,6-10,2)	0,171

Es bestanden Unterschiede zwischen den Gruppen in der höchsten gemessenen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), sowohl in der Zeit bis 36 Stunden nach Wiederbelebung als auch in den darauffolgenden 36 Stunden, siehe Tabelle 10 und Tabelle 11. Darüber hinaus ergaben sich keine Unterschiede bei den blutungsrelevanten Blutwerten Thromboplastinzeit (angegeben als INR) und Thrombozytenzahl zwischen den Gruppen mit Normothermie- bzw. Hypothermiebehandlung.

Die maximal gemessene aPTT war sowohl in den ersten 36 Stunden nach Wiederbelebung als auch in den darauffolgenden 36 Stunden in der Gruppe der Hypothermiepatienten signifikant höher als in der Normothermiegruppe (p-Wert 36 h 0,042, p-Wert 72 h 0,005); die maximale aPTT in den ersten 36 Stunden in der Gruppe der Hypothermiepatienten betrug im Median 160 Sekunden (Interquartilsabstand 138,4 bis 160,0 Sekunden) und in der Normothermiegruppe 159,0 Sekunden (Interquartilsabstand 91,1 bis 160,0 Sekunden). Im Zeitintervall zwischen 36 Stunden und 72 Stunden nach Reanimation betrug die aPTT 86,8 Sekunden (Interquartilsabstand 64,3 bis 120,2 Sekunden) in der Hypothermiegruppe und 65,1 Sekunden (Interquartilsabstand 54,8 bis 75,0 Sekunden) in der Normothermiegruppe. In beiden Gruppen kam es im Verlauf zwischen den beiden Zeitintervallen zu einem signifikanten Abfall der maximalen aPTT und der Thromboplastinzeit, bzw. des INR in der

Normothermiegruppe von 1,8 (Interquartilsabstand 1,5 bis 2,2) auf 1,3 (Interquartilsabstand 1,1 bis 1,6) und von 1,6 (Interquartilsabstand 1,2 bis 2,0) auf 1,4 (Interquartilsabstand 1,3 bis 1,6) in der Hypothermiegruppe. Unterschiede im INR zwischen den Gruppen bestanden nicht.

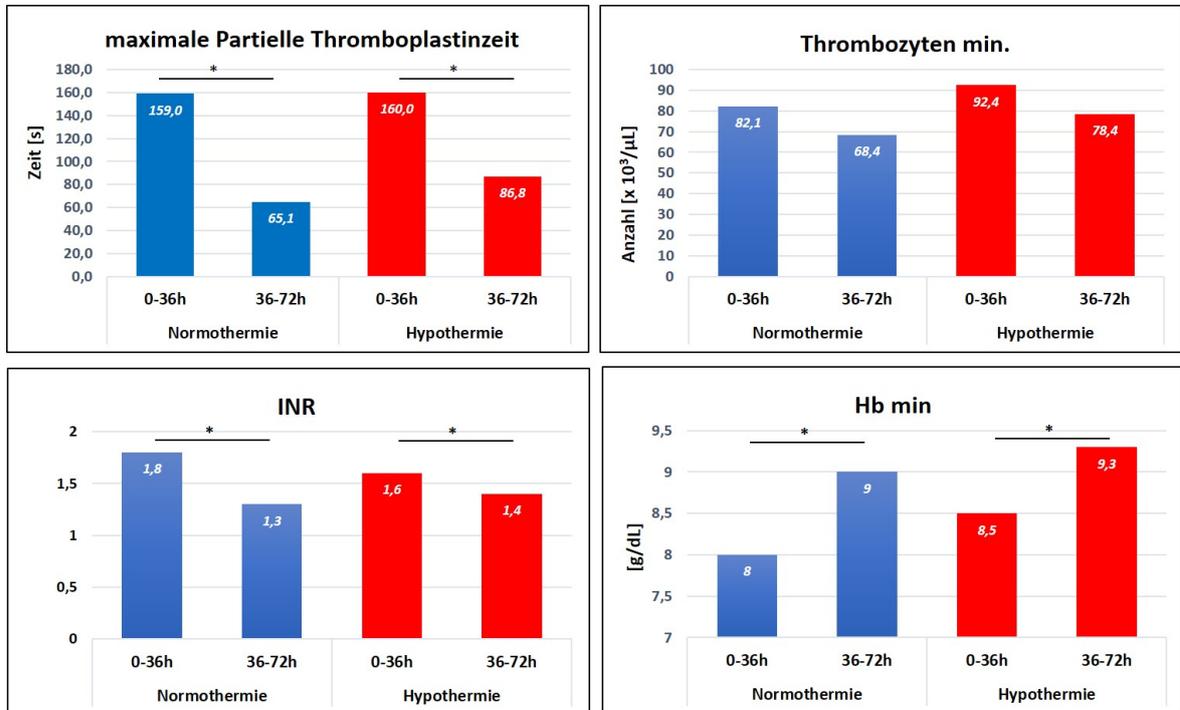


Abbildung 3: Unterschiede von Gerinnungswerten und Blutbild zwischen den Zeitintervallen. Angabe als Median, Interquartilsabstände in Tabelle 10 und Tabelle 11 angegeben. (*): p-Wert $\leq 0,05$, statistische Signifikanz. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert.

Die minimale Thrombozytenzahl war im Vergleich zwischen den Gruppen und im Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den ersten und den darauffolgenden 36 Stunden nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Der minimal gemessene Hämoglobinwert unterschied sich zwischen Normothermie- und Hypothermiepatienten nicht, es kam jedoch in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der niedrigsten gemessenen Hämoglobinwerte zwischen den beiden Beobachtungsintervallen (p-Wert kleiner 0,001 in der Normothermie-, p-Wert 0,009 in der Hypothermiegruppe).

3.4 Temperaturmanagement

Die Eigenschaften der Hypothermiebehandlung sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Körperkerntemperatur bei Aufnahme auf Intensivstation betrug im Median 36,1 °C in der Normothermie- (Interquartilsabstand 35,1 °C bis 37,1 °C) und 34,6 °C (Interquartilsabstand 33,3 °C bis 36,0 °C) in der Hypothermiegruppe und war somit bei Aufnahme in der Hypothermiegruppe signifikant niedriger, siehe Tabelle 7.

Tabelle 12: Eigenschaften der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung. Angabe als Median (Interquartilsabstand). CPR: cardio-pulmonary resuscitation, ECLS: Extracorporeal Life Support

Hypothermiebehandlung n=36	
Temperatur bei Aufnahme [°C]	34,6 (33,3-36,0)
CPR bis Beginn der Hypothermiebehandlung [Stunden]	2,2 (1,5-4,0)
Beginn Hypothermiebehandlung bis zum Erreichen von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ [Stunden]	2,5 (1,4-5,0)
Dauer der Hypothermiebehandlung [Stunden]	25,5 (20,5-28,5)
Dauer der simultanen Hypothermie- und ECLS-Behandlung [Stunden]	22,8 (16,0-27,0)

In der Hypothermiegruppe erfolgte der Beginn der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung im Median 2,2 Stunden (Interquartilsabstand 1,5 bis 4,0 Stunden) nach dem dokumentierten Herzstillstand und die Zieltemperatur von $\leq 34^{\circ}\text{C}$ wurde im Median nach weiteren 2,5 Stunden (Interquartilsabstand 1,4 bis 5,0 Stunden) erreicht. Die mediane Zeit der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung betrug 25,5 Stunden (Interquartilsabstand 20,5 bis 28,5 Stunden) und über median 22,8 Stunden (Interquartilsabstand 16,0 bis 27,0 Stunden) erfolgte eine simultane Hypothermiebehandlung und extrakorporale Kreislaufunterstützung mittels ECLS. Nach Beendigung der Hypothermiebehandlung von 24 Stunden zeigte sich unter der aktiven Erwärmung über die ECLS ein Angleich der Körpertemperatur innerhalb der darauffolgenden 12 Stunden mit signifikant unterschiedlicher Temperatur bis 54 Stunden nach Wiederbelebung. Kumulativ zeigte sich insgesamt über die gesamten 36 Stunden nach Herzstillstand in der Hypothermiegruppe eine signifikant geringere gemessene Körpertemperatur als in der Normothermiegruppe. Der Temperaturverlauf für die Hypothermie- und Normothermiegruppe ist in Abbildung 4 dargestellt.

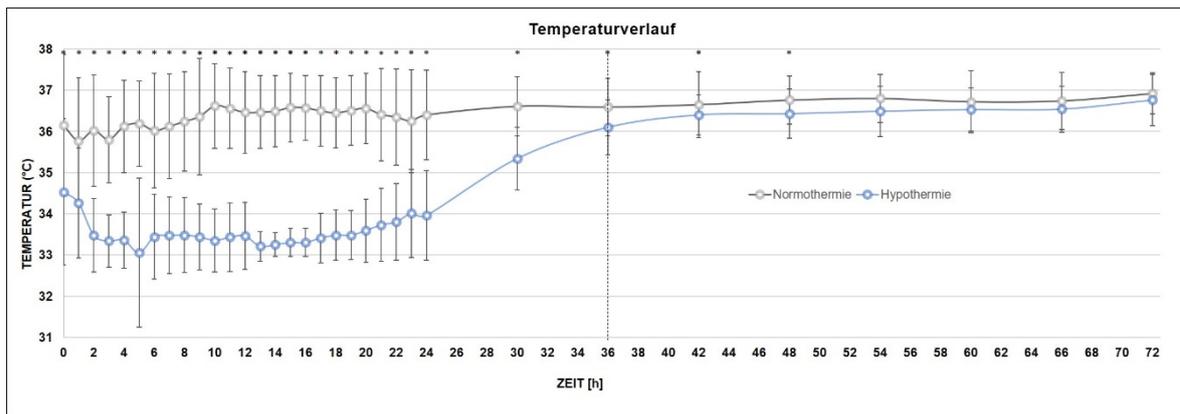


Abbildung 4: Temperaturverlauf. Gezeigt sind die Verläufe der mittleren Körpertemperatur mit Angabe der ersten 2 Standardabweichungen in der Normothermie und der Hypothermiegruppe über 72 Stunden. Die Hypothermiephase erstreckte sich bis zum Zeitpunkt 24 Stunden, anschließend Wiedererwärmung auf normotherme Werte. Bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Reanimation bestanden signifikante Unterschiede in der Körpertemperatur (*).

3.5 Primärer Endpunkt, Blutungen

Bei 39 Patienten (92,9 %) ohne Hypothermiebehandlung und bei 31 Patienten (86,1 %) mit Hypothermiebehandlung kam es in den 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation unter ECLS zu einer Blutungskomplikation. Somit traten, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum, Blutungskomplikationen ohne signifikanten Unterschied in beiden Gruppen bei einem ähnlichen Anteil an Patienten auf (p-Wert 0,328). Unter den Blutungskomplikationen waren in der Normothermiegruppe Minorblutungen mit 93,4 % (in 61 von dokumentierten 65 Patientenepisoden) anteilig signifikant häufiger vertreten als in der Hypothermiegruppe (68,2 %, bzw. in 30 von 44 Patientenepisoden). Majorblutungen traten bei den blutenden Patienten in beiden Gruppen insgesamt in vergleichbarer Häufigkeit ohne signifikante Unterschiede auf (46,1 % bei den Normothermie- und 43,2 % bei den Hypothermiepatienten, p-Wert 0,845). Mit insgesamt 4 dokumentierten BARC 3c-Blutungen in der Hypothermiegruppe (9,1 % der Blutungen in den zusammengesetzten Beobachtungsintervallen) im Vergleich mit einem einzelnen derartigen Blutungsereignis in der Normothermiegruppe (1,5 % der Blutungen in den zusammengesetzten Beobachtungsintervallen) gab es keinen ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert 0,156) beim Auftreten von intrakraniellen Blutungen in der Hypothermiegruppe. Die Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Blutungskomplikationen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden. Angabe als Anzahl der Patienten, bzw. Patientenepisoden bei den Schweregraden (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Blutungskomplikationen	39/42 (92,9%)	31/36 (86,1%)	0,328
Minorblutungen	61/65 (93,4)%	30/44 (68,2%)	<0,001
Majorblutungen	30/65 (46,1%)	19/44 (43,2%)	0,845
Intrakranielle Blutungen	1/65 (1,5%)	4/44 (9,1%)	0,156

Auch im Zeitintervall bis 36 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation, also dem Intervall mit signifikant niedriger Körperkerntemperatur in der Hypothermiegruppe, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der blutenden Patienten zwischen den beiden Beobachtungsgruppen (siehe Tabelle 14). Bei 37 Patienten (88,1 %) in der Normothermiegruppe und 31 Patienten (86,1 %) in der Hypothermiegruppe kam es im frühen Beobachtungsintervall zu einer Blutungskomplikation. Auch in der Schwere der dokumentierten Blutungskomplikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen waren Minorblutungen mit 89,2 % in der Normothermie- und 74,2 % in der Hypothermiegruppe am häufigsten vertreten (p-Wert 0,124). Bei 64,9 % der Patienten mit Blutungskomplikationen in der Normothermiegruppe und 41,9 % in der Hypothermiegruppe kam es zu Majorblutungen (Blutungen der Kategorien BARC 3b und BARC 5). Es zeigt sich hier ein, statistisch jedoch nicht-signifikanter, Trend (p-Wert 0,087) zu vermehrten Majorblutungen in der Normothermiegruppe. Mit jeweils einer intrakraniellen Blutung in beiden Gruppen waren BARC 3c-Blutungen gleich häufig (p-Wert 1,0).

Im Zeitintervall 36 bis 72 Stunden nach Wiederbelebung (siehe Tabelle 15), also dem Intervall nach Beendigung der milden therapeutischen Hypothermie, traten Blutungskomplikationen in der Hypothermiegruppe bei noch 44,8 % und in der Normothermiegruppe bei 73,7 % der Patienten auf und waren somit in der Hypothermiegruppe signifikant weniger häufig (p-Wert 0,023). Zudem zeigte sich damit eine insgesamt abnehmende Inzidenz (p-Wert <0,001) an Blutungskomplikationen innerhalb der Hypothermiegruppe nach Beendigung der milden therapeutischen Hypothermie, während der Trend zu abnehmenden Blutungskomplikationen in der Normothermiegruppe nicht signifikant war (p-Wert 0,151).

Tabelle 14: Blutungskomplikationen im Intervall 0 bis 36 Stunden nach Wiederbelebung. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen/Patientenkohorte (Anteil), bei den Schweregraden Anzahl der Patienten/Patienten mit Blutungskomplikationen (Anteil). Ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie	Hypothermie	p-Wert
Blutungskomplikationen	37/42 (88,1%)	31/36 (86,1%)	1,000
Minorblutungen	33/37 (89,2%)	23/31 (74,2%)	0,124
Majorblutungen	24/37 (64,9%)	13/31 (41,9%)	0,087
Intrakranielle Blutungen	1/37 (2,7%)	1/31 (3,2%)	1,000

Tabelle 15: Blutungskomplikationen im Intervall 36 bis 72 Stunden nach Wiederbelebung. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen/Patientenkohorte (Anteil), bei den Schweregraden Anzahl der Patienten/Patienten mit Blutungskomplikationen (Anteil). Ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie	Hypothermie	p-Wert
Blutungskomplikationen	28/38 (73,7%)	13/29 (44,8%)	0,023
Minorblutungen	28/28 (100%)	7/13 (53,9%)	<0,001
Majorblutungen	6/28 (21,4%)	6/13 (46,2%)	0,146
Intrakranielle Blutungen	0/28 (0%)	3/13 (23,1%)	0,027

Alle blutenden Patienten in der Normothermiegruppe hatten Minorblutungen und hatten somit einen signifikant höheren Anteil an den Blutungskomplikationen als in der Hypothermiegruppe mit 53,9 %. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Majorblutungen gab es zwischen den beiden Beobachtungsgruppen nicht. Es zeigte sich mit 46,2 % in der Hypothermiegruppe im Vergleich zu 21,4 % in der Normothermiegruppe jedoch ein Trend zu einem höheren Anteil an Majorblutungen an den Blutungskomplikationen. Zudem kam es zu einer signifikanten Abnahme im Anteil von Majorblutungen an der Gesamtheit der Blutungen in der Normothermiegruppe (p-Wert $< 0,001$), während ein solcher Trend in der Hypothermiegruppe nicht bestand (p-Wert 1,0), siehe Abbildung 5. Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand in der Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen (Kategorie BARC 3c): mit bei drei Patienten neu aufgetretenen intrakraniellen Blutungen kam es im Zeitintervall zwischen 36 und 72 Stunden nach Reanimation in der Gruppe der Hypothermiepatienten zur vermehrten Diagnosestellung intrakranieller Blutungen (p-Wert 0,027).

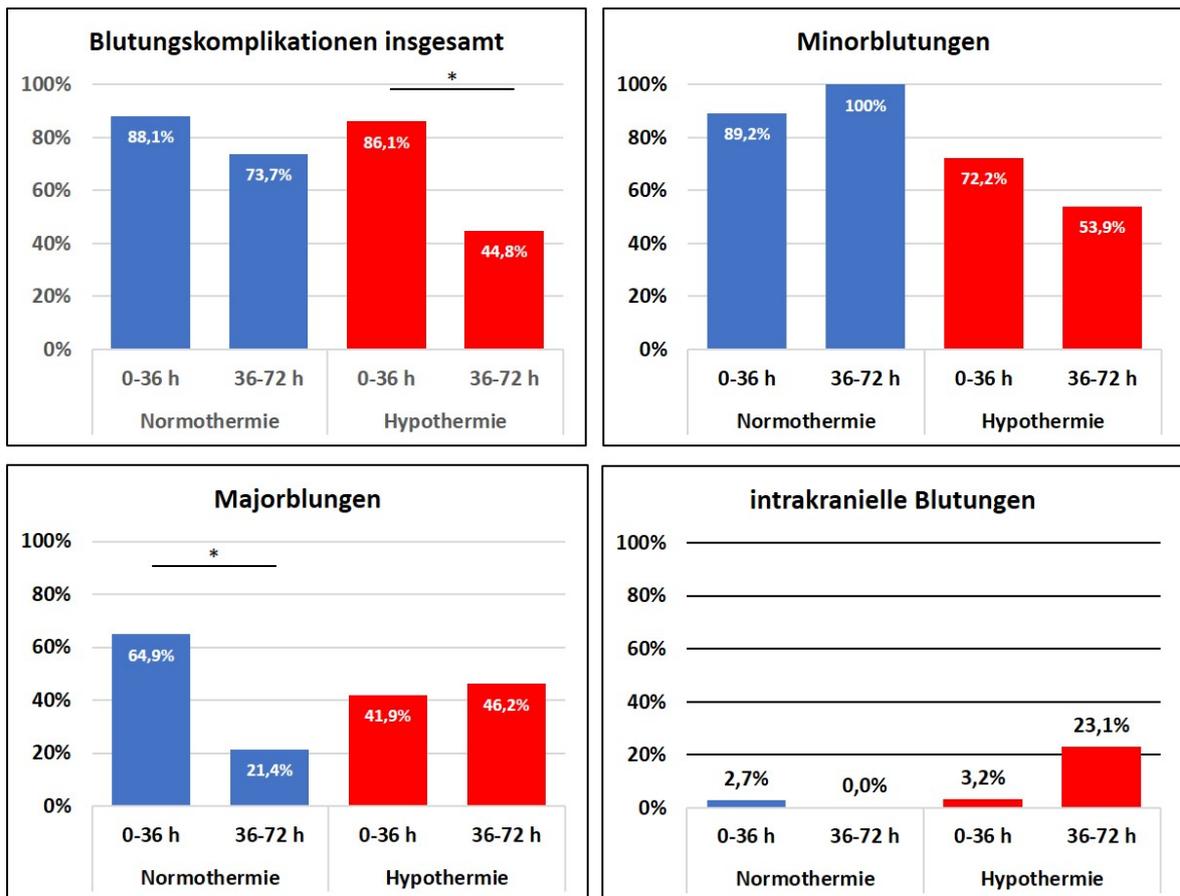


Abbildung 5: Häufigkeitsunterschiede der Blutungskomplikationen zwischen den Zeitintervallen. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anteil der Patienten mit Blutungskomplikationen an der Patientenkohorte, bei den Schweregraden Anteil der Patienten mit Blutungskomplikationen mit der jeweiligen Blutungsstärke. (*): p-Wert $\leq 0,05$, statistische Signifikanz.

Zur übersichtlicheren Darstellung der Unterschiede der Blutungskomplikationen und deren Schweregrad zwischen den Zeitintervallen sind die Zahlen aus Tabelle 14 und Tabelle 15 zusätzlich in Abbildung 5 erneut graphisch dargestellt.

Aufgeschlüsselt nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens (siehe Tabelle 16 und Abbildung 6), bestand insbesondere in den ersten 8 Stunden nach Wiederbelebung sowie im Intervall zwischen 8 und 16 Stunden nach Reanimation in der Normothermiegruppe im Vergleich mit der Hypothermiegruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz an Majorblutungen. Während es in den ersten 8 Stunden bei 50,0 % und im Zeitintervall zwischen 8 und 16 Stunden bei 30,0 % der Patienten in der Normothermie zu einem schweren Blutungsereignis kam, so waren dies 30,6 % respektive 18,2 % aller Patienten in der Hypothermiegruppe. Im Verlauf findet ein Angleich der Häufigkeit einer BARC 3b-Blutung statt und ist bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 72 Stunden nicht mehr signifikant unterschiedlich. Abbildung

6 zeigt den detaillierten Verlauf von Majorblutungen in Zeitintervallen bis 72 h im Vergleich von Normothermie und Hypothermie nochmals in graphischer Form.

Tabelle 16: Verlauf der Inzidenz der Majorblutungen über die ersten 72 Stunden nach Reanimation. Angabe der Anzahl der Patienten mit Majorblutungen in Intervallen von 8 Stunden und der im jeweiligen Intervall lebenden Patienten.

Zeit (h)		0-8	8-16	16-24	24-32	32-40	40-48	48-56	56-64	64-72
Normothermie (n=42)	Majorblutungen	21	12	7	4	3	3	1	2	2
	Lebende Patienten	42	40	38	38	38	37	37	37	37
Hypothermie (n=36)	Majorblutungen	11	6	4	2	1	2	3	3	1
	Lebende Patienten	36	33	32	31	30	29	29	28	28

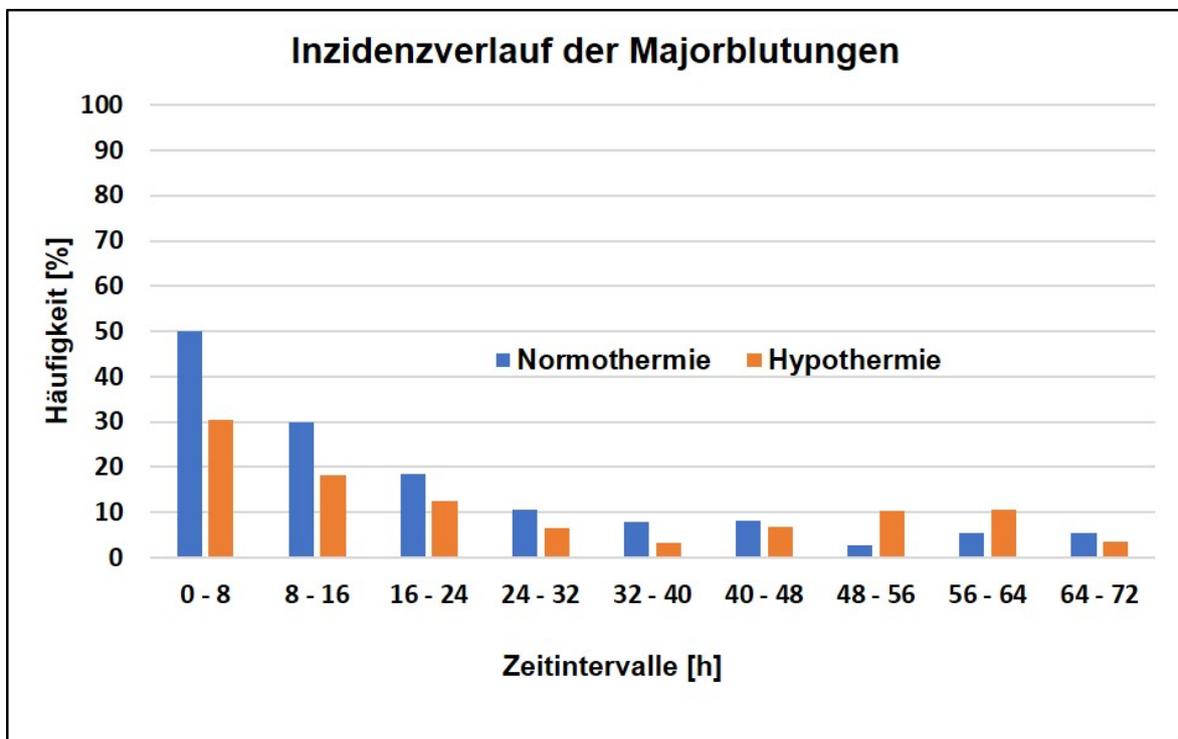


Abbildung 6: Verlauf der Inzidenz der Majorblutungen über die ersten 72 Stunden nach Reanimation. Angegeben ist die Inzidenz von Majorblutungen in der Normothermiegruppe und der Hypothermiegruppe in Intervallen von 8 Stunden.

3.6 Sekundäre Endpunkte

3.6.1 Transfundierte Blutprodukte innerhalb 72 Stunden nach Reanimation

Wie Tabelle 17 zeigt bestanden in der Anzahl transfundierter Blutprodukte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Beobachtungsgruppen. Die Anzahl transfundierter Einheiten Erythrozytenkonzentrate, gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten waren in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch in der Menge verabreichten Prothrombinkomplexkonzentrats (PPSB), Fibrinogens und der Gerinnungsfaktoren VII, VIII und XIII bestand kein signifikanter Unterschied. Zudem war auch die verabreichte Menge der antifibrinolytisch wirkenden Tranexamsäure und des prokoagulatorisch wirkenden Desmopressins ohne statistisch signifikanten Unterschied über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden. Der Heparinantagonist Protaminsulfat wurde in beiden Gruppen nicht verabreicht. Das zur Heparinwirkung notwendige Antithrombin III wurde in beiden Gruppen ähnlich häufig substituiert.

Im Median wurden unter der extrakorporalen Membranoxygenierung innerhalb der 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation in der Normothermiegruppe 8,0 (Interquartilsabstand 6,0 bis 14,0) und in der Hypothermiegruppe 10,0 (Interquartilsabstand 4,0 bis 17,0) Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Es war somit in beiden Gruppen die Verabreichung vergleichbar vieler Erythrozytenkonzentrate zur Aufrechterhaltung des Ziel-Hb von über 10 g/dL notwendig (p-Wert 0,0,654). Auch in der Transfusion von gefrorenem Frischplasma gab es mit im Median 9,5 Einheiten (Interquartilsabstand 3,8 bis 12,8 Einheiten) beziehungsweise 10,0 Einheiten (Interquartilsabstand 4,0 bis 16,0 Einheiten) in Normo- und Hypothermiegruppe keinen signifikanten Unterschied. Im Median war die Verabreichung von 2,0 Thrombozytenkonzentrate (Interquartilsabstand 1,0 bis 3,0) in der Normothermiegruppe und 2,5 (Interquartilsabstand 1,0 bis 5,3) in der Hypothermiegruppe zur Aufrechterhaltung der Ziel-Thrombozytenzahl von $\geq 70.000/\mu\text{L}$ (bei aktiven Blutungen $\geq 100.000/\mu\text{L}$) notwendig.

Tabelle 17: Transfundierte Blutprodukte innerhalb 72 Stunden nach Reanimation. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. PPSB: Prothrombinkomplexkonzentrat, AT III: Antithrombin III.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Erythrozytenkonzentrate (Einheiten)	8,0 (6,0-14,0)	10,0 (4,0-17,0)	0,654
Gefrorenes Frischplasma (Einheiten)	9,5 (3,8-12,8)	10,0 (4,0-16,0)	0,693
Thrombozytenkonzentrate (Einheiten)	2,0 (1,0-3,0)	2,5 (1,0-5,3)	0,302
Fibrinogen (g)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,620
PPSB (IU)	2000 (1500-3500)	1750 (1000-2375)	0,218
Faktor VII (IU)	180 (180-180)	-	-
Faktor VIII (IU)	-	-	-
Faktor XIII (IU)	-	1250 (1250-1250)	-
Tranexamsäure (g)	2,4 (2,0-2,5)	2,0 (2,0-2,0)	0,656
Desmopressin (μ g)	18,0 (11,0-25,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,667
AT III (IU)	1500 (625-2250)	1000 (500-1500)	0,259
Protamin (IU)	-	-	-

3.7 Organversagen und Sepsis

Die beobachteten Komplikationen unter ECLS wurden in Tabelle 18 zusammengefasst. Ausgenommen vom Leberversagen traten alle weiteren erhobenen Organversagen sowie eine Sepsis in der Gruppe der Patienten mit Hypothermiebehandlung häufiger auf. Signifikant häufiger kam es in der Hypothermiegruppe zu einem Lungenversagen (p-Wert $< 0,001$) oder einem ZNS-Schaden (p-Wert 0,011). Es bestand zudem, jedoch ohne statistische Signifikanz, ein Trend (p-Wert 0,109) zum häufigeren dialysepflichtigen akuten Nierenversagen in der Hypothermiegruppe. Einzig ein Leberversagen trat in der Hypothermiegruppe tendenziell weniger häufig auf, wobei dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch noch nicht signifikant war (p-Wert 0,056). Zusammengenommen kam es zudem bei statistisch signifikant mehr Patienten in der Hypothermiegruppe zum Versagen von insgesamt drei oder mehr Organsystemen (p-Wert 0,017).

Bei 30 Patienten (83,3 %) in der Hypothermiegruppe kam es innerhalb des betrachteten Zeitintervalls zu einer akuten Lungenschädigung. Eine akute Lungenschädigung war damit nicht nur die häufigste einzelne Organkomplikation in der Hypothermiegruppe, sondern zudem noch signifikant häufiger (p-Wert $< 0,001$) als in der Normothermiegruppe (10 Patienten, 23,8 %). Die zusammengenommen und in der Gruppe der Normothermiepatienten

häufigste Komplikation war das Leberversagen mit 39 Patienten (92,9 %) in der Normothermiegruppe und 27 Patienten (75,0 %) in der Hypothermiegruppe. Ein Leberversagen trat somit bei Normothermiepatienten tendenziell häufiger auf, wobei der Unterschied zur Normothermiegruppe noch nicht signifikant war (p-Wert 0,056). Bei 58,3 % der Patienten in der Hypothermiegruppe (21 Patienten) und bei 28,6 % der Patienten in der Normothermiegruppe (12 Patienten) kam es im Beobachtungsintervall von 72 Stunden zu einer Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine ZNS-Schädigung war somit signifikant häufiger in der Gruppe mit Hypothermiebehandlung anzutreffen. In der Häufigkeit eines dialysepflichtigen akuten Nierenversagens bestanden zwischen den beiden Beobachtungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (p-Wert 0,109), allerdings zeigte sich ein Trend zum häufigeren Auftreten in der Hypothermiegruppe (19 Patienten, 52,8 %) als in der Normothermiegruppe (14 Patienten, 33,3 %). In beiden Gruppen kam es mehrheitlich zum Versagen von mehr als nur einem Organsystem. Bei 88,9 % der Patienten in der Hypothermiegruppe und 64,3 % der Patienten in der Normothermiegruppe kam es sogar zu einem Versagen von drei oder mehr Organsystemen gleichzeitig und somit signifikant häufiger (p-Wert 0,017) zu einem Multiorganversagen in der Hypothermiegruppe. Eine Sepsis trat in beiden Gruppen ohne statistisch signifikante Häufung auf. Bei 6 Patienten in der Normothermiegruppe (14,3 % der Patienten) kam es innerhalb des Beobachtungsintervalls von 72 Stunden zu einer Sepsis. In der Gruppe mit Hypothermiebehandlung geschah dies bei 33,3 % der Patienten (12 Patienten). Der Trend zum häufigeren Auftreten in der Hypothermiegruppe war mit einem p-Wert von 0,061 noch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 18: Organversagen und Sepsis innerhalb 72 Stunden nach Reanimation. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Sepsis	6 (14,3%)	12/36 (33,3%)	0,061
Leberversagen	39 (92,9%)	27/36 (75,0%)	0,056
Nierenersatztherapie	14 (33,3%)	19/36 (52,8%)	0,109
Akute Lungenschädigung	10 (23,8%)	30/36 (83,3%)	<0,001
Hirnschädigung	12 (28,6%)	21/36 (58,3%)	0,011
Mehrorganversagen	27 (64,3%)	32/36 (88,9%)	0,017

3.7.1 Mortalität und Überlebensraten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate der Patienten in den verschiedenen Temperaturgruppen. Der Anteil der Patienten, die die ersten 36 Stunden nach Reanimation, die ersten 72 Stunden nach Reanimation, den intensivstationären Aufenthalt oder den Krankenhausaufenthalt überlebten waren in beiden Gruppen ähnlich hoch. Auch bei der Mortalität 28 Tage nach Wiederbelebung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Normothermie- und der Hypothermiegruppe, siehe Tabelle 19.

Innerhalb der ersten 36 Stunden starben in der Normothermiegruppe 4 Patienten, in der Hypothermiegruppe waren dies 5 Patienten. Die Überlebensrate der ersten 36 Stunden nach Reanimation war somit 90,5 % in der Normothermiegruppe und 86,1 % in der Hypothermiegruppe. Der beobachtete Unterschied war mit einem p-Wert von 0,725 statistisch nicht signifikant.

Im Zeitintervall zwischen 36 und 72 Stunden nach Wiederbelebung verstarb in der Normothermiegruppe ein weiterer Patient und weitere 3 Patienten in der Hypothermiegruppe. Der Anteil im 72-Stunden-Überleben war mit 88,1 % in der Normothermie damit ähnlich hoch wie in der Hypothermiegruppe mit 77,8 %, bei einem p-Wert von 0,242. In der Normothermiegruppe überlebten 35,7 % der Patienten, in der Hypothermiegruppe 30,6 % der Patienten den intensivstationären Aufenthalt mit damit vergleichbarer Überlebensrate in den Beobachtungsgruppen (p-Wert 0,810). Der Verlauf der Mortalität über die ersten 72 Stunden nach Wiederbelebung ist zusätzlich in Abbildung 7 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Tabelle 19: Mortalität und Überlebensraten in den beiden Gruppen. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
36-Stunden-Überleben	38 (90,5%)	31 (86,1%)	0,725
72-Stunden-Überleben	37 (88,1%)	28 (77,8%)	0,242
Entlassung von Intensivstation	15 (35,7%)	11 (30,6%)	0,810
Entlassung aus dem Krankenhaus	13 (31,0%)	10 (27,8%)	0,807
28-Tage-Mortalität	24 (57,1%)	23 (63,9%)	0,644

In der Gruppe der nicht-gekühlten Patienten konnten mit 31 % ähnlich viele (p-Wert 0,807) Patienten wie in der Gruppe der Patienten mit milder therapeutischer Hypothermie mit 27,8 % aus dem Krankenhaus entlassen oder zur Rehabilitationsbehandlung verlegt werden. Die 28-Tage-Mortalität war mit 57,1 % in der Normothermiegruppe und 63,9 % in der Hypothermiegruppe vergleichbar hoch (p-Wert 0,644).

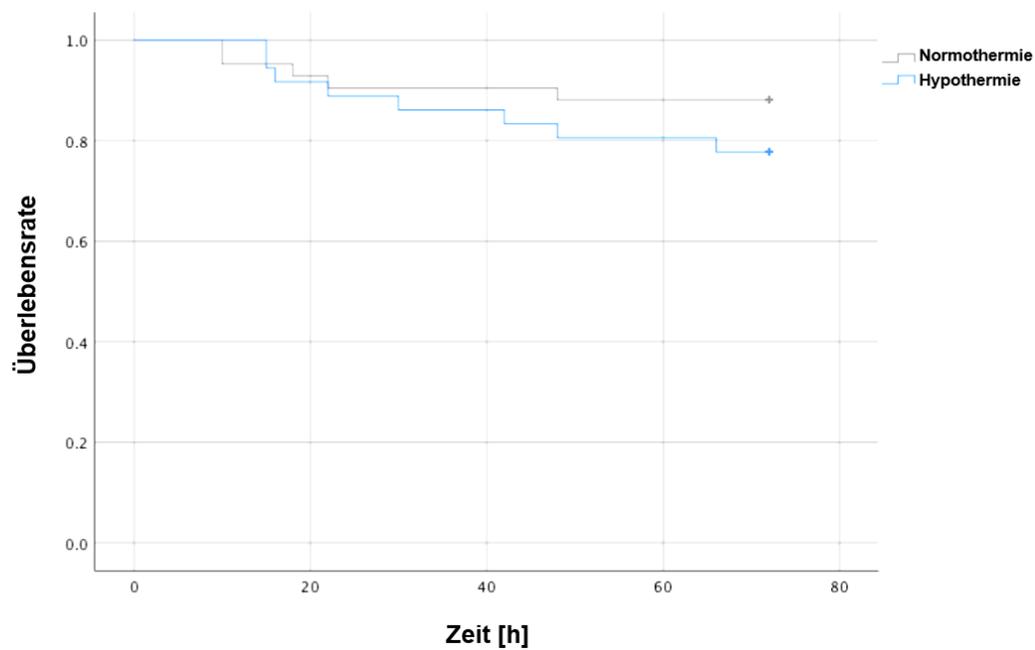


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse anhand der Kaplan-Meier-Kurve mittels Logrank-Test. Angegeben ist die Überlebensrate über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden.

3.7.2 Verweildauern

Die mediane Verweildauer auf Intensivstation, inklusiver der Patienten, die den intensivstationären Aufenthalt nicht überlebten, war in beiden Gruppen vergleichbar lang (p-Wert 0,214) und betrug in der Normothermiegruppe 9,5 Tage (Interquartilsabstand 5,3 bis 25 Tage) und in der Hypothermiegruppe 7,0 Tage (Interquartilsabstand 3,0 bis 19,0 Tage). Die Krankenhausverweildauer war mit 15 Tagen (Interquartilsabstand 8,3 bis 36 Tage), bzw. 10 Tagen (Interquartilsabstand 3,0 bis 26,3 Tage) in den Gruppen mit Normothermie bzw. milder therapeutischer Hypothermie ähnlich lang (p-Wert 0,152). Patienten in der Normothermiegruppe wurden im Median über 5,0 Tage (Interquartilsabstand 3,1 bis 7,9 Tage) und in der Hypothermiegruppe über 5,5 Tage (Interquartilsabstand 2,9 bis 16,5 Tage) invasiv beatmet. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Beatmungsdauer (p-Wert 0,571). Die Daten sind zum Vergleich in Tabelle 20 erneut aufgeführt.

Tabelle 20: Verweildauer auf Intensivstation, im Krankenhaus und am Beatmungsgerät. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.

	Normothermie n=42	Hypothermie n=36	p-Wert
Intensivstation (Tage)	9,5 (5,3-25,0)	7,0 (3,0-19,0)	0,214
Krankenhaus (Tage)	15 (8,3-36,0)	10 (3,0-26,3)	0,152
Beatmung (Tage)	5,0 (3,1-7,9)	5,5 (2,9-16,5)	0,571

4 DISKUSSION

Blutungen stellten wie häufig zuvor berichtet (Aubron et al., 2016; Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015; Stub et al., 2015) auch im Rahmen der vorliegenden Erhebung eine der häufigsten beobachteten Komplikationen bei Patienten unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung dar. Bemerkenswert war dabei, dass es auch unter einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung zu keiner vermehrten Inzidenz an Blutungskomplikationen insgesamt, insbesondere aber auch schwerer und damit prognostisch relevanter Blutungen (Majorblutungen) im Vergleich zu einem normothermen Temperaturmanagement kam. Zudem konnte gezeigt werden, dass selbst bestehende Majorblutungen noch innerhalb des Zeitintervalls mit signifikant herabgesetzter Körpertemperatur schnell und effektiv begrenzt und im Verlauf gestillt werden konnten. Noch während des frühen Zeitintervalls mit Hypothermiebehandlung und der anschließenden Wiedererwärmung wurde ein deutlicher Abfall der Inzidenz an Majorblutungen von anfänglich 30,6 % auf 3,3 % verzeichnet. Zudem zeigte sich trotz erhöhter Morbidität in der Gruppe der Hypothermiepatienten zu Behandlungsbeginn kein Unterschied in der Betrachtung von Mortalität und Verweildauer auf Intensivstation, im Krankenhaus und an der Beatmung. Es deutet daher vieles daraufhin, dass möglicherweise eine Hypothermiebehandlung unter ECLS nicht nur sicher möglich ist, sondern bei einem deutlich kränkeren Patientenkollektiv zu einer Verbesserung der Prognose beitragen könnte.

4.1 Operative Myokardrevaskularisation als möglicher Störfaktor

Bereits im Rahmen der Datenakquisition fiel die hohe Anzahl der Patienten ohne milde therapeutische Hypothermiebehandlung auf, bei denen der Herzstillstand entweder vor oder im Rahmen einer operativen Myokardrevaskularisation aufgetreten war. Aufgrund der in hohem Maße unterschiedlichen Anteile von Patienten mit operativer Myokardrevaskularisation in den Gruppen (p-Wert <0,001) mit 40,9 % in der Normothermie- und nur 7,7 % in der Hypothermiegruppe fiel die Entscheidung diese Patienten aus der weiteren Datenanalyse vollständig auszuschließen. Es erschien plausibel, dass aufgrund des großen Unterschieds dieses Patientenanteils in den beiden Gruppen eine Vergleichbarkeit des primären Endpunkts Blutungskomplikationen nicht gegeben wäre.

Zudem wäre eine Interpretation der Ergebnisse mit Rückschluss auf den Einfluss der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung nur schwer möglich gewesen, ohne einen zu großen Raum für weitere Spekulationen zuzulassen.

Die Entscheidung lässt sich unter Berufung auf bereits bekannte Evidenz gut begründen: Blutungen stellen eine häufige und ernsthafte Komplikation nach Herzoperationen dar, die häufig mit exzessiven Blutverlusten und somit erhöhtem Transfusionsbedarf von allogenen Blut und Blutprodukten sowie auch wiederholten operativen Explorationen einhergehen (Mehran et al., 2011). Dabei sind sowohl die chirurgische Reexploration als auch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten dosisabhängig und auch über die Dauer der Blutungskomplikation hinaus, dauerhaft mit einem verlängerten Intensivaufenthalt, einem Anstieg der Krankenhaustage und einer geringeren Überlebensrate verbunden (Hein et al., 2006; Murphy et al., 2007; Rawn, 2007). Die genaue Festlegung einer Grenze, ab welcher Blutungen zu einer veränderten Prognose führen ist hingegen schwierig. In den 24 Stunden nach Herzoperation kommt es üblicherweise zu einem Blutverlust von im Mittel 400 ± 200 mL Blut und bis zu 1200 mL bei Patienten mit doppelter Plättchenaggregationshemmung (Ouattara et al., 2007, 2003; van der Linden et al., 2005). Bei 5-7 % der Patienten kommt es zudem zu einem Blutverlust von mehr als 2 Litern Blut innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation und bei bis zu 5 % der Patienten bedarf es eines Wiederholungseingriffs aufgrund von Blutungen nach Verschluss der Sternotomie (Mehran et al., 2011). Aus diesen Gründen wurde von der BARC-Gruppe eine eigene Blutungskategorie eingeführt (BARC Typ 4-Blutung). Wegen der unklaren Effekte auf die Blutungskomplikationen auch nach Ablauf des 48 Stundenintervalls für den eine BARC-Blutung Kategorie 4 überhaupt, selbst bei mehrfachen operativen Eingriffen, möglich ist und des nicht geklärten Einflusses auf Prognose, Überleben und Komplikationen wäre ein Vergleich mit den Majorblutungen (Blutungen BARC Typ 3b und 5) vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gruppen mit dieser Ätiologie des Herzstillstands nicht möglich gewesen.

Zudem erschien es möglich, dass es sich bei den Unterschieden in Demographie, Krankheitsschwere (SAPS II-, SOFA-, SAVE-Score) und Begleiterkrankungen um indirekte Effekte dieser Drittvariable handeln könnte, welche ihrerseits Einfluss auf primäre und sekundäre Endpunkte nehmen könnten. Es handelte sich nämlich sowohl im Falle des

Herzstillstands als auch bei der Indikationsstellung zur Implantation eines ECLS-Systems in der Regel um eine Komplikation des zumeist (elektiv oder semi-elektiv) geplanten herzchirurgischen Eingriffs. Sichtbar ist dies in der zwar vergleichbaren Inzidenz der koronaren Herzerkrankung in beiden Gruppen, bei einer in der Gruppe der Normothermiepatienten jedoch deutlich geringeren Rate an akuten Myokardinfarkten. Ein Unterschied der, statistisch noch nicht signifikant, einen klaren Trend angab. Es handelte sich somit im Falle des Reanimationsereignisses und bei der Indikation zum ECLS in der Regel um einen Postkardiotomieschock, für den eine im Vergleich zu anderen Ätiologien des kardiogenen Schocks insgesamt schlechte Prognose besteht (Abrams et al., 2014). Dies gilt vermutlich auch wenn die kardiopulmonale Wiederbelebung wie in diesen Fällen in einem klinischen Umfeld mit der Möglichkeit zu sofortigen erweiterten Wiederbelebungsmaßnahmen (*Advanced Life Support*, ALS) und der Möglichkeit einer raschen Etablierung eines Extrakorporalkreislaufs (eCPR) stattfand.

Das heißt, Patienten mit elektiver Herzoperation, einer Gruppe mit entsprechendem Risikoprofil aus höherem Alter, bekannter koronarer Herzerkrankung, bekannter ischämischer Kardiomyopathie und dem damit verbundenen kardiovaskulären Risikoprofil, wurden vermehrt im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffs reanimiert und an ein ECLS-System angeschlossen. Daraus wären zum Teil auch die Unterschiede in Alter und Vorerkrankungen erklärbar. Auch erklärt die Tatsache, dass rund 41 % der Patienten ihren Herzstillstand perioperativ, also im Krankenhaus, erlitten hatten gegebenenfalls zumindest teilweise die Unterschiede in den intensivmedizinischen Morbiditäts- und Prognosescores (SAPS II und SOFA-Score). Der innerklinische Herzstillstand (In-Hospital Cardiac Arrest, IHCA) ist in der Regel mit einer besseren Prognose vergesellschaftet als Herzstillstände außerhalb des Krankenhauses (Out-of-Hospital Cardiac Arrest, OHCA) (Fredriksson et al., 2010). Unter anderem ursächlich dafür ist der höhere Anteil an frühzeitigeren Basismaßnahmen zur leitliniengerechten Wiederbelebung (*Basic Life Support*, BLS), frühzeitigem ALS, kürzerer Zeit bis zum Wiedereintritt eines Spontankreislaufs (ROSC) und gegebenenfalls eCPR beim IHCA. Auf der anderen Seite steht zu vermuten, dass es sich in der Gruppe der Hypothermiepatienten gehäuft um die Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung (Begleiterkrankung bei 59 % der Patienten, gleichzeitig bei 46,2 % Ursache des Herzstillstands) und aus diesem Grund um insgesamt ein jüngeres Patientenkontinuum mit

häufigerem außerklinischen Herzstillstand und damit längerer Reanimationszeit und konsekutiv höheren Morbiditätscores gehandelt haben könnte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch den großen Unterschied im Anteil der Patientensubgruppe mit zusätzlicher operativer Myokardrevaskularisation eine Vergleichbarkeit der primären und sekundären Endpunkte nicht gegeben gewesen wäre und berechtigten Anlass zur kritischen Diskussion der Validität der Ergebnisse geführt hätte. Letztlich führte aber auch der Ausschluss dieser Patientengruppe nicht zu einer gänzlich homogenen Verteilung der Patientencharakteristika über die beiden Vergleichsgruppen, was an späterer Stelle diskutiert wird.

4.2 Primärer Endpunkt, Blutungen

Bei einem Großteil der Patienten aus den beiden Gruppen kam es, unabhängig vom gewählten Temperaturregime, innerhalb der 72 Stunden Beobachtungszeit zu einem Blutungsereignis. Die im Allgemeinen bestehende Befürchtung, eine Hypothermiebehandlung könnte aufgrund ihres Einflusses auf die Gerinnungskaskade zu einer erhöhten Blutungsinzidenz führen, ließ sich im Rahmen der aktuellen Erhebung damit vorerst nicht bestätigen. Mit 92,9 % in der Normothermiegruppe und 86,1 % in der Hypothermiegruppe lag die Inzidenz der Blutungskomplikationen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums von 72 Stunden nach Wiederbelebung in den beiden Gruppen vergleichbar hoch. Dies galt nicht nur für die Inzidenz der Gesamtheit der Blutungskomplikationen, sondern zudem auch für den jeweiligen Anteil an Majorblutungen (BARC-Blutung Typ 3b und Typ 5) und intrakraniellen Blutungen (BARC-Blutung Typ 3c). Auch in den Anteilen dieser prognostisch besonders relevanten Blutungskategorien gab es zwischen einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung und der strikten Normothermie keine signifikanten Unterschiede. Widerspiegeln tat sich dies auch im Verbrauch von Blutprodukten, insbesondere bei den Erythrozytenkonzentraten, und Gerinnungsfaktoren. Der Transfusionsbedarf war in beiden Gruppen mit median 8 bzw. 10 Erythrozytenkonzentraten zwar relativ hoch, unterschied sich aber zwischen beiden Gruppen nicht signifikant mit in beiden Gruppen zudem vergleichbaren minimalen Hämoglobinwerten. Auch die zur Stabilisierung der Gerinnung verwendete Anzahl von

Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsprodukten unterschied sich zwischen den Gruppen bei ähnlicher minimaler Thrombozytenzahl und INR nicht.

Somit konnte in der Hypothermiegruppe über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden weder eine erhöhte Inzidenz für Blutungen insgesamt, noch ein höherer Anteil an Major- oder intrakraniellen Blutungen nachgewiesen werden. Dennoch zeigten sich bei der genauen Betrachtung sowohl der einzelnen Beobachtungszeiträume als auch der unterschiedlichen Blutungsgrade einige Auffälligkeiten, die einen möglicherweise vorliegenden Temperatureffekt nicht ausgeschlossen ließen.

Blutungen in der Phase der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung

Interessant in der Betrachtung der Blutungskomplikationen erscheint insbesondere das frühe Zeitintervall, die ersten 36 Stunden nach Reanimation. In der Hypothermiegruppe handelte es sich hierbei um den Zeitraum der Kühlung auf 32 °C bis 34 °C über 24 Stunden und anschließenden Wiederaufwärmphase über circa 12 Stunden (0,25 °C/Stunde). Tatsächlich lag die mittlere Temperatur wie in der Temperaturkurve ersichtlich (Abbildung 4) sogar erst nach 36 Stunden, also zum Ende der frühen Phase, erstmalig wieder auf dem Niveau der Gruppe mit strikter Normothermiebehandlung. Beim frühen Beobachtungsintervall handelte es sich somit um den Zeitraum mit signifikantem Temperaturunterschied zwischen den beiden Gruppen und damit propagiertem erhöhtem Blutungsrisiko für die Gruppe der Hypothermiepatienten.

Wie im gesamten Beobachtungszeitraum kam es auch in der Zeit der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung zu keiner Häufung an Blutungskomplikationen im Vergleich zur Normothermiegruppe. Dennoch waren Blutungen unmittelbar nach Wiederbelebung und Einbau eines ECLS mit einer Häufigkeit von 86,1 % unter Hypothermiebehandlung beziehungsweise 88,1 % unter einem streng normothermen Temperaturmanagement eine häufige Komplikation (Tabelle 14). Eine Häufung von Blutungskomplikationen ungeachtet ihrer Schwere lag unter Hypothermiebehandlung also nicht vor. Darüber hinaus war der Anteil der blutenden Patienten mit Hypothermiebehandlung und einer Majorblutung nicht nur nicht erhöht, es zeigte sich sogar ein Trend zu einem geringeren Anteil schwerer Blutungen in der Gruppe mit Hypothermiebehandlung, auch wenn das Signifikanzniveau

mit einem p-Wert von 0,087 nicht erreicht wurde. Mit jeweils einem Patienten mit intrakranieller Blutung unterschied sich im frühen Intervall der Anteil der blutenden Patienten mit einer intrakraniellen Blutung zwischen den beiden Gruppen nicht.

Aber auch wenn die Hypothermiebehandlung zu keiner erhöhten Rate an Blutungskomplikationen und zudem tendenziell zu sogar weniger schweren Blutungen führte, fiel dennoch auf, dass in der Zeit nach Beendigung der Kühlung und Erreichen normothermer Temperaturwerte (36 bis 72 Stunden nach Reanimation) es in der Hypothermiegruppe zu einem signifikanten Abfall der Blutungsinzidenz kam. In der Normothermiegruppe mit einer gleichmäßigen Körpertemperatur zwischen den beiden Zeiträumen nach Reanimation war hingegen kein oder zumindest kein signifikanter Abfall zu verzeichnen. Es ist also durchaus denkbar, dass es, trotz der ansonsten fehlenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, in der Hypothermiegruppe nach Erreichen von 36 °C durch eine verbesserte Koagulation bei Normothermie zu einem Abfall der Blutungen gekommen sein könnte. Die Thrombinbildung und damit der Beginn der Gerinnungsbildung ist ab Temperaturen von 33 °C nachgewiesenermaßen signifikant verzögert und der anschließende Aufbau des Gerinnsels verlangsamt. Zudem ist auch die Thrombozytenaggregation und -adhäsion bei Temperaturen ab 35 °C temperaturabhängig in unterschiedlichem Maße gehemmt (De Robertis et al., 2015). So ist möglich, dass nach Erreichen einer Temperatur von 35 °C bis 36 °C durch die verbesserte Kinetik und Synthese der Gerinnungsfaktoren sowie dem Wiedereinsetzen der reversibel gestörten Thrombozytenfunktion bestehende Blutungen wirkungsvoller kontrolliert werden konnten. Dies gilt umso mehr, da eine Reduktion von Blutungen durch aktive Erwärmung auf Normothermie zumindest bei chirurgischen Patienten bereits bekannt ist (Rajagopalan et al., 2008; Schmied et al., 1996).

Mehrere Beobachtungen sprechen allerdings gegen diesen Temperatureffekt als Ursache für diesen beobachteten Rückgang der Blutungsinzidenz. Erstens fällt der mit 41,9 % bereits erwähnte um rund ein Fünftel geringere Anteil an Majorblutungen in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Normothermiegruppe auf (64,9 % Majorblutungen). Ein tatsächlicher Temperatureffekt auf die Gerinnung in der Hypothermiegruppe würde eher einen umgekehrten Trend erwarten lassen, so dass ein Rückgang der gesamten

Blutungsinzidenz aufgrund der unterschiedlichen Temperaturen zwischen den beiden Beobachtungsintervallen allein aus diesem Grund eher unwahrscheinlich ist.

Zweitens, auch wenn eine solche Aufzeichnung nicht für die Gesamtheit aller Blutungskomplikationen erfolgte, so zeigt zumindest der Verlauf der Inzidenz an Majorblutungen in 8 Stundenintervallen (siehe Abbildung 6) bereits unter Hypothermie einen deutlichen Abfall schwerer Blutungen von 30,6 % auf 12,5 % in den ersten 24 Stunden, einen weiteren Abfall auf 6,5 % noch vor Erreichen der 36 °C-Grenze und auf 3,3 % nach Ablauf des ersten Beobachtungsintervalls (siehe Abbildung 4). Und selbst wenn dieser Abfall in Teilen auch dem Versterben von schwerblutenden Patienten oder gegebenenfalls Abbruch der Hypothermiebehandlung bei schweren Blutungen zuzuschreiben ist, so zeigte sich zumindest keine steigende Inzidenz der Majorblutungen. Zudem kommt es nach Ablauf der ersten 36 Stunden zu keinem weiteren wesentlichen Abfall der Inzidenz an Majorblutungen, vielmehr steigt der Anteil nach 40 Stunden sogar kurzzeitig noch mal an. Es ist also durchaus bereits unter der Hypothermiebehandlung selbst zur Kontrolle schwerer Blutungen gekommen und nicht erst beim Übergang zwischen den Beobachtungsintervallen wie die Zahlen mutmaßen ließen. Der fehlende signifikante Abfall im Anteil der blutenden Patienten mit Majorblutungen in der Hypothermiegruppe nach Beendigung der Kühlung (siehe Abbildung 5) erklärt sich zudem durch mögliche Probleme der Art der statistischen Auswertung. Wie auch bei der Inzidenz in den 8-Stundenintervallen kommt es zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen bei genauerer Betrachtung durchaus zu einem Abfall der Häufigkeit von Majorblutungen, die aber durch die insgesamt signifikant gefallene Anzahl von Patienten mit Blutungskomplikationen jedoch weiterhin einen hohen Anteil an den beobachteten Blutungen ausmachen. Absolut gesehen waren auch in der Hypothermiegruppe schwere Blutungen im zweiten Beobachtungsintervall deutlich seltener: während es unter Hypothermie in den ersten 36 Stunden noch bei 13 Patienten (entspricht 36,1 % aller Patienten) zu einer Majorblutung kam, war dies im zweiten Zeitintervall nur noch bei 6 Patienten, oder 20 % aller Patienten, der Fall. Mit ebenfalls 6 Patienten mit Majorblutungen (entspricht 15,8 % aller Patienten) in der Normothermiegruppe liegen die Inzidenzen zudem deutlich dichter beieinander als es durch die gewählte Darstellungsform den Anschein hat. Einen Anstieg der Häufigkeit von Majorblutungen in der

Hypothermiegruppe wie er vorzuliegen schien, konnte also tatsächlich nicht verzeichnet werden.

Drittens gab es nicht nur in der Hypothermiegruppe einen Abfall der Blutungsinzidenz, sondern auch in der Normothermiegruppe, wenn auch nicht in der Gesamtinzidenz sondern nur im Anteil und bei der Zahl der Patienten mit Majorblutungen: Während es in den ersten 36 Stunden noch bei 24 Patienten, also bei 64,9 % der blutenden Patienten, zu einer Majorblutung kam, war dies in der Zeit nach 36 Stunden bis 72 Stunden nach Reanimation nur noch bei 6 Patienten, oder 21,4 % der blutenden Patienten, der Fall. Auch in der Verlaufsbeurteilung der Majorblutungen zeigt sich unter Normothermie analog zu der Inzidenz in der Hypothermiegruppe ein rascher Abfall im Anteil an Patienten mit schweren Blutungen, die nach Ablauf von 24 bis 32 Stunden unter Kontrolle zu sein schienen (siehe Abbildung 6). Die hohe Blutungsinzidenz in der Normothermiegruppe ist somit vielmehr durch die weiterhin hohe Rate an Minorblutungen erklärt und nicht durch nicht stillbare, schwere Blutungen.

Vieles spricht also dafür, dass Blutungen insgesamt und schwere Blutungen im Speziellen zu Beginn der Therapie, kurz nach Reanimation und interventioneller Implantation der ECLS, besonders häufig waren und in den folgenden Stunden in beiden Gruppen gut kontrolliert werden konnten. Zu erkennen war, dass es keineswegs erst nach Beendigung der Hypothermiebehandlung zu einem Abfall der Blutungsinzidenz kam. Vielmehr waren zum Ende der Hypothermiephase bzw. in der Zeit der Wiedererwärmung die Majorblutungen bereits kontrolliert und fielen im Anschluss, also der Zeit zwischen 36 und 72 Stunden nach Reanimation, nicht mehr relevant ab. Die hohe Inzidenz zu Beginn der Behandlung in beiden Gruppen, scheint somit vielmehr Ausdruck der besonders hohen Blutungsgefahr unter ECLS-Anlage als invasivem Eingriff zu sein. Zudem trägt vermutlich die üblicherweise anfängliche starke Gerinnungshemmung mittels Heparinbolus im Rahmen der ECLS-Anlage, ersichtlich an der in beiden Gruppen im ersten Zeitintervall signifikant höheren aPTT, mit zu einer vermehrten Blutungsdiathese im frühen Zeitintervall bei. Blutungen, insbesondere klinisch relevante Blutungen, scheinen damit auch unter milder therapeutischer Hypothermiebehandlung ohne größere Probleme effektiv behandelbar zu sein.

Intrakranielle Blutungen

Sowohl insgesamt über die Zeit von 72 Stunden betrachtet (siehe Tabelle 13) als auch unter Hypothermiebehandlung selbst gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit intrakranieller Blutungen zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 15). Dennoch kam es in der Hypothermiegruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum mit insgesamt 9,1 % bei einem deutlich höheren Anteil der Blutungspatienten zu intrakraniellen Blutungen als in der Normothermiegruppe mit nur 1,5 %. Das Niveau zur statistischen Signifikanz wurde mit einem p-Wert von 0,156 möglicherweise auch aufgrund mangelnder statistischer Trennschärfe der Studie zwar nicht erreicht. Dennoch war ein gewisser Trend zu vermehrten intrakraniellen Blutungen unter Hypothermiebehandlung damit durchaus zu beobachten. Zudem war der Anteil intrakranieller Blutungen im Zeitraum nach Erreichen der Normothermie, dem Intervall 36 bis 72 Stunden nach Reanimation, tatsächlich signifikant höher als in der Normothermiegruppe und stieg zwischen den beiden Beobachtungsintervallen deutlich an (siehe Tabelle 14, Tabelle 15 und Abbildung 5). Es stellt sich somit die Frage, ob die Hypothermiebehandlung selbst oder bereits bekannte physiologische Prozesse im Rahmen der Initiations- und Aufwärmphase zu der erhöhten Rate intrakranieller Blutungen geführt oder beigetragen haben.

Tatsächlich sind mögliche Hirnstammhämorrhagien unter einem gezielten Temperaturmanagement vorbeschrieben (Cho et al., 2013) und es wird vermutet, dass intrakranielle Blutungen unter Hypothermie aufgrund fehlender systematischer Untersuchungen durch bildgebende Verfahren oder Obduktion womöglich insgesamt sogar unterdiagnostiziert sind (Nielsen et al., 2011). Der Großteil der vorliegenden Evidenz weist jedoch in die gegengesetzte Richtung: so deutet einiges darauf hin, dass eine Hypothermiebehandlung über protektive Mechanismen verfügt, die eine Anwendung selbst bei bestehenden intrakraniellen Blutungen nicht nur sicher ermöglicht, sondern sogar die Prognose auch bei dieser Indikation bedeutend verbessern könnte (Fischer et al., 2017; Polderman, 2012). Zwei prospektiv angelegte Studien zur Überprüfung dieser Ergebnisse sind derzeit in Gange und werden vermutlich in Kürze publiziert (Kollmar et al., 2012; Rincon et al., 2014). Sollte es sich also bei den vermehrten intrakraniellen Blutungen tatsächlich um den Effekt der Hypothermie handeln, so stünde dies zumindest im Widerspruch zum Großteil des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands.

Zudem war nicht während der Hypothermiebehandlung selbst die Rate an intrakraniellen Blutungen erhöht, sondern erst in der anschließenden Phase mit wiederhergestellter Normothermie. Es ist also vielmehr während oder im Anschluss an die Wiederaufwärmphase vermehrt zu intrakraniellen Blutungen gekommen. Tatsächlich zeigen klinische Beobachtungen, dass Teile der protektiven Effekte durch eine zu rasche Wiedererwärmung mit resultierender Hypoxie und schwerer Hyperthermie wieder verloren gehen können (Polderman, 2009). Durch Anheben der Körpertemperatur kommt es zu einem Anstieg der metabolischen Rate und damit des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlenstoffdioxidproduktion. Durch eine fehlende Anpassung der Einstellungen an Beatmung, oder in der vorliegenden Arbeit des ECLS, bei schneller Wiedererwärmung kann es zu einer versehentlichen Hypoventilation kommen, die durch Vasodilatation der intrakraniellen Gefäße zur Entstehung eines Hirnödems mit erhöhtem intrakraniellm Druck führen kann (Polderman, 2009). Gegebenenfalls könnte es durch ähnliche Prozesse im vorliegenden Fall zu einer Vasodilatation und folgenden Gefäßruptur im durch die Ischämie vulnerablen Gefäßbett gekommen sein und so zu den vermehrt diagnostizierten intrakraniellen Blutungen geführt haben. Allerdings erfolgt genau aufgrund der oben genannten Effekte, anders als in der Induktionsphase mit möglichst rascher Temperatursenkung, in der Wiedererwärmungsphase die Anhebung der Temperatur nur langsam, so dass die metabolischen Veränderungen in dieser Phase der Hypothermiebehandlung in der Regel nur sehr langsam stattfinden. In der Klinik für Intensivmedizin des UKE erfolgt die Wiedererwärmung bei Hypothermiebehandlung nach überlebtem Herzstillstand mit 0,25 °C pro Stunde und die Anhebung der Temperatur von 33 °C auf 36 °C somit über mindestens 12 Stunden (siehe Hypothermiestandard der KIM im Anhang auf Seite 117). Aus dem in Abbildung 4 dargestellten Temperaturverlauf ist ersichtlich, dass im Mittel selbst nach 12 Stunden die Hypothermie noch nicht vollständig aufgehoben war und die Anhebung der Körpertemperatur somit sogar langsamer als empfohlen erfolgt war. Zwar lässt sich nicht vollständig ausschließen, dass es bei einzelnen Patienten zu einer akzidentiellen rascheren Temperaturanhebung gekommen war, die Wiederaufwärmphase lässt sich allerdings über den im ECLS-Kreislauf integrierten Wärmeaustauscher so gut und präzise steuern, dass ein systematischer Fehler in der

Aufwärmphase und damit der beschriebene Mechanismus nicht sehr wahrscheinlich erscheint.

Ein direkter Zusammenhang mit Aufwärmphase erscheint somit insgesamt eher unwahrscheinlich. Der Zeitpunkt der vermehrten intrakraniellen Blutungen im späteren Beobachtungszeitraum ist vermutlich vielmehr mit einer verzögerten oder erst in diesem Zeitraum möglichen Diagnosestellung erklärbar als mit einem tatsächlichen Anstieg des Auftretens zwischen den beiden Beobachtungsintervallen: Eine neurologische Beurteilung des analgosedierten Patienten ist kaum möglich und somit intrakranielle Blutungen im frühen Beobachtungszeitraum vermutlich mit einer hohen Dunkelziffer versehen. Außer bei schweren neurologischen Auffälligkeiten wie einer lichtstarrten Anisokorie, generalisierten Krampfanfällen oder einer Myoklonie wird eine neurologische Beurteilung vor Beendigung der Analgosedierung bei Erreichen einer Temperatur von 36 °C und damit in den ersten 36 Stunden, nicht erfolgt sein. Auch die anschließende Prognoseabschätzung nach Reanimation durch einen Neurologen ist frühestens 72 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation empfohlen (Nolan et al., 2015b). Das heißt, die der neurologischen Beurteilung nachgeschaltete weitere Diagnostik mittels somatosensibel evozierter Hirnpotentiale (SEP N20), Elektroenzephalografie und die für die Diagnose der intrakraniellen Blutung zwingende bildgebende Diagnostik wird nur im Ausnahmefall in den ersten 36 Stunden erfolgt sein. Der sprunghafte Anstieg intrakranieller Blutungen nach 36 Stunden wird somit vielmehr der verspäteten Erfassung als einem tatsächlichen Anstieg in der Inzidenz entsprechen.

Es bleibt aber letztlich eine insgesamt erhöhte Rate an intrakraniellen Blutungen, deren Mechanismus vorerst nicht vollständig aufgeklärt werden kann und zudem einem guten Teil der bestehenden Evidenz auf diesem Gebiet widerspricht. Sollte es sich um eine tatsächliche Nebenwirkung der Hypothermiebehandlung handeln und sich die neurologische Prognose nach Reanimation unter einem Temperaturmanagement mit 33 °C sogar noch verschlechtern, würde dies die Zweckmäßigkeit einer Hypothermiebehandlung zumindest unter ECLS in Frage stellen. Um diesen Effekt auszuschließen wäre gegebenenfalls eine nachträgliche Regressionsanalyse und ein lineares Paneldatenmodell notwendig, um den Einfluss der verwendeten Temperaturprotokolle auf die Blutungsinzidenz weiter zu analysieren.

Blutungen unter Normothermie

Eine weitere Auffälligkeit der vorliegenden Studie waren die bereits zuvor angesprochenen häufigen Blutungen in der Normothermiegruppe. So traten Minorblutungen unter strenger Normothermiebehandlung über den gesamten Beobachtungszeitraum und insbesondere im Zeitintervall zwischen 36 und 72 Stunden signifikant häufiger auf. Zudem erscheint es, als wären selbst schwere Blutungen unter Normothermie unmittelbar nach Reanimation und ECLS-Implantation häufiger aufgetreten. Es bestand in den ersten 36 Stunden nach Wiederbelebung ein Trend zu vermehrten Blutungen des Typs 3b und Typs 5 nach den Kriterien der BARC-Gruppe, jedoch ohne das statistische Signifikanzniveau zu erreichen (p-Wert 0,087).

Der hohe Anteil der sogenannten Minorblutungen lässt sich möglicherweise mehr über die methodischen Limitationen als durch einen wirklichen Effekt der Normothermiebehandlung erklären. Bei Temperaturen um 36,5 °C, wie in der Normothermiegruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden der Fall (siehe Abbildung 4), sollten erwartungsgemäß optimale Bedingungen für die Gerinnung vorliegen und in der Literatur besteht letztlich kein Zweifel daran, dass die Einhaltung einer Normothermie das Ausmaß von Blutungen und den Blutverlust deutlich begrenzen kann (Polderman, 2012, 2009; Rajagopalan et al., 2008; Schmied et al., 1996). Eine tatsächliche negative Beeinflussung des Blutungsrisikos unter Normothermie erscheint damit eher nicht wahrscheinlich.

Die signifikant häufigeren Blutungen in der Normothermiegruppe im späten Zeitintervall bestehen zum überwiegenden Anteil aus Minorblutungen und nur 21,4 % der Patienten mit Blutungskomplikationen hatten zusätzlich auch Majorblutungen. Da sich im früheren Zeitintervall die Häufigkeit der Minorblutungen zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, wird somit vermutlich auch der über die gesamten 72 Stunden beobachtete Unterschied an Minorblutungen auf deren hohen Anteil im späten Zeitintervall zurückzuführen sein. Als Erklärung ist auf der einen Seite denkbar, dass die in den ersten 36 Stunden im Trend vermehrten schweren Blutungen im späteren Zeitintervall zu Minorblutungen herabgestuft werden konnten und sich die vermehrte Inzidenz auf diese Art erklären lässt. Auf der anderen Seite ist ein bereits häufig beschriebenes Problem der retrospektiven Erhebung, die korrekte Erfassung insbesondere der Extreme der Blutungskomplikationen. Auch die durch die BARC-Gruppe vorgeschlagene

Blutungsdefinition erreicht hier trotz ihrer klaren Überlegenheit zu anderen Schweregradeinteilungen klar ihre Grenzen:

Während sich Majorblutungen aufgrund ihrer eindeutigen und leicht erhebbaren labordiagnostischen (Abfall des Hämoglobins oder Hämatokrits) und klinischen Folgen (Erythrozytentransfusionen, chirurgische Blutstillung) gut dokumentieren lassen, ist dies bei den weicheren Blutungskriterien für die Minorblutungen bedeutend schwieriger. Die in der vorliegenden Arbeit als Minorblutungen bezeichneten Komplikationen bestehen neben den ebenfalls leichter erhebbaren Blutungen mit geringem Hb-Abfall oder Transfusionsbedarf (BARC Typ 3a-Blutung) auch aus Blutungen mit nur interventionellem Handlungsbedarf (BARC Typ 2-Blutung) und Blutungen, die gar keiner Behandlung bedurften, also lediglich beobachtet wurden (BARC Typ 1-Blutung). Insbesondere die letztgenannte Kategorie ist in retrospektiven Analysen kaum von einer fehlenden Blutung (BARC Typ 0) unterscheidbar (Dauerman, 2014; Kikkert et al., 2014) und damit die Erhebung in vielen Fällen stark von der Güte der Dokumentation des behandelnden Arztes oder Behandlungsteams abhängig. Ein Problem, das sich auch in Studien zur retrospektiven Validierung der BARC-Blutungsklassifikation gezeigt hatte und dort durch eine gemeinsame Erfassung von Typ 0- und Typ 1-Blutungen versucht wurde zu umgehen (Kikkert et al., 2014). Zwar wurden im Rahmen der Datenerhebungen für die vorliegende Arbeit Blutungen ausschließlich anhand der BARC-Kriterien dokumentiert, eine Unterscheidung in die unterschiedlichen Schweregrade der Minorblutungen hat im Rahmen der Auswertung jedoch nicht mehr stattgefunden. Ob es sich bei dem beobachteten Unterschied in der Häufigkeit der Minorblutungen tatsächlich um Folgen der erschwerten Erhebung niedriger Blutungsgrade handelt und wieso sich dieser Effekt nicht gleichermaßen in beiden Gruppen zeigt, bleibt letztlich spekulativ.

Abgesehen davon sollten die Ergebnisse vor dem Hintergrund der möglichen prognostischen Relevanz differenziert bewertet werden. So besitzt eine Majorblutung nicht die gleiche prognostische Relevanz wie eine Minorblutung, auch wenn letztere beispielsweise durch Absetzen oder Umstellen von Medikamenten durchaus Einfluss auf die Prognose des Patienten haben können. Eine Validierung beim Einsatz der BARC-Klassifikation im Rahmen von ECLS-Studien ist bislang noch nicht erfolgt. Unstrittig sind aber sowohl in retro- als auch prospektiven Erhebungen von Blutungskomplikationen im Rahmen von

perkutanen Koronarinterventionen (PCI) beim akuten Koronarsyndrom die prognostisch relevanten Folgen von Blutungen der Kategorie BARC Typ 3b und BARC Typ 3c auf die weitere Morbidität und Mortalität, auch wenn die Ergebnisse dieser Studien selbstredend nicht uneingeschränkt auch auf ECLS-Studien übertragen werden können. Während für leichte Blutungen (BARC Typ 1) lediglich eine negative Beeinflussung der Kurz- und Langzeitlebensqualität nachgewiesen wurde (Vranckx et al., 2014), konnte für die übrigen Blutungsgrade in prospektiv angelegten Studien ein hierarchischer Zusammenhang mit der 30-Tage-, Einjahres- und Zweijahresmortalität gezeigt werden (Matic et al., 2014; Vranckx et al., 2016, 2014). Insbesondere Typ 3b- und Typ 3c-Blutungen zeigten sich als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität oder ein sogenanntes *major adverse cardiac event* (MACE), also schwere kardiale Komplikationen. Je nach untersuchtem Patientenkollektiv steigt bereits in den ersten 30 Tagen nach akutem Koronarsyndrom die Mortalität bei einer BARC Typ 3b-Blutung um mehr als das Drei- (Matic et al., 2014) und die Gefahr zu Versterben bis auf das 11-fache an (Vranckx et al., 2016). Das höchste relative Risiko für ein Versterben haben unabhängig in allen Studien die intrakraniellen Blutungen mit einer Steigerung des Mortalitätsrisikos in den ersten 30 Tagen um das 58-fache, das mehr als 10-fache zwischen dem ersten Monat und ersten Jahr (Vranckx et al., 2016) und das 45-fache in den ersten zwei Jahren (Vranckx et al., 2014). Auch im Rahmen der extrakorporalen Membranoxygenierung ist ein klarer Zusammenhang der Mortalität mit einem erhöhten Blutverlust bereits nachgewiesen worden mit der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate als unabhängigem Risikofaktor (Aubron et al., 2016, 2013). So sollte davon ausgegangen werden, dass auch bei der extrakorporalen Kreislaufunterstützung im Rahmen der vorliegenden Erhebung, die Blutungsgrade mit erhöhtem Transfusionsbedarf mit einer besonders schlechten Prognose versehen sind. Ob die erhöhte Rate an Minorblutungen für die Patienten unter Normothermie daher überhaupt eine prognostische Rolle spielt, ist somit fraglich.

Auf der anderen Seite erscheinen genau aufgrund der prognostischen Relevanz die tendenziell vermehrten Majorblutungen in den ersten 36 Stunden der ECLS-Behandlung in der Normothermiegruppe besonders wichtig. Hier läge, falls sich die vorliegenden Ergebnisse in weiteren Studien bestätigten, gegebenenfalls sogar ein protektiver Effekt der Hypothermiebehandlung unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung. Da sich wie

mehrfach erwähnt eine Hypothermiebehandlung, falls überhaupt, nachteilig auf Gerinnung und Blutungsrisiko auswirkte, müsste es sich hierbei um eine indirekte Wirkung der Hypothermiebehandlung, wie zum Beispiel eine verbesserte Laktatclearance oder geringerem Laktatanfall handeln. So trat in den ersten 24 Stunden ein weiterhin deutlich erhöhter Laktatspiegel in der Normothermiegruppe mit signifikantem Unterschied zu den Patienten mit milder therapeutischer Hypothermiebehandlung auf (siehe Tabelle 8). Laktatwerte korrelieren in der Regel gut mit dem negativen Baseexcess, dem Standardbikarbonat und somit dem pH. Da es unter Azidose proportional zum Abfall des pH zu einer deutlichen Beeinflussung der Gerinnung kommt, insbesondere ab pH-Werten von unter 7,1 (De Robertis et al., 2015), erscheint es möglich, dass es unter Normothermie nicht wegen der höheren Körpertemperatur, sondern vielmehr als Nebenwirkung der Azidose zu einer vermehrten Blutungsneigung gekommen sein könnte. Auf der anderen Seite waren die Majorblutungen insbesondere innerhalb der ersten 8 Stunden nach Reanimation und ECLS-Implantation in der Normothermiegruppe deutlich vermehrt (siehe Abbildung 6) und der Laktatwert zu Beginn des Beobachtungsintervalls in der Hypothermiegruppe mit 8,7 mmol/L sogar tendenziell höher als in der Normothermiegruppe mit 6,3 mmol/L. Alternativ wäre der beobachtete Unterschied bei den Majorblutungen daher auch durch die häufigere Begleitmedikation mit niedermolekularem Heparin oder einer oralen Antikoagulation in der Gruppe mit Normothermiebehandlung erklärbar.

Doch selbst wenn den beobachteten Blutungskomplikationen in der Normothermiegruppe ein medizinischer Effekt zugrunde liegen sollte, müssen die Ergebnisse vielmehr als Indiz für eine Selektionsbias gewertet werden. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse zweier nicht-randomisierter Therapieregime. Das heißt, Patienten sind nicht zufällig einem bestimmten Temperaturregime zugeordnet worden, vielmehr trugen Eigenschaften, Begleiterkrankungen und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch das Blutungsrisiko zur Entscheidung bei, ob eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung durchgeführt werden sollte. Wie eingangs erwähnt, sind tatsächliche Effekte auf die Gerinnungskaskade erst bei Temperaturen unter 33 °C zu erwarten und es gibt momentan im Rahmen von klinischen Erhebungen keinen sicheren Anhalt dafür, dass eine Hypothermiebehandlung tatsächlich zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Dennoch wird von einer Hypothermiebehandlung bei erhöhtem Blutungsrisiko oder bei bestehenden

Blutungen häufig zurückgeschreckt. Auch in der Klinik für Intensivmedizin am UKE gelten ausgeprägte Blutgerinnungsstörungen als eines der Entscheidungskriterien zum Abbruch einer milden therapeutische Hypothermiebehandlung (siehe Kapitel 9.1 Anhang, Seite 117). Entsprechend ist zu erwarten, dass bei erhöhtem Blutungsrisiko wie einer vorbestehenden Gerinnungsstörung oder therapeutischen Antikoagulation, bei einer ECLS-Anlage mit intraprozeduralen Komplikationen wie einer Gefäßruptur sowie bei bereits bestehenden Blutungen sich gehäuft von vornherein gegen eine Hypothermiebehandlung entschieden wurde. Wahrscheinlicher erscheint somit eine Selektion der Patienten in Normothermie- und Hypothermiegruppe insbesondere anhand ihres angenommenen Blutungsrisikos und vorbestehenden Blutungen. Ein Indiz dafür lässt sich in Abbildung 6 finden, wenn man sich die Inzidenz der Majorblutungen in 8-Stundenintervallen ansieht. Hier fällt auf, dass Majorblutungen zwar in beiden Gruppen in den ersten 8 Stunden, also unmittelbar nach Reanimation und ECLS-Implantation, am häufigsten auftraten und die Inzidenz in beiden Gruppen in den darauffolgenden Intervallen stetig abfiel. Die Inzidenz war aber mit 50,0 % in der Normothermie- bereits ab Beginn des Beobachtungsintervalls bedeutend höher als in der Hypothermiegruppe mit 30,6 %. Es könnte somit zu einer Selektion von Patienten mit Blutungskomplikationen in die Normothermiegruppe, insbesondere bei schweren Blutungskomplikationen, gekommen sein.

Einordnung in wissenschaftlichen Kontext

Blutungen waren in der vorliegenden Studie unter der extrakorporalen Kreislaufunterstützung eine der häufigsten Komplikationen, unabhängig vom durchgeführten Temperaturregime. Mit 92,9 % in der Normothermie- und 86,1 % in der Hypothermiegruppe lag die Inzidenz für Blutungskomplikationen dabei insgesamt im oberen Bereich der aus der Literatur bekannten Zahlen (Aubron et al., 2013; Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015). Es handelt sich im vorliegenden Patientenkollektiv allerdings auch um eine Gruppe mit einem stark erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko mit Anlage der ECLS unter Notfallbedingungen oder sogar Wiederbelebung. Nimmt man weitere Studien mit ähnlicher Indikationssetzung zum Vergleich, liegen die in der vorliegenden Arbeit berichteten Inzidenzen durchaus im Bereich der erwartbaren Blutungskomplikationen (Stub et al., 2015), zumal im Rahmen der vorliegenden Studie Blutungen jeglicher Schwere mit zudem niedrigeren Blutungsgraden als beispielsweise in den ELSO-Kriterien aufgeführt,

erhoben wurden. Majorblutungen waren mit anteilig 46,1 % bzw. 43,2 % insgesamt häufig und liegen im Bereich der bekannten Inzidenz von Blutungen mit erhöhtem Transfusionsbedarf oder Eingriffen zur Blutstillung aus der Literatur (Aubron et al., 2013; Murphy et al., 2015). Intrakranielle Blutungen waren in der Normothermiegruppe deutlich seltener als in Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv unter ECLS, in der Hypothermiegruppe liegt die berichtete Inzidenz auf dem Niveau vorbestehender Zahlen (Gray et al., 2015). Die im Rahmen der aktuellen Studie beobachteten Zahlen von Blutungskomplikationen sind somit mit der bisherigen Evidenz im Einklang und dies offenbar unabhängig von der Körpertemperatur. Blutungen insgesamt und schwere Blutungen im Speziellen waren weder unter Hypothermie selbst noch über den gesamten Beobachtungszeitraum in der Hypothermiegruppe erhöht. Ebenfalls eine Beobachtung, die im Einklang zu vielen Studien zu Blutungskomplikationen im Rahmen einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung steht (Stockmann et al., 2014). Denn auch wenn die meisten Untersuchungen an Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko oder bereits bestehenden Blutungen erhoben wurden, so wird das Blutungsrisiko unter Hypothermiebehandlung trotz beschriebener Effekte auf die Koagulation als gering und bestehende Blutungen als in der Regel gut beherrschbar beschrieben (De Robertis et al., 2015; Nielsen et al., 2011; Polderman, 2012; Stockmann et al., 2014). Dies gilt insbesondere auch für die gleichzeitige Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermie bei gleichzeitiger ECLS in kleineren Machbarkeitsstudien und bei pädiatrischen Patienten (Lou et al., 2015; Stub et al., 2015).

4.3 Sekundäre Endpunkte

Bei der Auswertung der sekundären Endpunkte zeigten sich Unterschiede nur bei der Häufigkeit anderer unter ECLS üblichen Komplikationen. Der Verbrauch an Blut- und Gerinnungsprodukten zeigte analog zu der vergleichbaren Häufigkeit von Blutungen insgesamt und insbesondere transfusionspflichtigen Blutungen, sowie den vergleichbaren Werten für Thrombozytenzahl und Hämoglobin zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch beim Vergleich von Mortalität und den Verweildauern konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auffällig waren jedoch die in der Hypothermiegruppe insgesamt zum Teil deutlich erhöhten Raten an weiteren Komplikationen: bis auf das Leberversagen traten alle weiteren Komplikationen in der Hypothermiegruppe häufiger auf, auch wenn das Signifikanzniveau bei der Sepsis (p-Wert 0,061) und dem Nierenversagen mit Dialysepflicht (p-Wert 0,109) jeweils nicht erreicht wurde. Dennoch zeigte sich ein Trend zum gehäuften Auftreten einer Sepsis bei einem Drittel und Nierenversagen bei der Hälfte der Hypothermiepatienten. Das Lungenversagen bei 83,3 % war nach Blutungen die häufigste einzelne Organkomplikation in der Gruppe der Hypothermiepatienten und damit signifikant häufiger als in der Normothermiegruppe (23,8 %, p-Wert <0,001). Auch das gleichzeitige Versagen von mehr als einem weiteren Organ neben dem Herzen, bzw. des Kreislaufs (Multiorganversagen), trat in der Hypothermiegruppe signifikant häufiger auf (p-Wert 0,017) und war sogar noch häufiger als Blutungskomplikationen (86,1 %) über die 72 Stunden Beobachtungszeit. Nur Leberversagen traten in der Gruppe mit einem normothermen Temperaturmanagement mit 93 % häufiger auf (Hypothermie 75,0 %), auch wenn das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht wurde (p-Wert 0,056).

Bedeutend erscheint aber vor dem Hintergrund der bereits diskutierten vermehrten intrakraniellen Blutungen insbesondere die ebenfalls signifikant erhöhte Rate an Hirnschädigungen (p-Wert 0,017) in der Gruppe der Hypothermiepatienten. Mit 58,3 % der Patienten unter Hypothermie bei denen in den 72 Stunden Gesamtbeobachtungszeit eine Hirnschädigung nachgewiesen wurde, lag die Rate nicht nur mehr als doppelt so hoch als unter einem normothermen Temperaturmanagement, sondern zudem bedeutend höher als bei Patienten unter ECLS in anderen Studien bisher berichtet wurde (Aubron et al., 2013; Cheng et al., 2014; Stub et al., 2015). Auf der anderen Seite lag die Inzidenz für Hirnschädigungen in der Normothermiegruppe mit 28,6 % bedeutend unter dem, was bei Patienten nach Reanimation aus der Literatur bekannt ist (Arrich et al., 2016; Arrich and European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group, 2007; Nielsen et al., 2013; Nolan et al., 2008), wo für lediglich 7 % bis 30 % der Patienten ein gutes neurologisches Outcome erreicht werden kann (Arrich et al., 2016) und bei 30 % der Überlebenden zum Teil schwere neurologische Beeinträchtigungen beschrieben sind (Arrich and European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group, 2007; Nielsen et al., 2011; Nolan et al., 2008). Selbst in der Studie von Nielsen

et al. (Nielsen et al., 2013), die zum erneuten Aufflammen der Diskussion um das richtige Temperaturmanagement führte nachdem kein Benefit eines Temperaturmanagements mit 33 °C im Vergleich zu 36 °C nachgewiesen werden konnte, kam es bei über 50 % der Patienten zu schweren neurologischen Behinderungen bis zum Hirntod. Bedenkt man die in der Studie von Nielsen hohe Rate an beobachteten Kreislaufstillständen (89 bis 90 %) und Laienreanimationen (73 %) erscheinen die neurologischen Ergebnisse der Normothermiegruppe in der vorliegenden Arbeit, vor allem vor dem Hintergrund der Zeit ab Reanimation bis zur ECLS-Implantation von median 2,1 Stunden, nahezu utopisch. Hier erscheinen die unter ECLS und Hypothermie erreichten Werte eher vergleichbar.

Erneut erscheint es wahrscheinlich, dass es bei Auswahl des Temperaturregimes zu einer Selektion der Patienten gekommen war. Es liegt die Vermutung nahe, dass bei fehlender Indikation für eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung (Bewusstlosigkeit nach Wiedereintritt eines Spontankreislaufs) Patienten, die nach Reanimation wieder zu Bewusstsein kamen und damit von vornherein mit einer besseren neurologischen Prognose versehen waren zu Recht mit einem normothermen Temperaturregime behandelt wurden. Die Dokumentation von Bewusstseinsstörungen war, da für die vorliegende Arbeit primär die Blutungskomplikationen erhoben werden sollten, nicht erfolgt. Eine Prüfung zur Indikation zur milden therapeutischen Hypothermie in der Normothermiegruppe hat somit nicht stattgefunden. Auf der anderen Seite wird die Entscheidung zur milden therapeutischen Hypothermiebehandlung insbesondere bei Patienten mit besonders schlechter neurologischer Prognose erfolgt sein, wie bei einer prolongierten Reanimation, einem unbeobachteten Kreislaufstillstand oder außerklinischen Herzstillstand. Auch wenn sich diese Vermutung in letzter Instanz nicht beweisen lässt, weil hierzu wichtige Daten wie die Rate an außerklinischen Reanimationen, Zeit bis zum Wiedereintritt eines Spontankreislaufs und die Rate an extrakorporalen Reanimationen nicht systematisch ausgewertet wurden, liefern die erhobenen Patienteneigenschaften dennoch Indizien, die diese These stützen können. So waren die Intensivscores bei Aufnahme in der Hypothermiegruppe tendenziell (SOFA-Score, p-Wert 0,123) oder sogar signifikant höher (SAPS II-Score) als in der Normothermiegruppe. Zudem war die Dauer bis Etablierung einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung in der Hypothermiegruppe mit 3,5 Stunden ab Reanimation signifikant länger im Vergleich zur Normothermiegruppe (2,1 Stunden, p-Wert 0,038) und

das Laktat bei Aufnahme tendenziell höher als in der Normothermiegruppe. Patienten in der Hypothermiegruppe waren im Median rund 7 Jahre jünger (p-Wert <0,014), ein mögliches Indiz für eine häufigere außerklinische Reanimation (Fredriksson et al., 2010). All dies könnten mögliche Zeichen des Einsatzes sowohl des ECLS als auch der Hypothermiebehandlung als sogenannte *Rescue*-Therapie bei einer Gruppe von Patienten gewertet werden, bei der selbst bei den genannten Risikofaktoren für eine schlechte neurologische Prognose eine realistische Hoffnung auf eine Erholung bestand. Letztlich zeigt auch die unterschiedliche Inzidenz für chronische Herzinsuffizienz, dass es sich bei den beiden Gruppen um zwei sehr unterschiedliche Patientenkollektive mit vermutlich ebenfalls stark unterschiedlichen Risikoprofilen gehandelt haben musste. Ob die erhöhte Rate an chronischer Herzinsuffizienz in der Normothermiegruppe Rückschlüsse auf die Häufigkeit der bereits bestehenden Hospitalisierung der Patienten und damit häufigere innerklinische Reanimationen zulässt, bleibt dabei jedoch spekulativ.

Vor diesem Hintergrund sollten nicht nur die vermehrten Hirnschädigungen in der Hypothermiegruppe, sondern insgesamt die beobachteten Komplikationen im Rahmen der sekundären Endpunkte interpretiert werden. So besteht die Vermutung, dass es sich bei der unterschiedlichen Morbidität in Form erhöhter intensivmedizinischer Prognosescores und häufigeren Organversagens vielmehr um das Ergebnis einer vorherigen Selektion der Patienten und nicht um eine direkte Folge der Hypothermiebehandlung handelte. Schon deswegen, weil erhöhte Morbiditätsraten unter Hypothermie bis auf eine leichte Erhöhung der Blutstrominfektionen bislang nicht beschrieben wurden (Bernard et al., 2002; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Nielsen et al., 2013). Und auch die tendenziell vermehrten Hirnblutungen unter Hypothermiebehandlung erscheinen somit in Teilen durch ein erhöhtes Risikoprofil in der Hypothermiegruppe begründbar. So wird womöglich nicht die Hypothermiebehandlung selbst, sondern die aus erwähnten Gründen vermehrten Hirnschädigungen in der Gruppe zu einer Erhöhung der zerebralen Blutungsinzidenz durch sekundäre Einblutung ischämischer Hirnareale geführt haben. Im Verhältnis zu den beobachteten Hirnschädigungen relativiert sich somit auch die Inzidenz intrakranieller Blutungen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass es trotz der beschriebenen Unterschiede bei den Patientencharakteristika und Komplikationsraten zu keinem signifikanten Anstieg

der Mortalität oder der Verweildauern auf Intensivstation, im Krankenhaus oder der Beatmung in der Gruppe der Hypothermiepatienten gekommen war. Da das kardiovaskuläre Versagen für die meisten Tode innerhalb der ersten drei Tage nach Reanimation verantwortlich ist (Nolan et al., 2015b), ist die ähnliche Überlebensrate in den ersten 72 Stunden dabei weniger überraschend. Da jedoch Hirnschädigungen insgesamt die Haupttodesursache nach einem zunächst überlebten Kreislaufstillstand darstellen (Nolan et al., 2015a) und eine zentralnervöse Schädigung häufig zum Versterben im späteren Verlauf, oft durch einen Rückzug aus der Therapie bei infauster neurologischer Prognose führt, verwundert die dennoch geringe Überlebensrate in der Normothermiegruppe durchaus.

Die Mortalität war in beiden Gruppen hoch. Zwar überlebte der überwiegende Anteil der Patienten noch den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden (siehe Abbildung 7), die Verlegung von Intensivstation gelang jedoch nur noch bei 35,7 % in der Normothermie- und 30,6 % in der Hypothermiegruppe. Bis zur Krankenhausentlassung überlebten in beiden Gruppen nicht mal mehr ein Drittel der Patienten. Im Vergleich zu anderen ECLS-Studien bestand in der vorliegenden Arbeit damit eine eher hohe Sterblichkeit mit Überlebensraten am unteren Ende der je nach Indikation der ECLS mit rund 20 % bis zu über 65 % stark schwankenden Angaben (Abrams et al., 2014; Aubron et al., 2013; Cheng et al., 2014; Gray et al., 2015; Stub et al., 2015). Eine Beurteilung des neurologischen Outcomes der überlebenden Patienten wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. Allerdings handelt es sich im Vergleich zu ähnlich aufgebauten Studien bei den vorliegenden Patientenpopulationen um Subgruppen mit besonders schlechter Prognose, für die die Einschlusskriterien zudem aus häufigen Ausschlusskriterien anderer Studien bestanden: Herzstillstand vor ECLS und kardiogener Schock nach Reanimation. Selbst in ähnlichen Studien, die eine Vereinbarkeit eines multimodalen Therapiekonzepts mit milder therapeutischer Hypothermiebehandlung nach extrakorporaler Reanimation untersuchten, wurden Patienten mit kardiogenem Schock nicht miteingeschlossen (Stub et al., 2015). So überraschen letztlich die hohen Mortalitätszahlen einer Gruppe von Patienten, die ansonsten sicher verstorben wären, nicht mehr. Vergleicht man zudem die tatsächliche Sterblichkeit mit der durch SAPS II-Score prognostizierten Mortalität, liegt diese unter milder therapeutischer Hypothermie in etwa im Bereich des prognostizierten Wertes mit einer tatsächlichen Mortalität von 72,2 % bei einer bei einem medianen SAPS II-Score von 66,5

(Interquartilsabstand 57,8 bis 74,3) prognostizierten Sterblichkeit von ca. 75 %. Die Mortalität in der Normothermiegruppe übertrifft mit tatsächlichen 69 % die erwartete Mortalität von ca. 50 % hingegen deutlich (zur prognostizierten Mortalität anhand des SAPS II, siehe im Anhang Kapitel 9.2, Seite 119, Abbildung 8). Nimmt man den SOFA-Score zur Abschätzung der Mortalität als Grundlage, liegt die Krankenhausmortalität in beiden Gruppen insgesamt deutlich unter dem durch den initialen SOFA-Score von größer 11 Punkten prognostizierten Wert von über 95% (Ferreira et al., 2001). Fast erwartungsgemäß prognostiziert der für die ECLS-Unterstützung entwickelte SAVE-Score mit einer erwarteten Überlebensrate von 30 % für beide Gruppen am genauesten die tatsächliche Überlebensrate (Risikoklasse IV, SAVE-Score von -9 bis -5) (Schmidt et al., 2015), auch wenn eine Validierung des Scores für Patienten mit erlittenem Herzstillstand bislang noch nicht durchgeführt wurde.

Letztlich zeigen die Ergebnisse erneut, dass für die extrakorporale Kreislaufunterstützung in der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz und des kardiogenen Schocks die Evidenzlage weiterhin recht schwach ist. Auch in vorherigen Studien konnte vielfach der prognoseverbessernden Effekt des Einsatzes eines ECLS noch nicht eindeutig belegt werden (Stub et al., 2015). Letztlich bleibt die Mortalität auch unter ECLS weiterhin hoch, betrifft jedoch auch ein Patientenkollektiv mit ansonsten fehlender Möglichkeit zum Überleben.

4.4 Schlussfolgerungen

Die klare Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der erstmaligen systematischen und umfassenden Erhebung von Blutungskomplikationen unter ECLS unter Einbeziehung nicht nur schwerer und fataler Blutungen, sondern auch weicherer Blutungskategorien mit gegebenenfalls dennoch relevanten Auswirkungen auf die Prognose und Lebensqualität der Patienten nach überlebtem Kreislaufstillstand. Dies gilt insbesondere auch für die gleichzeitige Anwendung eines ECLS und der milden therapeutischen Hypothermie nach oder im Rahmen der kardiopulmonalen Wiederbelebung. So existiert nach Wissen des Autors aktuell keine weitere Studie, die bei gleichzeitiger ECLS und Hypothermiebehandlung eine vergleichbare systematische Erhebung zu Blutungskomplikationen als dem primärem Studienendpunkt durchgeführt hat. Studien zur sicheren Anwendung von Hypothermie mit gleichzeitigem ECLS an pädiatrischen Patienten

(Lou et al., 2015) oder im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bei eCPR (Stub et al., 2015), haben eine vergleichbare Erhebung der Häufigkeit mit umfassender Aufzeichnung oder Abstufung der Blutungskomplikationen bislang nicht angestellt.

So kam es in der aktuellen Erhebung auch unter einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung zu keiner insgesamt vermehrten Inzidenz an Blutungskomplikationen. Zudem waren die prognostisch relevanten Majorblutungen sogar tendenziell seltener als unter Normothermiebehandlung und ließen sich über dies hinaus auch innerhalb des Zeitintervalls mit signifikant herabgesetzter Körpertemperatur schnell und effektiv begrenzen. Die Studie gibt damit erneut einen Anhalt dafür, dass Blutungen unter Hypothermie selbst bei einem komplikationsträchtigen Verfahren wie dem extrakorporalen Kreislaufersatz nicht gehäuft auftreten und sich zudem schnell unter Kontrolle bringen lassen. Es erscheint außerdem, als wäre eine sichere gleichzeitige Anwendung dieser beiden vielversprechenden Therapieverfahren in Bezug auf die Blutungskomplikationen nicht nur möglich, sondern als könnte sie zu einer substantziellen Verbesserung der Prognose besonders gefährdeter Patientengruppen beitragen. Denn trotz höherer Krankheitsschwere bei intensivstationärer Aufnahme, gemessen an den intensivmedizinischen Scores, und trotz vermehrter Organversagen unter ECLS in der Gruppe der Hypothermiepatienten, ließ sich für diese Patienten eine ähnliche Überlebensrate erreichen wie in der weniger kranken Normothermiegruppe. Profitieren könnten davon wie auch im Rahmen der Erhebung der Patienteneigenschaften ersichtlich insbesondere jüngere Patienten mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand vermutlich als Erstmanifestation einer kardialen Grunderkrankung. Zudem gibt die aktuelle Erhebung Anhalt dafür, dass sich eine zusätzliche Hypothermiebehandlung bei ECLS für Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines hypoxischen Hirnschadens (prolongierte Reanimation oder prolongiertem Minimalkreislauf im kardiogenen Schock) prognostisch günstig auf deren Erholung auswirken könnte.

Dennoch gab es in der vorliegenden Arbeit Ergebnisse, die eine uneingeschränkte Empfehlung zur Hypothermiebehandlung bei gleichzeitigem ECLS schwierig machen. Intrakranielle Blutungen, Hirnschädigungen sowie Organkomplikationen und Blutstrominfektionen traten in der Gruppe der mit Hypothermie behandelten Patienten zum Teil signifikant häufiger auf, Ergebnisse die der breiten Evidenz in diesem Bereich der

Forschung in vielen Punkten widersprechen (Bernard et al., 2002; Bray et al., 2017; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002; Nielsen et al., 2013). Es besteht die Vermutung, dass es im Rahmen des retrospektive Studiendesign zumindest zum Teil zu verschiedenen Selektionsbias gekommen sein könnte: 1. Kliniker könnten bei Patienten mit vorbestehenden Blutungen nach Reanimation und ECLS-Implantation grundsätzlich von einer zusätzlichen Hypothermiebehandlung Abstand genommen haben, und 2. bei Patienten mit insgesamt schlechter neurologischen Prognose und höherer Morbidität könnte die Hypothermiebehandlung häufiger als Rescue-Maßnahme zur Wahrung verbliebender Überlebenschancen trotz ECLS gewählt worden sein.

Die Limitationen der Studie sind also erstens das retrospektive Studiendesign, das zu einem vermuteten Selektionsbias geführt haben könnte. Zudem handelt es sich bei der aktuellen Erhebung um eine Single-Center-Studie mit einer relativ kleinen Patientenzahl von 42 Patienten in der Normothermie- beziehungsweise 36 Patienten in der Hypothermiegruppe. Somit wird die Zahl an Studienpatienten möglicherweise nicht ausreichen, um der Studie die notwendige Trennschärfe zu verleihen. Hier wäre gegebenenfalls eine nachträgliche Regressionsanalyse notwendig, um sowohl Trennschärfe als auch mögliche Effekte der Hypothermiebehandlung auf die Häufigkeit von Blutungskomplikationen zu untersuchen. Gegebenenfalls lohnt sich außerdem eine Auswertung der in der vorliegenden Arbeit zwar erhobenen aber nicht mit ausgewerteten Daten zur Rate von außer- und innerklinischem Kreislaufstillstand, Zeit ab Kollaps bis zur Etablierung entweder eines Spontan- oder eines Extrakorporalkreislaufs und der Unterscheidung der ECLS-Indikation zwischen eCPR und Einsatz bei therapierefraktärem kardiogenen Schock im Rahmen des *Post-Resuscitations-Syndroms*. Hierdurch könnten die Unterschiede in der Krankheitsschwere und deren möglichen Einflussfaktoren gegebenenfalls besser herausgearbeitet werden

Für die Zukunft wäre eine erneute Erhebung der Blutungskomplikationen unter ECLS und Hypothermie im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und möglichst multizentrischen Studie notwendig, um belastbarere Ergebnisse liefern zu können. Durch eine prospektive Erhebung der Blutungskomplikationen anhand der BARC-Kriterien könnten erstens die Stärken dieser Blutungsklassifikation mit Erhebung weicherer Endpunkte (BARC Typ 1 und Typ 2), die zuvor vermutlich nicht ausreichend in Studien bedacht wurden, vermutlich besser ausgenutzt werden. Zudem könnte in einer solchen

Studie das neurologische Outcome anhand eines Performance-Scores als Endpunkt mit aufgenommen werden, um die Effektivität einer Kühlung abseits der Mortalitätszahlen durch eine neurologische Prognoseverbesserung besser belegen zu können. Eine prospektiv angelegte Studie könnte zudem weiter klären, ob es sich, wie weiter oben hypothetisiert, bei dem auch hier vorliegenden Patientenkollektiv möglicherweise um eine Subpopulation handeln könnte, die von einem strikteren Temperaturmanagement mit niedrigerer oder auch gegebenenfalls längerer Kühlung profitieren könnte. Denn angestoßen durch die Studie von Nielsen et al. (Nielsen et al., 2013) wird derzeit erneut intensiv diskutiert, welche die optimale Temperatur (33 °C oder 36 °C) und die ideale Dauer der Hypothermiebehandlung ist, um den besten neurologischen Benefit für die Patienten zu erreichen (Bray et al., 2017).

Dennoch spricht abseits der beschriebenen Limitation bereits in der aktuellen Studie vieles dafür, dass eine sichere Anwendung der gemeinsamen milden therapeutischen Hypothermiebehandlung mit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung ohne vermehrte Blutungskomplikationen wahrscheinlich sicher möglich ist. In jedem Fall können die aktuellen Ergebnisse aber als zukünftige Entscheidungshilfe dienen, ob Patienten trotz erhöhtem Blutungsrisiko oder bei bereits bestehenden Blutungen zusätzlich gekühlt werden sollten. Patienten aus Sorge vor vermehrten Blutungskomplikationen eine zusätzliche Hypothermiebehandlung grundsätzlich vorzuenthalten und damit das neurologische Outcome möglicherweise negativ zu beeinflussen, erscheint zumindest auf Grundlage der hier erhobenen Daten als nicht gerechtfertigt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl extrakorporale Systeme zur Kreislaufunterstützung (ECLS) als auch ein gezieltes Temperaturmanagement mit 32 °C bis 34 °C stellen vielversprechende Therapiealternativen zur Verbesserung der neurologischen Prognose und der weiterhin hohen Mortalität nach Reanimation dar. Dennoch wird vor dem gleichzeitigen Einsatz im klinischen Alltag aus Sorge vor vermehrten Blutungskomplikationen unter Hypothermie weiterhin häufig zurückgeschreckt. Die vorliegende retrospektive monozentrische Erhebung untersuchte daher erstmalig umfassend und systematisch anhand eines Kollektivs von 78 Patienten aus den Jahren 2009 bis 2015 den möglichen Einfluss einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung auf die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unter ECLS innerhalb der ersten 72 Stunden nach Reanimation. Blutungen stellten dabei auch in der vorliegenden Erhebung eine der häufigsten beobachteten Komplikationen bei Patienten unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung dar. Mit einer Inzidenz von 92,9 % in der Normothermiegruppe und 86,1 % in der Hypothermiegruppe kam es jedoch auch unter Hypothermiebehandlung weder zu Häufung der gesamten Blutungskomplikationen, noch zu einem erhöhten Anteil der prognostisch relevanten Majorblutungen. Letztere waren mit einem Anteil von 46,1% in der Normothermie bzw. 43,2% in der Hypothermiegruppe ebenfalls in beiden Gruppen gleich hoch. Selbst bestehende Majorblutungen konnten unter Hypothermie innerhalb kurzer Zeit unter Kontrolle gebracht werden und darüber hinaus trotz erhöhter Morbidität in der Hypothermiegruppe eine vergleichbare Überlebensrate wie in der weniger kranken Normothermiegruppe erreicht werden. Die Ergebnisse sprechen somit in vielen Punkten dafür, dass die sichere Anwendung einer milden therapeutischen Hypothermiebehandlung unter ECLS selbst bei bestehenden Blutungskomplikationen möglich sein könnte. Damit würde die Erhebung zukünftig zu einer fundierten Entscheidungsfindung beitragen können, ob selbst bei vorbestehender Blutungsneigung oder bestehenden Blutungen dennoch eine milde therapeutische Hypothermiebehandlung unter ECLS durchgeführt werden sollte, um auch für diese Patienten die zusätzlichen prognoseverbessernden Effekte dieser Behandlung zu erhalten.

SUMMARY

Both, Extracorporeal Life Support Systems (ECLS) and targeted temperature management at 32 °C to 34 °C are two highly promising therapy approaches for improving the neurological prognosis and reducing the high mortality and morbidity due to cardiac arrest. Many clinicians, however, remain reluctant to simultaneously apply ECLS and a targeted temperature management due to concerns about increased bleeding complications associated with mild therapeutic hypothermia. The present retrospective single-centre study with an observation period from 2009 to 2015, based on 78 patients with cardio-pulmonary resuscitation and ECLS for the first time systematically and comprehensively further investigates the possible influence of a combined treatment with mild therapeutic hypothermia and ECLS on the frequency of bleeding complications within the first 72 hours after cardio-pulmonary resuscitation. In this study, despite of haemorrhagic complications ranging among the most frequent complications during ECLS, there was nevertheless no evidence of an increased bleeding propensity in the group of patients with hypothermia treatment neither with regard to bleeding of any severity nor for the category of prognostically highly relevant major bleeding events. With an incidence of 92,9 % under normothermic treatment and 86,1 % under treatment with mild therapeutic hypothermia there was no significant difference in the appearance of bleeding of all severities. Also, major bleedings with 46,1% under normothermia and 43,2% under targeted temperature management respectively occurred with equal frequencies in both groups. Even pre-existing major bleedings could be brought under control in the case of therapeutic hypothermia. In addition, despite higher morbidity in the hypothermia group, the survival rate was still comparable to the group of less ill patients with a normothermic treatment. The results of this study therefore suggest that a safe application of therapeutic hypothermia and ECLS might be possible, even in case of pre-existing bleeding complications. Thus, this study could contribute to an informed decision-making as to whether mild hypothermia treatment under ECLS should be performed even in patients with pre-existing bleeding propensity or existing bleeding for taking advantage of the neuroprotective effects of a targeted temperature management for those patients as well.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aPPT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BGA	Blutgasanalyse
BLS	Basic Life Support
BMI	Body-Mass-Index
CPR	Cardio-Pulmonale Reanimation / Cardio-Pulmonary Resuscitation
ECLS	Extracorporeal Life Support (-System)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
eCPR	Extrakorporale Cardio-Pulmonale Reanimation
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ERC	European Resuscitation Council
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma (Gefrorenes Frisplasma)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICU	Intensive Care Unit
IE	Internationale Einheit
IHCA	In-Hospital Cardiac Arrest
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support

MOV	Multiorganversagen
MTH	Milde Therapeutische Hypothermie
OHCA	Out-of-Hospital Cardiac Arrest
OP	Operation
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex
PCI	Percutaneous coronary intervention
PPSB	Prothrombinkomplekzkonzentrat
ROSC	Return of Spontaneous Circulation
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SAVE	Survival After Veno-arterial ECMO-Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTM	Targeted Temperature Management
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
va-ECMO	veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation
vv-ECMO	veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation
WLST	Withdrawal of Life Sustaining Therapy
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abrams, D., Combes, A., Brodie, D., 2014. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 2769–2778. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.046>
- Ali, S., Davis, M.G., Becker, M.W., Dorn, G.W., 1993. Thromboxane A2 stimulates vascular smooth muscle hypertrophy by up-regulating the synthesis and release of endogenous basic fibroblast growth factor. *J. Biol. Chem.* 268, 17397–17403.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., Slutsky, A.S., 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307, 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Arrich, J., European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group, 2007. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 35, 1041–1047. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259383.48324.35>
- Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Müllner, M., Herkner, H., 2016. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD004128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004128.pub4>
- Aubron, C., Cheng, A.C., Pilcher, D., Leong, T., Magrin, G., Cooper, D.J., Scheinkestel, C., Pellegrino, V., 2013. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care* 17, R73. <https://doi.org/10.1186/cc12681>
- Aubron, C., DePuydt, J., Belon, F., Bailey, M., Schmidt, M., Sheldrake, J., Murphy, D., Scheinkestel, C., Cooper, D.J., Capellier, G., Pellegrino, V., Pilcher, D., McQuilten, Z., 2016. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 6, 97. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0196-7>
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies, A., Jones, D., Bailey, M., Beca, J., Bellomo, R., Blackwell, N., Forrest, P., Gattas, D., Granger, E., Herkes, R., Jackson, A., McGuinness, S., Nair, P., Pellegrino, V., Pettilä, V., Plunkett, B., Pye, R., Torzillo, P., Webb, S., Wilson, M., Ziegenfuss, M., 2009. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 302, 1888–1895. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>
- Balasubramanian, S.K., Tiruvoipati, R., Amin, M., Aabideen, K.K., Peek, G.J., Sosnowski, A.W., Firmin, R.K., 2007. Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support. *J Cardiothorac Surg* 2, 4. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-2-4>
- Berdowski, J., Berg, R.A., Tijssen, J.G.P., Koster, R.W., 2010. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 81, 1479–1487. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006>

- Bernard, S.A., Gray, T.W., Buist, M.D., Jones, B.M., Silvester, W., Gutteridge, G., Smith, K., 2002. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 346, 557–563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289>
- Boddicker, K.A., Zhang, Y., Zimmerman, M.B., Davies, L.R., Kerber, R.E., 2005. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation* 111, 3195–3201. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492108>
- Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M., Sibbald, W.J., 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644–1655.
- Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group, 1986. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 314, 397–403. <https://doi.org/10.1056/NEJM198602133140701>
- Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group, 1991. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 324, 1225–1231. <https://doi.org/10.1056/NEJM199105023241801>
- Bray, J.E., Stub, D., Bloom, J.E., Segan, L., Mitra, B., Smith, K., Finn, J., Bernard, S., 2017. Changing target temperature from 33°C to 36°C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. *Resuscitation* 113, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.016>
- Busto, R., Dietrich, W.D., Globus, M.Y., Valdés, I., Scheinberg, P., Ginsberg, M.D., 1987. Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7, 729–738. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.127>
- Cheng, R., Hachamovitch, R., Kittleson, M., Patel, J., Arabia, F., Moriguchi, J., Esmailian, F., Azarbal, B., 2014. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann. Thorac. Surg.* 97, 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.008>
- Chi, O.Z., Liu, X., Weiss, H.R., 2001. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 95, 933–938.
- Cho, H.J., Kyong, Y.Y., Oh, Y.M., Choi, S.M., Choi, K.H., Oh, J.S., 2013. Therapeutic hypothermia complicated by spontaneous brain stem hemorrhage. *Am J Emerg Med* 31, 266.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.017>
- ClinCalc [WWW Document], 2018. URL <https://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx> (accessed 11.28.18).

- Corry, J.J., Dhar, R., Murphy, T., Diringer, M.N., 2008. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 9, 189–197. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9092-9>
- Dauerman, H.L., 2014. Deconstructing the language of bleeding. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1876–1878. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.558>
- De Robertis, E., Kozek-Langenecker, S.A., Tufano, R., Romano, G.M., Piazza, O., Zito Marinosci, G., 2015. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anesthesiol* 81, 65–75.
- Dempsey, R.J., Combs, D.J., Maley, M.E., Cowen, D.E., Roy, M.W., Donaldson, D.L., 1987. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery* 21, 177–181.
- DIVI [WWW Document], 2018. . Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. URL <https://www.divi.de/empfehlungen/publikationen/intensivmedizin> (accessed 11.28.18).
- ELSO-Guidelines [WWW Document], 2018. URL <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 11.29.18).
- Erecinska, M., Thoresen, M., Silver, I.A., 2003. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23, 513–530. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000066287.21705.21>
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases [WWW Document], 2017. URL <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx> (accessed 9.20.17).
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Cardiac Failure, 2013.
- Ferreira, F.L., Bota, D.P., Bross, A., Mélot, C., Vincent, J.-L., 2001. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 286, 1754–1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf, S., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Afzal, R., Pogue, J., Granger, C.B., Budaj, A., Peters, R.J.G., Bassand, J.-P., Wallentin, L., Joyner, C., Fox, K.A.A., 2006. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 354, 1464–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055443>
- Fischer, M., Schiefecker, A., Lackner, P., Frank, F., Helbok, R., Beer, R., Pfausler, B., Schmutzhard, E., Broessner, G., 2017. Targeted Temperature Management in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review. *Curr Drug Targets* 18, 1430–1440. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160703161511>
- Fredriksson, M., Aune, S., Bång, A., Thorén, A.-B., Lindqvist, J., Karlsson, T., Herlitz, J., 2010. Cardiac arrest outside and inside hospital in a community: mechanisms behind the differences in outcome and outcome in relation to time of arrest. *Am. Heart J.* 159, 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.01.015>

- Gall, J.-R.L., Lemeshow, S., Saulnier, F., 1993. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 270, 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
- Globus, M.Y., Busto, R., Lin, B., Schnippering, H., Ginsberg, M.D., 1995. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraschemic brain temperature modulation. *J. Neurochem.* 65, 1250–1256.
- Gray, B.W., Haft, J.W., Hirsch, J.C., Annich, G.M., Hirschl, R.B., Bartlett, R.H., 2015. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. *ASAIO J.* 61, 2–7. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000150>
- Hajat, C., Hajat, S., Sharma, P., 2000. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 31, 410–414.
- Haney, A., Philipp, A., Diez, C., Schopka, S., Bein, T., Zimmermann, M., Lubnow, M., Luchner, A., Agha, A., Hilker, M., Hirt, S., Schmid, C., Müller, T., 2012. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 83, 1331–1337. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.009>
- Heilmann, C., Geisen, U., Beyersdorf, F., Nakamura, L., Benk, C., Trummer, G., Berchtold-Herz, M., Schlensak, C., Zieger, B., 2012. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med* 38, 62–68. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2370-6>
- Hein, O.V., Birnbaum, J., Wernecke, K.D., Konertz, W., Jain, U., Spies, C., 2006. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit. Care Med.* 34, 2729–2737. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000242519.71319.AD>
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 346, 549–556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
- Jastremski, M., Sutton-Tyrrell, K., Vaagenes, P., Abramson, N., Heiselman, D., Safar, P., 1989. Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *JAMA* 262, 3427–3430.
- Jordan, K.G., 1999. Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. *J Clin Neurophysiol* 16, 332–340; discussion 353.
- Kikkert, W.J., van Geloven, N., van der Laan, M.H., Vis, M.M., Baan, J., Koch, K.T., Peters, R.J., de Winter, R.J., Piek, J.J., Tijssen, J.G.P., Henriques, J.P.S., 2014. The Prognostic Value of Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Defined Bleeding Complications in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 1866–1875. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.069>
- Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P.J., Rea, T., Copass, M.K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth, W.T., Olsufka, M., Cobb, L.A., 2014. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among

- adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 311, 45–52. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282173>
- Kluge, S., Markewitz, A., Jorch, G., Putensen, C., Quintel, M., Sybrecht, G.W., 2016. *DIVI Jahrbuch 2016/2017: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 1st ed. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kluge, S., Markewitz, A., Schwab, S., Putensen, C., Quintel, M., Sybrecht, G.W., 2017. *DIVI Jahrbuch 2017/2018: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 1. ed. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kollmar, R., Juettler, E., Huttner, H.B., Dörfler, A., Staykov, D., Kallmuenzer, B., Schmutzhard, E., Schwab, S., Broessner, G., CINCH investigators, 2012. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int J Stroke* 7, 168–172. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00707.x>
- Kozek-Langenecker, S.A., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C.A.A., De Robertis, E., Filipescu, D.C., Fries, D., Görlinger, K., Haas, T., Imberger, G., Jacob, M., Lancé, M., Llau, J., Mallett, S., Meier, J., Rahe-Meyer, N., Samama, C.M., Smith, A., Solomon, C., Van der Linden, P., Wikkelsø, A.J., Wouters, P., Wyffels, P., 2013. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30, 270–382. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b>
- Kumar, T.K.S., Zurakowski, D., Dalton, H., Talwar, S., Allard-Picou, A., Duebener, L.F., Sinha, P., Moulick, A., 2010. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 140, 330-336.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.034>
- Le Gall, J.R., Neumann, A., Hemery, F., Bleriot, J.P., Fulgencio, J.P., Garrigues, B., Gouzes, C., Lepage, E., Moine, P., Villers, D., 2005. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* 9, R645-652. <https://doi.org/10.1186/cc3821>
- Liou, A.K.F., Clark, R.S., Henshall, D.C., Yin, X.-M., Chen, J., 2003. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog. Neurobiol.* 69, 103–142.
- Lou, S., MacLaren, G., Clark, J., Paul, E., Best, D., Delzoppo, C., d’Udekem, Y., Butt, W., 2015. Safety of therapeutic hypothermia in children on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *Cardiol Young* 25, 1367–1373. <https://doi.org/10.1017/S1047951115000116>
- Lunz, D., Philipp, A., Dolch, M., Born, F., Zausig, Y.A., 2014. [Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Indications, limitations and practical implementation]. *Anaesthesist* 63, 625–635. <https://doi.org/10.1007/s00101-014-2362-3>
- Matic, D.M., Milasinovic, D.G., Asanin, M.R., Mrdovic, I.B., Marinkovic, J.M., Kocev, N.I., Marjanovic, M.M., Antonijevic, N.M., Vukcevic, V.D., Savic, L.Z., Zivkovic, M.N., Mehmedbegovic, Z.H., Dedovic, V.M., Stankovic, G.R., 2014. Prognostic

implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 100, 146–152. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304564>

- Mehran, R., Lansky, A.J., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J.Z., Brodie, B.R., Dudek, D., Kornowski, R., Hartmann, F., Gersh, B.J., Pocock, S.J., Wong, S.C., Nikolsky, E., Gambone, L., Vandertie, L., Parise, H., Dangas, G.D., Stone, G.W., HORIZONS-AMI Trial Investigators, 2009. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 374, 1149–1159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61484-7)
- Mehran, R., Rao, S.V., Bhatt, D.L., Gibson, C.M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S.D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J.F., Cutlip, D.E., Krucoff, M.W., Ohman, E.M., Steg, P.G., White, H., 2011. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123, 2736–2747. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
- Murphy, D.A., Hockings, L.E., Andrews, R.K., Aubron, C., Gardiner, E.E., Pellegrino, V.A., Davis, A.K., 2015. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev* 29, 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.12.001>
- Murphy, G.J., Reeves, B.C., Rogers, C.A., Rizvi, S.I.A., Culliford, L., Angelini, G.D., 2007. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116, 2544–2552. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977>
- Nielsen, A.K.W., Jeppesen, A.N., Kirkegaard, H., Hvas, A.-M., 2016. Changes in coagulation during therapeutic hypothermia in cardiac arrest patients. *Resuscitation* 98, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.11.007>
- Nielsen, N., Sunde, K., Hovdenes, J., Riker, R.R., Rubertsson, S., Stammet, P., Nilsson, F., Friberg, H., Hypothermia Network, 2011. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit. Care Med.* 39, 57–64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa4301>
- Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., Horn, J., Hovdenes, J., Kjaergaard, J., Kuiper, M., Pellis, T., Stammet, P., Wanscher, M., Wise, M.P., Åneman, A., Al-Subaie, N., Boesgaard, S., Bro-Jeppesen, J., Brunetti, I., Bugge, J.F., Hingston, C.D., Juffermans, N.P., Koopmans, M., Køber, L., Langørgen, J., Lilja, G., Møller, J.E., Rundgren, M., Rylander, C., Smid, O., Werer, C., Winkel, P., Friberg, H., TTM Trial Investigators, 2013. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 369, 2197–2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
- Nolan, J.P., Neumar, R.W., Adrie, C., Aibiki, M., Berg, R.A., Böttiger, B.W., Callaway, C., Clark, R.S.B., Geocadin, R.G., Jauch, E.C., Kern, K.B., Laurent, I., Longstreth, W.T., Merchant, R.M., Morley, P., Morrison, L.J., Nadkarni, V., Peberdy, M.A.,

- Rivers, E.P., Rodriguez-Nunez, A., Sellke, F.W., Spaulding, C., Sunde, K., Hoek, T.V., 2008. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 79, 350–379. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017>
- Nolan, J.P., Soar, J., Cariou, A., Cronberg, T., Moulaert, V.R.M., Deakin, C.D., Bottiger, B.W., Friberg, H., Sunde, K., Sandroni, C., 2015a. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95, 202–222. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>
- Nolan, J.P., Soar, J., Cariou, A., Cronberg, T., Moulaert, V.R.M., Deakin, C.D., Bottiger, B.W., Friberg, H., Sunde, K., Sandroni, C., European Resuscitation Council, European Society of Intensive Care Medicine, 2015b. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 41, 2039–2056. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4051-3>
- Nolan, J.P., Soar, J., Zideman, D.A., Biarent, D., Bossaert, L.L., Deakin, C., Koster, R.W., Wyllie, J., Böttiger, B., ERC Guidelines Writing Group, 2010. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 81, 1219–1276. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.021>
- Oku, K., Kuboyama, K., Safar, P., Obrist, W., Sterz, F., Leonov, Y., Tisherman, S.A., 1994. Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest. Inadequate cerebral oxygen delivery. *Resuscitation* 27, 141–152.
- Ouattara, A., Bouzguenda, H., Le Manach, Y., Léger, P., Mercadier, A., Leprince, P., Bonnet, N., Montalescot, G., Riou, B., Coriat, P., 2007. Impact of aspirin with or without clopidogrel on postoperative bleeding and blood transfusion in coronary surgical patients treated prophylactically with a low-dose of aprotinin. *Eur. Heart J.* 28, 1025–1032. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm049>
- Ouattara, A., Niculescu, M., Boccard, G., Landi, M., Vaissier, E., Léger, P., Riou, B., Gandjbakch, I., Coriat, P., 2003. [Identification of risk factors for allogenic transfusion in cardiac surgery from an observational study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 22, 278–283.
- Paden, M.L., Conrad, S.A., Rycus, P.T., Thiagarajan, R.R., ELSO Registry, 2013. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 59, 202–210. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182904a52>
- Polderman, K.H., 2012. Hypothermia and coagulation. *Crit Care* 16, A20. <https://doi.org/10.1186/cc11278>

- Polderman, K.H., 2009. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 37, S186-202. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>
- Polderman, K.H., 2008. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371, 1955–1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60837-5)
- Polderman, K.H., Herold, I., 2009. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.* 37, 1101–1120. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
- Polderman, K.H., Peerdeman, S.M., Girbes, A.R., 2001. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.* 94, 697–705. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.5.0697>
- Rajagopalan, S., Mascha, E., Na, J., Sessler, D.I., 2008. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 108, 71–77. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296719.73450.52>
- Rawn, J.D., 2007. Blood transfusion in cardiac surgery: a silent epidemic revisited. *Circulation* 116, 2523–2524. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739094>
- Reith, J., Jørgensen, H.S., Pedersen, P.M., Nakayama, H., Raaschou, H.O., Jeppesen, L.L., Olsen, T.S., 1996. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 347, 422–425.
- Reynolds, J.C., Grunau, B.E., Elmer, J., Rittenberger, J.C., Sawyer, K.N., Kurz, M.C., Singer, B., Proudfoot, A., Callaway, C.W., 2017. Prevalence, natural history, and time-dependent outcomes of a multi-center North American cohort of out-of-hospital cardiac arrest extracorporeal CPR candidates. *Resuscitation* 117, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.024>
- Rincon, F., Friedman, D.P., Bell, R., Mayer, S.A., Bray, P.F., 2014. Targeted temperature management after intracerebral hemorrhage (TTM-ICH): methodology of a prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke* 9, 646–651. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12220>
- Rundgren, M., Engström, M., 2008. A thromboelastometric evaluation of the effects of hypothermia on the coagulation system. *Anesth. Analg.* 107, 1465–1468. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31817ee955>
- Sayer, G.T., Baker, J.N., Parks, K.A., 2012. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 18, 409–416. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328357f1e6>
- Schmidt, M., Bréchet, N., Hariri, S., Guiguet, M., Luyt, C.E., Makri, R., Leprince, P., Trouillet, J.-L., Pavie, A., Chastre, J., Combes, A., 2012. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin. Infect. Dis.* 55, 1633–1641. <https://doi.org/10.1093/cid/cis783>
- Schmidt, M., Burrell, A., Roberts, L., Bailey, M., Sheldrake, J., Rycus, P.T., Hodgson, C., Scheinkestel, C., Cooper, D.J., Thiagarajan, R.R., Brodie, D., Pellegrino, V., Pilcher, R.

- D., 2015. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur. Heart J.* 36, 2246–2256. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv194>
- Schmied, H., Kurz, A., Sessler, D.I., Kozek, S., Reiter, A., 1996. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 347, 289–292.
- Small, D.L., Morley, P., Buchan, A.M., 1999. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 42, 185–207.
- Soukup, J., Zauner, A., Doppenberg, E.M.R., Menzel, M., Gilman, C., Bullock, R., Young, H.F., 2002. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol. Res.* 24, 161–168. <https://doi.org/10.1179/016164102101199710>
- Stevenson, L.W., Pagani, F.D., Young, J.B., Jessup, M., Miller, L., Kormos, R.L., Naftel, D.C., Ulisney, K., Desvigne-Nickens, P., Kirklin, J.K., 2009. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28, 535–541. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.02.015>
- Stockmann, H., Krannich, A., Schroeder, T., Storm, C., 2014. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 85, 1494–1503. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.07.018>
- Stub, D., Bernard, S., Pellegrino, V., Smith, K., Walker, T., Sheldrake, J., Hockings, L., Shaw, J., Duffy, S.J., Burrell, A., Cameron, P., Smit, D.V., Kaye, D.M., 2015. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 86, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.010>
- Tortorici, M.A., Kochanek, P.M., Poloyac, S.M., 2007. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit. Care Med.* 35, 2196–2204.
- Towne, A.R., Waterhouse, E.J., Boggs, J.G., Garnett, L.K., Brown, A.J., Smith, J.R., DeLorenzo, R.J., 2000. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 54, 340–345.
- van der Linden, J., Lindvall, G., Sartipy, U., 2005. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 112, 1276–280. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524611>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A.D., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G., 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22, 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Vranckx, P., Leonardi, S., Tebaldi, M., Biscaglia, S., Parrinello, G., Rao, S.V., Mehran, R., Valgimigli, M., 2014. Prospective validation of the Bleeding Academic Research

- Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. *Eur. Heart J.* 35, 2524–2529. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu161>
- Vranckx, P., White, H.D., Huang, Z., Mahaffey, K.W., Armstrong, P.W., Van de Werf, F., Moliterno, D.J., Wallentin, L., Held, C., Aylward, P.E., Cornel, J.H., Bode, C., Huber, K., Nicolau, J.C., Ruzyllo, W., Harrington, R.A., Tricoci, P., 2016. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 2135–2144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.056>
- Walpoth, B.H., Walpoth-Aslan, B.N., Mattle, H.P., Radanov, B.P., Schroth, G., Schaeffler, L., Fischer, A.P., von Segesser, L., Althaus, U., 1997. Outcome of Survivors of Accidental Deep Hypothermia and Circulatory Arrest Treated with Extracorporeal Blood Warming. *New England Journal of Medicine* 337, 1500–1505. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372103>
- Wang, C.-H., Chen, Y.-S., Ma, M.H.-M., 2013. Extracorporeal life support. *Curr Opin Crit Care* 19, 202–207. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32836092a1>
- Williams, T.A., McKenzie, N., Inoue, M., 2015. Does therapeutic temperature management after cardiac arrest increase the risk of bleeding? *Aust Crit Care* 28, 169–171. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2015.01.001>
- Xu, L., Yenari, M.A., Steinberg, G.K., Giffard, R.G., 2002. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22, 21–28. <https://doi.org/10.1097/00004647-200201000-00003>
- Zangrillo, A., Landoni, G., Biondi-Zoccai, G., Greco, M., Greco, T., Frati, G., Patroniti, N., Antonelli, M., Pesenti, A., Pappalardo, F., 2013. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 15, 172–178.
- Zobel, C., Adler, C., Kranz, A., Seck, C., Pfister, R., Hellmich, M., Kochanek, M., Reuter, H., 2012. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit. Care Med.* 40, 1715–1723. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318246b820>

8 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

8.1 Tabellen

Tabelle 1: Mögliche Ursachen des therapierefraktären kardiogenen Schocks (Kluge et al., 2016).....	12
Tabelle 2: Empfehlung und Grad der Evidenz für ein gezieltes Temperaturmanagement (Nolan et al., 2015b).....	23
Tabelle 3: Blutungsdefinition der Extracorporeal Life Support Organization (“ELSO-Guidelines,” 2018).....	35
Tabelle 4: Blutungsdefinition des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (Mehran et al., 2011)	37
Tabelle 5: Einteilung der Blutungen nach den BARC-Kriterien und klinische Zusammenfassung im Rahmen der vorliegenden Studie	48
Tabelle 6: Patientencharakteristika aller Patienten inklusive mit Herzoperation. Kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand), Kategorialen Variablen als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.....	54
Tabelle 7: Patientencharakteristika der statistisch weiter ausgewerteten Patienten nach Ausschluss der Patienten mit Herzoperation. Kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand), Kategorialen Variablen als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	57
Tabelle 8: Eigenschaften des ECLS und maximale Laktatwerte. Kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand), Kategorialen Variablen als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. ECLS: Extracorporeal Life Support, CPR: cardio-pulmonary resuscitation.	58
Tabelle 9: Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationshemmung innerhalb der ersten 72 Stunden. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an...	59
Tabelle 10: Gerinnungswerte und Blutbild bis 36 h nach CPR. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. aPTT: aktivierte	

partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert	60
Tabelle 11: Gerinnungswerte und Blutbild 36-72 h nach CPR. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert	60
Tabelle 12: Eigenschaften der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung. Angabe als Median (Interquartilsabstand). CPR: cardio-pulmonary resuscitation, ECLS: Extracorporeal Life Support.....	62
Tabelle 13: Blutungskomplikationen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden. Angabe als Anzahl der Patienten, bzw. Patientenepisoden bei den Schweregraden (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	64
Tabelle 14: Blutungskomplikationen im Intervall 0 bis 36 Stunden nach Wiederbelebung. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen/Patientenkohorte (Anteil), bei den Schweregraden Anzahl der Patienten/Patienten mit Blutungskomplikationen (Anteil). Ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	65
Tabelle 15: Blutungskomplikationen im Intervall 36 bis 72 Stunden nach Wiederbelebung. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen/Patientenkohorte (Anteil), bei den Schweregraden Anzahl der Patienten/Patienten mit Blutungskomplikationen (Anteil). Ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	65
Tabelle 16: Verlauf der Inzidenz der Majorblutungen über die ersten 72 Stunden nach Reanimation. Angabe der Anzahl der Patienten mit Majorblutungen in Intervallen von 8 Stunden und der im jeweiligen Intervall lebenden Patienten.	67
Tabelle 17: Transfundierte Blutprodukte innerhalb 72 Stunden nach Reanimation. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an. PPSB: Prothrombinkomplekonzentrat, AT III: Antithrombin III.	69

Tabelle 18: Organversagen und Sepsis innerhalb 72 Stunden nach Reanimation. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	70
Tabelle 19: Mortalität und Überlebensraten in den beiden Gruppen. Angabe als Anzahl (Anteil), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	71
Tabelle 20: Verweildauer auf Intensivstation, im Krankenhaus und am Beatmungsgerät. Angabe als Median (Interquartilsabstand), ein p-Wert $\leq 0,05$ gibt statistische Signifikanz an.	73
Tabelle 21: SAVE (Survival After Venous-Arterial-ECMO)-Score. VT=ventrikuläre Tachykardie, ECLS=Extracorporeal Life Support.....	120
Tabelle 22: Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand des SAPS II-Scores ("ClinCalc," 2018)	121
Tabelle 23: Krankenhausüberleben nach SAVE-Risikogruppe (Schmidt et al., 2015).....	121

8.2 Abbildungen

Abbildung 1: ECLS mit femoraler Kanülierung: Venöse Drainage über die Vena femoralis, arterielle Rückgabe über die Arteria femoralis. Rückgabe des Blutes retrograd in die Aorta abdominalis (roter Pfeil), bei Restfunktion des Herzens erfolgt zudem eine antegrade Perfusion (violetter Pfeil) mit schwach oxygeniertem Blut. (Abrams et al., 2014)	10
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Datenakquisition. Zahlenwerte geben die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patienten an. CPR: Cardiopulmonary Resuscitation, ECLS: Extracorporeal Life Support	52
Abbildung 3: Unterschiede von Gerinnungswerten und Blutbild zwischen den Zeitintervallen. Angabe als Median, Interquartilsabstände in Tabelle 10 und Tabelle 11 angegeben. (*) gibt einen p-Wert $\leq 0,05$ und statistische Signifikanz an. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, Hb: Hämoglobinwert.	61

Abbildung 4: Temperaturverlauf. Gezeigt sind die Verläufe der mittleren Körpertemperatur mit Angabe der ersten 2 Standardabweichungen in der Normothermie und der Hypothermiegruppe über 72 Stunden. Die Hypothermiephase erstreckte sich bis zum Zeitpunkt 24 Stunden, anschließend Wiedererwärmung auf normotherme Werte. (*) gibt bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Reanimation signifikante Unterschiede in der Körpertemperatur an.....	63
Abbildung 5: Häufigkeitsunterschiede der Blutungskomplikationen zwischen den Zeitintervallen. Angabe bei allen Blutungskomplikationen als Anteil der Patienten mit Blutungskomplikationen an der Patientenkohorte, bei den Schweregraden Anteil der Patienten mit Blutungskomplikationen mit der jeweiligen Blutungsstärke. (*) gibt einen p-Wert $\leq 0,05$ und statistische Signifikanz an.	66
Abbildung 6: Verlauf der Inzidenz der Majorblutungen über die ersten 72 Stunden nach Reanimation. Angegeben ist die Inzidenz von Majorblutungen in der Normothermiegruppe und der Hypothermiegruppe in Intervallen von 8 Stunden.	67
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse anhand der Kaplan-Meier-Kurve mittels Logrank-Test. Angegeben ist die Überlebensrate über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden.	72
Abbildung 8: SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology Score): Maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit Intensivaufnahme (DIVI, 2018)	119
Abbildung 9: SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment): Grundlage der täglichen Erhebung sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem (DIVI, 2018).....	119

9 ANHANG

9.1 Hypothermiestandard der Klinik für Intensivmedizin des UKE, 2014



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: PD Dr. S. Kluge

28.03.2014

Hypothermiestandard

2.03.05 Anlage 1

Version 3

ZUSTAND NACH HERZ-KREISLAUFSTILLSTAND

Bei jedem stabilen bewusstlosen Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand sollte eine milde Hypothermietherapie (unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien) durchgeführt werden.

Voraussetzungen:

- Pat. komatös nach Reanimation

Ist eine neurologische Beurteilung z. B. nach erfolgter Sedierung nicht möglich so sollte dann eine Hypothermietherapie durchgeführt werden wenn ein hypoxischer Hirnschaden anzunehmen ist.

Kontraindikationen für die Hypothermietherapie:

- Fortgeschrittene schwere Grunderkrankung (Malignom, etc.)
- Persistierender Schockzustand/kardiopulmonale Instabilität
- Schwangerschaft
- Koma anderer Genese
- Alter < 18 Jahre

Abbruchkriterien für die Hypothermiebehandlung sind die Notwendigkeit einer erneuten Reanimation, das Auftreten einer Sepsis, eine nicht kontrollierbare Hyperkaliämie sowie ausgeprägte Blutgerinnungsstörungen.

Empfohlenes praktisches Vorgehen:

- Alle Patienten benötigen neben Arterie und ZVK eine kont. Temperaturmessung
- Analgosedierung mit Propofol + Sufenta
- Ziel ist eine **schnellstmögliche** Absenkung der Temperatur auf 33°C (32-34°C) innerhalb von maximal 4 Stunden
- Zieltemperatur von 33°C (32-34°C) dann für 24 Stunden beibehalten.
- Im Anschluss werden die Patienten (z. B. durch Applikation einer Wärmedecke) langsam (Richtwert 0.25°C /Stunde) aktiv wiedererwärmt.
- Analgosedierung wird bei Temperatur > 36.0°C beendet.

Eine Relaxierung mit Pancuronium (0,1 mg/kg KG initial dann 0.05 mg/kg KG alle 2 Stunden) wird bis zum Erreichen der Zieltemperatur durchgeführt, im Verlauf dann nur noch bei Kältezittern oder relevantem Temperaturanstieg.

Bei einer Absenkung der Körpertemperatur unter 32°C steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens relevanter Nebenwirkungen und Komplikationen.

Mögliche Komplikationen sind u. a.: Hypovolämie, Infektionen, Elektrolytstörungen (Abfall von Kalium, Magnesium, Phosphor und Kalzium während der Hypothermiephase), Hyperglykämie, erhöhtes Blutungsrisiko (Koagulopathie, Thrombozytopenie) Amylaseerhöhung, Laktaterhöhung, Leukopenie.

Daher muss während der Hypothermietherapie ein engmaschiges Monitoring gewährleistet sein, eine Kaliumsubstitution während der Hypothermie sollte sehr zurückhaltend erfolgen. Der Kaliumwert ist jedoch, insbesondere bei kardial erkrankten Patienten, über 3,5 mmol/l zu halten.

In den ersten 3 Tagen sollte bei allen bewusstlosen (auch nicht initial gekühlten Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand eine Zieltemperatur von 36 °C aktiv angestrebt werden. Erhöhte Temperaturen sind in jedem Fall zu vermeiden.

KÜHLTECHNIK

Folgende Möglichkeiten der Kühlung bestehen u. a. :

- Aufbringung von Kühlelementen oder Eispacks an Stamm und Oberschenkeln
- Applikation einer Kühldecke/Kühlmatratze
- 4°C kalte Infusionslösungen Infusionslösung (30 ml/kg KG) über 30 Minuten
- Kühlkatheter
- extrakorporal

Zurzeit besteht keine abschließende Empfehlung welches Kühlverfahren bevorzugt werden sollte. Die Kühlung mithilfe großer Mengen 4°C kalter Infusionslösung ist kostengünstig und schnell (3.2 °C/h) und sollte bei jedem Pat. ohne Kontraindikationen (z. B. Lungenödem) zur initialen Abkühlung durchgeführt werden.

SCHÄDELHIRNTRAUMA

Daten heterogen. Eindeutig ist der Effekt einer Hypothermie auf erhöhten Hirndruck. Besteht bei Aufnahme eines hämodynamisch stabilen Pat. eine Hypothermie (33-36°C) so sollte diese belassen werden. Wenn Hypothermie dann langdauernd (> 48 Stunden). Wiedererwärmung sehr langsam (mind. > 24 Stunden).

MEDIAINSULT

Nur tierexperimentelle und klinische Daten, keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegend.

FIEBER BEI NEUROLOGISCHEN PATIENTEN

In den ersten 72 Stunden Temperatursenkung auf normotherme Werte. Erhöhte Temperaturen sind in jedem Fall zu vermeiden.

9.2 Scoring-Systeme

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) (Gall et al., 1993)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
						7	12	15	16	18
Herzfrequenz (pro Min.)			<40	40-69	70-119	120-159	≥160			
			11	2		4	7			
Blutdruck (syst., mmHg)			<70	70-99	100-199	≥200				
			13	5		2				
Temperatur (°C)					<39,0	≥39,0				
						3				
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder PaO₂ (mmHg) / FiO₂	<100	100-199	≥200		-					
	11	9	6							
Urinausscheidung (L/Tag)		<0,5	0,5-0,99	≥1,0						
		11	4							
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<60	60-179	≥180			
					<28	28-83	≥84			
						6	10			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)			<1,0	1,0-19,9	≥20					
			12		3					
Kalium (mmol/L)			<3	3,0-4,9	≥5,0					
			3		3					
Natrium (mmol/L)			<125	125-144	≥145					
			5		1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)		<15	15-19	≥20						
		6	3							
Bilirubin (mg/dl)					<4,0	4,0-5,9	≥6,0			
						4	9			
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6	6-8	9-10	11-13	14-15					
	26	13	7	5						
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom	maligne hämatolog. Erkr.		AIDS	
						9	10		17	
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP)	ungeplant chirurgisch			
						6	8			

Abbildung 8: SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology Score): Maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit Intensivaufnahme (DIVI, 2018)

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score (Vincent et al., 1996)

Organ	Parameter		Punkte			
			1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ / FiO ₂	mmHg	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin oder	mg/dL	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5,0
	Ausfuhrmenge	ml/Tag	-	-	<500	<200
Leber	Bilirubin	mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
Herz / Kreislauf	Blutdruck und	mmHg	MAP	Katechol.	Katechol.	Katechol.
	Katecholamine		< 70	niedrig *	mittel *	hoch *
Blut	Thrombozyten	1000/mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma Scale		14-13	12-10	9-6	< 6

* Katecholamindosis
niedrig = Dopamin ≤5 oder Dubutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde
mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤0,1 µg/kg*min
hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin >0,1 µg/kg*min

Abbildung 9: SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment): Grundlage der täglichen Erhebung sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem (DIVI, 2018)

SAVE-Score (Schmidt et al., 2015)

Tabelle 21: SAVE (Survival After Veno-Arterial-ECMO)-Score. VT=ventrikuläre Tachykardie, ECLS=Extracorporeal Life Support

Parameter	Score
Ätiologie des akuten kardiogenen Schocks (Mehrfachauswahl möglich)	
Myokarditis	3
Refraktäre VT oder refraktäres Kammerflimmern	2
Post-Herz- oder -Lungentransplantation	3
Angeborene Herzerkrankung	-3
Andere Erkrankung mit ECLS-Bedarf	0
Alter [Jahre]	
18 – 38	7
39 – 52	4
53 – 62	3
≥ 63	0
Gewicht [kg]	
≤ 65	1
35 – 89	2
≥ 90	0
Akutes Organversagen vor ECLS (Mehrfachauswahl möglich)	
Leberversagen	-3
Funktionsstörung des Zentralnervensystems	-3
Nierenversagen	-3
Chronisches Nierenversagen	-6
Dauer der Intubation vor Beginn des ECLS [h]	
≤ 10	0
11 – 29	-2
≥ 30	-4
Inspiratorischer Spitzendruck ≤ 20 cmH₂O	3
Herzstillstand vor ECLS	-2
Diastolischer Blutdruck vor ECLS ≥ 30 mmHg	3
Pulsdruck vor ECLS ≤ 20 mmHg	-2
HCO₃ vor ECLS ≤ 15 mmol/L	-3
Fester Wert, der zu allen Werten addiert wird	-6

Abschätzung des Mortalitätsrisikos

Tabelle 22: Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand des SAPS II-Scores (“ClinCalc,” 2018)

SAPS II score	Mortalitätsrate
29	10%
40	25%
52	50%
64	75%
77	90%

$$\text{Mortalität} = \frac{e^{\text{logit}}}{1+e^{\text{logit}}} \times 100 \quad \text{logit} = -7.7631 + 0.0737 \times \text{Score} + 0.9971 \times \ln(\text{Score} + 1)$$

Tabelle 23: Krankenhausüberleben nach SAVE-Risikogruppe (Schmidt et al., 2015)

Score	Risikoklasse	Überleben [%]
>5	I	75
1 bis 5	II	58
-4 bis 0	III	42
-9 bis -5	IV	30
≤ -10	V	18

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Professor Stefan Kluge für die Überlassung des Promotionsthemas und seine Unterstützung, welche die Fertigstellung der Arbeit erst ermöglichte. Sein Einsatz für meine Belange haben maßgeblich zum Gelingen des Dissertationsvorhabens beigetragen.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. Anne Mecklenburg danken, die die direkte Betreuung der Arbeit und die statistische Auswertung der Daten übernommen hat. Bei Fragen konnte ich mich stets an sie wenden und bei ihr mit einem offenen Ohr rechnen.

Zudem gilt mein Dank auch Herrn Dr. Gerold Söffker und Herrn Dr. Stephan Braune für die Durchsicht der Arbeit und ihre Beiträge, die zu einer weiteren Verbesserung der Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern und Geschwistern, die mich mit stetem Zuspruch und neuer Motivation versorgten und denen ich so viel verdanke. Vielen Dank insbesondere meinem Vater Hermann Stamm, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne dessen Unterstützung so vieles nicht möglich gewesen wäre.

11 LEBENSLAUF

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: