

Patrick Luft  
Dr. med.

## **Moderate Hypothermie bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation – Klinische Effekte und Prozessoptimierung durch eine interprofessionelle Standard Operating Procedure (SOP)–Handlungsanweisung**

Geboren am 13.06.1984 in Frankfurt am Main  
Staatsexamen am 17.11.2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Joachim Meyer

Im Jahr 2002 konnten erstmals zwei prospektive, randomisierte Studien den Vorteil der therapeutischen Hypothermie aufzeigen. Daraufhin folgte 2003 die ILCOR und 2005 das ERC mit der Empfehlung bewusstlose, erwachsene Patienten mit ROSC nach OHCA durch Kammerflimmern für 12-24 Stunden auf 32-34°C zu kühlen. Aufgrund dieser Empfehlungen wurde Anfang 2005 in Heidelberg eine „Standard Operating Procedure“-Handlungsempfehlung zur therapeutischen Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation erarbeitet.

Das vorliegende Dissertationsvorhaben umfasst eine retrospektive Analyse der 104 Patienten, die bis Ende Dezember 2008 nach dieser Handlungsempfehlung auf der kardiopulmonalen Intensivstation der Abteilung Innere Medizin III der Krebels-Klinik therapiert wurden.

Ziel der Dissertation war es den neurologischen Zustand der Patienten bei Entlassung zu bestimmen und anhand eines Fragebogens den Zustand 6 Monate nach Reanimation durch den Hausarzt zu ermitteln. Gleichzeitig sollte der Stellenwert bisher etablierter Prognosemarker (insbesondere die Neuronen-spezifische Enolase) unter Berücksichtigung der konsequenten Hypothermie untersucht werden. Schließlich sollten die innerklinischen Daten in Bezug zum neurologischen Outcome nach sechs Monaten gesetzt werden, um Einflussfaktoren zu identifizieren.

Unsere Analysen ergaben, dass die Patienten mit gutem Outcome tendenziell jünger waren und signifikant öfter durch Laien reanimiert wurden. Der initiale Rhythmus bei OHCA und die Menge an präklinisch verabreichtem Adrenalin hatten keinen Einfluss auf das Outcome nach 6 Monaten. Die Blutgas – und Elektrolytwerte bei Aufnahme (pH, BE, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, Kalium, Glucose) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in den Gruppen mit gutem und schlechtem neurologischem Outcome.

Die Einschlusskriterien der Heidelberger „Standard Operating Procedure“-Handlungsempfehlung zur therapeutischen Hypothermie wurden bei 40% der Patienten nicht erfüllt. In begründeten Einzelfällen setzte sich der behandelnde Arzt über die formulierten Ausschlusskriterien hinweg und therapierte mit moderater Hypothermie. Aufgrund der vorgelegten Befunde wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der stationseigenen Handlungsempfehlung überarbeitet und insbesondere bezüglich der Ausschlusskriterien verändert.

Eine weitere Überarbeitung erfordert evtl. der Zielwert der Blutglucose (100-120 mg/dl). Dieser wurde in den wenigsten Fällen eingehalten und hat zusätzlich zu einzelnen Hypoglykämien geführt. Ein Zielbereich <144 mg/dl wäre möglicherweise hilfreicher, da die strikte Glucosekontrolle in aktuellen Studien keinen Benefit gezeigt hat und zusätzlich die Gefahr für Hypoglykämien geringer wäre.

Eine längere Liegezeit des Kühlkatheters sollte ebenfalls angestrebt werden, da einige Patienten nach Entfernen des Kühlkatheters Fieber entwickelten und gezeigt wurde, dass dies unter Umständen einen negativen Einfluss auf das Outcome hat.

In den einzelnen Phasen der therapeutischen Hypothermie wurden die Patienten mit gutem neurologischem Outcome schneller begonnen zu kühlen und hatten in der univariaten Analyse signifikant höhere BE-Werte, höhere arterielle Sauerstoffpartialdrücke, höhere Kalium-Werte, niedrigere Blutglucose-Werte, niedrigere Herzfrequenzen, öfter bradykarde Herzrhythmusstörungen, seltener Fieber nach Entfernen des Kühlkatheters, seltener Myoklonien und benötigten seltener Adrenalin.

In der multivariaten Analyse identifizierten folgende Parameter die Patienten mit gutem neurologischem Outcome: kein Adrenalin bei Aufnahme oder in „Phase 2“ (= konstante Körpertemperatur 33°C) und „Phase 3“ (= Ansteigen der Körpertemperatur), kürzeres Zeitintervall OHCA bis „Phase 1“ (= Absenken der Körpertemperatur), höherer arterieller Sauerstoffpartialdruck in Phase 2, höheres Serum- Kalium in Phase 2, niedrigere Herzfrequenz in Phase 2, fehlende Myoklonien und vorhandene bradykarde Herzrhythmusstörungen. Die überraschenden Ergebnisse bezüglich des Sauerstoffpartialdrucks und des Kaliums müssten in weiteren Studien geprüft werden um eine valide Aussage treffen zu können.

Ein gutes neurologisches Outcome 6 Monate nach Reanimation zeigten 37% der Patienten. Dieses Ergebnis liegt im Bereich anderer aktueller Hypothermie-Studien. Nach 6 Monaten lebten noch 50% der Patienten – auch dieses Ergebnis lässt sich mit aktuellen Studien vergleichen. Eine Implementierung der therapeutischen Hypothermie in den klinischen Alltag ist also mit Erfolg durchführbar. Die Nachbeobachtung über 6 Monate nach OHCA zeigte bei 12 Patienten eine Verbesserung des neurologischen Befundes von CPC 3-4 auf CPC 1-2 nach einer neurologischen Rehabilitationsmaßnahme.

Zusätzlich konnten wir in der univariaten und multivariaten Analyse zeigen, dass die NSE-Serumspiegel an Tag 1 und 3 sowie die Delta- NSE- Serumspiegel (Tag 3-Tag 1) signifikant niedriger bei den Patienten mit gutem neurologischen Outcome sind.

Wir konnten die besten Vorhersage-Werte für schlechtes Outcome mit dem NSE-Serumspiegel  $>57,25 \mu\text{g/l}$  an Tag 3 treffen. Hier zeigte die ROC-Kurve bei einer Spezifität von 100% eine Sensitivität von 54% und eine AUC von 0,915.