

Diplomarbeit
Milde Hypothermie (33°C) erhöht die
Induzierbarkeit von Vorhofflimmern

Eingereicht von
Stefan Reiter

zum Erlangen des Titels
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

geleitet von der
Universitätsklinik der Inneren Medizin
Abteilung für Kardiologie

unter der Aufsicht von
Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel Scherr
Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

Graz, 22.04.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.04.2015

Stefan Reiter eh

Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Familie danken, die mir überhaupt dieses Studium ermöglicht hat. Des weiteren Danke ich meiner Freundin Johanna für die stetige Motivation, sowie meinen Freunden aus Deutschland und Österreich für die beste Unterhaltung die man sich nur vorstellen kann.

Dank gilt auch Asozs.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Heiner Post und Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel, Scherr, welche mir diese Diplomarbeit angeboten und mich stets freundlich ins Team Scherr integriert haben.

Der größte Dank jedoch gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher für die stets schnelle Beantwortung meiner Fragen und die allzeitige Motivation.

Formalia der vorliegenden Arbeit

Aufgrund des ungestörten Leseflusses sowie der einfacheren Schreibweise wird in dieser Arbeit ausschließlich die männliche Form verwendet, in welcher selbstverständlich die weibliche Form inbegriffen sein soll.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Eidesstattliche Erklärung | 2 |
| Danksagung | 3 |
| Formalia der vorliegenden Arbeit | 3 |
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Liste der Abkürzungen | 6 |
| Diagrammverzeichnis | 7 |
| Tabellenverzeichnis | 8 |
| Abstract auf Deutsch | 9 |
| Abstract (English) | 10 |
| 1. Einleitung | 11 |
| 1.1. Milde Hypothermie | 11 |
| 1.2. Historischer Hintergrund | 12 |
| 1.3. Kühltechnik | 14 |
| 1.3.1 Zugelassene Geräte | 14 |
| 1.4. Durchführung | 15 |
| 1.5. Anwendungsgebiete und Kontraindikationen | 16 |
| 1.5.1. Post Reanimation..... | 17 |
| 1.5.2. Post Infarkt | 17 |
| 1.5.3. Sepsis | 18 |
| 1.6. Elektrophysiologie..... | 19 |
| 1.6.1. Elektrophysiologische Grundlagen | 19 |
| 1.7. Herzrhythmusstörungen..... | 23 |
| 1.7.1. Klassisches Vorhofflimmern im EKG: (16)..... | 24 |
| 1.7.2. Ventrikuläre Tachyarrhythmien im EKG: (16) | 25 |
| 1.8. Elektrophysiologische Untersuchung | 28 |
| 1.8.1. Indikationen für eine EPU | 28 |
| 1.8.2. Durchführung einer EPU | 31 |
| 1.9. Elektrophysiologische Veränderungen bei Hypothermie..... | 33 |
| 1.10. Übersicht bisherige Studien..... | 35 |
| 2. Material und Methoden | 37 |
| 2.1. Statistik | 40 |
| 3. Ergebnisse und Resultate | 41 |
| 3.1 Hämodynamische Veränderungen..... | 41 |
| 3.2. Induzierbarkeit von Vorhofflimmern | 43 |
| 3.3. Absolute Refraktärzeit (ARZ) | 44 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 3.4. Kalium-Shift | 45 |
| 3.5. EKG-Veränderungen | 46 |
| 4. Diskussion..... | 51 |
| 5. Literaturverzeichnis | 54 |

Liste der Abkürzungen

ROSC = Return of spontaneous circulation

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

ILCOR = International Liaison Committee on Resuscitation

AV-Knoten = atrioventrikulärer Knoten

MDP = maximal-diastolisches Potential

EKG = Elektrokardiogramm

BPM = Beats per minute (Schläge pro Minute)

VHF = Vorhofflimmern

KHK = koronare Herzkrankheit

SA-Block = sinuatrialer Block

AV-Block/Leitung = atrioventrikulärer Block/Leitung

INR = International normalized Ratio

EPU = Elektrophysiologische Untersuchung

VA-Leitung = Ventrikuloatriale Leitung

ICD = Implantable Cardioverter-Defibrillator (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)

CS = Coronarsinus

mAOD = Mittlerer Aortendruck

mPAP = Mean Pulmonary Arterial Pressure (mittlerer Pulmonalarteriendruck)

ARZ = Absolute Refraktärzeit

Diagrammverzeichnis

| | |
|---|----|
| Diagramm 1: Physiologisches Aktionspotential im Vergleich..... | 21 |
| Diagramm 2: Physiologisches Elektrokardiogramm..... | 22 |
| Diagramm 3: Vorhofflimmern im EKG..... | 24 |
| Diagramm 4: Ventrikuläre Tachyarrhythmien..... | 25 |
| Diagramm 5: Die wichtigsten Erregungsleitungsstörungen..... | 27 |
| Diagramm 6: Vorhofflimmerinduzierbarkeit bei 50ms Burstingprotokoll..... | 43 |
| Diagramm 7: ARZ (ms) im Thermievergleich..... | 44 |
| Diagramm 8: Arterielle Kaliumwerte bei verschiedenen Thermiestufen in mmol/L..... | 45 |
| Diagramm 9: Baseline PQ-Intervall in ms..... | 46 |
| Diagramm 10: Stim-Q-Zeit in ms..... | 47 |
| Diagramm 11: QRS-Komplex-Dauer in ms..... | 48 |
| Diagramm 12: QT-Dauer in ms..... | 49 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Indikationen einer EPU..... | 29 |
| Tabelle 2: Hämodynamische Veränderungen..... | 41 |

Abstract auf Deutsch

Hintergrund:

Die milde Hypothermie (32-34°C) ist eine Therapieoption, um nach einer erfolgreichen Reanimation, bei einem Zustand nach Herzstillstand das neurologische Outcome zu verbessern und die Mortalitätsrate zu senken. Sie verringert das Infarktareal und erhöht die Schlagkraft des Herzens, wenn sie vor der Reperfusion angewandt wird und wird derzeit als Therapiewahl bei einem kardiogenen Schock getestet. Die milde Hypothermie führt jedoch auch zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer der Kardiomyozyten und zu einem intrazellulären Kalium-Shift. Daher testen wir die Hypothese, ob die milde Hypothermie (32-34°C) die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern erhöht.

Methodik:

Im Rahmen unserer Tierversuchsstudie wurden acht gesunde Schweine (67±7kg) anästhesiert und über Schleusen mit einem 4-poligen Stimulationskatheter im hohen rechten Atrium, einem Swan-Ganz Katheter in einer Pulmonalarterie und einem 10-poligen Diagnostikkatheter im Koronarsinus versorgt. Die milde Hypothermie (33°C) wurde intravaskulär mit Hilfe eines Kühlgeräts erreicht. Die Messungen wurden bei Normothermie (38°C) und Hypothermie (33°C) durchgeführt. Dabei wurden die absoluten atrialen Refraktärzeiten mit Hilfe von einem Stimulationsprotokoll und die Vorhofflimmerinduzierbarkeit durch Burst-Stimulation, bei unterschiedlichen Thermiestufen verglichen.

Ergebnisse:

Bei milder Hypothermie war die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern signifikant erhöht. (62,5%±/- bei milder Hypothermie im Vergleich zu 25%±/- bei Normothermie, p<0,05) Zusätzlich verlängerten sich die absolute, atriale Refraktärzeit, sowie die QRS-Dauer, die Stim-Q-Zeit, die baseline P-Q-Zeit und die Q-T-Zeit signifikant. Der intraarterielle Kaliumlevel fiel um 0,5mmol/L±/- unter Hypothermie, blieb jedoch in beiden Gruppen im Normalbereich.

Zusammenfassung:

Unsere gesammelten Daten zeigen, dass die milde Hypothermie trotz einer verlängerten Leitungsgeschwindigkeit, einer erhöhten atrialen Refraktärzeit und unabhängig vom Kalium-Spiegel, den Vorhof anfälliger für Vorhofflimmern macht.

Abstract (English)

Background:

Mild hypothermia (32-34°C) is a treatment option to improve neurological outcome and survival after cardiac arrest. MH further reduces myocardial infarct size when initiated before reperfusion, exerts positive inotropic effects and is therefore tested as a therapeutic option in cardiogenic shock. However, mild hypothermia also prolongs the cardiomyocyte action potential and induces an intracellular potassium-shift. We therefore tested the hypothesis that mild hypothermia increases the inducibility of atrial fibrillation.

Methods:

We conducted an animal study. Therefore we anesthetized eight healthy pigs (67±7kg) and instrumented them with a Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery, a quadripolar stimulation catheter in the high right atrium and a decapolar catheter in the coronary sinus. Hypothermia (33°C) was generated with an intravascular cooling device. Measurements were performed at normothermia (38°C) and at mild hypothermia (33°C). At each temperature, the effective atrial refractory period was measured with a stimulation protocol. The inducibility of atrial fibrillation was assessed by “burst-protocols”.

Results:

The amount of pigs with atrial fibrillation increased. (62,5%+/- at mild hypothermia compared to 25%+/- at normothermia, $p < 0,05$). In addition the effective atrial refractory period, QRS-duration, QT-duration, baseline PQ-duration and the Stim-Q duration increased significant. Potassium-levels decreased at mild hypothermia with a mean value of 0,5mmol/L+/-, but it was still in physiological range.

Summary:

Our data imply that mild hypothermia represents an arrhythmic substrate rendering the atria more susceptible to AF although conduction times as well as refractory periods are increased.

1. Einleitung

Die milde Hypothermie ist eine Therapieoption, zur Verbesserung der Überlebenschancen und des neurologischen Outcomes nach einem Herzstillstand.(1) Zusätzlich reduziert sie die myokardiale Infarktgröße, am meisten wenn sie vor der Reperfusion angewandt wird (2), wirkt positiv inotrop und wird deshalb als eine therapeutische Option bei einem kardiogenen Schock getestet und angewandt.(1) Ein zusätzlicher positiver Effekt der milden Hypothermie ist, dass sie den Sauerstoffverbrauch um 30-50% verringert und damit eine Überbrückungszeit bei kardiogenem Schock oder Atemversagen schaffen kann.(3) Jedoch verlängert die milde Hypothermie auch das Aktionspotential der Herzmuskelzellen.(4) Deshalb testen wir die Hypothese, ob milde Hypothermie die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern auf das Herz erhöht.

1.1. Milde Hypothermie

Der Begriff „milde Hypothermie“ beschreibt in der Medizin eine Kühlung des Körpers auf bis zu 32°C. Von therapeutischer milder Hypothermie spricht man bei einer geplanten, medizinischen Abkühlung der Körperkerntemperatur auf idealerweise 33°C. Die Toleranz schwankt zwischen 32°C und 34°C. Die therapeutische Hypothermie ist indiziert (Stand 2014) bei jedem komatösen Patienten nach ROSC (Return of spontaneous circulation) unabhängig von dem Ort des Kreislaufstillstandes und des initialen Herzrhythmus. (5) Die therapeutische Hypothermie geht mit einer Reihe von körperlichen und elektrophysiologischen Veränderungen einher, auf die später noch näher eingegangen werden soll; unter anderem Bradykardie und QRS-Komplex Verbreiterung. Zusätzlich wird die Bildung freier Radikale, die Ausschüttung exzitatorischer Aminosäuren und der intrazelluläre Anstieg der Kalziumionenkonzentration verringert, welche in Summe zu einer mitochondrialen Schädigung, Nekrose und Apoptose im Rahmen eines Reperfusionsschadens führen könnte.(5)

Bei der therapeutischen Hypothermie unterscheidet man 3 Phasen:

1. Die Induktionsphase. Sie gilt bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 33°C. Eine schnelle Induktion sollte angestrebt werden, da eine sekundäre Schädigung des hypoxischen Areal mit der Wiederaufnahme der Kreislaufaktivität beginnt; dabei sollte Kältezittern mit adäquater Sedierung und gegebenenfalls Muskelrelaxation behandelt werden.

2. Die Phase der Aufrechterhaltung. Ist die Zieltemperatur bei einer Körperkerntemperatur von 33°C erreicht (Toleranz zwischen 32 und 34°C), sollte diese für 12, im besten Fall für 24 Stunden aufrechterhalten werden.

3. Die Phase der Wiedererwärmung. Diese Phase beginnt 24 Stunden nach Erreichen der Zieltemperatur. Sie erfolgt passiv mit 0,5°C/h. Ab 35°C werden Analgosedierung und Muskelrelaxantien gestoppt. (5)

1.2. Historischer Hintergrund

Erstmals im Jahre 1950 wurde von Bigelow et. al. ein Zusammenhang zwischen Hypothermie und Arrhythmien beschrieben. (6) Damals gab es noch keine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), daher wurde der Patient gekühlt, um an dem Herz mit einer möglichst niedrigen Frequenz zu operieren. Bei diesen Kühlvorgängen traten vermehrt Herzrhythmusstörungen im Sinne von Vorhof- und Kammerflimmern auf. Im Jahre 1959 wurde erstmals der Nutzen von Hypothermie nach Herzstillstand erkannt. Bei einer Studie von Benson et al. Damals wurde bei einer Hypothermie von 30-32°C eine Überlebenswahrscheinlichkeitserhöhung von 14-50% beschrieben. (7)

Aufgrund der vielen Komplikationen mit Hypothermie und der schlecht nachzuvollziehenden Wirkung der Hypothermie, wurde in den folgenden Jahren auf diesem Gebiet nicht weiter geforscht.

Erst im Jahre 1990 wurde die Forschung mit der Hypothermie-Studie von Leonov wieder aufgenommen.(8)

Am 8. Juli 2003 trat dann die sogenannte ILCOR-Regel in Kraft. Das „International Liaison Committee on Resuscitation“ hat vorgeschlagen, dass alle bewusstlosen, erwachsenen Patienten mit einem adäquaten Blutkreislauf, bei einem Zustand nach Kammerflimmern mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses, für 12-24 Stunden bei

einer Körperkerntemperatur von 32-34°C gekühlt werden sollen, um ein verbessertes neurologisches Outcome zu erzielen. (9)

Diese neue Regel entstand aufgrund von zwei Studien mit den Namen:

1. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia:

Bei dieser Studie von Bernard et al wurden 77 Patienten randomisiert und entweder mit milder Hypothermie (33°C Körperkerntemperatur über einne Zeitraum von 12 Stunden) oder mit Normothermie, bei einem Zustand nach Herzstillstand mit ROSC (Return of spontaneous circulation) behandelt. Bei der Hypothermie-Gruppe betrug die Anzahl der Patienten, welche mit einem guten Outcome (entweder nach Hause oder in die Rehabilitation entlassen) überlebten 49% wohingegen sie bei der Normothermie-Gruppe lediglich 26% betrug.(1)

2. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest:Bei

dieser Studie aus dem New England Journal wurden 136 Patienten randomisiert und entweder mit therapeutischer Hypothermie (32-34°C über einen Zeitraum von 24 Stunden) oder mit Normothermie, bei einem Zustand nach Herzstillstand mit ROSC behandelt. Bestimmt wurden das neurologische Outcome und die Mortalität innerhalb von 6 Monaten. Die Hypothermie-Gruppe erzielte ein besseres neurologisches Outcome von 55%. Die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 6 Monate betrug 41%. Im Vergleich dazu betrug die Mortalitätsrate in der Normothermie-Gruppe 55% und lediglich 39% erzielten ein besseres, neurologisches Outcome.(8)

Interessanterweise gibt es noch eine Studie aus dem Jahr 2013 von Nielsen et al. (34), welche 939 Patienten, bei einem Zustand nach Herzstillstand mit ROSC, randomisiert und entweder mit milder Hypothermie (33°C) oder mit Normothermie (36°C) behandelt hat. Die Ergebnisse dieser Studie konnten keinen Unterschied, im Hinblick auf neurologisches Outcome und Mortalitätsrate zwischen diesen beiden Gruppen feststellen. Ein Grund dafür könnte die extrem gute Versorgungskette in der normothermen Kontrollgruppe sein.

Dennoch führten die Resultate dieser beiden Studien zur Einführung der ILCOR-Regel. Die ILCOR-Regel ist heute (2015) immer noch aktuell.

1.3. Kühltechnik

Bei den Kühltechniken unterscheidet man eine externe Oberflächenkühlung von einer internen Kühlung; wobei stets eine kontinuierliche Temperaturkontrolle benötigt wird. Die Blase, der Nasopharynx, die Blutbahn und der Ösophagus kommen dabei als Messorte infrage.

Die externe Oberflächenkühlung kann mit Eisbeuteln, Kühlelementen (mit und ohne Grafit-Wasser Emulsion) oder wasserdurchströmenden Matten durchgeführt werden. Sie ist im Allgemeinen leicht durchzuführen, jedoch schwer steuerbar und ein hoher Aufwand für das medizinische Pflegepersonal.

Die interne Kühlung besteht aus kalten Infusionen mit einer balancierten Elektrolytlösung und einer Einfuhrgeschwindigkeit mit bis zu 30 ml/kg KG und speziellen endovaskulären Kathetern. Diese können entweder über die Vena jugularis interna, die Vena subclavia oder die Vena femoralis in Richtung des rechten Vorhofes vorgeschoben werden. Steriles Wasser wird gekühlt durch den Katheter geleitet und kühlt somit den Patienten von innen. Außerdem werden die Vorlauftemperatur und die Vorlaufmenge automatisch über die Rückkoppelung der Körperkerntemperatur geregelt. (5)

1.3.1 Zugelassene Geräte

Zur intravaskulären Kühlung gibt es mehrere zugelassene Geräte. Der Coolgard 3000 von Alsius und der Thermogard XP von Zoll sind sehr verbreitet. Beide Geräte sind sehr leicht zu bedienen und äußerst genau. Der Thermogard XP kann schon Temperaturschwankungen von 0,01°C bemerken und zielgerichtet reagieren. Beide Maschinen kühlen über intravenöse Ballonkatheter. Der Vorteil dabei ist, dass das Blut beim Vorbeiströmen passiv gekühlt wird und keine zusätzliche Volumensbelastung nötig ist. Die gewünschte Zieltemperatur kann dabei, bei beiden Systemen, entweder so schnell wie möglich oder über Temperaturschritte von 0,1°C/Std. bis 0,65°C/Std. eingestellt werden. Alle 60 Sekunden wird die Temperatur automatisch nachgemessen, dadurch ergibt sich eine kontinuierliche Kühlung.

Wir verwendeten den Accutrol™ Catheter 14F and InnerCool RTx Endovascular System, Philips Healthcare, Vienna, Austria. Auch dieses Gerät ist einfach zu bedienen und mehr als ausreichend für eine kontinuierliche und stetige Kühlung.

1.4. Durchführung

Die Durchführung der Nachbehandlung eines Patienten, bei welchem die Wiederherstellung des Kreislaufs bei einem Zustand nach Herzstillstand erfolgt ist grundsätzlich standardisiert und sollte in jedem Krankenhaus, wie folgt ablaufen. Zunächst sollte eine Normotension, Normoventilation und Normoglykämie gewährleistet werden. Etwaige Elektrolytstörungen sollten mit Hilfe einer Blutgasanalyse rasch erkannt und behoben werden. Ein Elektrokardiogramm sollte geschrieben werden. Falls im EKG ein erkennbarer ST-Hebungsinfarkt erkennbar ist, ist eine Reperfusionstherapie, beispielsweise durch einen Herzkatheter indiziert. Der Patient sollte auf die Intensivstation gebracht werden und dort einen Zentralvenenkatheter, als sicheren venösen Zugang bekommen, damit eine schnelle Substitution von Medikamenten beispielsweise bei postreanimationsbedingten Myoklonien und Krampfanfällen gewährleistet ist. Im Anschluss sollte der Patient schnellstmöglich über einen Zeitraum von 12-24 Stunden auf 32-34°C gekühlt werden. Am besten gelingt dies intravenös über ein zugelassenes Kühlgerät, da dadurch eine kontinuierlichere und genauere Kühlung möglich ist. Zusätzlich sollten noch eine Magensonde und ein Blasenkatheter gelegt werden. (33)

1.5. Anwendungsgebiete und Kontraindikationen

Die therapeutische Hypothermie hat mehrere Anwendungsgebiete:

Sie ist sinnvoll für ein besseres Outcome bei Patienten mit reanimationspflichtigem Herzstillstand (8). Weitere experimentelle Studien zeigen, dass die therapeutische Hypothermie auch bei einem Atemstillstand, nach einem Infarkt (2) und bei einer Sepsis (3) Vorteile bringt. Leider fehlen in diesen Bereichen noch randomisierte Studien um die Evidenz zu beweisen.

Bislang wird sie nur bei bewusstlosen, erwachsenen Patienten nach Herzkreislaufstillstand mit initialem Kammerflimmern und einem wieder erworbenen Spontankreislauf angewendet. (ILCOR-Regel) Um zu verstehen, wieso die milde Hypothermie in diesen Gebieten hilft, soll an dieser Stelle zunächst die Wirkung der Hypothermie auf den Körper erklärt werden. Im Gehirn findet eine Reduktion der Sauerstoffradikalproduktion statt und die Infiltration von Leukozyten in das geschädigte Gewebe wird vermindert. Zusätzlich wird die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert und der zerebrale Stoffwechsel vermindert.

Das Herz schlägt langsamer (Bradykardie) und die myokardiale Kontraktilität nimmt zu. In der Lunge werden die Atemfrequenz, die freie Residualkapazität und die ziliäre Clearance reduziert. Das Immunsystem reagiert mit einer Abnahme der Leukozytenzahl, einer gestörten Leukozytenfunktion, einer Hemmung der Zytokinfreisetzung mit gestörter Leukozytenchemostasis und Phagozytoseaktivität. Im Blut erkennt man außerdem eine Abnahme der Thrombozyten, eine gestörte Thrombozytenfunktion und eine Störung der plasmatischen Gerinnung. Zu den Kontraindikationen zählen Schwangerschaft und aktive Blutungen. Die Kontraindikationen lassen sich gut anhand der Wirkung der Hypothermie auf den Körper ableiten. Die Hypothermie würde den Stoffwechsel sowohl der schwangeren Frau als auch des Babys herunterschrauben. Die aktive Blutung könnte aufgrund der schlechteren Thrombozytenfunktion schwieriger gestillt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein verlangsamter Stoffwechsel im Gehirn, eine Verringerung des Sauerstoffverbrauches, eine Reduktion des programmierten Zelltodes, eine Reduktion des Hirnödems nach Reperfusion, eine Unterdrückung der Bildung freier Sauerstoffradikale und eine Verringerung der Ausschüttung neuro-zytotoxischer Neurotransmitter wichtige physiologische Effekte der Hypothermie sind, welche das Outcome des Patienten nach ROSC verbessern. (10)

1.5.1. Post Reanimation

Bei einem Zustand nach reanimationspflichtigen Kammerflimmern mit Wiederherstellung des Kreislaufs innerhalb von maximal 60 Minuten wurde gezeigt, dass eine milde Hypothermie von 32-34°C über einen Zeitraum von 24 Stunden bei jedem 6. Patienten das neurologische Outcome verbessert. (11)

Der Grund dafür ist noch nicht genau geklärt, man vermutet aber, dass es aufgrund von mehreren chemischen und physischen Ereignissen während und nach der Ischämiephase des Gehirnes dazu kommt. (8)

Die milde Hypothermie verringert den Sauerstoffverbrauch des Gehirns, verzögert destruktiv wirkende Enzymreaktionen, unterdrückt die Wechselwirkungen freier Radikale, erhält den flüssigen Zustand der Lipoproteine der Biomembran, reduziert die intrazelluläre Azidose und inhibiert sowohl die Freisetzung als auch die Aufnahme von exzitatorischen Neurotransmittern.(8)

Aus der Summe dieser ganzen Effekte entsteht die neuroprotektive Wirkung von milder Hypothermie bei einem Zustand nach Reanimation.

1.5.2. Post Infarkt

Heutzutage ist es Standard, falls es logistisch möglich ist, bei einem Herzinfarkt in das nächstgelegene Herzkatheterlabor zu fahren und die Koronar-Obstruktion mittels einer perkutanen Koronarintervention zu beheben, um eine Reperfusion des infarzierten Areals zu ermöglichen. (12)

Durch die Reperfusion des Areals entstehen oftmals noch zusätzliche Schädigungen des infarzierten Areals, welche in Kombination mit myokardialen Endothelschädigungen, die durch den Infarkt entstanden sind, zu mikrovaskulären Obstruktionen führen und damit ein schlechteres Outcome entstehen lassen können.(13)

Eine Studie von Götberg et al ergab, dass zumindest bei Schweinen das Infarktareal mit milder Hypothermie (35°C), welche durch kalte Infusionen generiert wurde, im Vergleich zu Normothermie stark gesunken ist. (2)

Der größte Erfolg wurde festgestellt, wenn die Hypothermie vor der Reperfusion erreicht wurde. In diesem Fall war das Infarktareal im Durchschnitt um 39% kleiner als bei Normothermie. Zusätzlich verringerten sich die mikrovaskulären Obstruktionen sowohl bei Hypothermie vor als auch während der Reperfusion. (2)

Interessant zu erwähnen ist jedoch noch, dass 6 von 7 Schweinen, die vor der Reperfusion die Zieltemperatur von 35°C erreicht haben, Herzrhythmusstörungen im Sinne von Kammerflimmern entwickelt haben, welches für eine erhöhte Arrhythmogenität bei milder Hypothermie spricht. (2)

1.5.3. Sepsis

Eine Sepsis entsteht durch das Eindringen von pathogenen Erregern bzw. deren Toxinen in den Blutkreislauf. Die Hauptursache, welche eine Sepsis so gefährlich macht, ist vor allem der Schock, welcher sich durch einen erniedrigten vaskulären Widerstand äußert und mit Kreislaufversagen und Minderdurchblutung einhergeht. Tierexperimentelle Versuche konnten zeigen, dass milde Hypothermie in Zukunft eine Therapieoption bei Sepsis darstellen könnte. Die milde Hypothermie bewirkt eine bessere arterielle Oxygenierung, einen höheren systemischen-vaskulären Widerstand, weniger autonome Aktivität und eine verbesserten Oxygenierung und Kontraktilität des Myokards. Daher hat die milde Hypothermie Potenzial als ein neues Behandlungskonzept. (3)

1.6. Elektrophysiologie

Die Elektrophysiologie beinhaltet ein großes Spektrum an klinischen und experimentellen Bereichen. In dieser Diplomarbeit hingegen spielt vor allem die experimentelle Elektrophysiologie aus dem Forschungsgebiet der Physiologie, insbesondere die Muskelphysiologie eine Rolle. Im folgenden Teil sollen die elektrophysiologischen Grundlagen erklärt werden, um danach näher auf die Auswirkungen, beziehungsweise die elektrophysiologischen Veränderungen der milden Hypothermie eingehen zu können.

1.6.1. Elektrophysiologische Grundlagen

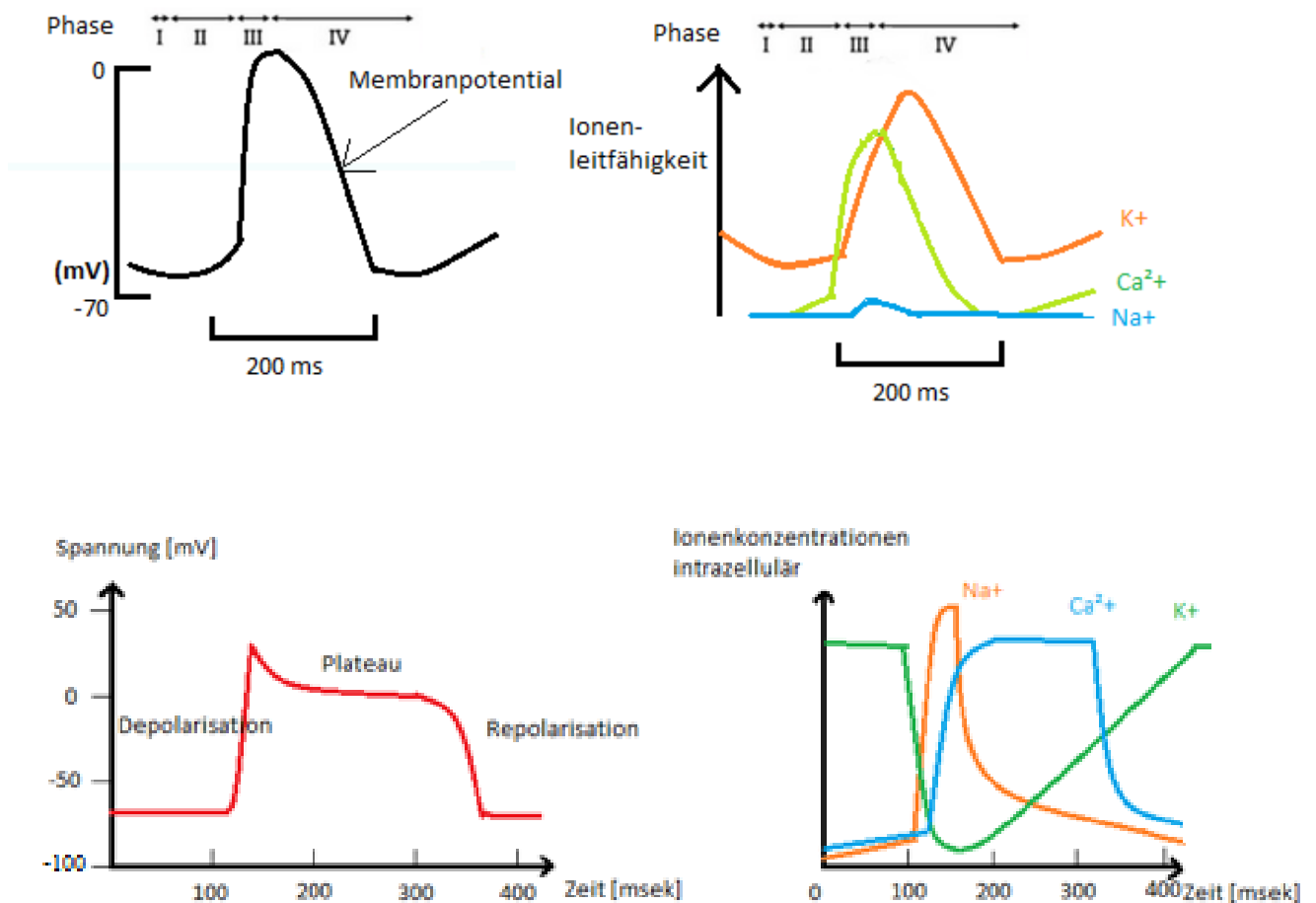
Das Herz schlägt autonom. Dies bedeutet, die Erregungsbildung geschieht, im Gegensatz zu unseren Skelettmuskeln, innerhalb des Organs. Das Herz besteht aus Muskelzellfasern, welche Erregungsimpulse bilden und weiterleiten (Schrittmacherzellen), und aus einem Arbeitsmyokard, welches solche Erregungsimpulse mit einer Kontraktion beantwortet. Die Zellen von Vorhof und Ventrikel bilden Bündel und sind nicht gegeneinander isoliert, sondern durch „gap junctions“ miteinander verbunden. Daher führt ein Reiz immer zur vollständigen Kontraktion beider Kammern bzw. beider Vorhöfe. Im Normalfall geht die Erregungsausbreitung des Herzens von dem Sinusknoten aus. Dieser liegt im vorderen Teil des rechten Vorhofs nahe dem Eingang der Vena cava superior. Von ihm aus setzt sie sich über beide Vorhöfe zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) fort und gelangt dann über das His-Bündel, mit seinen beiden Tawara Schenkeln zu den Purkinje-Fasern. Von dort aus wird die Erregungsausbreitung auf das Kammermyokard übertragen und breitet sich von der Spitze zur Basis des Herzens aus. Alle Anteile des Erregungsleitungssystems des Herzens besitzen die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation und haben kein Ruhepotential. Die Tatsache, dass die Erregungsausbreitung vom Sinusknoten ausgeht, liegt daran, dass dieser sich am häufigsten pro Minute spontan depolarisiert; im Normalfall mit einer Frequenz von 70-80 Mal pro Minute. Die Frequenz ist durch den Sympathikus und Parasympathikus variabel, da diese die Anstiegssteilheit der Depolarisation, den Ausgangswert von dem negativsten Wert der Repolarisation, dem maximal diastolischen Potential (MDP), die Repolarisationszeit und das Schwellenpotential beeinflussen. Dabei wirkt der Parasympathikus durch einen negativeren MDP-Wert, ein positiveres Schwellenpotential und eine Abflachung der Depolarisationskurve frequenzmindernd und der Sympathikus durch eine steilere Depolarisationskurve, ein positiveres MDP und ein negativeres Schwellenpotential frequenzsteigernd. Fallen die Schrittmacherzellen des

Sinusknotens aus, geben Schrittmacherzellen mit einer niedrigeren Frequenz die Anzahl der Depolarisationen vor, zum Beispiel der AV-Knoten mit einer Frequenz von circa 40-60/min. Die Aktionspotentiale dieser Schrittmacherzellen werden Schrittmacherpotential genannt. Das Schrittmacherpotential hat wie oben schon erwähnt kein konstantes Ruhepotential, sondern steigt nach jeder Repolarisation stetig an, bis ein Schwellenpotential erreicht wird und ein Aktionspotential ausgelöst wird. Dies geschieht aufgrund einer sich regelmäßig wiederholenden Abfolge von Änderungen der Ionenleitfähigkeiten der Plasmamembran dieser Zellen und damit verbunden einem sich stetig ändernden Ionenstrom über diese. Der negativste Wert des Schrittmacherpotentials, das MDP, liegt bei -70 mV. Von ihm ausgehend startet die spontane Depolarisation durch eine nicht-selektive Erhöhung der Leitfähigkeit und damit verbunden ein Einstrom von Kationen. Diese Form der langsamen Depolarisation hält so lange an, bis ein Schwellenpotential von -40 mV erreicht wird. Mit dem Erreichen des Schwellenpotentials öffnen sich spannungsabhängige Calciumkanäle. Durch den raschen Einfluss von positiv geladenem Calcium steigt das Aktionspotential rasch an und schießt auf positive Werte. Dies hat zur Folge, dass es zu einem Auswärtsstrom von Kalium kommt, welcher die Schrittmacherzelle wieder auf das MDP repolarisiert. (14)

Im Gegensatz zu den Schrittmacherzellen besitzt das Arbeitsmyokard ein Ruhepotential, welches bei -90 mV liegt. Dieses Potential entsteht aufgrund des hohen Unterschiedes der Kaliumkonzentrationen, welche intrazellulär circa 140 mmol/l und extrazellulär 4 mmol/l beträgt. Dieses Ungleichgewicht wird durch Kaliumkanäle generiert. Wenn nun eine Zelle stimuliert wird und das Schwellenpotential von -70 mV erreicht, werden die Kaliumkanäle deaktiviert. Zusätzlich öffnen sich ab einer Depolarisation von über -70 mV spannungsabhängige Natriumkanäle und bewirken so, durch den starken Natriumeinstrom, eine sehr rasche Depolarisation und somit ein viel ausgeprägteres und steileres Aktionspotential als die Schrittmacherzellen, welche vor allem durch ihr relativ langsam, aufsteigendes Aktionspotential gekennzeichnet sind. Des Weiteren öffnen sich bei -40 mV spannungsabhängige Calciumkanäle diese bleiben lange eröffnet, um eine Plateauphase zu erreichen, welche die Zelle refraktär werden lässt und somit Herzrhythmusstörungen entgegenwirkt. Die Zelle ist nun vollständig depolarisiert und das Membranpotential beträgt circa $30-40$ mV. Nun startet die Repolarisation, welche mit der Ausfuhr von Kalium und der Einfuhr von Chloridionen beginnt. Daraufhin folgt die relativ lange Plateauphase. Dieses entsteht bei circa 0 mV aufgrund eines Gleichgewichtes zwischen der Kaliumausfuhr und der Einfuhr von Calcium und Chloridionen. In dieser Plateauphase ist

die Zelle komplett refraktär und kann nicht erregt werden. Erst ab einem Membranpotential von -40 mV und niedriger können die spannungsabhängigen Natriumkanäle wieder erregt werden. Deshalb gilt die Zeit in der die Zelle von -40 auf -90 mV repolarisiert als relative Refraktärzeit. In dieser Zeit kann die Zelle erneut erregt werden, ohne dass sie vollständig repolarisiert ist. Dies wiederum kann zu Herzrhythmusstörungen führen. Wenn die Calciumkanäle schließen beginnt die endgültige Repolarisation, welche mit der Wiedereinfuhr und den ursprünglichen Ionenkonzentrationen bei einem Membranpotential von -90 mV endet. (14)

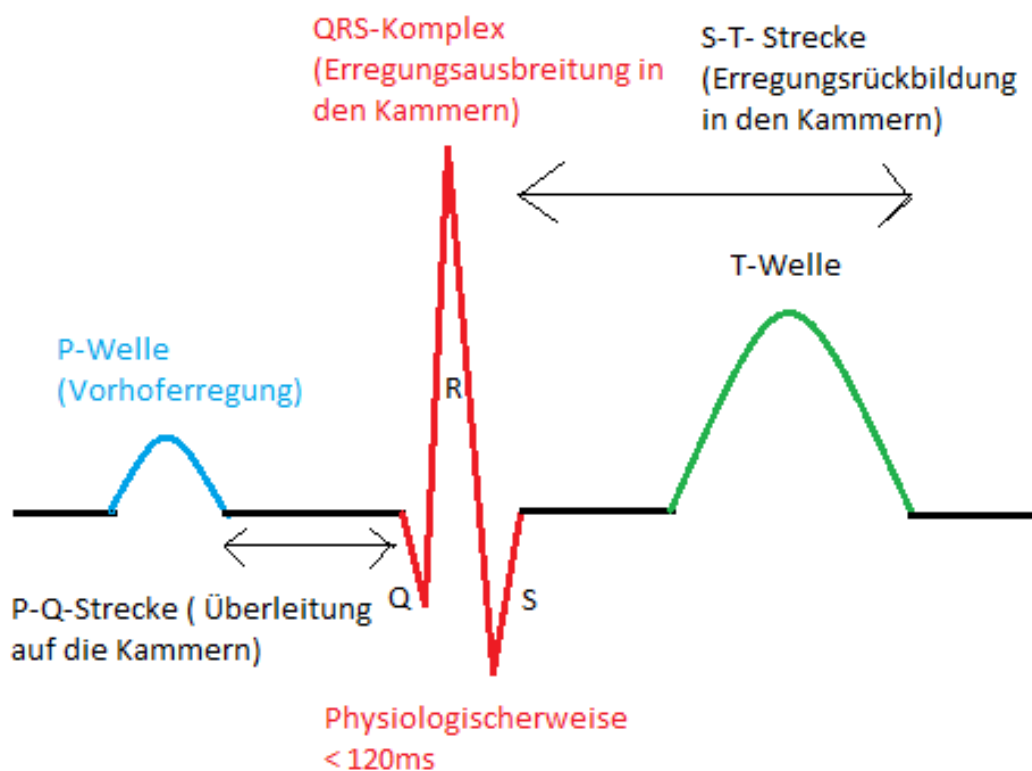
Diagramm 1: Physiologisches Schrittmacher-Aktionspotential und Arbeitsmyokard-Aktionspotential im Vergleich



Grundlagen EKG:

Bevor hier nun die Herzrhythmusstörungen erläutert werden sollen, soll zuerst das physiologische Elektrokardiogramm (EKG) beschrieben werden. Das EKG eines gesunden Patienten besteht aus einer P-Welle, welche der Vorhoferregung entspricht, darauf folgt die P-Q Strecke, welche die Überleitung auf die Kammern beschreibt und unter 200ms betragen sollte. Im Anschluss erfolgt der QRS-Komplex, welcher die Erregungsausbreitung in den Kammern darstellt. Dieser dauert im Normalfall unter 120 ms. Die Repolarisation der Vorhöfe ist im EKG nicht sichtbar, da sie vom QRS-Komplex überdeckt wird. Die T-Welle stellt die Repolarisation der Ventrikel dar. Nach der T-Welle startet ein neuer Zyklus beginnend mit der P-Welle. Bei einer Tachykardie beziehungsweise einer Bradykardie verändert sich am deutlichsten die S-T Strecke.(15)

Diagramm 2: Physiologisches Elektrokardiogramm:



1.7. Herzrhythmusstörungen

Da nun die elektrophysiologischen Grundlagen eines normocarden Herzens erläutert wurden, soll nun auf die häufigsten Herzrhythmusstörungen eingegangen werden. Bei den Herzrhythmusstörungen ist es sinnvoll zwischen den Reizbildungs- und den Erregungsleitungsstörungen zu differenzieren. Zusätzlich sollte zwischen nomotopen und heterotopen und ferner noch zwischen passiven und aktiven heterotopen Reizbildungsstörungen unterschieden werden. Unter normotop versteht man ein Ereignis, das an der physiologisch richtigen Stelle im Körper auftritt. Das Gegenteil von normotop ist heterotop. Zu den nomotopen Reizbildungsstörungen zählen die Sinusbradykardie mit Frequenzen unter 50 Schlägen pro Minute (beats per minute beziehungsweise bpm), die Sinustachykardie mit Frequenzen über 100 bpm und die Sinusarrhythmie. Die passiven heterotopen Reizbildungsstörungen beinhalten alle Knoten- oder im schlimmeren Fall Kammerersatzrhythmen.⁽¹⁵⁾ Diese entsprechen dem Prinzip des oben schon erwähnten wandernden Schrittmachers im Herzen (Sinusknoten ca. 70 bpm, AV-Knoten 40-60 bpm, His-Bündel 20-30 bpm, Tawara-Schenkel ca. 15 bpm und Purkinje-Fasern ca. 5-10 bpm). Die aktiven heterotopen Reizbildungsstörungen hingegen beinhalten Extrasystolen unterschiedlichen Reizursprungs (Vorhof-, Knoten-, Kammer-, rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Extrasystolen), paroxysmale Tachykardien, Kammerflattern und Kammerflimmern.

Bei den Tachyarrhythmien unterscheidet man generell drei Formen:

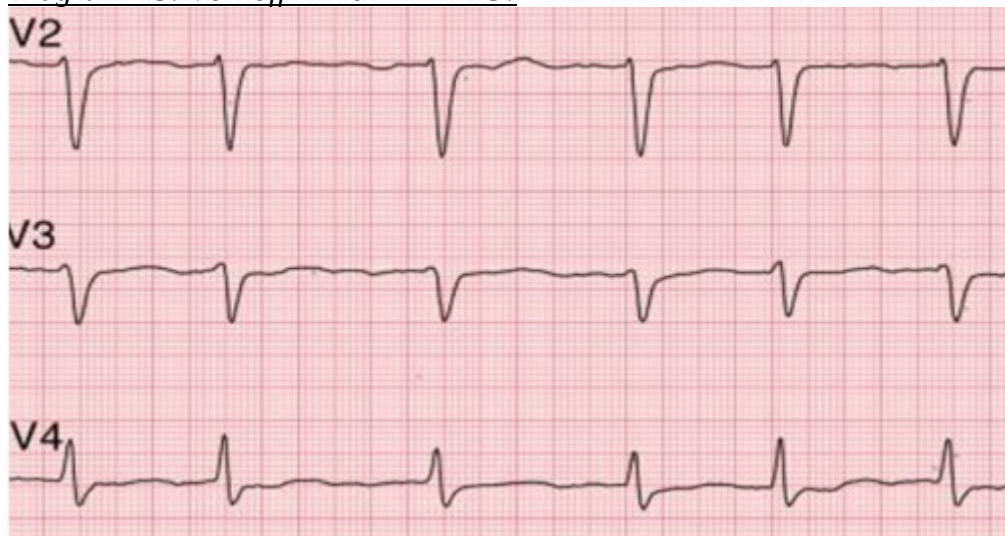
- atrialen Tachyarrhythmien
- atrioventrikulären Tachykardien
- ventrikulären Tachykardien

Unter supraventrikulären Tachykardien versteht man die Zusammenfassung der atrioventrikulären und der atrialen Tachyarrhythmien. Die supraventrikulären Tachykardien stellen sich im EKG eher durch schmalere Kammerkomplexe dar, wohingegen die ventrikulären meistens anhand eines QRS-Blockbildes erkennbar sind. Die klinisch häufigsten Arrhythmieformen sind die supraventrikulären Tachykardien, wobei das Vorhofflimmern aus der Gruppe der atrialen Tachyarrhythmien an erster Stelle steht. Das Vorhofflimmern (VHF) ist durch das Vorliegen multipler Kreiserregungen mit einer Frequenz von circa. 500 pro Minute gekennzeichnet. Es kann idiopathisch auftreten, die

häufigsten Ursachen sind jedoch KHK, arterielle Hypertonie, Herzklappenfehler, Myokardinfarkte, Elektrolytstörungen und Hyperthyreose. Man unterscheidet ein paroxysmales, von einem persistierendem (länger als 7 Tage bestehend) und einem permanentem Vorhofflimmern (keine Kardioversion in Sinusrhythmus mehr möglich). Durch die fehlende Kontraktion (v.a. im Herzohr) kommt es beim Vorhofflimmern häufig zu einer Thrombenbildung. Der Chads-Vasc Score hilft bei der Entscheidung ob ein Patient mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden muss oder nicht. Der Score berechnet sich aus: Kongestiver Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter (65-74 = 1 Punkt, >75 = 2 Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Schlaganfall oder transitorisch, ischämische Attacke (2 Punkte), Gefäßkrankheiten (1 Punkt) und Geschlecht (Frauen 1 Punkt). Ab einer Score von 1 Punkt ist eine orale Antikoagulation indiziert. Im EKG ist das Vorhofflimmern durch das Fehlen der P-Welle sowie durch eine absolute Arrhythmie erkennbar. (14)

1.7.1. Klassisches Vorhofflimmern im EKG: (16)

Diagramm 3: Vorhofflimmern im EKG:

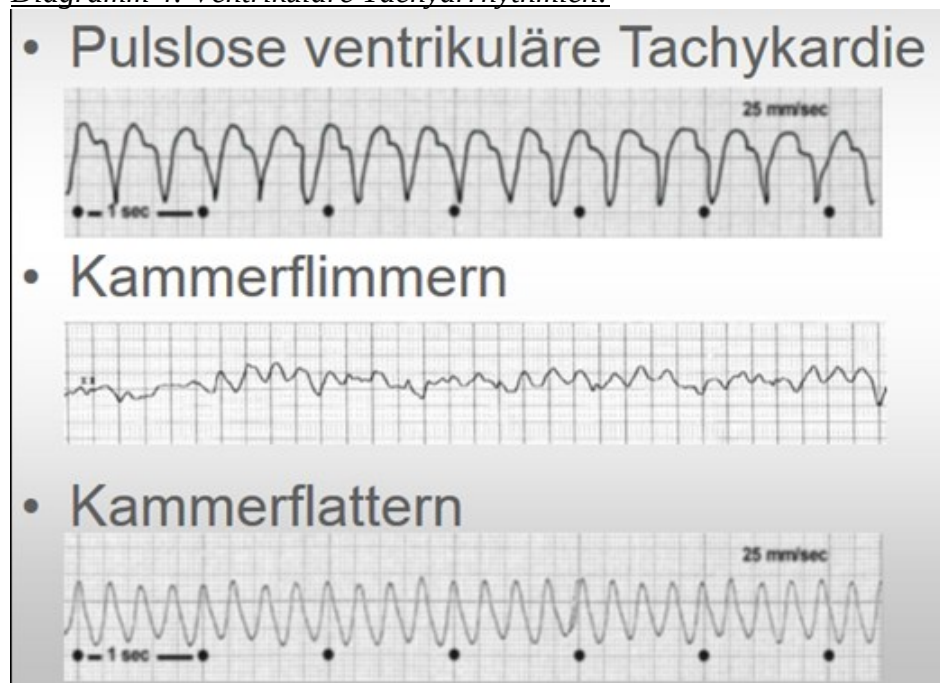


Bei den atrioventrikulären Tachykardien ist die wohl bekannteste das Wolff-Parkinson-White Syndrom. Alle atrioventrikulären Tachykardien besitzen akzessorische Erregungsleitungsbahnen. Diese laufen entweder in atrioventrikulärer Richtung oder in ventrikuloatrialer Richtung. Diese akzessorischen Bahnen erkennt man gut anhand einer EPU (elektrophysiologischen Untersuchung), auf die später noch eingegangen werden soll. Die gefährlichsten Tachyarrhythmieformen sind die ventrikulären Tachyarrhythmien. Sie sind potenziell lebensbedrohlich. Die häufigste Form ist die Reentrytachykardie.

Diese tritt häufig nach Myokardinfarkt oder bei einer dilatativen Kardiomyopathie auf und entsteht, durch intraventrikuläres Reentry. Seltener ist das Kammerflattern mit einer Frequenz von 200-350 bpm, welches häufig in das Kammerflimmern mit Frequenzen > 350 bpm übergeht. Aufgrund der hohen Frequenzen ist die Ventrikelfüllung ausgeschlossen und die Herzaktion ist pulslos. Im EKG sind beide Formen deutlich erkennbar. Das Kammerflattern hat sägezahnartige EKG-Veränderungen, wohingegen das Kammerflimmern durch eine ungeordnete elektrische Aktivität mit geringer Amplitude gekennzeichnet ist. (16)

1.7.2. Ventrikuläre Tachyarrhythmien im EKG: (16)

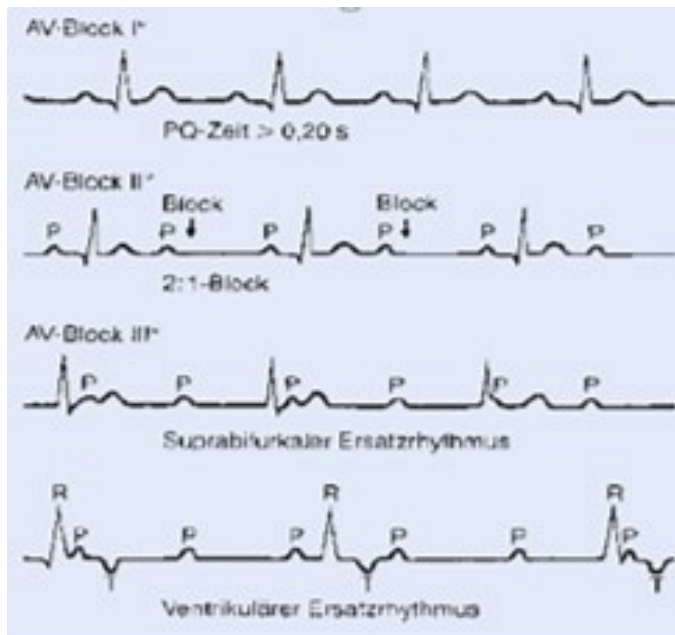
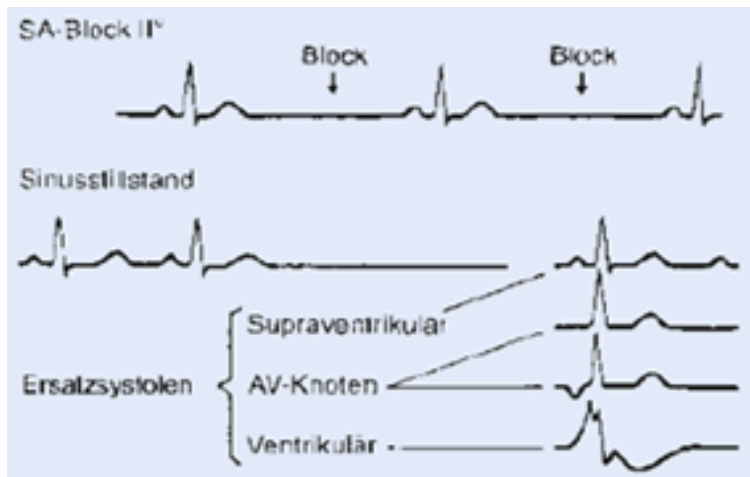
Diagramm 4: Ventrikuläre Tachyarrhythmien:



Dies waren die häufigsten Formen der Reizbildungsstörungen. Nun soll auf Erregungsleitungsstörungen eingegangen werden. Die Erregungsleitungsstörungen definiert man je nach Lage der Verzögerung beziehungsweise der Unterbrechung der Erregungsausbreitung. Man unterscheidet sinuatriale, intraatriale, atrioventrikuläre und intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen. Die beiden häufigsten Formen und klinisch wichtigsten sind der sinuatriale Block (SA-Block) und die atrioventrikulären Blockbilder (AV-Block). Beide Blockbilder werden in drei verschiedene Grade eingeteilt, wobei der 2. Grad erneut in Typ 2a Wenckebach und Typ 2b Mobitz unterteilt wird. Bei einem SA-Block Grad 1 ist die Leitung der Erregung vom Sinusknoten auf das Vorhofmyokard verzögert. Dies ist meist asymptomatisch und nur durch intrakardiale Stimulation und

Potenzialableitung und nicht im EKG zu erkennen. Der SA-Block Grad 2 Typ Wenckebach zeichnet sich durch eine Verkürzung der Intervalle zwischen den P-Wellen aus, bis eine Pause ohne P-Welle auftritt. Die Pause muss dabei kürzer sein als die doppelte Zeit des vorangehenden PP-Intervalls. Die PQ-Zeit ist unverändert. Bei dem SA-Block Grad 2 Typ Mobitz kommt es auch zu ausfallenden P-Wellen, jedoch sind dabei die auftretenden Pausen mehr als doppelt so lange wie das PP-Intervall, außerdem geht den Pausen keine stetige Verkürzung des PP-Intervalls voran. Der SA-Block Grad 3 zeichnet sich durch kompletten Ausfall des Sinusknotens aus, beziehungsweise werden die Sinusknotenimpulse gar nicht auf das Vorhofmyokard übergeleitet und es kommt zu einem Ersatzrhythmus. Im EKG können nur SA-Blockbilder 2. und 3. Grades erkannt werden. (16) Die AV-Blockbilder hingegen sind schon ab dem 1. Grad im EKG zu erkennen. Auch die AV-Blockbilder werden in drei unterschiedliche Grade eingeteilt. Die Blockierungen können dabei im AV-Knoten, im His-Bündel und in den interventrikulären Faszikeln der Erregungsleitungsbahnen auftreten. Dabei gilt je peripherer das Ersatz-Autonomie-Zentrum liegt, desto niedriger die Herzfrequenz und desto größer die hämodynamischen Auswirkungen. Von einem AV-Block 1. Grades spricht man bei einer Verlängerung der Überleitungszeit von Vorhof auf Kammer (PQ-Zeit) von über 200ms. Die AV-Blockierungen 1. Grades sind meistens oberhalb des His-Bündels lokalisiert. Ist der AV-Knoten inkomplett blockiert, spricht man von AV-Blöcken 2. Grades. Hier wiederum unterscheidet man auch einen Wenckebach-Block (Typ Mobitz I) und einen AV-Block Typ Mobitz II. Von einem Wenckebach-Block spricht man, wenn die PQ-Intervalle sich mit jeder Herzaktion verlängern, bis es zu einem Ausfall der Überleitung kommt. Bei einem AV-Block Typ Mobitz II findet sich im EKG ein konstantes PQ-Intervall, dennoch kommt es regelmäßig zum Ausbleiben der Überleitung. Häufig mit einer 2:1 oder 3:1 Frequenz. Der AV-Block Typ Mobitz II hat eine schlechtere Prognose, da im Gegensatz zu dem Wenckebach-Block die Blockierung meist distal des His-Bündels lokalisiert ist. Von einem AV-Block 3. Grades spricht man, wenn die Überleitung zwischen Vorhof und Kammer vollständig blockiert ist. Der Vorhof und die Kammern schlagen unabhängig voneinander und die Herzkammern entwickeln einen meist nicht ausreichenden Ersatzrhythmus. (14) Auch der AV-Block 3. Grades hat eine schlechtere Prognose, da auch hier in den meisten Fällen die Blockierung distal des His-Bündels liegt. Falls ein AV-Block zu einer daraus resultierenden symptomatischen Bradykardie mit beispielsweise Adam-Stokes Anfällen führt, ist die Implantation eines frequenzstimulierenden Schrittmachers induziert. (16)

Diagramm 5: Die wichtigsten Erregungsleitungsstörungen: (16)



1.8. Elektrophysiologische Untersuchung

Eine Elektrophysiologische Untersuchung (EPU), ist ein invasives Verfahren, bei dem mit Hilfe von intrakardialen Ableitungen Leitungsstörungen, Ursprungslokalisationen von Arrhythmien und deren Ausbreitungswege erkannt und meistens in der gleichen Sitzung durch Ablation therapiert werden können. Es ist ein Verfahren, bei dem man die intrakardiale Ableitung und die intrakardiale Stimulation kombiniert. Die Ableitungen können dabei sowohl einzelne leitende Strukturen wie z.B. die Tawara-Schenkel betreffen, als auch über mehrere intrakardiale Bereiche erfolgen und ein sogenanntes „EKG-Mapping“ erstellen. (17)

1.8.1. Indikationen für eine EPU

Der Großteil der Herzrhythmusstörungen kann, wie oben schon erwähnt, über nichtinvasive Methoden wie beispielsweise dem EKG, erkannt werden. Die EPU ist vor allem bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen indiziert. (17) Allgemein gilt, dass mindestens 2 Tage, besser noch 5 Halbwertszeiten, vor der EPU die Gabe von Antiarrhythmika unterbrochen werden sollte. Die Indikationen zur EPU sind von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie anhand ihrer Richtlinien von 1998 strikt vorgegeben. Sie werden unterteilt in sichere und mögliche Indikationen. Bei den möglichen Indikationen besteht aufgrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes noch kein allgemeines Übereinkommen. Diese Indikationen sind direkt aus den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen. (32)

Tabelle 1:

| <u>Sichere Indikationen :</u> | <u>Mögliche Indikationen :</u> |
|--|---|
| <p>- Patienten mit AV-Block II. oder III. Grades, die nach Schrittmacherimplantation symptomatisch bleiben und bei denen eine andere Arrhythmie als Ursache der Symptome vermutet wird</p> | <p>- Symptomatische Patienten, bei denen Störungen der Sinusknotenfunktion als Ursache der Symptome vermutet werden können, bei denen aber eine Kausalitätsbeziehung zwischen Arrhythmie und Symptom nicht bewiesen ist</p> |
| <p>- Symptomatische Patienten zum Ausschluss der Auslösbarkeit einer Kammertachykardie</p> | <p>- Patienten mit dokumentierter Erregungsbildungsstörung, bei denen zur Bestimmung der AV- bzw. VA-Leitung eine EPU durchgeführt wird, um die bestmögliche Schrittmachertherapie festzulegen</p> |
| <p>- Patienten mit Tachykardien, bei denen der Pathomechanismus der Tachykardie geklärt werden soll</p> | <p>- Patienten mit bekannter Erregungsbildungsstörung im Sinusknoten, um evtl. andere Arrhythmien als Ursache der Symptome auszuschließen</p> |
| <p>- Patienten im Rahmen einer Katheterablation</p> | <p>- Symptomatische Patienten, bei denen ein His-Purkinje-Block als Ursache der Symptome vermutet, jedoch bislang nicht nachgewiesen werden konnte</p> |
| <p>- Symptomatische Patienten mit Präexzitation, bei denen eine Katheterablation der akzessorischen Leitungsbahn durchgeführt werden soll</p> | <p>- Asymptomatische Patienten ohne spontane Arrhythmien, jedoch mit beruflichen oder sportlichen Aktivitäten, bei denen das Auftreten</p> |
| <p>- Patienten mit dokumentierten Tachykardien mit breitem QRS-Komplex zur Abklärung des Pathomechanismus</p> | |
| <p>- Patienten mit elektrokardiographisch eindeutigem Nachweis von</p> | |

| | |
|--|---|
| <p>Kammertachykardien zur Evaluierung der optimalen Therapieform</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit organischer Herzerkrankung und Synkopen, deren Ursache nach angemessener Untersuchung nicht geklärt werden kann - Überlebende eines Herz-/Kreislaufstillstandes ohne Hinweis auf einen akuten Infarkt - Überlebende eines Herz-/Kreislaufstillstandes, der mehr als 48 Stunden nach der akuten Phase eines Myokardinfarktes zurückliegt, ohne Hinweis auf eine erneute Ischämie - Überprüfung von Wahrnehmungs- und Defibrillationsschwelle nach Änderung der antiarrhythmischen Medikation oder nach Elektrodendislokation - deutliche Verschlechterung der ventrikulären Sensingsignale während Sinusrhythmus mit Erreichen von Werten unterhalb der intraoperativ minimal akzeptierten Signalgröße (5 mV) wegen der Gefahr des Nichterkennens von Kammerflimmern | <p>einer Tachykardie ein hohes Risiko darstellt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfolgskontrolle der antiarrhythmischen Therapie - Patienten ohne organische Herzerkrankung und negativer Kipptischuntersuchung, bei denen wiederholt Synkopen auftreten - bei fehlender EKG-Dokumentation der klinischen ventrikulären Tachykardie oder alleiniger Dokumentation von Kammerflimmern im Rahmen einer Reanimation zur Frage, ob ein ICD ohne antitachykarde Stimulationsmöglichkeit ausreichend ist - Evaluierung der Induzierbarkeit von Vorhofflimmern/-flattern oder supraventrikulärer Tachykardien, der Stabilität der RR-Intervalle während induziertem Vorhofflimmern bzw. dem Auftreten einer aberranten Leitung während induziertem Vorhofflimmern/-flattern oder supraventrikulärer Tachykardien zur Frage, über welche zusätzlichen Detektionskriterien der ICD verfügen sollte - Überprüfung der Detektion und Terminierung von klinischer |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>- Versagen der Detektion oder Terminierung einer spontanen ventrikulären Tachyarrhythmie aus ungeklärter Ätiologie</p> | <p>ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern vor Krankenhausentlassung</p> <p>- Überprüfung, ob eine wegen klinischer Komplikationen vorgenommene Neuprogrammierung die Detektion und Terminierung der klinischen ventrikulären Tachykardie oder von Kammerflimmern verbessert oder gefährdet</p> |
|--|--|

1.8.2. Durchführung einer EPU

Eine EPU ist ein invasiver Eingriff, bei dem Elektrokatheter intrakardial platziert werden. Im Normalfall wird die V. femoralis als Eintrittspforte für den Katheter verwendet, es können im Einzelfall jedoch auch die V. Basillica, V. Subclavia und die V. Jugularis verwendet werden. Die Katheter werden normalerweise im hohen rechten Vorhof, in dem Bereich des His-Bündels und an der rechtsventrikulären Spitze platziert. Die Platzierung und die Anzahl der Katheter variiert jedoch, je nach Indikation. Die Vorhofkatheter sind vierpolig und ermöglichen so eine simultane, bipolare Stimulation und Ableitung.⁽¹⁷⁾ Die EPU hat viele verschiedene Untersuchungsprotokolle, oftmals ist nicht klar, wo der Grund für die Arrhythmie liegt, daher gibt es ein Schema für die standardisierte Erstuntersuchung. Dies enthält die intrakardiale Messung der Zykluslänge, der PQ, QRS, QT-Dauer und der Zeit, die von der basalen Erregung des Vorhofs bis zum His-Bündel benötigt wird (A-H-Zeit) und vom His-Bündel zu der Ventrikelwand (H-V-Zeit). Des Weiteren wird die sogenannte „Sinusknotenerholungszeit“ bestimmt. Dies erreicht man durch schnelle atriale Stimulation bis eine Hemmung der Sinusknotenautomatie auftritt. Danach misst man die Zeit zwischen der letzten stimulationsbedingten Vorhofaktion und der ersten darauffolgenden spontanen Herzaktion, welche vom Sinusknoten ausgeht. Es wird auch mit Hilfe einer programmierten Vorhofstimulation die effektive und die funktionelle Refraktärzeit des rechten Vorhofs, des AV-Knotens, His-Bündels sowie des rechten Ventrikels gemessen. Dies geschieht mit

Hilfe eines Extrastimulus kurz nach dem Grundrhythmus. Das Zeitintervall, bei dem mit Hilfe des Extrastimulus gerade noch eine erneute Herzaktion ausgelöst werden kann, nennt man funktionelle Refraktärzeit; dass bei dem keine erneute Herzaktion mehr ausgelöst wird, effektive Refraktärzeit. Nebenbei wird auch noch der Wenckebachpunkt des AV-Knotens bestimmt. Dies geschieht durch eine stetig frequenzsteigernde Stimulation des rechten Vorhofes, bis die Überleitung durch den AV-Knoten nicht mehr 1:1 beträgt. Mit den stimulierenden Kathetern kann auch je nach Lage die Induzierbarkeit von Tachykardien getestet werden. Bei im Vorhof liegenden Kathetern wird die Induzierbarkeit der supraventrikulären Tachykardien getestet. Dieser Stimulationstest findet natürlich auch im Ventrikel statt, um dort die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien und die Induzierbarkeit retrograder, supraventrikulärer Tachykardien zu testen. Zu guter Letzt werden noch mit Hilfe der programmierten Ventrikelstimulation die ventrikulären Refraktärzeiten und die retrograden VA-Leitungseigenschaften gemessen. (17)
Komplikationen treten im Rahmen dieser Untersuchung sehr selten auf. (18)

1.9. Elektrophysiologische Veränderungen bei Hypothermie

Die elektrophysiologischen Veränderungen bei Hypothermie sind vielseitig. Die therapeutisch wichtigste Veränderung ist die Verlangsamung des Metabolismus. Bei Hypothermie sinkt der basale Metabolismus um 50%. Zusätzlich verringern sich der Sauerstoffverbrauch und das Herzzeitvolumen um bis zu 70%. (19) Dieser „Energiesparzustand“ wird genutzt, um bei Patienten nach einem kardiogenem Schock ein verbessertes, neurologisches Outcome zu ermöglichen. (1) Die Hypothermie führt zu einer Verringerung der Herzfrequenz. Zusätzlich können verschiedene Veränderungen im EKG betrachtet werden. Die markantesten Merkmale im EKG sind die Verlängerung der Q-T und der P-R Intervalle und natürlich die bradykarde Wirkung der Hypothermie. Man geht von mehreren Mechanismen aus, welche zu Hypothermie spezifischen Veränderungen führen. Zum einen führt die Verringerung der Körpertemperatur, wie schon erwähnt, zu einer Reduktion der Metabolisationsrate. Dies wirkt sich auch auf kardiovaskuläre Prozesse aus und führt zu einer langsameren Depolarisationsrate der Schrittmacherzellen und damit verbunden zu einer langsameren Herzfrequenz. (20) Nicht nur die Herzfrequenz, sondern auch die Leitungsgeschwindigkeit ist durch die Hypothermie verlängert. Daran ist nicht nur die verringerte Metabolisationsrate beteiligt, sondern auch ein erhöhter axialer Widerstand und eine verlängerte Aktionspotentialdauer(21), aufgrund eines Hypothermie bedingten, veränderten Calciumeinstroms.(22) Der Q-T Intervall dient als äquivalent zur Repolarisationszeit der Herzkammer. Bei Hypothermie ist die Q-T Zeit deutlich erhöht. Dies liegt nicht nur an der verlangsamtten Erregungsleitungsgeschwindigkeit, sondern auch an der verlängerten Aktionspotentialdauer und der Hypokaliämie. Die Hypothermie führt zu einem intrazellulären Kaliumshift, welcher mit einer verlängerten Q-T Zeit in Verbindung gebracht wird.(20) Nebenbei bewirkt die Hypothermie eine Inaktivierung der Natriumpumpe und erhöht somit das intrazelluläre Natrium.(23) Eine verlängerte Q-T Zeit steht im Verdacht Blockbilder, Bradykardien und Arrhythmien auszulösen.(20) Ein weiterer Auslöser für Arrhythmien bei Hypothermie ist die Heterogenität der Repolarisation.(22) Aufgrund der langsamen Leitungsgeschwindigkeit, der Bradykardie und des erhöhten axialen Widerstandes entsteht eine vermehrte, zelluläre Heterogenität. (22) Mit dieser zellulären Heterogenität steigt auch die Vielfalt an unterschiedlichen Aktionspotenzialdauern, was wiederum zu der erwähnten, uneinheitlichen Repolarisation führt.(22) Wenn nun im Bereich der Ventrikel ein Gebiet mit uneinheitlicher Repolarisation entsteht und darauf ein Schrittmacherimpuls trifft, kann dies zu einer

paroxysmalen, ventrikulären Arrhythmie führen.(19) Das Ausmaß der Uneinheitlichkeit der Repolarisation ist direkt abhängig vom Schweregrad der Hypothermie und von der Geschwindigkeit der Wiedererwärmung. Eine weitere Änderung im EKG ist die sogenannte J-Welle bzw. Osborn-Welle. Sie stellt einen kurzen positiven Ausschlag im Bereich des J-Punktes (zwischen S-Zacke und ST-Strecke) dar. Sie wird häufig mit der Hypothermie in Verbindung gebracht. Yan et al geht davon aus, dass die J-Welle aufgrund eines transmuralen Spannungsunterschieds entsteht. (24) Dieser Spannungsunterschied kommt aufgrund unterschiedlicher Aktionspotenziale zustande. Diese besitzen epikardial eine höhere Amplitude und halten länger an, wohingegen sie endokardial schwächer ausgeprägt sind und kürzer anhalten. (24) Trotz dieser Theorie tritt die J-Welle nicht immer bei Hypothermie auf. Die hypothermiebedingten Veränderungen, sowohl elektrolytisch als auch kardiovaskulär, sind durch eine langsame Wiedererwärmung auf Normothermie reversibel. (20)

1.10. Übersicht bisherige Studien

Die größte und aktuellste Studie ist von Lam et al. Die Studie zeigte den Zusammenhang zwischen den EKG-Veränderungen bei therapeutischer Hypothermie, bei 101 Patienten nach Herzstillstand und dem weiteren Krankheitsverlauf. Die EKG-Veränderungen waren größtenteils wie erwartet. Die Q-T-Zeit war signifikant verlängert und die Herzfrequenz verlangsamt, jedoch trat eine Verkürzung des QRS-Komplexes bei Hypothermie auf. (20) Aufgrund der verlängerten Leitungsgeschwindigkeit, des verlangsamteten Metabolismus und der langsameren Herzfrequenz müsste der QRS-Komplex verlängert sein. Bei allen Patienten und bei allen war der QRS-Komplex bei Hypothermie verkürzt. Da der QRS-Komplex die Depolarisation der Herzkammer darstellt und die S-T Zeit den Repolarisationsprozess gehen die Autoren davon aus, dass die Hypothermie nur die Repolarisationszeit verlängert und nicht die Depolarisationsphase.(20) Des Weiteren wurde bei 13 von 18 Patienten ein bestehender Rechtsschenkelblock durch die therapeutische Hypothermie eliminiert, was wiederum auf eine Verkürzung der Depolarisationsphase deutet.(20) Die unter der therapeutischen Hypothermie aufgetretene, verlängerte Q-T Zeit hatte in dieser Studie keine Auswirkung auf eine erhöhte Arrhythmogenität und wird auch nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Autoren gehen davon aus, dass die Hypothermie eine antiarrhythmische Wirkung auf die Myokardzellen ausübt, welche sich stärker protektiv auswirkt als die Arrhythmogenität durch die Q-T Zeit Verlängerung. (20)

Auch Gambassi et al sprechen von einer antiarrhythmischen Wirkung der Hypothermie. Sie gehen davon aus, dass die milde Hypothermie die Calcium-Konzentration im sarkoplasmatischen Retikulum erhöht, sich jedoch mit der Hypothermie die Wahrscheinlichkeit der Calciumausschüttung verringert, was sich antiarrhythmisch auswirkt. (25) In der Studie von Duraković et al kann man die direkten Auswirkungen der Hypothermie auf den Menschen erkennen. Die Studie beinhaltet 20 Patienten, die über 80 Jahre alt waren und mit Hypothermie ins Krankenhaus eingeliefert wurden. (19) Dabei zeigte sich bei elf Patienten eine milde Hypothermie (32-35°C) und bei neun eine schwere Hypothermie (< 32°C). Alle 20 Patienten hatten eine verlängerte Q-T Zeit. Zusätzlich trat bei allen Patienten eine J-Welle auf. Diese war unterschiedlich ausgeprägt, wobei bei acht von den elf Patienten mit milder Hypothermie und bei sieben von den neun Patienten mit schwerer Hypothermie eine deutliche J-Welle auftrat. (19) Insgesamt sind in dieser Studie Herzrhythmusstörungen viel ausgeprägter im Vergleich zu Lam et al. Von den elf

Patienten mit milder Hypothermie war nur ein Patient normocard, drei Patienten hatten eine Sinusbradykardie, zwei eine Sinustachykardie und fünf Patienten hatten Vorhofflimmern. Bei den neun Patienten mit schwerer Hypothermie hatten drei Vorhofflimmern, drei weitere eine Sinustachykardie, zwei eine Sinusbradykardie und nur ein einziger war normocard. (19) Dies lässt auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Hypothermie und Herzrhythmusstörungen schließen. Eine weitere aktuelle Studie von Tiainen et al kam jedoch zu einem komplett anderen Ergebnis. In dieser Studie wurden 70 Patienten mit einem Z.n. Reanimation bei Kammerflimmern randomisiert. Die eine Hälfte wurde in den folgenden 24 Stunden mit milder Hypothermie bei 33°C therapiert und die andere Hälfte kontinuierlich bei 38°C eingestellt. Der Herzrhythmus und die Herzfrequenz wurden anhand eines 12-Kanal Elektrokardiogramms bestimmt. Die Variabilität, beziehungsweise die Schwankungen der Herzfrequenz waren bei therapeutischer Hypothermie signifikant erhöht. Erstaunlicherweise traten jedoch keine klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen auf. Tiainen et al kam zu dem Ergebnis, dass die therapeutische Hypothermie nicht in Verbindung mit klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen steht. (26) Die aktuelle Studienlage ist sich also uneinig darüber, ob die therapeutische Hypothermie die Induzierbarkeit von Herzrhythmusstörungen erhöht. Unsere Studie beschäftigt sich nun mit der Frage, ob die milde Hypothermie die Arrhythmogenität steigert, insbesondere in Bezug auf das Vorhofflimmern.

2. Material und Methoden

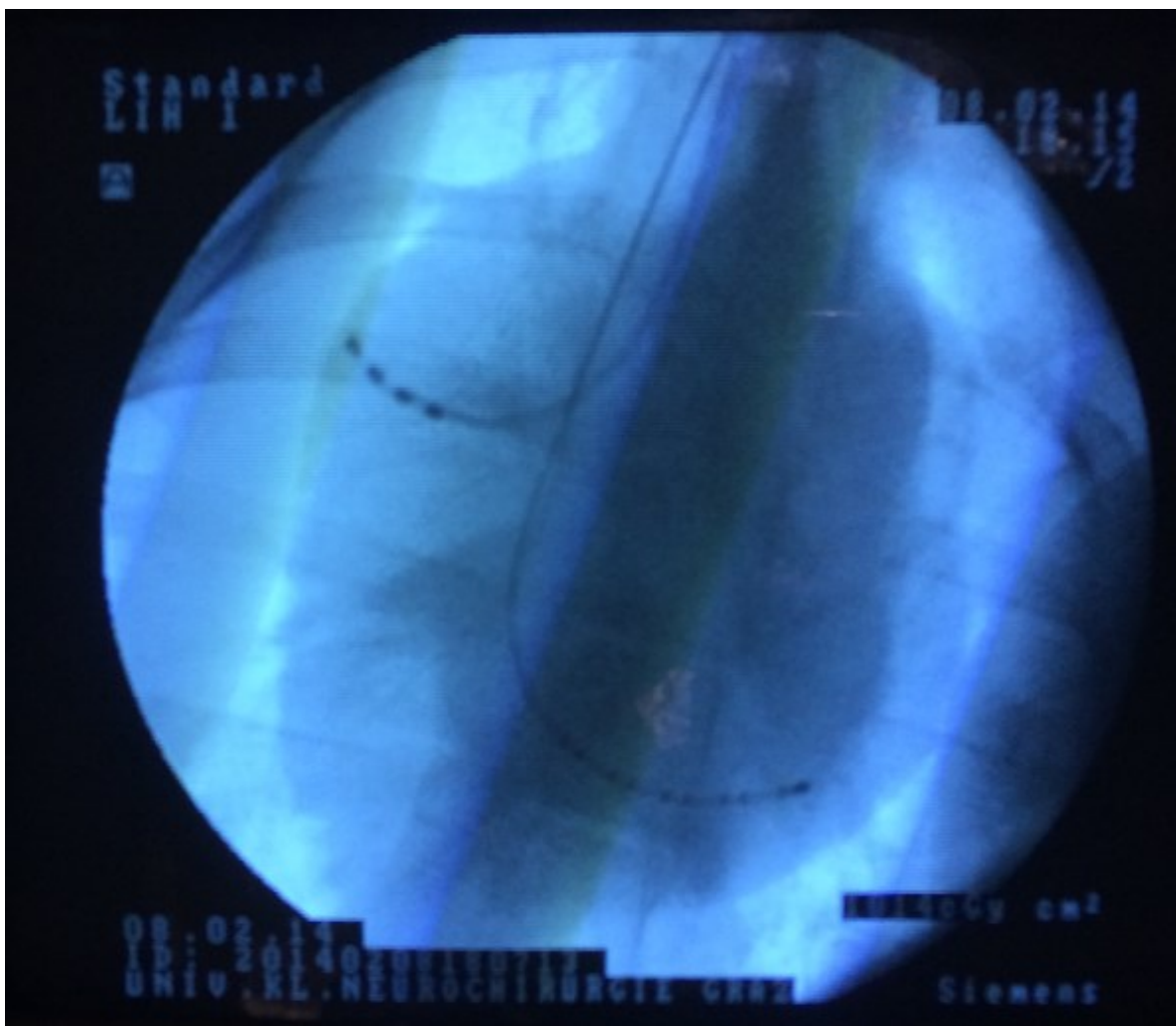
Dieser Tierversuchsreihe liegt ein bewilligter Tierversuchsantrag zugrunde. Alle Bestimmungen für die Pflege und Nutzung von Versuchstieren wurden erfüllt. Für unsere Versuchsreihe nutzten wir acht gesunde Hausschweine (67 ± 7 kg). Die Tiere wurden mit $0,5 \text{ mg/kg}$ Midazolam und 20 mg/kg Ketamin prämediziert. Falls diese Sedierung nicht ausreichte, wurde die Prämedikation mit der halben Dosis wiederholt. Im Anschluss wurde ein venöser Katheter („Venflon“) in eine Ohrvene des Schweines gelegt und die Narkose durch eine Bolus-Injektion von 1 mg/kg Propofol eingeleitet. Im Anschluss wurden die Schweine rasch intubiert. Die Narkose wurde mit 1% Sevofluran, $35 \mu\text{g/kg/h}$ Fentanyl, $1,25 \text{ mg/kg/h}$ Midazolam und $0,2 \text{ mg/kg/h}$ Pancuronium aufrechterhalten. Die Beatmung erfolgte maschinell mit einem Sauerstoffanteil von 50% . Das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration betrug $1:1,5$ und der positive end expiratorische Druck wurde mit 5 mmHg angesetzt. Die Beatmungstiefe wurde mit 10 ml/kg festgelegt, dies betrug im Schnitt ein Inspirationsvolumen von 670 ml . Die Beatmungsfrequenz wurde an den expiratorischen CO_2 -Gehalt angepasst. Dieser wurde in einem Rahmen zwischen 35 und 45 mmHg festgelegt. Sobald das Schwein komplett narkotisiert war, wurden ihm Schleusen implantiert, um unter Röntgendurchleuchtung Messkatheter zu positionieren. Bei den Gefäßen handelt es sich um beide Aa. carotides comm., die V.jugularis dex./sin. und die V.femoralis dex./sin.. Die Schleusen, die verwendet wurden, waren eine 6F Schleuse für die A. carotis communis rechts, die V.jugularis links und die V. femoralis rechts. F steht dabei für French und beschreibt die Schleusengröße. Im deutschen Sprachraum verwendet man Charrière, wobei 1F beziehungsweise 1 Charrière einem Millimeter äußerem Umfang entspricht. Für die V. jugularis rechts wurde eine 8F Schleuse verwendet. In die A. carotis communis links wurde eine 9F Schleuse implantiert und die V.femoralis links wurde mit einer 14F Schleuse versorgt. Anschließend wurden über die Schleusen verschiedene Katheter eingesetzt. Über die V. jugularis links wurde ein 4-poliger Diagnostikkatheter in das hohe rechte Atrium (HRA) positioniert und für die Stimulation des rechten Vorhofes verwendet. Über die V. jugularis rechts wurde ein Swan-Ganz Katheter (Edwards Lifesciences CCO connected to Vigilance I, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) bis zur A. pulmonalis vorgeschoben, um den Druck im rechten Herzen, in der Pulmonalarterie, sowie den Pulmonalarterienverschlussdruck und das Herzzeitvolumen zu messen. Des Weiteren wurde in die V. femoralis rechts ein 10-poliger Diagnostikkatheter in den Coronarsinus

(CS) eingesetzt. Dieser diente als Referenz zu dem 4-poligen Diagnostikkatheter im HRA. Der Accutrol Katheter (Accutrol™ Catheter 14F and InnerCool RTx Endovascular System, Philips Healthcare, Vienna, Austria) wurde über die linke Femoralvene eingeführt und mit dem Innercool verbunden, wodurch eine exakte Kühlung auf 33°C möglich war. Die Zugänge über die Carotiden waren für eine weitere Studie im Bereich Hämodynamik, welche parallel zu unserer am gleichen Tier durchgeführt wurde. Sie beinhaltet einen Aortenballon, welcher für die Nachlasterrhöhung über die A. Carotis communis links in die Aorta descendens geführt wurde, und einen Millar Katheter (5F, 12 electrodes, 7mm spacing, MPVS Ultra, Millar Instruments, Houston, Texas, USA), welcher über die A. carotis communis rechts in den linken Ventrikel zur Berechnung der Druck-Volumen-Kurven eingesetzt wurde. Nach dem Einsetzen der Messkatheter bekamen die Tiere einen Bolus von Heparin (150 IE/kg i.v.) und eine nachfolgende Dauerinfusion (75 IE/kg/h i.v.) zur Antikoagulation, um der Bildung von Thromben in den Gefäßschleusen vorzubeugen. Neben der Aufrechterhaltung der Narkose erhielten die Tiere zusätzlich eine Volumensubstitution über einen Infusomaten, welche 10 ml/kg/h kristalloider Lösung beträgt. Die Körpertemperatur wurde über eine Ösophagealsonde und die Spitze des Swan-Ganz Katheters gemessen. Nach dem Einsetzen der Messkatheter bekamen die Tiere 45 Minuten, um sich zu stabilisieren. Die Messungen wurden bei Normothermie und bei milder Hypothermie durchgeführt. Die Normothermie wurde bei 38°C angesetzt, da Schweine eine physiologisch bedingte, höhere Grundtemperatur als Menschen besitzen. Zur Aufrechterhaltung der 38°C wurden Warmluftstrahler und Decken verwendet. Die milde Hypothermie wurde bei 33°C festgelegt, welche durch den Innercool ermöglicht und durch kalte Blasenspülungen beschleunigt werden konnte. Bei beiden Temperaturstufen wurde die absolute Refraktärzeit der Vorhöfe mit Hilfe eines S1S2-Stimulationsprotokolls bestimmt. Dabei wurden Impulse, welche 1 Millisekunde anhalten, mit einer Amplitude, welche den 2-fachen diastolischen Schwellenwert betrug, bei einer Zykluslänge von 400 ms und 300 ms abgegeben. Dies entspricht einer Vorhoffrequenz von 150 bpm, bei einer Zykluslänge von 400 ms und einer Vorhoffrequenz von 200 bpm, bei einer Zykluslänge von 300 ms. Eine Reihe von acht Impulsen (S1) wurde durch einen gekoppelten Impuls gefolgt (S2). Die Zykluslänge zwischen den letzten beiden Impulsen wurde so lange in 10ms-Schritten reduziert, bis die Reizantwort ausfiel. Somit wurden die atrialen Refraktärzeiten bestimmt. Die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern wurde durch sogenannte „burst-Protokolle“ bewertet. Die Impulse der „burst-Protokolle“ dauerten auch 1 ms an, hatten jedoch die 4-fache Amplitude des diastolischen Schwellenwerts und Zykluslängen von

200/150/100/50ms. Dies entspricht Vorhoffrequenzen von 300/400/600/1200bpm. Die „burst-Protokolle“ wurden jeweils 10 Sekunden lang durchgeführt und pro Zyklus 5-mal wiederholt. Vorhofflimmern wurde definiert als das Auftreten eines irregulären, atrialen Elektrogramms mit einer durchschnittlichen Zykluslänge unter 150 ms, welches über eine Dauer von mehr als 10 Sekunden anhielt. Die gesamten Oberflächen- und intrakardialen EKGs wurden parallel dazu mittels CardioLab (GE Healthcare), bei einer Frequenz von 1 Kilohertz und einer Auflösung von 16 bit, digitalisiert und nach den Versuchen analysiert. Zusätzlich zu den Protokollen wurde den Tieren bei den verschiedenen Thermostufen eine arterielle Blutgasanalyse abgenommen, um den intrazellulären Kaliumshift zu überprüfen. Am Ende des Experiments wurden die Schweine mit einer Injektion eines Kalium-Chlorid-Bolus (100 mVal) getötet und das Herz für weitere Studien explantiert.

Platzierung der Katheter im hohen rechten Atrium und dem Coronarsinus

(Röntgenbild des Herzens in ap Aufnahme):



2.1. Statistik

Alle Daten werden als Standardfehler dargestellt. Um Daten innerhalb einer Gruppe zu vergleichen wurde ein Paardifferenztest (abhängiger T-Test) für normal verteilte Variablen benutzt. Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde für Normalverteilungen angewandt, welche die Voraussetzungen des Shapiro-Wilk-Tests nicht erfüllten. Daten über Zeit, zwischen mehreren Gruppen wurden anhand einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Anova) für mehrmalige Messungen bestimmt. Die Post-hoc-Analyse wurde mit dem Turkey-Test durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikanter Messwert festgelegt.

3. Ergebnisse und Resultate

Da die Resultate vielseitig sind und sich über mehrere Gebiete erstrecken, habe ich sie in fünf verschiedene Bereiche unterteilt. Die Bereiche beinhalten die hämodynamischen Veränderungen, die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern, die absolute Refraktärzeit, die unterschiedlichen Kaliumwerte und die EKG-Veränderungen bei Hypothermie im Vergleich zu Normothermie.

3.1 Hämodynamische Veränderungen

Tabelle 2:

| | Normothermie | Hypothermie | p-Wert |
|--|--------------|-------------|---------|
| Temperatur (°C) | 38.2 ± 0.3 | 33.1 ± 0.3 | < 0.001 |
| Herzfrequenz (/min) | 89 ± 14.4 | 64 ± 9.1 | < 0.05 |
| Herzzeitvolumen (HZV) (L/min) | 6.2 ± 1.0 | 4.3 ± 0.5 | < 0.001 |
| mittlerer Aortendruck (mAOD in mmHg) | 68 ± 8.9 | 67 ± 10.6 | n.s. |
| Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP in mmHg) | 18 ± 1.8 | 21 ± 2.7 | < 0.05 |

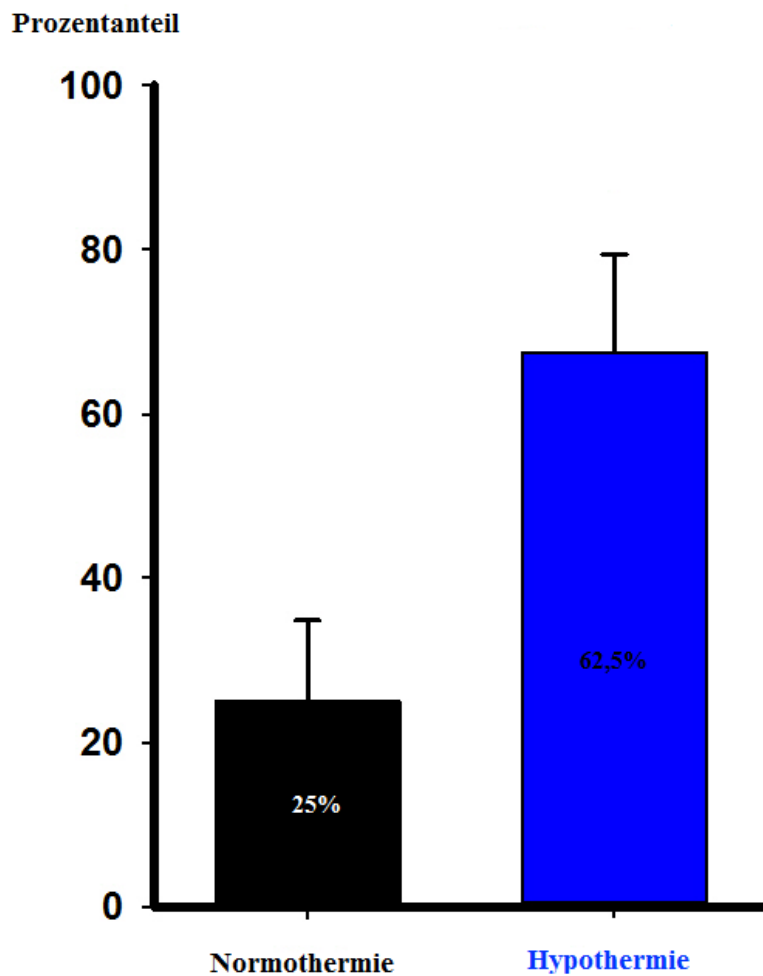
In unserer Versuchsreihe haben sich diverse signifikante, hämodynamische Veränderungen bei Hypothermie im Vergleich zu Normothermie gezeigt. Wir haben versucht unsere Thermostufen so konstant wie möglich zu halten. Der Zielwert für Normothermie war dabei 38 °C und der für Hypothermie 33°C. In unseren Experimenten betrug der Normothermiewert 38.2°C und der Hypothermiewert 33.1°C. Dabei hat sich die Herzfrequenz von 89 ± 14.4 Schläge pro Minute bei Normothermie, auf 64 ± 9.1 Schläge pro Minute bei Hypothermie reduziert. Dieser Abfall von im Schnitt 25 Schlägen pro Minute ist signifikant (p < 0,05). Der Grund dafür liegt in der Verlangsamung des Metabolismus, welcher sich auch auf die Schrittmacherzellen auswirkt und damit verbunden zu einer langsameren Herzfrequenz führt. Durch den Abfall der Herzfrequenz sinkt auch das Herzzeitvolumen signifikant. Die Auswurfmenge, welche über den

Messkatheter gemessen wurde, sank von 6.2 ± 1.0 L/min bei Normothermie, auf 4.3 ± 0.5 L/min bei Hypothermie. Dies ist ein Abfall von 1.9 L/min und damit umgerechnet um fast 31 %. Das entspricht einer Signifikanz von $p < 0.001$. Zusätzlich wurden mit Hilfe unserer Druckmesskatheter noch die durchschnittlichen Druckwerte im Bereich der Aorta (mAOD) und der Pulmonalarterie (mPAD) gemessen. Der Druck im Aortenbereich hat sich zwischen Normothermie und Hypothermie nicht signifikant verändert. Die Werte blieben relativ konstant und sind von 68 ± 8.9 mmHg bei Normothermie, auf 67 ± 10.6 mmHg bei Hypothermie gefallen. Physiologischerweise liegt der mittlere Aortendruck bei Schweinen, ähnlich wie beim Menschen, bei Normotonie bei circa 93 mmHg. In unseren Experimentierschweinen ist er jedoch, aufgrund der Narkose (Sevofluran, Ketamin, Fentanyl, Midazolam) erniedrigt. Interessanterweise stieg jedoch der Druck in den Pulmonalarterien, von 18 ± 1.8 mmHg bei Normothermie, auf 21 ± 2.7 mmHg bei Hypothermie, signifikant an.

3.2. Induzierbarkeit von Vorhofflimmern

Die erhöhte Induzierbarkeit von Vorhofflimmern bei milder Hypothermie konnte anhand unserer Burst-protokolle bewiesen werden. Am deutlichsten war dies bei Bursts mit Intervallen von 50ms. Bei fünf Wiederholungen der Bursts konnte während Hypothermie in 62,5% der Fälle Vorhofflimmern induziert werden, bei Normothermie hingegen nur in 25% der Fälle, dies entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

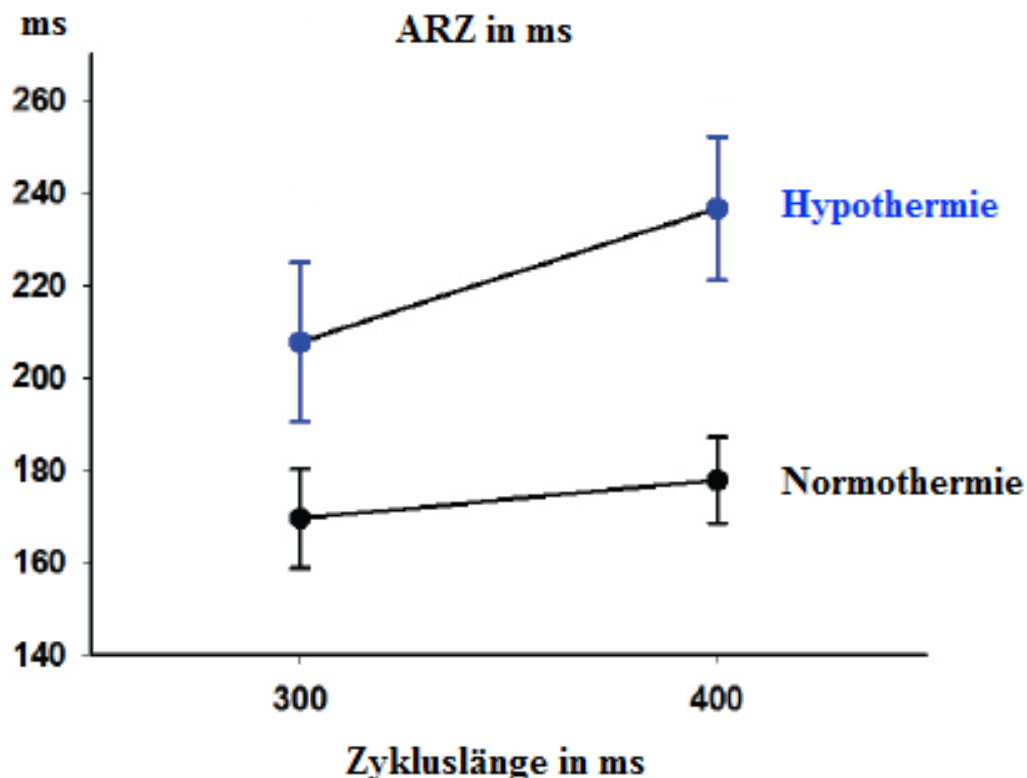
Diagramm 6: Vorhofflimmerinduzierbarkeit bei 50ms Burstingprotokoll:



3.3. Absolute Refraktärzeit (ARZ)

Mit Hilfe des Stimulationskatheters im rechten Atrium konnten wir die absoluten Refraktärzeiten bei Normothermie und Hypothermie gut vergleichen. Wir verglichen die absoluten Refraktärzeiten bei Zykluslängen von 300ms (200bpm) und 400ms (150bpm). Die absolute Refraktärzeit sinkt mit dem Anstieg der Herzfrequenz, da logischerweise die gesamte Zykluslänge verringert ist. Jedoch ist die absolute Refraktärzeit bei Hypothermie, bei den gleichen Zykluslängen im Vergleich zu Normothermie deutlich erhöht. Bei einer Zykluslänge von 300ms beträgt die ARZ bei Normothermie 170ms und bei Hypothermie 210ms. Im Vergleich dazu beträgt die ARZ bei Zykluslängen von 400ms, 230ms bei Hypothermie und knapp 175ms bei Normothermie. Die ARZ ist bei Hypothermie deutlich variabler als bei Normothermie. Der Unterschied zwischen Normothermie und Hypothermie ist in diesem Ausmaß der unterschiedlichen, absoluten Refraktärzeiten von über 40ms signifikant.

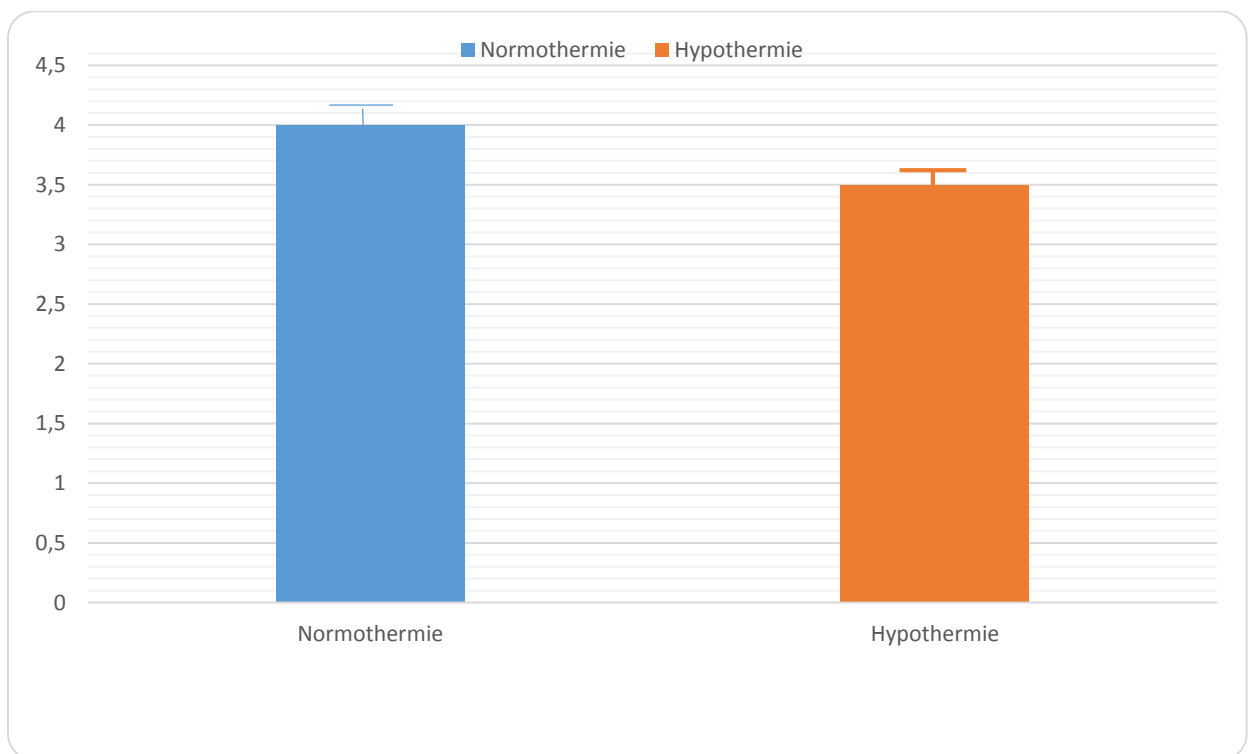
Diagramm 7: ARZ (ms) im Thermievergleich:



3.4. Kalium-Shift

Die intraarteriellen Kaliumwerte sind in unserer Studie wie erwartet signifikant gefallen. Das arterielle Blut wurde über unsere Katheter abgenommen und der Kaliumwert durch eine Blutgasanalyse bestimmt. Dies geschah jeweils bei Normothermie (38°C) und bei Hypothermie (33°C). Die Kaliumwerte wurden in mmol/L gemessen. Bei Normothermie betragen die intraarteriellen Kaliumwerte im Schnitt, bei den acht Versuchstieren 4,0mmol/L. Bei Hypothermie hingegen pendelten die Kaliumwerte im Schnitt bei 3,5mmol/L ein. Dies ergibt einen durchschnittlichen intrazellulären Kaliumshift von 0,5 mmol/L und ist somit signifikant. Trotz des signifikanten, intraarteriellen Kaliumabfalls befinden sich die Kaliumwerte im physiologischen Bereich und sind deshalb nicht allein für die höhere Induzierbarkeit von Vorhofflimmern verantwortlich.

Diagramm 8: Arterielle Kaliumwerte bei verschiedenen Thermiestufen in mmol/L:

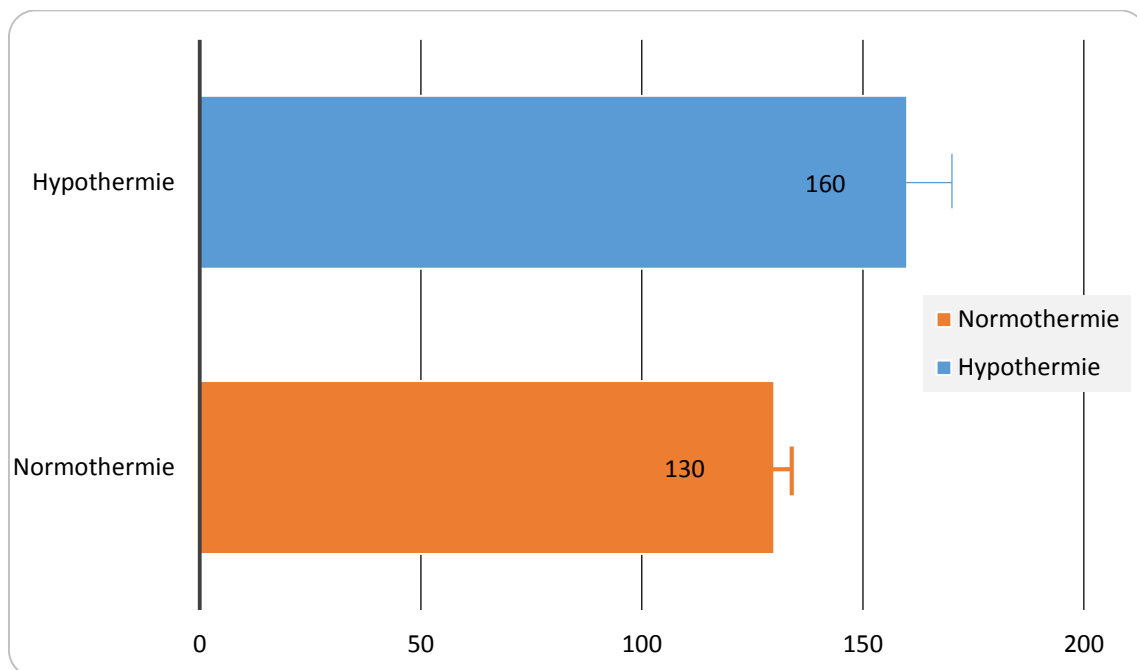


3.5. EKG-Veränderungen

Baseline PQ-Zeit:

Bei den EKG-Veränderungen haben wir in unseren Experimenten zunächst einmal die sogenannte „Baseline“ PQ-Zeit zwischen Hypothermie und Normothermie verglichen. Dabei handelt es sich um die physiologische Dauer des PQ-Intervalls. Die PQ-Zeit war wie erwartet bei Hypothermie (33°C) deutlich verlängert und beträgt im Schnitt 160 ms wohingegen sie bei Normothermie (38°C) nur 130 ms beträgt. Dieser Unterschied ist signifikant und liegt an dem verlangsamten Metabolismus bei Hypothermie.

Diagramm 9: Baseline PQ-Intervall in ms:

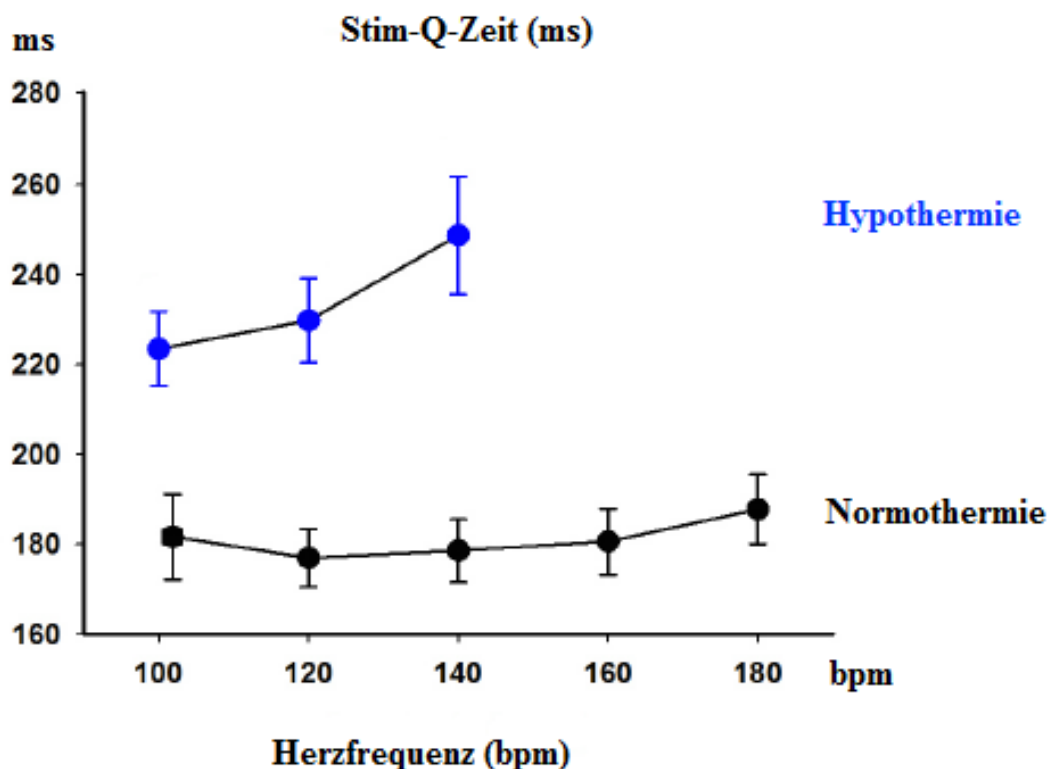


Stimulation-Q Zeit:

Nachdem die physiologische PQ-Zeit bestimmt war, haben wir die PQ-Zeiten bei vorbestimmten Herzfrequenzen, bei Normothermie (38°C) und Hypothermie (33°C) gemessen. Da die Vorhoferregung, also die P-Welle nun nicht mehr physiologisch, sondern durch einen Stimulationskatheter getriggert wurde, sprechen wir von der sogenannten „Stimulation-Q Zeit“ oder kurz Stim-Q. Dabei wurden die Versuchstiere unter Hypothermie bis zu einer Herzfrequenz von 140 Schlägen pro Minute und unter Normothermie bis zu 180 Schlägen pro Minute gepaced. Bei höheren Frequenzen trat eine Blockade durch den AV-Knoten auf und eine 1:1 Überleitung konnte nicht mehr gewährleistet werden. Dass diese Überleitungsstörung bei Hypothermie früher auftritt als

bei Normothermie, liegt an der verlängerten absoluten Refraktärzeit (ARZ) bei Hypothermie, welche oben schon erwähnt wurde. Gepaced wurde in 20er Schritten aufsteigend von 100 Schlägen pro Minute. Auffallend ist, dass die Werte bei Normothermie nur leicht ansteigen, von einem Minimum von 178 ms bei 120 bpm auf ein Maximum von 185 ms bei 180 bpm. Im Vergleich dazu zeigt sich bei der Hypothermie schon bei einer Herzfrequenz von 100 bpm ein signifikanter Unterschied. Sowohl die Variabilität als auch die Dauer der Stim-Q Zeit sind bei Hypothermie, im Vergleich zur Normothermie, signifikant erhöht. Bei einer Herzfrequenz von 100bpm beträgt die Stim-Q Zeit, bei Hypothermie, 225 ms und steigt bei einer Herzfrequenz von 140 bpm sogar auf 245 ms an. Sowohl bei der Normothermie als auch bei der Hypothermie steigt die Stim-Q Zeit mit der Herzfrequenz an. Der Anstieg der Herzfrequenz geht mit einer Verlängerung der Vorhoferregung einher.

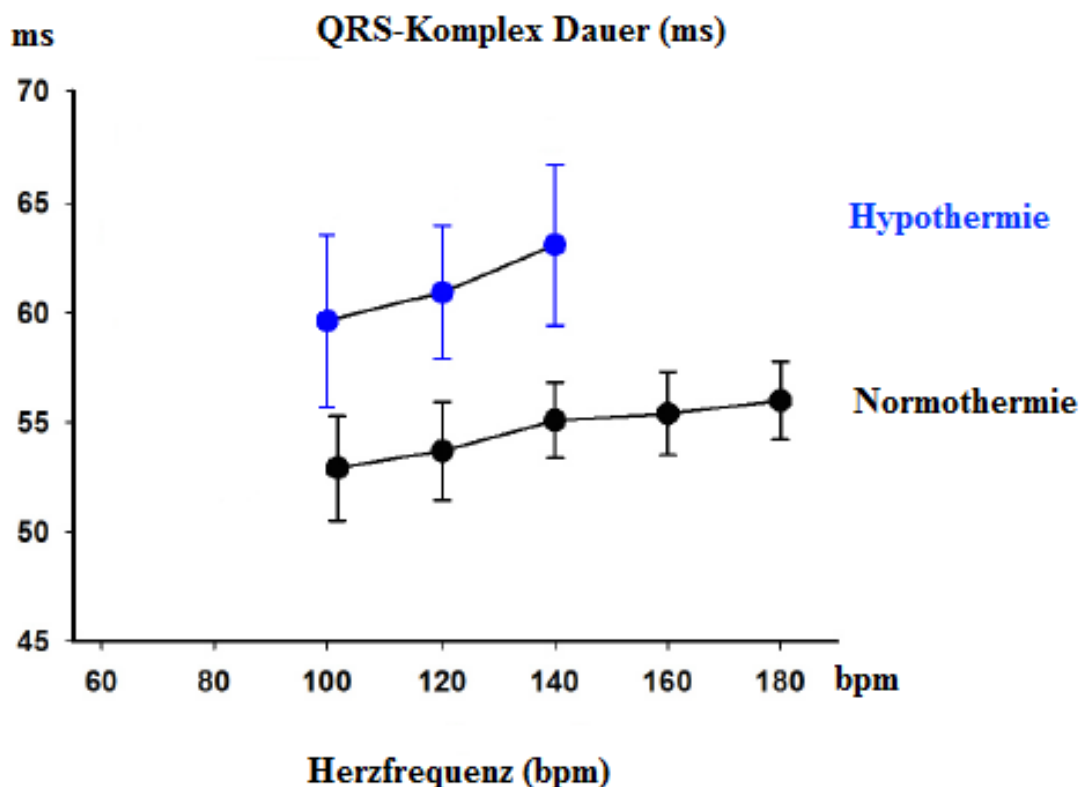
Diagramm 10: Stim-Q-Zeit in ms:



QRS-Dauer:

Ähnliche Ergebnisse wie bei der Stim-Q-Zeit traten auch bei den Messprotokollen der QRS-Dauer auf. Der QRS-Komplex, welcher der Kammererregung entspricht, war bei Hypothermie im Vergleich zur Normothermie signifikant verlängert. Die QRS-Dauer erhöhte sich auch in diesem Fall mit dem Anstieg der Herzfrequenz von 59 ms bei einer Herzfrequenz von 100, auf 62 ms und einer Herzfrequenz von 140 bei Hypothermie und von circa 53 ms bei 100 bpm, auf 56 ms bei 180 bpm, bei Normothermie. Zusätzlich dazu wurde noch die Baseline der QRS-Zeit gemessen, welche bei Hypothermie bei einer Herzfrequenz von 65, 64 ms betrug und bei Normothermie mit einer Herzfrequenz von 84 bpm und einer QRS-Dauer von 51 ms einherging. Daraus ergibt sich, dass bei einer gesteigerten Herzfrequenz sowohl die PQ-Zeit als auch die QRS-Dauer erhöht ist und somit verbunden die gesamte Depolarisation des Herzens verlängert ist. Die Differenz der QRS-Dauer zwischen Normothermie und Hypothermie, bei den verschiedenen Pacingstufen ist signifikant.

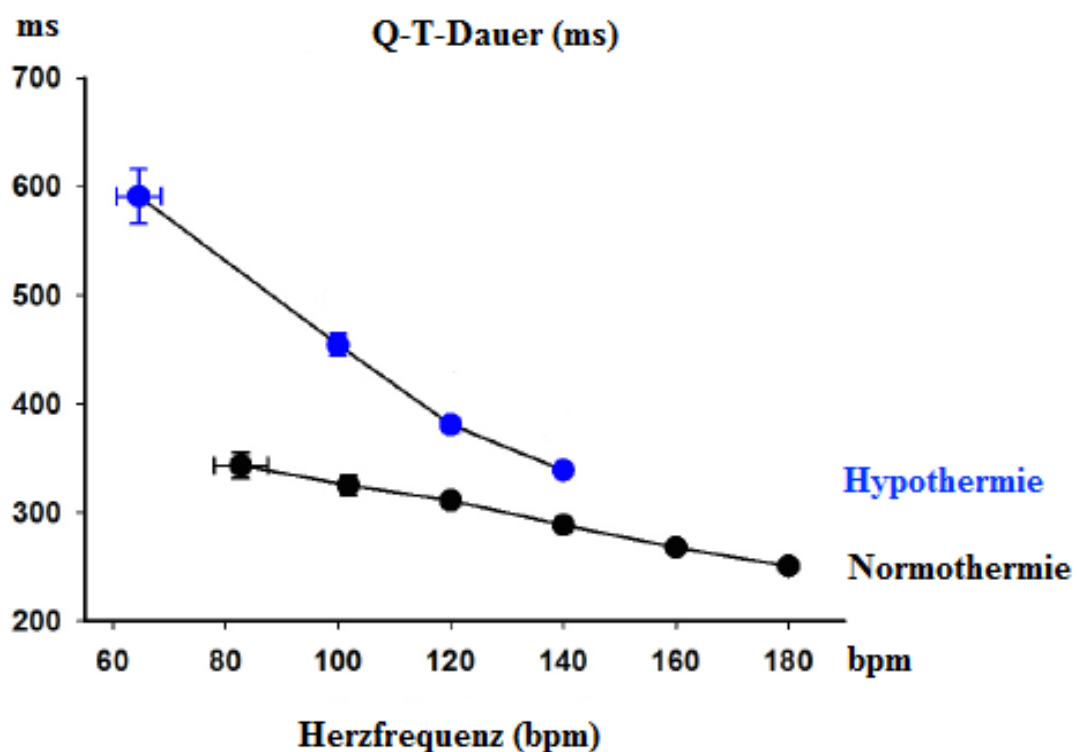
Diagramm 11: QRS-Komplex-Dauer in ms:



QT-Dauer:

Zusätzlich zur Stim-Q-Zeit und der QRS-Zeit wurde in den Messprotokollen noch die QT-Zeit bestimmt. Auch hier ist die QT-Zeit bei Hypothermie im Vergleich zur Normothermie signifikant erhöht. Erneut wurde von 100 Schlägen pro Minute aufsteigend in 20er Schritten stimuliert. Im Gegensatz zur QRS und Stim-Q-Zeit sinkt die QT-Zeit sowohl bei Normothermie als auch bei Hypothermie mit steigender Herzfrequenz. Dies zeigt, dass sich bei steigender Herzfrequenz hauptsächlich die Repolarisationsphase verlängert. Die QT-Zeit ist bei Hypothermie im Vergleich zu Normothermie deutlich erhöht und sinkt mit steigender Herzfrequenz von 460 ms bei 100 bpm auf 340 ms bei 140 bpm. Bei Normothermie hingegen haben wir einen Abstieg von 320 ms bei 100bpm auf 240 ms bei 180 bpm gemessen. Der Unterschied der QT-Zeit von allen Pacingstufen ist signifikant und am markantesten bei 100 bpm, mit 140 ms Unterschied zwischen Hypothermie und Normothermie.

Diagramm 12: QT-Dauer in ms:



Zusammenfassung der Resultate:

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch die milde Hypothermie die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen signifikant sinken. Der Pulmonalarteriendruck steigt signifikant an. Zusätzlich erhöht sich die Vorhofflimmerinduzierbarkeit bei Hypothermie um das 2,5-fache und die absolute Refraktärzeit. Außerdem kommt es zu dem vorbeschriebenen intrazellulären Kaliumshift. Die EKG-Veränderungen beinhalteten bei unserer Experimentierreihe eine Erhöhung der QRS-Zeit, der PQ-Zeit, der Stim-Q-Zeit und der QT-Zeit. Insgesamt überwiegen die proarrhythmischen Veränderungen und wir haben bewiesen, dass die milde Hypothermie arrhythmogen wirkt.

4. Diskussion

Dieser Versuch beschäftigt sich mit der Frage, ob die therapeutische Hypothermie, wie sie heutzutage innerklinisch angewandt wird, die Induzierbarkeit von Arrhythmogenität, im Sinne eines Vorhofflimmerns, erhöht und somit ein Risiko für den Patienten darstellt. Da das Indikationsspektrum für milde Hypothermie immer mehr erweitert wird, ist es das Ziel dieser Studie mögliche Nebenwirkungen aufzuzeigen. Anhand unserer Protokolle konnten wir eindeutig zeigen, dass die milde, therapeutische Hypothermie bei 33°C die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern zumindest im Großtiermodell deutlich erhöht. Natürlich ist dies kritisch zu betrachten, da ein Tierversuchsexperiment nur bedingt auf den Menschen projiziert werden kann. Außerdem wird die therapeutische Hypothermie innerklinisch derzeit nur bei einem Zustand nach Herzstillstand und Wiederbelebung angewandt, um ein besseres neurologisches Outcome der Patienten zu gewährleisten. (1) In diesem Versuch waren die Versuchstiere gezielt gesund gewählt, um den reinen Effekt der therapeutischen Hypothermie auf die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern darzustellen. Das Burstprotokoll ist mit einer Zykluslänge von 50ms eine extreme Belastung für das Herz der Versuchstiere und induzierte sogar bei zwei Schweinen bei Normothermie Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse stimmen auch mit anderen Studien, beispielsweise mit der von Mortensen et al. überein. In dieser Studie wurden sieben Hunde unter Narkose von 37°C auf 25°C gekühlt und ermittelt, wie sich die Schwelle für die Induzierbarkeit von Kammerflimmern veränderte. Dies wurde mit Hilfe von gezielten Elektrostimulationen bewirkt. Die Ergebnisse von Mortensen machten deutlich, dass die Schwelle für Kammerflimmern proportional mit der Temperatur abnimmt. Bei 37°C konnten fünf Elektrostimulationen kein Kammerflimmern induzieren, wohingegen bei 25°C schon zwei Stimuli ausreichten. (27) Auf der anderen Seite hingegen nimmt auch die Erfolgchance der Defibrillation mit dem Abfall der Körperkerntemperatur zu. Boddicker et al starteten diesbezüglich einen Tierversuch mit 32 Schweinen, welche jeweils in vier verschiedene Thermostufen, Normothermie 38°C, leichte Hypothermie 35°C, mittlere Hypothermie 33°C und schwere Hypothermie 30°C unterteilt wurden. Dabei wurden die besten Ergebnisse bei der mittleren Hypothermie-Gruppe erzielt, wobei sieben von acht Schweinen auch bei später Defibrillation (> 1min) schon nach einem Schock zu einem Sinusrhythmus umschlugen.(28) Natürlich kann man bei diesem Ausmaß der Kühlung nicht mehr von therapeutischer Hypothermie in unserem Sinne sprechen. Dennoch ist der Fakt, dass die Elektrostimulation mit dem Abfall der Körpertemperatur ansteigt

unwiderlegbar. Es ist natürlich schwierig unsere Studie mit einer menschlichen Studie zu vergleichen, da wie schon erwähnt die therapeutische Hypothermie nicht bei gesunden Patienten angewandt wird. Die Studie von Durakovic et al ist am besten vergleichbar mit unserer Studie. Bei dieser Studie wurden Patienten aufgrund einer Hypothermie in das Krankenhaus eingeliefert und erlitten zuvor keinen Herzstillstand. Insgesamt handelt es sich um 20 Patienten, welche zwischen dem Zeitraum 1993-2001 hospitalisiert wurden. Von diesen 20 Patienten hatten 11 eine Temperatur zwischen 32 und 35°C und entsprechen somit dem Konzept der therapeutischen Hypothermie. Nur einer dieser 11 Patienten hatte in dieser Studie einen physiologischen Herzrhythmus, drei Patienten hatten eine Sinusbradykardie, zwei eine Sinustachykardie und ganze fünf Vorhofflimmern. (19) Diese Studie stimmt mit unserem Tierversuch, im Sinne einer proarrhythmischen Wirkung der Hypothermie, überein. Leider sind die Vorerkrankungen und die Medikation dieser Patienten nicht bekannt, was das Ergebnis erneut relativiert. Eine große und aktuelle Studie von Tiainen et al bestätigt die proarrhythmische Wirkung der Hypothermie, hält sie jedoch für klinisch nicht relevant. Bei dieser Studie wurden 70 Patienten randomisiert und entweder mit therapeutischer Hypothermie (33°C) oder mit Normothermie (< 38°C) intensivmedizinisch behandelt, bei einem Zustand nach reanimationspflichtigem Kammerflimmern. Die Hypothermie-Gruppe wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden gekühlt und über weitere 12 Stunden wieder erwärmt. Dabei traten in den EKG Aufzeichnungen der ersten zwei Tage deutlich vermehrte, frühzeitige Herzaktionen in der Hypothermie-Gruppe auf. Die klinisch signifikanten Arrhythmien waren jedoch bei beiden Gruppen gleich verteilt. (26)

Es bleibt jedoch die Frage offen, ob diese vorzeitigen Herzaktionen in einzelnen Fällen nicht doch signifikante Arrhythmien auslösen können. Eine weitere große, retrospektive Studie von Lam et al verglich die EKG-Aufzeichnungen von 101 Patienten vor und während der Anwendung von therapeutischer Hypothermie. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der hypothermiebedingte verlängerte Q-T Intervall nicht mit einer erhöhten Krankenhausaufenthaltsmortalität einhergeht. Des Weiteren wird der therapeutischen Hypothermie ein antiarrhythmischer-Effekt durch eine Verkürzung der Depolarisationsphase (QRS-Dauer) und eine damit verbundene Aufhebung eines bestehenden Rechtsschenkelblockes zugeschrieben.(20) Die Messergebnisse unserer Studie im Bereich der durch Hypothermie bedingten EKG-Veränderungen stimmen in den Bereichen PQ-Baseline, Stim.Q-Dauer, und QT-Dauer mit den aktuellen Studien (Lam et al (20), Lebedz et al (29) , Durakovic et al (19) und Mirzoyev et al (30)) überein. Nur in

dem Bereich QRS-Dauer variiert unsere Studie von den Ergebnissen von Lam et al und Mirzoyev et al. Möglicherweise entsteht dieser Unterschied aufgrund eines noch unbekanntem humanspezifischen Pathways, um die Depolarisationsphase möglichst kurz zu halten. Unsere hämodynamischen Messungen stimmen im Bereich der Herzfrequenz mit der Studie von Lebedz et al. fast identisch überein. Sowohl in der großen Studie von Lebedz et al. mit 109 Patienten als auch in unserer Studie ist die Herzfrequenz bei therapeutischer Hypothermie im Schnitt um 25 bpm gefallen.(29) Trotz aller theoretisch proarrhythmischen Veränderungen zeigen die großen klinischen Studien keine vermehrte Mortalität(20) und keine vermehrten klinisch signifikanten Arrhythmien.(29)(26) Ob der Unterschied zwischen den Tierversuchen und den klinischen Studien an bisher unbekanntem humanspezifischen Faktoren oder an Interventionen zur Abwendung, beispielsweise einer Hypokaliämie liegt, ist unklar. Ein weiteres Kriterium, welches nicht außer Acht gelassen werden sollte, ist, dass die großen, klinischen Studien mit einem Zustand nach cardiac arrest einhergehen. Fest steht, dass bei den kleineren Studien, welche sich spezifisch auf Patienten beziehen, die aufgrund einer Hypothermie in das Krankenhaus eingeliefert wurden, vermehrt Arrhythmien auftreten. (19) Möglicherweise liegt dies an der längeren Exposition einer Hypokaliämie. Insgesamt kann man anhand der aktuellen Studienlage mehrere Dinge erkennen. Sowohl die Mortalitätsrate(20) als auch die Komplikationsrate, im Sinne einer erhöhten Arrhythmierate(29), wird durch die therapeutische Hypothermie bei einem Z.n. Herzstillstand und ROSC nicht erhöht. Dies liegt am wahrscheinlichsten an der intensivmedizinischen Betreuung dieser Patienten. Dennoch erhöht sich bei Patienten mit milder Hypothermie die Wahrscheinlichkeit auf eine Arrhythmie, wobei das Vorhofflimmern am ehesten auftritt.(19) Diese vermehrte Affinität der unbehandelten Hypothermie zu Vorhofflimmern liegt hauptsächlich an der Hypokaliämie(30), der heterogenen Repolarisation der Myokardzellen(31) und der verlängerten Aktionspotentialdauer(21). Es ist wichtig auf diesem Gebiet weiter zu forschen, um die genauen Wirkungspfade der Hypothermie auf unseren Körper zu verstehen und somit verbesserte und noch komplikationsärmere Therapien zu entwickeln.

5. Literaturverzeichnis

1. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):557–63.
2. Götberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Heiberg E, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:7.
3. Schwarzl M, Seiler S, Wallner M, von Lewinski D, Huber S, Maechler H, et al. Mild hypothermia attenuates circulatory and pulmonary dysfunction during experimental endotoxemia. *Crit Care Med*. 2013 Dec;41(12):e401–410.
4. Todaro MC, Oreto L, Gupta A, Bajwa T, Khandheria BK. Hypothermia: a double-edged sword. *Cardiology*. 2012;122(2):126–8.
5. Bundesärztekammer. Reanimation - Empfehlungen für die Wiederbelebung mit 14 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2011.
6. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*. 1950 Nov;132(5):849–66.
7. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959 Dec;38:423–8.
8. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):549–56.
9. Kelly FE, Nolan JP. The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review. *Anaesthesia*. 2010 May;65(5):505–15.

10. Schneide A, Popp E, Böttige B. Postreanimationstherapie: Therapiekonzepte und Prognosestellung. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther.* 2007 Jun;42(6):408–14.
11. CALDINI P. Ventricular fibrillation in induced hypothermia. *Postgrad Med J.* 1959 Oct;35:538–42.
12. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21;349(8):733–42.
13. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998 Mar 3;97(8):765–72.
14. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie.* Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2009.
15. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie.* Stuttgart [u.a.]: Thieme [u.a.]; 2007.
16. Lewalter T, Lüderitz B. *Diagnostik und Therapie.* Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2010.
17. Haverkamp W, Breithardt G. *Moderne Herzrhythmustherapie: 97 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2003.
18. Bartel T, Hombach V. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie.* Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2001.
19. Duraković Z, Misigoj-Duraković M, Corović N. Q-T and JT dispersion in the elderly with urban hypothermia. *Int J Cardiol.* 2001 Oct;80(2-3):221–6.
20. Lam DH, Dhingra R, Conley SM, Kono AT. Therapeutic hypothermia-induced electrocardiographic changes and relations to in-hospital mortality. *Clin Cardiol.* 2014 Feb;37(2):97–102.

21. Morita H, Zipes DP, Morita ST, Wu J. Temperature modulation of ventricular arrhythmogenicity in a canine tissue model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2007 Feb;4(2):188–97.
22. Salama G, Kanai AJ, Huang D, Efimov IR, Girouard SD, Rosenbaum DS. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998 Feb;9(2):164–83.
23. Suleiman MS, Chapman RA. Effect of temperature on the rise in intracellular sodium caused by calcium depletion in ferret ventricular muscle and the mechanism of the alleviation of the calcium paradox by hypothermia. *Circ Res.* 1990 Nov;67(5):1238–46.
24. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996 Jan 15;93(2):372–9.
25. Gambassi G, Cerbai E, Pahor M, Capogrossi MC, Carbonin P, Mugelli A. Temperature modulates calcium homeostasis and ventricular arrhythmias in myocardial preparations. *Cardiovasc Res.* 1994 Mar;28(3):391–9.
26. Tiainen M, Parikka HJ, Mäkijärvi MA, Takkunen OS, Sarna SJ, Roine RO. Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):403–9.
27. Mortensen E, Berntsen R, Tveita T, Lathrop DA, Refsum H. Changes in ventricular fibrillation threshold during acute hypothermia. A model for future studies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1993 Dec;4(4):313–9.
28. Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, Davies LR, Kerber RE. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation.* 2005 Jun 21;111(24):3195–201.
29. Lebedz P, Meiners J, Samol A, Wasmer K, Reinecke H, Waltenberger J, et al. Electrocardiographic changes during therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2012 May;83(5):602–6.

30. Mirzoyev SA, McLeod CJ, Bunch TJ, Bell MR, White RD. Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation*. 2010 Dec;81(12):1632–6.
31. Piktel JS, Jeyaraj D, Said TH, Rosenbaum DS, Wilson LD. Enhanced dispersion of repolarization explains increased arrhythmogenesis in severe versus therapeutic hypothermia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Feb;4(1):79–86.
32. Clinical Research in Cardiology Band 96, Nr. 9
Clin Res Cardiol · 96:634–651 (2007)
33. Nolan JP, Soar J, Zideman DA et al. 2010. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 81:1219-76
34. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206