

Diplomarbeit

OUTCOME NACH OUT-OF-HOSPITAL CPR

eingereicht von

Alexander Lecher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich M. Fruhwald

Dr. med. univ. Klemens Ablasser

Graz, am 29. November 2016

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 29. November 2016

Alexander Lecher eh

Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank meinem Erstbetreuer und Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. Friedrich M. Fruhwald, der mir durch sein unermüdliches Engagement zu jeder Zeit mit Rat und Tat beiseite gestanden ist. Wenn auch meine Fragestellungen manchmal nervenaufreibend waren und deren Beantwortung viel Zeit gekostet hat, so habe ich dennoch prompt mit seiner Unterstützung rechnen können. Gab es Stellen, wo das Schreiben nicht leicht von der Hand ging, fand Herr Prof. Fruhwald stets motivierende Worte um mich wieder auf den richtigen Weg zu bringen – dafür gilt ihm abermals mein innigster Dank.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Ass. Dr. Klemens Ablasser bedanken, dessen Unterstützung, sowohl bei der Wahl und Interpretation statistischer Berechnungsmodelle als auch bei der Vorbereitung für die Präsentationen, maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterer Dank gilt meinen Verwandten (besonders meinem Onkel Wolfgang), Freunden und Studienkollegen, die mich in schwierigen Momenten mit unterstützenden Worten immer wieder motiviert, aber auch nicht gezögert haben, mich in Zeiten der Antriebslosigkeit mit Nachdruck wieder an den Schreibtisch zu geleiten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern, Elisabeth und Anton Lecher, meinen innigsten Dank aussprechen. Ohne ihre Unterstützung wäre es mir wahrscheinlich nicht möglich gewesen, das Studium der Humanmedizin überhaupt zu beginnen. Ihr Glaube in mein Tun und meine Fähigkeiten waren stete Begleiter auf dem Weg, von frühen Kindesjahren bis heute, wo das Studium sich bereits seinem Ende nähert. Durch ihre Hilfe habe ich viel Kraft erhalten, um all die Hürden am Weg zu meinem Traumberuf zu meistern und stehe heute kurz vor dem Ziel.

Ich widme diese Arbeit meinen geliebten Eltern, Elisabeth und Anton Lecher.

Danke, dass ihr in jeder Sekunde meines Lebens an mich geglaubt habt!

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz des wachsenden medizinischen Fortschritts und der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten ist der außerklinische Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS), auch nach initial erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR) mit „restoration of spontaneous circulation“ (ROSC), nach wie vor mit sehr hoher Mortalität assoziiert. Auch die Abschätzung der Prognose primär überlebender Personen gestaltet sich durchwegs schwierig.

Das Ziel dieser Analyse war es, klinische Parameter und Biomarker hinsichtlich Ihrer Aussagekraft über das Outcome der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 60 Tagen zu prüfen.

Patientengut und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden alle Patientinnen und Patienten untersucht, die im Zeitraum von März 2013 bis einschließlich Juli 2014 einen HKS erlitten, reanimiert, und mit ROSC an die Kardiologische Intensivstation (coronary care unit, CCU) des Universitätsklinikums Graz transferiert wurden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 50 Personen, davon 40 männliche und 10 weibliche, mit einem Durchschnittsalter von 62.6 +/- 14.5 Jahren untersucht.

Laut der vom erstversorgenden Rettungsteam erhobenen Informationen wiesen 29 Personen (58%) primär einen defibrillierbaren Rhythmus (Kammerflimmern, VF) und 20 Personen (40%, einen nicht-defibrillierbaren Rhythmus (pulslose elektrische Aktivität – PEA, Asystolie) auf. Bei einem Patienten (2%) wurde keinerlei Information zur initialen Herzaktion dokumentiert.

Der pH-Wert bei Ankunft betrug im Mittel 7.23 +/- 0.16 (min. 6.73, max. 7.51), das erste Laktat im Mittel 5.88 +/- 5.79 mmol/l (min. 1.0, max. 24.0), die mittlere Herzfrequenz betrug 75.5 +/- 19.8 Schläge/min (min. 43 / max. 121).

Die Gesamtmortalität belief sich im Beobachtungszeitraum von 60 Tagen auf 60%, von welchen 52% bereits während des Aufenthalts auf der Intensivstation verstarben.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der CCU betrug 10.1 +/- 8.9 Tage (min. 1 / max. 37).

Personen mit initial schockbarem Rhythmus, die die ersten 2 Tage überlebten, hatten danach ein besseres Outcome als jene mit nicht-schockbaren Rhythmen (Mortalität 71% vs. 32%, p=0.025).

Im Weiteren konnte beobachtet werden, dass höhere initiale Laktatspiegel im Blut mit steigender Mortalität assoziiert waren (8.12 vs. 2.85 mmol/l, $p < 0.001$). Bezüglich des pH-Werts wurde ersichtlich, dass niedrigere pH-Werte ebenfalls mit schlechterem Ausgang in Zusammenhang standen (pH 7.18 vs. 7.29, $p = 0.008$).

Hinsichtlich des neurologischen Outcomes zeigt sich, dass die Neuronenspezifische Enolase (NSE) prädiktiv war:

An den ersten 4 Tagen des Aufenthalts der Patientinnen und Patienten zeigten jene, die verstarben, deutlich höhere NSE Spiegel als Überlebende. Zudem hatten jene mit hohen Maximalwerten eine höhere Mortalität (59% vs. 41% Mortalität, NSE Messwerte: 123.8 ng/ml vs. 49.4 ng/ml, $p = 0.011$).

Für das S-100 Protein ließ sich hingegen kein Zusammenhang zur Sterblichkeit herstellen.

Conclusio: Die Mortalität von Personen, die nach CPR mit ROSC an die CCU des LKH-Univ.-Klinikums Graz transferiert wurden, ist hoch. Jene mit defibrillierbaren Rhythmen zeigten ein besseres Outcome als Betroffene mit Asystolie oder PEA, sofern sie die ersten beiden Tage überlebten. Hohe Laktatspiegel, niedrige pH-Werte und hohe initiale Herzfrequenzen waren mit höherer Sterblichkeit assoziiert, ebenso wie höhere NSE Mittelwerte an den Tagen 1-4 und maximale NSE Spiegel.

Abstract

Introduction: Despite evolving therapies and interventional possibilities out-of-hospital cardiac arrest is still associated with very high mortality even after successful resuscitation with return of spontaneous circulation (ROSC). Prediction of prognosis is not easy in these patients. Therefore, we were interested to test the ability of biomarkers to predict 60-day-mortality in patients with initially successful out-of-hospital cardiac arrest and ROSC.

Methods: We retrospectively analysed all consecutive post-cardiac arrest (CA) patients hospitalised with ROSC between March 2013 and July 2014 at the cardiac care unit (CCU) of the Medical University Hospital Graz (Austria).

Results: Overall, 50 patients (40 male, 10 female; mean age 62.6 +/- 14.5 years) were included into this analysis.

According to information gained by the emergency response team the primary rhythm was shockable in 29 patients (58%) and non-shockable in 20 patients (40%, including asystole and pulseless electrical activity – PEA). In one case (2%) there was no information about the initial cardiac rhythm conveyed.

The mean pH-value at CCU arrival was 7.23 +/- 0.16 (min 6.73, max 7.52). Mean lactate level upon arrival was 5.88 mmol/l +/- 5.79 (min 1.0, max 24), mean heart rate at arrival was 75.5 bpm +/- 19.8 (min 43, max 121).

Overall, 60-day mortality was 60% with a CCU mortality of 52%. Duration of treatment at CCU averaged 10.1 +/- 8.9 days (min 1, max 37).

Persons who presented a shockable rhythm at arrival and survived the first two days at CCU had a better outcome compared to those not showing shockable heartbeat (mortality 71% vs. 32%, p=0.025).

Further investigations revealed that both pH-value and lactate were predictors of mortality: patients with lower pH-values at arrival showed a worse outcome compared to those with higher pH-values (7.18 vs. 7.29, p=0.008). In case of lactate levels, we found that persons with better outcome more often had lower lactate levels compared to those who survived (8.12 vs. 2.85 mmol/l, p<0.001).

Concerning neurologic outcome we could find Neurone specific enolase (NSE) as a predictive biomarker: during the first 4 days of CCU treatment, more patients with high initial NSE levels died compared to those with lower initial NSE levels. Furthermore, high absolute NSE levels were also linked with increased mortality (59% vs. 41% mortality,

NSE values: 123.8 ng/ml vs. 49.4 ng/ml, $p=0.011$). However, S-100 protein levels did not correlate with mortality.

Conclusion: Mortality of individuals who regain ROSC and arrive at the CCU after out-of-hospital CA is very high. Persons with shockable rhythm (VF) show a better outcome than patients with asystole or PEA. A high lactate level, low pH-value and high initial HR were predictors of high mortality as well as a high NSE levels on days 1 to 4 and maximum NSE levels over time.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	I
ZUSAMMENFASSUNG	II
ABSTRACT	IV
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 GRUNDLAGEN DES HERZ-KREISLAUF-STILLSTANDES	1
1.1.1 DEFINITION	1
1.1.2 FORMEN DES AKUTEN HERZ-KREISLAUF-STILLSTANDES	2
1.1.3 ÄTIOLOGIE	3
1.1.4 EPIDEMIOLOGIE	4
1.1.5 RISIKOFAKTOREN	4
1.1.6 PATHOPHYSIOLOGIE	5
1.1.7 SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK	6
1.1.6.1 <i>Symptomatik des Herz-Kreislauf-Stillstandes</i>	6
1.1.6.2 <i>Diagnostik</i>	7
1.1.7 PRÄKLINISCHES THERAPEUTISCHES VORGEHEN	8
1.1.7.1 <i>ERC Guidelines 2010 in der Praxis</i>	8
1.1.8 DIAGNOSTISCHES UND THERAPEUTISCHES VORGEHEN AN DER KLINIK	12
1.1.8.1 <i>Standard Operating Procedure (SOP) an der CCU der Universitätsklinik Graz nach außerklinischer Reanimation</i>	12
1.1.9 HIRNTODDIAGNOSTIK UND ORGANSPENDE	15
1.1.9.1 <i>Allgemeines zu Hirntoddiagnostik und Organspende</i>	15
1.1.9.2 <i>Definition des Hirntodes</i>	16
1.1.9.3 <i>Guidelines der American Academy of Neurology zur Evaluierung des Outcomes bei komatösen Patientinnen und Patienten nach primär überlebter CPR</i>	17
2 PATIENTINNEN/PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
3 ERGEBNISSE	21
3.1 ALLGEMEINES	21
3.2 KLINISCHE PARAMETER	22
3.3 BIOCHEMISCHE PARAMETER	24
3.3 VERGLEICH DER GRUPPEN	25
4 DISKUSSION	34
HERZRHYTHMUS	34

LAIENREANIMATION	34
HERZFREQUENZ	35
LAKTAT UND PH-WERT	36
NEURONEN-SPEZIFISCHE ENOLASE	37
S100 PROTEIN	39
THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE	40
FOLLOW-UP.....	40
4.1 ZUSAMMENFASSUNG.....	41
4.2 SCHLUSSFOLGERUNG	41
5 LITERATURVERZEICHNIS	43

Glossar und Abkürzungen

(N)STEMI	(non) ST-elevation myocardial infarction
AAN	American Academy of Neurology
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP
AUC	area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
BPM	beats per minute
CCU	coronary care unit
CMP	Kardiomyopathie
CPC	cerebral performance category
CRP	C-reaktives Protein
ECLS	extracorporal life support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
HMV	Herzminutenvolumen
HR	heart rate
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKT	Körperkerntemperatur
LVAD	Left Ventricular Assist Device
NPV	negativ-prädiktiver Wert
NSE	Neuronenspezifische Enloase
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PPV	positiv-prädiktiver Wert
PTCA, PCI	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROSC	return of spontaneous circulation
RSBI	Rapid Shallow Breathing Index
SOP	Standard Operating Procedure
VF	ventricular fibrillation, Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ADVANCED LIFE SUPPORT MAßNAHMEN NACH ERC GUIDELINES 2010	10
ABBILDUNG 2: COMA DECISION ALGORITHM DER AAN	19
ABBILDUNG 3: HERZRHYTHMEN NACH DER HÄUFIGKEIT IHRES AUFTRETENS	22
ABBILDUNG 4: BOXPLOT DER LAKTATWERTE BEIDER GRUPPEN	26
ABBILDUNG 5: VERLAUF DER NSE-MITTELWERTE BEIDER GRUPPEN	29
ABBILDUNG 6: BOXPLOTS DER NSE-MAXIMALWERTE BEIDER GRUPPEN	30
ABBILDUNG 7: VERLAUF DER S100-MITTELWERTE BEIDER GRUPPEN	31
ABBILDUNG 8: HERZRHYTHMEN UND MORTALITÄT IN GEGENÜBERSTELLUNG	32
ABBILDUNG 9: BOXPLOT DER HERZFREQUENZ-MITTELWERTE BEIDER GRUPPEN	33

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: pH-WERT UND LAKTAT BEI EINLIEFERUNG	24
TABELLE 2: SAUERSTOFF- UND KOHLENDIOXID-PARTIALDRÜCKE	24
TABELLE 3: ERGEBNISSE DES MANN-WHITNEY-U TESTS FÜR NSE	28

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Herz-Kreislauf-Stillstandes

1.1.1 Definition

Im Jahr 2014 verstarben allein in Österreich 33.137 Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Dies entspricht einem Anteil von etwa 42% an der Gesamtzahl aller Todesfälle (1). In Summe waren in allen Ländern der Europäischen Union im Jahre 2012 1,902.976 Todesfälle auf eine Grunderkrankung des Herz- und Gefäßsystems zurückzuführen (2). Diese Angabe umfasst zwar alle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachten Sterbefälle, jedoch ist der Herz-Kreislauf-Stillstand als eigenständige Entität (z.B. in Deutschland mit etwa 60%) die häufigste letale Ausprägung dieser Krankheitsgruppe (3).

Der Herz-Kreislauf-Stillstandes (HKS) im engeren Sinn bezeichnet den akuten Ausfall der Funktionen von Herz, Kreislauf und Atmung. Infolge dessen kommt es zum Erliegen der Blutzirkulation im gesamten Organismus. Bereits nach Sekunden tritt Sauerstoffunterversorgung ein und führt schon nach wenigen Minuten zur teilweisen irreversiblen Schädigung der betroffenen Zellen und Organe. In der Zeitspanne, in welcher der Kreislaufstillstand potentiell reversibel ist, spricht man vom klinischen Tod des Individuums. Wird dieses Intervall überschritten und verstreicht weitere Zeit ohne Erfolg von Wiederbelebensmaßnahmen oder gar des Ausbleibens von Reanimation, so geht der klinische in den biologischen Tod über, welcher nicht mehr reversibel ist. Im Falle der Neurone des Zentralnervensystems beträgt die Zeit bis zum Beginn des Zellunterganges in etwa vier bis sechs Minuten. (4)

Die tatsächliche Dauer dieses Intervalls ist allerdings von Faktoren, wie etwa den Umgebungs- oder Rahmenbedingungen, unter welchen das Ereignis stattfindet, abhängig: beim Kreislaufstillstand - beispielsweise unter Hypothermie (HKS in Eiswasser (5)) oder im Rahmen von Barbituratvergiftungen - kann die tolerierte Ischämiezeit der Zellen verlängert sein und somit ein dauerhafter Zellschaden verzögert auftreten. Andererseits können Fieber oder Hyperglykämie die Toleranz für Sauerstoffmangel auch maßgeblich verringern (6).

1.1.2 Formen des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes

Obwohl bei jedem Herz-Kreislauf-Stillstand die gesamte Blutzirkulation im Organismus zum Erliegen kommt und eine schwere Hypoxie zur Folge hat, so treten im Elektrokardiogramm dennoch verschiedene Erscheinungsbilder des HKS im Bezug auf den Herzrhythmus auf, die wie folgt grob unterschieden werden können (7):

- **Kammerflimmern (VF):** es handelt sich um ein Rhythmusstörung, bei der es zu sehr schnellen, unkoordinierten Bewegungen des Herzmuskels kommt. Durch die fehlende Gleichmäßigkeit der Kontraktionen erfolgt auch kein suffizienter Auswurf von Blut aus den Ventrikeln.
- **Pulslose ventrikuläre Tachykardie:** die Herzfrequenz ist über ein physiologisches Maß erhöht. Dadurch ist die für die Füllung des Herzens benötigte Zeit in der Diastole zu gering, folglich kommt es zu einem verminderten Output in der Systole.
- **Pulslose elektrische Aktivität (PEA):** die elektrische Reizbildung ist vorhanden, jedoch erfolgt auf diese keinerlei mechanische Reaktion, sprich Kontraktion, des Myokards und somit keine regelrechte Ejektion.
- **Asystolie:** sowohl die elektrische als auch die mechanische Funktion des Herzens versagen. Auch hier ist kein Auswurf vorhanden.

Der am häufigsten auftretende initiale Herzrhythmus bei Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand ist das Kammerflimmern (VF) (8). Ebenso beeinflusst die Zeitspanne bis zur ersten Defibrillation die Wahrscheinlichkeit, dass die VF wieder in einen stabilen Rhythmus konvertiert werden kann: je schneller die Anwendung eines Defibrillators erfolgt, desto höher sind auch die Chancen für eine erfolgreiche Wiederherstellung einer suffizienten Herztätigkeit (9).

1.1.3 Ätiologie

Trotz täglichen medizinischen Fortschrittes und revolutionärer Therapiemaßnahmen ist etwa jeder fünfte Todesfall in westlichen Industrieländern auf den akuten Herz-Kreislauf-Stillstand, respektive plötzlichen Herztod, zurückzuführen. Obwohl das klinische Bild des Kreislaufstillstandes stets ähnlich ist, so gibt es dennoch mehrere verschiedene Faktoren, die als Ursache für das Versagen der Herz- und Kreislauffunktionen in Frage kommen. In etwa 80% aller HKS liegt eine koronare Herzkrankheit als Auslöser vor, nicht-ischämische Kardiomyopathien (CMP) - im Speziellen die dilatative und hypertrophe CMP - machen etwa 10% der Fälle aus (10). Die hypertrophe CMP ist vor allem bei Menschen im Alter von bis zu 35 Jahren und besonders bei Leistungssportlern häufig Anlass für einen HKS bzw. den plötzlichen Herztod (11).

Seltenere Ursachen für das plötzliche Kreislaufversagen sind beispielsweise Vitien des Herzklappenapparates, aber auch Spasmen der Koronargefäße, thrombembolische Geschehen im pulmonalvaskulären System, und Dissektionen der Aorta mit Beteiligung der Ostien der abgehenden, herzversorgenden Gefäße (12).

Im Weiteren vermögen kardiale Arrhythmien wie Long-QT- oder Brugada-Syndrom, wie auch idiopathisch auftretendes Kammerflimmern bei manchen Personen zum Herz-Kreislauf-Stillstand zu führen. Nicht selten kann auch bei unter 40-Jährigen die Intoxikation mit Medikamenten oder exogen zugeführten Substanzen bzw. Giften einen HKS auslösen. Als Beispiele für diese Stoffe sind Benzodiazepine, Opiate, trizyklische Antidepressiva, Kokain oder Digoxin zu nennen (13). Auch ein protrahierter Atemstillstand, wie er beispielsweise bei Ersticken, zentralnervösen Störungen oder Traumata aufzutreten vermag, kann in weiterer Folge durch anhaltende Hypoxie und Asphyxie einen konsekutiven Herzstillstand hervorrufen (14).

1.1.4 Epidemiologie

Die Inzidenz des plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes variiert in verschiedenen Bevölkerungsschichten und Altersgruppen. Es spielen auch das Geschlecht und die kardiovaskuläre Vorbelastung eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Grundsätzlich kann gesagt werden, dass mit zunehmendem Alter auch die Häufigkeit des Auftretens dieses lebensbedrohlichen Zustandes steigt und das männliche Geschlecht deutlich öfter davon betroffen ist. Bei Personen im Alter von 60 bis 69 Jahren wurden Inzidenzraten von 8 Fällen auf 1000 Individuen beobachtet. Eine Populations-basierte Studie in Maastricht berichtet über eine Inzidenz von 1 auf 1000 bei Betroffenen im Alter von 20 bis 75 Jahren (15).

Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sehen sich - im Vergleich mit jenen ohne positive Anamnese - mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines HKS konfrontiert. Bei genauer Betrachtung der genannten Fallzahlen kann auch ein Zusammenhang mit dem Inzidenzgipfel der - als Hauptauslöser identifizierten - KHK, welcher ebenfalls im Alter zwischen 60 und 70 Jahren liegt, erkannt werden (15) (16).

1.1.5 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für den plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand decken sich im Wesentlichen mit jenen, die auch das Entstehen der Atherosklerose und somit der koronaren Herzkrankheit (KHK) begünstigen.

Die wichtigsten prädisponierenden Aspekte sind (15) (17):

- zunehmendes Alter
- Hyperlipidämie
- arterieller Hypertonus
- positive Familienanamnese
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- Bewegungsmangel

Zu den angeborenen bzw. genetischen Risikofaktoren zählen (18):

- männliches Geschlecht
- genetisch determinierte Erkrankungen wie beispielsweise Brugada- oder Long-QT-Syndrom, die arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP und dilatative CMP

Ebenso erhöhen bereits aufgetretene Beschwerden im Sinne der Angina pectoris oder gar ein stattgehabter Herzinfarkt in der Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes kardiales Event respektive den plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand oder gar Herztod (10).

Liegt bei Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz vor, sei es durch Infarkt oder andere Ursachen, so steigt das Risiko für einen HKS. Die NYHA-Klasse steht somit mit der Risikorate in einem direkt proportionalen Verhältnis: je höher die NYHA-Klasse ist, desto wahrscheinlicher ist auch das Eintreten eines akuten Kreislaufstillstandes beziehungsweise das Versterben am plötzlichen Herztod (19) (20).

1.1.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes ist nicht vollständig geklärt. Bei 75% der Patientinnen und Patienten findet sich bei Beginn der Reanimationsmaßnahmen ein Kammerflimmern, bei 10% ein tachykarder Rhythmus und bei 15% bereits eine Bradykardie oder gar eine Asystolie (21). Die Neigung zu eben diesen Arrhythmien stellt in diesem Kontext eine gefährliche Komplikation dar.

Die Pathogenese des Kammer-Tachyarrhythmien setzt gewisse zelluläre Vorgänge voraus: es kommt zur einer elektrischen Instabilität der betroffenen Kardiomyozyten und somit zu veränderter Reizleitung und einer Störung des Aktionspotentials sowie des Refraktärverhaltens.

Im betroffenen Gebiet des Myokards kommt es durch die Unterversorgung zum Anstieg der Kalium-Konzentration im Extrazellularraum. Aus der Ausschüttung oder externen Zufuhr von Katecholaminen (im Rahmen des Advanced Life Supports, ALS) resultiert ein vermehrter Ca^{2+} Einstrom in die Zellen und somit eine Prädisposition für weitere Rhythmusstörungen (22).

1.1.7 Symptomatik und Diagnostik

1.1.6.1 Symptomatik des Herz-Kreislauf-Stillstandes

Die Symptomatik vor Eintritt des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes ist sehr variabel. Die klinische Präsentation reicht von plötzlichem und unvorhersehbarem Eintreten von Bewusstseinsverlust durch die kurzzeitige Störung einer suffizienten Herzfunktion bis hin zur Symptomatik des akuten Myokardinfarkts mit heftigem Schmerz und vegetativer Symptomatik im variablen Intervall vor dem eigentlichen Eintritt des Stillstandes.

Die klinischen Manifestationen können umfassend sein und in unterschiedlichster Ausprägung auftreten. Bei einem Myokardinfarkt sind häufig folgende Symptome zu beobachten (23):

- **Leitsymptom:** plötzlich einsetzende, oftmals heftigste, retrosternale Schmerzen
 - mit Ausstrahlung vorwiegend in Arm, Rücken, Schulter, Epigastrium oder auch Kiefer
 - nicht selten rasch zunehmend und mit retrosternalem Druckgefühl vergesellschaftet
 - die Schmerzen halten meist länger als 15-20 min an – dies kann im Hinblick auf die Differenzierung zwischen Angina pectoris und Infarkt richtungsweisend sein

- **Vegetative Symptomatik** wie:
 - Todesangst
 - Schweißausbrüche und Kaltschweißigkeit
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Atemnot

Ebenso gibt es auch so genannte „stumme Infarkte“, bei welchen die Betroffenen wenig ausgeprägte oder gar keine Symptome aufweisen können. Diese Phänomene treten vermehrt bei Individuen mit Diabetes mellitus auf und erschweren durch schwache klinische Hinweise die Diagnostik (23).

Bei Kreislaufstillständen, denen eine nicht-infarktbedingte Rhythmusstörung zugrunde liegt, sind die klinischen Erscheinungsbilder noch vielseitiger.

Bei Auftreten tachykarder Rhythmusstörungen sind viele Betroffene oftmals beschwerdefrei oder fühlen sich erst bei körperlicher Belastung beeinträchtigt. Dies ist beispielsweise bei der Katecholamin-sensitiven Tachykardie der Fall, wo Patientinnen und Patienten bei Belastung und Anstieg der Herzfrequenz Symptome wie Palpitationen und Schwindel verspüren. In einigen Fällen kann diese Symptomatik bis zur Präsynkope oder gar zum Kollaps fortschreiten (24).

Zum anderen werden auch Herzrasen, pectanginöse Beschwerden und, bei stark reduzierter Auswurfleistung des Herzens (meist bei sehr hohen Herzfrequenzen), eine Zentralisation des Kreislaufs bis hin zum kardiogenen Schock beobachtet. Dies passiert, wenn die Herzfrequenz ein physiologisches Maß übersteigt. Es kommt dadurch zur Störung der Pumpfunktion: die diastolische Füllungs- und die systolische Auswurfzeit sind verkürzt, das Herz kann sich nicht ausreichend füllen und durch die kurze Austreibungsphase kommt ein suffizienter Auswurf nicht mehr zustande (7).

Bei Vorliegen einer ARVC und bereits ausgedehnter Beteiligung der Gewebestruktur des rechten Ventrikels können auch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz imponieren.

Während bei tachykarden Rhythmusstörungen der Blutfluss durch zu schnell bzw. unkoordiniert ablaufende Herzaktion erliegt, ist bei Bradykardien oftmals zwar ausreichend Schlagvolumen vorhanden, jedoch erfolgt eine Reduktion des Herzminutenvolumens (HMV) über die Herzfrequenz. Dadurch kommt es ebenfalls zu Symptomen wie Schwindel, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. In ausgeprägten Fällen kann die Symptomatik bis hin zur Synkope oder gar zum Kreislaufstillstand reichen (25).

1.1.6.2 Diagnostik

Im Falle des bereits eingetretenen HKS erfolgt die Diagnostik in erster Linie durch die vorliegende klinische Präsentation. Die Betroffenen werden leblos vorgefunden, als Zeichen der Hypoxie durch fehlenden Sauerstofftransport zeigt sich oftmals ein blasses oder auch bläuliches Hautkolorit. Bei körperlicher Untersuchung fällt eine Atemstörung auf, die sich in verschiedenen Ausprägungen, wie beispielsweise Schnappatmung oder

totalem Atemstillstand, darstellen kann. Zudem lässt sich sowohl peripher wie auch zentral kein Puls palpieren, bei Auskultation des Herzens sind in der Regel keine Herztöne wahrzunehmen.

Im EKG zeigen sich Rhythmen wie Kammerflimmern, Asystolie oder pulslose-elektrische Aktivität (PEA). Um die PEA nicht fälschlicherweise als suffizienten Herzrhythmus am EKG-Monitor zu interpretieren, ist die Palpation des Pulses an den großen Arterien wie A. carotis, A. brachialis oder A. femoralis unabdingbar – die Erregungsbildung am Herzen ist vorhanden, ihr folgt jedoch keine mechanische Aktion.

Neben Störungen des Atemzentrums im Hirnstamm durch die Hypoxie können auch weitere Manifestationen beobachtet werden: es kommt zum Ausfall von Reflexen, die Pupillen sind oftmals nicht-lichtreagibel, weitgestellt und entrundet (26).

Sobald die Diagnose des HKS feststeht, gilt es unverzüglich die Wiederbelebungsmaßnahmen im Sinne der kardio-pulmonalen Reanimation einzuleiten.

1.1.7 Präklinisches therapeutisches Vorgehen

1.1.7.1 ERC Guidelines 2010 in der Praxis

Wird eine Person regungslos vorgefunden, so gilt es unverzüglich festzustellen, ob Vitalzeichen vorhanden sind. Die Überprüfung erfolgt durch Hören, Sehen und Spüren indem der Helfer oder die Helferin den eigenen Kopf nahe an den Mund der Patientin oder des Patienten hält und dabei versucht Atemgeräusche zu hören, Exkursionen des Thorax zu sehen und den Atemluftstrom zu spüren.

Liegt ein HKS vor, so sollte unmittelbar nach Absetzen eines Notrufs (wenn noch keine Provider des ALS vor Ort sind) mit der Herzdruckmassage begonnen werden. Diese Maßnahme zur Wiederherstellung oder Aufrechterhaltung der Blutzirkulation wird vom ERC als zentrales Element der kardiopulmonalen Reanimation angesehen. Im Rhythmus von 30 Thorax-Kompressionen zu 2 Beatmungen erfolgt die Ausführung der Wiederbelebungsmaßnahmen. Ein Defibrillator soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingesetzt werden um ein eventuell vorliegendes Kammerflimmern früh in einen suffizienten Rhythmus zu konvertieren. Als Geräte eignen sich einerseits vollautomatische Defibrillatoren (automatic external defibrillator, AED), aber auch halbautomatische oder manuelle Devices. Die Zeit von der Unterbrechung bis zur Abgabe des Schocks und

erneutem Beginn der CPR sollte so kurz wie möglich gehalten werden (minimale „hands-off“ Zeit)

Ist die Kreislaufzirkulation durch die oben genannten Maßnahmen sichergestellt, so ist es von großer Wichtigkeit, die Atemwege des Betroffenen freizuhalten und eine adäquate Sauerstoffversorgung sicher zu stellen. Als Goldstandard ist hier die endotracheale Intubation zu nennen, da sie gleichzeitig am besten vor Aspiration von Mageninhalt schützt und auch eine verlässliche Beatmung möglich macht. Ist kein Arzt vor Ort, der die endotracheale Intubation beherrscht, so kann auf alternative Beatmungsformen zurückgegriffen werden. Als Beispiele sind hier der Larynxtubus oder die Maskenbeatmung zu nennen.

In zeitlich enger Beziehung zu den genannten Maßnahmen ist auch die medikamentöse Kreislaufunterstützung Teil des Vorgehens nach den ERC Guidelines. Im Falle eines primär vorliegenden Kammerflimmerns und dem Ausbleiben einer suffizienten Kreislaufaktion nach dem 3. Schock des Defibrillators empfiehlt sich die intravenöse Gabe von 1 mg Adrenalin, ab diesem Zeitpunkt ebenso alle 3 – 5 Minuten im Verlauf. Darüber hinaus sollten nach dem 3. Schock 300 mg Amiodaron (Klasse-III-Antiarrhythmikum) verabreicht werden.

Essentiell sind sowohl die saubere wie auch die ordnungsgemäße Durchführung aller Maßnahmen, aber auch eine vorausschauende Planung aller weiteren Schritte im Reanimationszyklus.

Trotz aller möglichen Behandlungsschritte im Rahmen des ALS ist dennoch die Herzdruckmassage als zentrales und wichtigstes Element anzusehen. Erst wenn deren suffiziente Durchführung sichergestellt ist und genügend zusätzliche Helfer vor Ort sind, können weitere Schritte wie Atemwegssicherung und Medikamentengabe folgen.

Ist der Kreislauf stabilisiert, so erfolgt in den meisten Fällen auch eine iatrogene Absenkung der Körperkerntemperatur des Betroffenen durch Kühlungsmaßnahmen. Diese kommen entweder in Form von Verabreichung gekühlter kristalliner Infusionslösungen oder dem Einsatz extrakorporaler Kühlsysteme mit kontinuierlicher Temperaturüberwachung zur Anwendung (z.B. EMCOOLS®, Medical Cooling Systems AG, Vienna/Austria). Die Funktionsweise letzterer beruht – im präklinischen Bereich – beispielsweise auf der Applikation von Kühlelementen auf den Oberkörper des Opfers (27).

Advanced Life Support

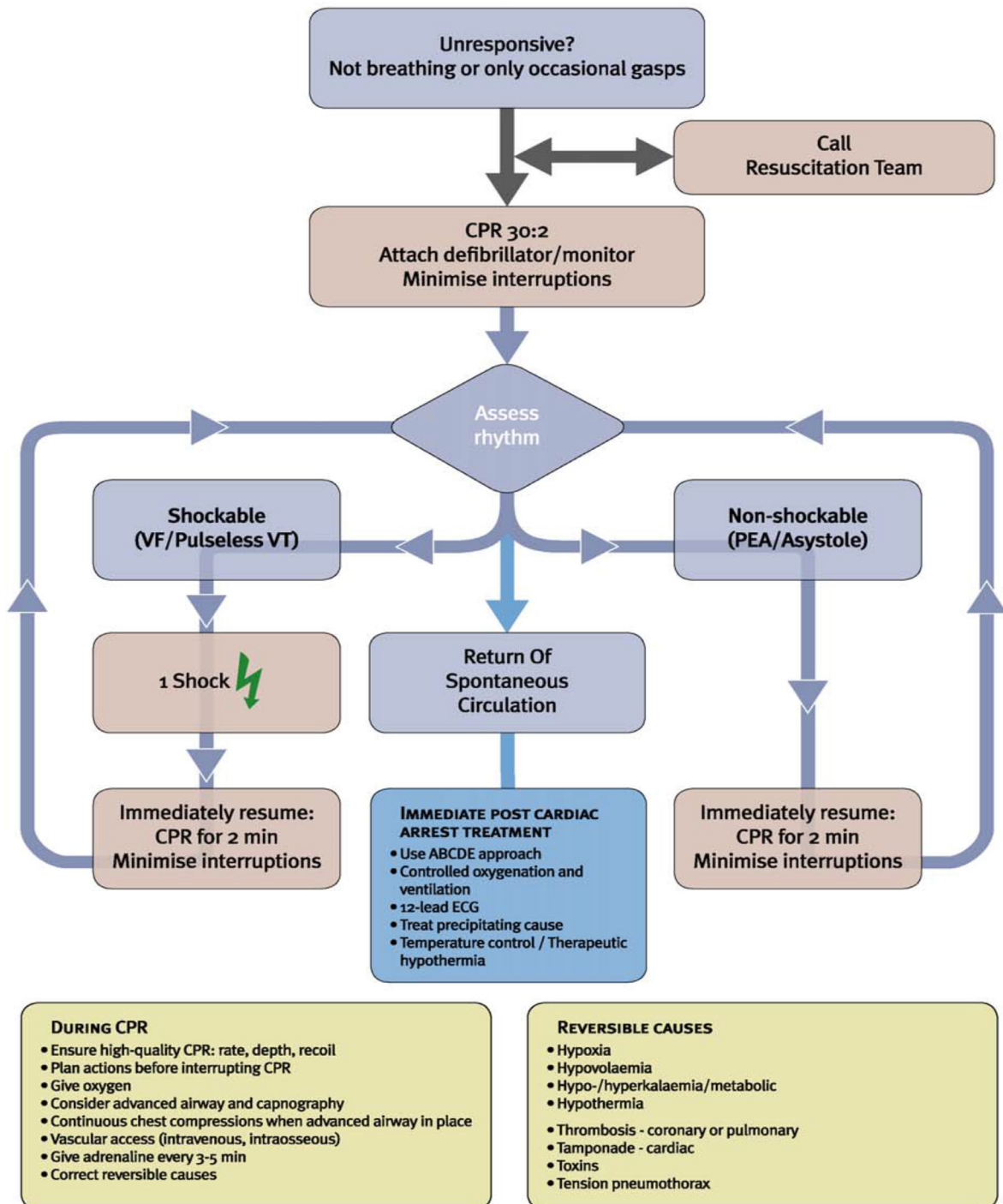


Abbildung 1: Advanced Life Support Maßnahmen nach ERC Guidelines 2010 (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier) (27)

Sobald diese Maßnahmen gesetzt sind sollte der schnellstmögliche Transport an eine Intensivstation erfolgen. Wird als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes ein Myokardinfarkt (non/ST-elevation myocardial infarction, STEMI/NSTEMI) angenommen,

so empfiehlt es sich, ein Zentrum mit Möglichkeit zur zeitnahen Koronarangiographie als Ziel zu wählen.

Auf der Intensivstation erfolgt dann die weitere Diagnostik und Therapie nach definierten Richtlinien (Standard Operating Procedure, SOP) zur optimalen Sekundärversorgung der Betroffenen.

1.1.8 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen an der Klinik

1.1.8.1 Standard Operating Procedure (SOP) an der CCU der Universitätsklinik Graz nach außerklinischer Reanimation

Nach der primären prähospitalen Versorgung und dem Transport an die Kardiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Graz erfolgt die weitere Diagnostik und Therapie nach dem SOP für Patientinnen und Patienten nach out-of-hospital-CPR.

In erster Linie erfolgt die Anlage eines arteriellen Zugangs zur Überwachung des Kreislaufes bei instabilen Bedingungen (beispielsweise bei kardiogenem Schock). Zu diesem Zweck werden Monitoring-Systeme zur Darstellung der Vitalparameter, wie beispielsweise des HMV, der Vor- und Nachlast, der Kontraktilität und Volumenreagibilität des kardiovaskulären Systems, verwendet (z.B. PiCCO®, Pulsion Medical Systems, Munich/Germany) (28).

Als Parameter für die vorhandene Organdurchblutung kann der arterielle Mitteldruck (MAP) herangezogen werden. Im Rahmen der Intensivbetreuung an der Kardiologischen Intensivstation ist nach hausinternem SOP ein Wert zwischen 65 und 80 mmHg anzustreben um eine ausreichende Perfusion der Organe sicherzustellen.

Zur herznahen Verabreichung von Arzneimitteln erfolgt das Setzen eines zentralvenösen Zuganges über die Vena jugularis oder die Vena subclavia. Hierdurch kann eine schnelle Infusion von großen Flüssigkeitsvolumina, aber auch von Medikamenten wie Sedativa, Analgetika, Katecholaminen und parenteralen Nahrungsmitteln, erfolgen.

Sollte eine nicht beherrschbare, hämodynamische Instabilität auftreten (beispielsweise im Rahmen des kardiogenen Schocks), so empfiehlt sich die frühzeitige Vorstellung des Betroffenen an der Herz-/Transplantchirurgie zum Einsatz von ECMO oder LVAD.

Sind diese Maßnahmen gesetzt, erfolgt die Vorbereitung oder Fortführung der therapeutischen Hypothermie. Dazu werden, zusätzlich zu den eventuell bereits präklinisch erhaltenen eiskühlten Infusionen, 2 x 1000 ml eiskalte Flüssigkeit verabreicht (z.B. Elomel isoton). Weiters erfolgt die Applikation eines endovaskulären Kühlsystems (z.B. Thermogard®, Zoll Medical Corp., Chelmsford/England), mit Katheterlage in der Vena cava inferior), durch welches die Kühlung auf 33°C für 24 Stunden aufrechterhalten wird. Als Beginn der Therapiezeit gilt der Zeitpunkt des Erreichens der genannten Zieltemperatur.

Zeitnahe erfolgt die Etablierung der Analgosedierung mittels Remifentanyl und Midazolam bzw. Propofol. Nach dem Richmond Agitation and Sedation Score (RASS) soll die

Sedierung einen Wert von -5 erreichen, sodass die Personen keinerlei Reaktion auf Ansprache oder Schmerzreiz zeigen (29). Für die Dauer der Hypothermie, also von Beginn der Kühlung bis zum Wiedererreichen einer KKT von 36°C werden die Patientinnen und Patienten mittels Cisatracurium (Nimbex®) relaxiert. Die Maßnahmen im Rahmen der hypothermischen Behandlung beinhalten Kühlung für 24h mit anschließend langsamer Wiedererwärmung und sind nach insgesamt 48 Stunden abgeschlossen. Der Kühlkatheter verbleibt jedoch nach Erreichen der normalen Körpertemperatur für weitere 12 Stunden in der Femoralvene um ein eventuelles Anfebern der Betroffenen sogleich therapieren zu können. Sollte eine Hyperpyrexie auftreten, so wird der Temperaturanstieg auf 37.5°C begrenzt.

Zur Prophylaxe bei eventueller Aspiration von Mageninhalt im Rahmen der Reanimation werden die Patientinnen und Patienten im Allgemeinen mit einem Breitbandantibiotikum (beispielsweise Sultamicillin, Unasyn®) versorgt.

Zum Zwecke weiterer Diagnostik eines vermuteten Myokardinfarkts wird eine rasche Koronarangiographie durchgeführt. Bei behandelbaren Stenosen der Herzkranzgefäße kann hier zeitgleich auch therapeutisch mit Aufdehnung und Stentimplantation interveniert werden.

Im Rahmen der routinemäßigen Abläufe auf der Kardiologischen Intensivstation erfolgen auch weitere diagnostische Schritte:

- Jede Patientin, jeder Patient erhält:
 - Thoraxröntgen: am 1. Tag und bei klinischer Notwendigkeit (V.a. Pneumonie, pulmonaler Stauung oder Aspiration)
 - 12-Ableitungs-EKG zur Evaluierung eines Infarktgeschehens und zur Verlaufskontrolle
 - Echokardiographie: am 1. Tag und bei Bedarf, zur Beurteilung der ventrikulären Pumpfunktion
 - Labor inkl. Parameter für die Herzinsuffizienz (NT-pro-BNP), Osmolalität und Procalcitonin
 - Blutgasanalyse inkl. Laktat: mind. 3 x täglich zur Überwachung der metabolischen Prozesse und Anpassung der Beatmungsparameter
 - Messung des ZVD: mind. 1 x täglich

- Bestimmung neurologischer Biomarker wie NSE und S-100-Protein zur Einschätzung der Prognose des Betroffenen
- fachärztliche neurologische Begutachtung innerhalb 48h nach der CPR mittels somatosensibel-evozierter Potenziale (SSEP) des Nervus medianus

Zur Energiezufuhr erfolgt im Fall eines normalen Ernährungszustandes des Betroffenen lediglich die Gabe von etwa 200 g Glukose pro Tag zur Deckung des Energiebedarfs. Zusätzlich werden auch Spurenelemente und Vitamine in ausreichender Menge substituiert. Der angestrebte Blutzuckerspiegel liegt bei maximal 150 mg/dl, eine Hyper- oder Hypoglykämie sollte vermieden werden.

Die notwendige Flüssigkeitszufuhr wird mit 50 ml/kg/KG veranschlagt und individuell angepasst. Die Bilanzierung der ein- und ausgeführten Flüssigkeitsmengen kann über den Harnblasenkatheter erfolgen, dessen Anlage ebenfalls standardmäßig im Aufnahme-prozedere der Intensivstation enthalten ist.

Eine parenterale Ernährung erfolgt nur bei Patientinnen und Patienten, deren Ernährungszustand bereits bei Einlieferung stark reduziert ist. Die Betroffenen erhalten dann für die intravenöse Verabreichung aufbereitete Nahrungspräparate über den zentralvenösen Zugang.

Durch das Erleiden des HKS und folgender Hypo- oder Anoxie neigen viele der Patientinnen und Patienten zur Präsentation epileptischer Anfälle bzw. Myoklonien als klinische Ausprägung der diffusen Hirnschädigung. Als therapeutische Maßnahme erfolgt die Verabreichung von Lorazepam (Temesta ®) in fraktionierten Boli. Bei unzureichendem Ansprechen oder Therapieversagen ist die zusätzliche Gabe von Levetiracetam (Keppra ®) angebracht. Nach vorangegangener Lysetherapie oder vermutetem intracerebralen Geschehen (Blutungen oder Ischämien) sollte die Indikation zum CCT großzügig gestellt werden.

Da die Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen bereits bei der außerklinischen Reanimation intubiert und maschinell beatmet werden wird diese innerklinisch fortgesetzt. Die Beatmung der Betroffenen erfolgt in erster Linie druckkontrolliert mit einem AZV von etwa 6 ml/kg/KG, als PEEP wird ein Wert unter 10 mmHg angestrebt. Es sollte in jedem Fall vermieden werden, dass der Betroffene hyperventiliert wird. Ebenso wenig sollte eine Hyperoxie provoziert werden (SaO₂ bei 94 – 98%). Bei Fieber mit mehr als 38°C wird die Beatmung in jedem Fall beibehalten. Sind die Patientinnen und Patienten fieberfrei und

liegt der RSBI unter 10, so kann der CPAP- oder ASB-Beatmungsmodus zur Anwendung kommen.

1.1.9 Hirntoddiagnostik und Organspende

1.1.9.1 Allgemeines zu Hirntoddiagnostik und Organspende

Durch den Perfusionsstillstand des Blutes im menschlichen Körper im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes kommt es im weiteren Verlauf auch zum Sauerstoffmangel in den Organen. Am schwersten von der Hypoxie betroffen ist das Gehirn, dessen Neurone nur geringe Zeit mit einem verminderten O₂ Angebot überleben können. Dauert der Mangelzustand länger an, so steigt im Allgemeinen mit zunehmender Dauer auch das Ausmaß des durch die Hypoxie bedingten Schadens. Dessen Ausprägung ist von vielen Faktoren abhängig und unterscheidet sich von Individuum zu Individuum. Nach etwa vier bis sechs Minuten tritt eine irreversible Zellschädigung ein (4), welche mit weiterem Andauern dieses Zustandes fortschreitet.

Durch diese pathophysiologischen Gegebenheiten kommt es zu unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der Schädigung, beginnend von leichten neurologischen oder kognitiven Defiziten bis zum totalen Ausfall der gesamten cerebralen Funktion, dem sogenannten Hirntod.

Ist dieser Fall eingetreten, so erfolgt die Evaluation zur Eignung der Betroffenen für eine Organspende. Dies ist in Österreich grundsätzlich in allen Fällen möglich, sofern das Individuum oder dessen gesetzlicher Vertreter keinen Eintrag in das Widerspruchsregister beantragt hat. Der Gesetzestext zum Widerspruch lautet wie folgt:

„§5. (1) Es ist zulässig, Verstorbenen einzelne Organe zu entnehmen, um durch deren Transplantation das Leben eines anderen Menschen zu retten oder dessen Gesundheit wiederherzustellen. Die Beurteilung und Auswahl der Organe haben entsprechend dem Stand der medizinischen Wissenschaft zu erfolgen. Die Entnahme ist unzulässig, wenn den Ärztinnen/Ärzten eine Erklärung vorliegt, mit der die/der Verstorbene oder, vor deren/dessen Tod, ihr/sein gesetzlicher Vertreter eine Organspende ausdrücklich abgelehnt hat. Eine Erklärung liegt auch vor, wenn sie in dem bei der Gesundheit Österreich GmbH geführten Widerspruchsregister eingetragen ist [...]“ (30)

1.1.9.2 Definition des Hirntodes

„Der Hirntod wird definiert als Zustand der irreversibel erloschenen Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstammes. Entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist der Hirntod identisch mit dem Individualtod eines Menschen.“ (31)

1.1.9.3 Guidelines der American Academy of Neurology zur Evaluierung des Outcomes bei komatösen Patientinnen und Patienten nach primär überlebter CPR

Zur Evaluierung des Outcomes bei komatösen Patientinnen und Patienten nach CPR existieren sowohl verschiedene klinische und laborchemische als auch bildgebende Untersuchungsverfahren. Die American Academy of Neurology hat die wichtigsten diagnostischen Tools hinsichtlich Ihrer Aussagekraft untersucht und evidenz-basiert (Level A-C Evidenz) zusammengefasst (32):

1) Klinischen Untersuchung:

- **LEVEL A – (sehr gute) Evidenz:**

- GCS-Score
- besonders die Überprüfung der Motorik im Rahmen des GCS
- Hirnstammreflexe wie Pupillen-Licht-Reflex sowie Corneal-Reflex

Bei Patientinnen und Patienten mit fehlenden Pupillen-Licht- oder Corneal-Reflexen bzw. fehlender motorischer Antwort, oder nur Streckbewegung auf Reiz (3 Tage nach dem Ereignis) kann ein schlechter weiterer Verlauf angenommen werden.

- **LEVEL B – (gute) Evidenz:**

- **Bei Epilepsie:**

- Vorhandensein von Anfällen oder Myoklonien (spontan und wiederkehrend auftretend, nicht unterbrechbar, generalisiert und multifokale Myoklonien mit Beteiligung der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur als auch jener des Kopfes oder Körperstamms.

Personen, die sich klinisch mit myoklonischem Status epilepticus in den ersten Tagen nach dem Event präsentieren, zeigen vermehrt schlechtes Outcome.

- **Einflussfaktoren im Rahmen des Events:**
- Zeitspanne unter Anoxie, Dauer der Reanimationsmaßnahmen, Ursache des Kreislaufstillstandes (kardial vs. nicht kardial), Typ der kardialen Arrhythmie

Anhand der genannten Einflussfaktoren kann keine schlüssige Aussage über das Outcome der Betroffenen getätigt werden.

- **LEVEL C – (schwache) Evidenz:**

- **Erhöhte Körpertemperatur**

Der Faktor Körpertemperatur alleine kann nicht als prognose-bestimmend angesehen werden.

2) **Elektrophysiologische Untersuchung:**

- **LEVEL B – (gute) Evidenz:**

- **Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP)**

Bei bilateralem Fehlen corticaler Reizantwort bei Stimulation von N20 kann der Verdacht eines schweren Hirnschadens und somit schlechtem Outcome bekräftigt werden.

- **LEVEL C – (schwache) Evidenz:**

- **EEG und ereigniskorrelierte Potentiale**

Burst-suppression Muster oder generalisiert epileptiforme Entladungen am EEG geben Hinweis auf schlechtes Outcome, jedoch nicht in ausreichender Genauigkeit.

3) **Biochemische Marker:**

- **LEVEL B – (gute) Evidenz:**

- **Neuronen-spezifische Enolase (NSE)**

Serum NSE-Spiegel > 33 µg/l an den Tagen 1 bis 3 nach CPR sagen schlechtes Outcome zuverlässig voraus.

- **LEVEL U – (unzureichende) Evidenz:**

- **Serum S100-Protein und Creatin-Kinase BB (Hirngewebe) Spiegel**

Die Datenlage zu dem genannten biochemischen Marker ist unzureichend. Es kann keine Aussage über die prognostische Aussagekraft getätigt werden.

- **LEVEL U – (unzureichende) Evidenz:**

- **Intrakranieller Druck, Sauerstoffversorgung im Gehirn**

Aufgrund unzulänglicher Daten kann keine sichere Einschätzung der prädiktiven Aussagekraft des ICP-Monitorings erfolgen.

4) Radiologische Diagnostik:

- LEVEL U – (unzureichende) Evidenz:
 - Neuroimaging mittels CT, MRT, PET

Mit gegenwärtiger Datenlage ist es nicht möglich zu evaluieren, ob mittels genannter bildgebender Verfahren ein zusätzlicher Faktor zur Prognoseabschätzung betroffener Personen gegeben ist.

Zur Absicherung des Befundes und Abwägung weiterer Schritte empfiehlt sich eine gemeinsame Anwendung mehrerer Testverfahren.

Die nachfolgende Grafik stellt jenen Algorithmus dar, nach welchem die Untersuchungsmethoden und Tests anhand der FPR evaluiert werden:

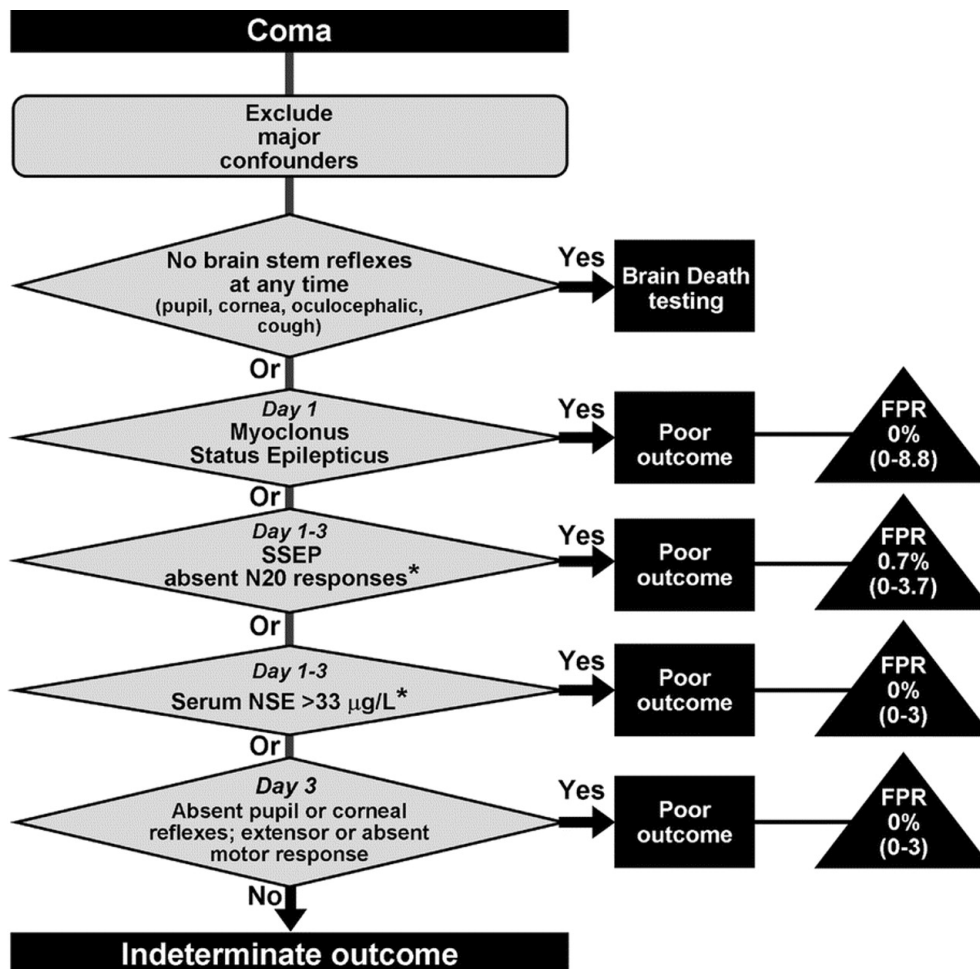


Abbildung 2: Coma Decision Algorithm der AAN (mit freundlicher Genehmigung durch Wolters Kluwer Health, Inc.) (32)

2 Patientinnen/Patienten und Methoden

In einer retrospektiven Analyse habe ich klinische Daten aller Patientinnen und Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1. März 2013 bis einschließlich 31. Juli 2014 eine kardiopulmonale Reanimation primär überlebt haben und an die kardiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Graz transferiert wurden.

Basierend auf dem bereits beschriebenen SOP wurden weitere Patientendaten erhoben: Alter, Geschlecht, Datum des HKS, erster dokumentierter Herzrhythmus und eventuell stattgehabte Laienreanimation aus den Einsatzprotokollen des Rettungsteams. Im Rahmen der klinischen Therapie erfolgte die Analyse weiterer routinemäßig dokumentierter Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck bei Ankunft, Blutgasanalyse, NSE und S100 an den Tagen 1-5, höchster gemessener CRP Wert, höchstes gemessenes Serum-Kreatinin und - bei therapeutischer Hypothermie - Dauer wie auch niedrigste gemessene Temperatur. Ebenso erfolgte die Auswertung der Zahl der durchgeführten Koronarangiographien sowie deren Befunde und somit Diagnose oder Ausschluss einer koronaren Ursache für den HKS.

Nach 60 Tagen wurde das letztendliche Outcome evaluiert. Dies erfolgte entweder durch klinikeigene Daten oder durch telefonischen Kontakt mit behandelnden Ärztinnen und Ärzten in anderen Kliniken oder betreuenden Institutionen, wie beispielsweise Rehabilitationszentren oder Pflegeheimen.

2.1 Statistische Auswertung

Die Datenmengen wurden bei Normalverteilung mittels Mittelwert und Standardabweichung (inklusive Minima und Maxima) dargestellt. Für nicht normalverteilte Größen erfolgte die Angabe mittels Median und Interquartilabstand. Kategorische Daten wurden in Zahlen und Prozentwerten veranschaulicht.

Zur optischen Darstellungen von Verhältnissen und Zusammenhängen kamen sowohl Kreis- und Säulendiagramme, sowie auch Boxplot-Grafiken zur Verwendung.

Für die Durchführung aller Berechnungen und die grafische Ausarbeitung kamen Microsoft Excel ® for Mac 2011 (Version 14.0.0) und IBM SPSS Statistics ® (Version 23.0.0.0) zur Anwendung. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Vor Beginn der Datenerhebung habe ich einige klinische und laborchemische Parameter ausgewählt, die hinsichtlich ihrer Aussagekraft über das Outcome betroffener Patientinnen und Patienten von Interesse sein könnten:

- **Klinische Parameter:**
 - Alter
 - Geschlecht
 - initialer Herzrhythmus
 - Laienreanimation
 - systolischer Blutdruck bei Ankunft auf CCU
 - Herzfrequenz
 - koronarangiografische Abklärung mittels PCI
 - therapeutische Hypothermie

- **Laborchemische Parameter:**
 - pH-Wert
 - Laktat
 - Sauerstoffpartial- (pO_2) - und Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) im Blut
 - Neuronen-spezifische Enolase und S100-Protein
 - C-reaktives Protein
 - Kreatinin

3.2 Klinische Parameter

In dem beobachteten Zeitraum konnten 50 Patientinnen und Patienten - 40 männliche, 10 weibliche (mittleres Alter 63 ± 15 Jahre, 21-95) - lebend mit Zustand nach out-of-hospital CPR an das Klinikum transferiert werden. Laut der Informationen der Rettungs- und Notarztteams wurde bei 29 Patientinnen und Patienten (58%, mittleres Alter 64 ± 12 Jahre, 44-88) ein defibrillierbarer Herzrhythmus (ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern) festgestellt, bei weiteren 20 Personen (40%, mittleres Alter 61 ± 18 Jahre, 21-95) wurde hingegen eine nicht-defibrillierbare Herzaktion dokumentiert. Bei einem Patienten (2%, männlich, Alter 67 Jahre) konnte keinerlei Information zum Herzrhythmus erhoben werden.

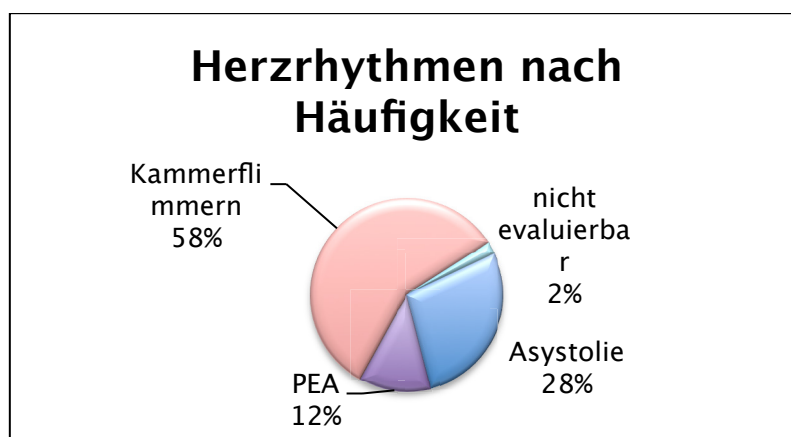


Abbildung 3: Herzrhythmen nach der Häufigkeit ihres Auftretens

Stattgehabte Laienreanimation im Sinne von Basic Life Support (BLS) wurde laut Protokollen der Notärztinnen und Notärzte bei 20 Patientinnen und Patienten (40%, 16 männliche, 4 weibliche, Alter 63 ± 13 Jahre, 46-88) durchgeführt. Als BLS Provider wurden all jene Personen angesehen, die nicht zu speziell ausgebildetem medizinischen Personal (keine diplomierten Pflegepersonen, Rettungs- und Notfallsanitäter oder höher Qualifizierte) zählten.

Erste, in die Analysen eingeflossene, physiologische Messwerte, wurden im Rahmen der Aufnahme auf der Kardiologischen Intensivstation erhoben. Der erste gemessene systolische Blutdruck betrug im Mittel 120 ± 34 mmHg, die Herzfrequenz betrug bei Ankunft gemittelte 76 ± 20 Schläge/Minute.

Um eine genauere Eingrenzung der möglichen Ursachen für den HKS zu erzielen, erhielten 40 (80%, 33 männliche, 7 weibliche, Alter 63 ± 13 Jahre, 44-88) der eingelieferten Personen eine invasive Abklärung der kardialen Situation mittels Koronarangiographie. Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnte bei 19 Betroffenen (48%, 17 männliche, 2 weibliche, Alter 62 ± 14 Jahre, 44-88) ein, zuvor im 12-Ableitungs-EKG suspizierter STEMI bestätigt werden. Zusätzlich wurde im Rahmen der invasiven Abklärung bei 5 Personen (13%, 3 männliche, 2 weibliche, Alter 70 ± 9 Jahre, 59-72) ein NSTEMI und bei weiteren 5 Personen (5 männliche, Alter 65 ± 12 Jahre, 52-84) eine Kardiomyopathie diagnostiziert.

Insgesamt wurden 38 Patientinnen und Patienten (76%, 30 männliche, 8 weibliche, Alter 60 ± 14 Jahre, 21-88) mit temperaturgesteuerter Hypothermie therapiert. Die durchschnittliche KKT dabei betrug $33.2\pm 0.6^{\circ}\text{C}$ für eine Zeit von 24 ± 0.1 Stunden.

Im Mittel verblieben die Patientinnen und Patienten für 10 ± 9 (1-37) Tage in Intensivpflege. Die Sterblichkeit auf der Kardiologischen Intensivstation belief sich auf 52%, die Gesamtsterblichkeit nach 60 Tagen betrug 60%. In Summe überlebten 43 Patientinnen und Patienten (86%, 33 männliche, 10 weibliche, Alter 63 ± 15 Jahre, 21-95) die ersten 24 Stunden nach Ankunft.

3.3 Biochemische Parameter

Neben den klinischen Parametern wurden zusätzlich noch einige laborchemische Marker untersucht, die eventuell prädiktive Aussagekraft über das Überleben oder Versterben der Betroffenen haben.

Aus der Blutgasanalyse (BGA), die bei jeder Patientin und jedem Patienten routinemäßig bei Ankunft auf der Kardiologischen Intensivstation durchgeführt wird, konnten sogleich Daten für die spätere Auswertung entnommen werden:

Parameter	Mittelwert±SD	Minimum	Maximum
pH-Wert	7.23±0.16	6.23	7.52
Laktat	5.88±5.79	1.0	24.0

Tabelle 1: pH-Wert und Laktat bei Einlieferung

Weitere, in der BGA enthaltene Werte, waren die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid:

Parameter	Mittelwert±SD	Minimum	Maximum
O ₂ -Partialdruck pO ₂	130±102	46	561
CO ₂ -Partialdruck pCO ₂	51±15	25	101

Tabelle 2: Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrücke

Bei 37 der 43 am ersten Tag nach CPR noch lebenden Personen wurde am Tag 1 der NSE Spiegel im Blut bestimmt. Dieser belief sich im Mittel auf 57.3±44.8 (21-219; Referenzbereich: 3-17) ng/ml.

In 36 von ebendiesen 43 Patientinnen und Patienten wurden auch die S100-Protein Konzentrationen am Tag 1 nach dem Event bestimmt, welche im Mittel 1.74±2.62 (0.05-9.13; Referenzbereich: 0-0.105) µg/l betragen.

Des Weiteren erfolgte auch die Messung der Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins. Die maximal gemessenen Spiegel beliefen sich auf 174.3±104.9 (0.6-409.9; Referenzbereich: 0-5) ng/ml innerhalb der ersten 5 Tage. Der Gipfel der Serumspiegel war am Tag 4 mit einem Maximum von im Mittel 176.9±82.5 (4.5-354.2) ng/ml zu beobachten.

Zuletzt kamen auch die Serum-Kreatininspiegel zur Analyse: der Maximalwert, bezogen auf die Dauer des gesamten Aufenthalts, betrug im Mittel 2.65 ± 2.56 (0.87-12.2; Referenzbereich: 0-1.2) mg/dl.

3.3 Vergleich der Gruppen

Um vorhandene Differenzen zwischen den Patientinnen und Patienten festzustellen und einer Analyse zuzuführen, wurde das Kollektiv zunächst in zwei Gruppen, Überlebende und Verstorbene, unterteilt. Anhand dieser Einteilung wurden auch alle untersuchten Parameter separiert und die ermittelten Werte zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Hinsichtlich des Vergleiches der Laktatspiegel im Blut der Patientinnen und Patienten beider Gruppen konnte ein Unterschied festgestellt werden.

Überlebende Personen hatten bei Aufnahme signifikant niedrigere Laktatspiegel als jene, die letztendlich verstarben (2.9 ± 2.2 vs. 8.12 ± 6.6 mmol/l, $p < 0.001$).

Zur Veranschaulichung der Messwertunterschiede zwischen den Gruppen wurde eine Boxplot-Grafik erstellt. Die kreisförmigen Markierungen stellen jene Werte dar, die als Ausreißer (außerhalb des 25. bzw des 75. Perzentil liegend, aber innerhalb des 1.5 – 3-fachen der Boxhöhe) klassifiziert wurden. Sternförmige Markierungen zeigen jene Messungen die als extreme Werte angesehen werden, sie liegen außerhalb des 25. bzw. 75. Perzentils und höher als das 3-fache der Boxhöhe. Die Zahlen neben den Markierungen geben die Häufigkeit der beobachteten Ausreißer und Extrema an:

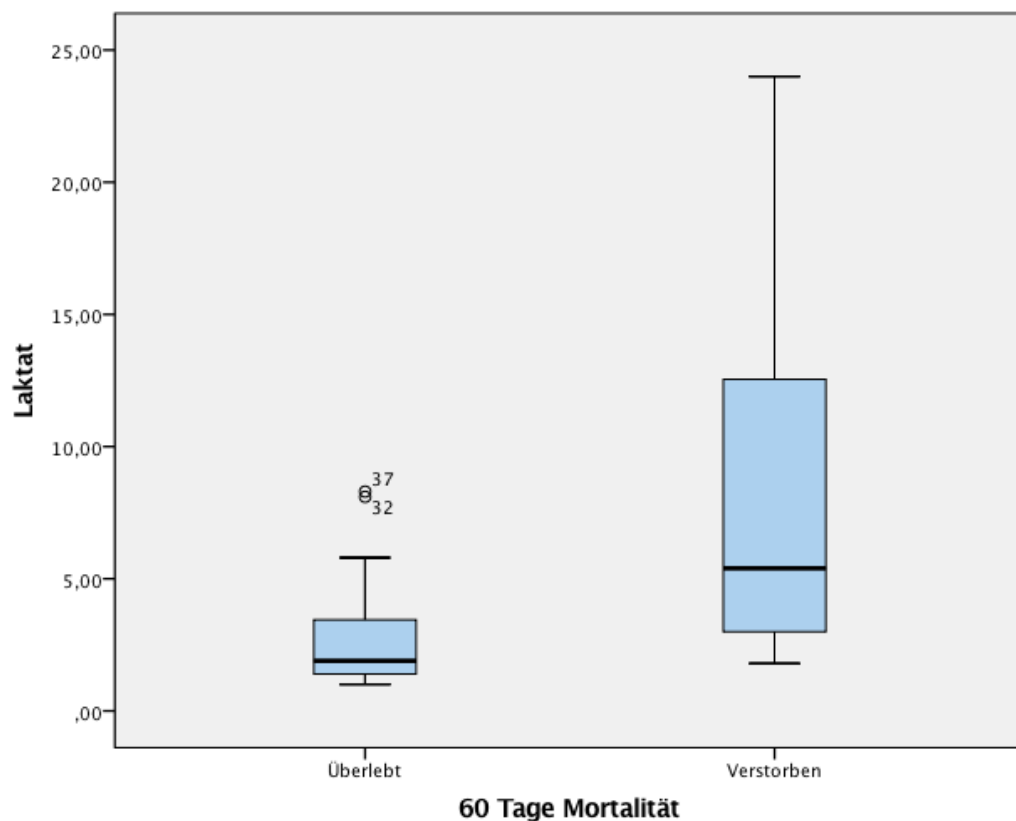


Abbildung 4: Boxplot der Laktatwerte beider Gruppen

Im Falle der pH-Werte der Personen beider Gruppen konnte beobachtet werden, dass Überlebende (7.29 ± 0.06 , min 7.18, max 7.42) höhere pH-Mittelwerte als Verstorbene (7.18 ± 0.19 , min 6.73, max. 7.52) aufwiesen ($p=0.008$).

Die Boxplot-Diagramme der pH-Werte beider Gruppen stellen die zuvor beschriebene Beobachtung anschaulich dar:

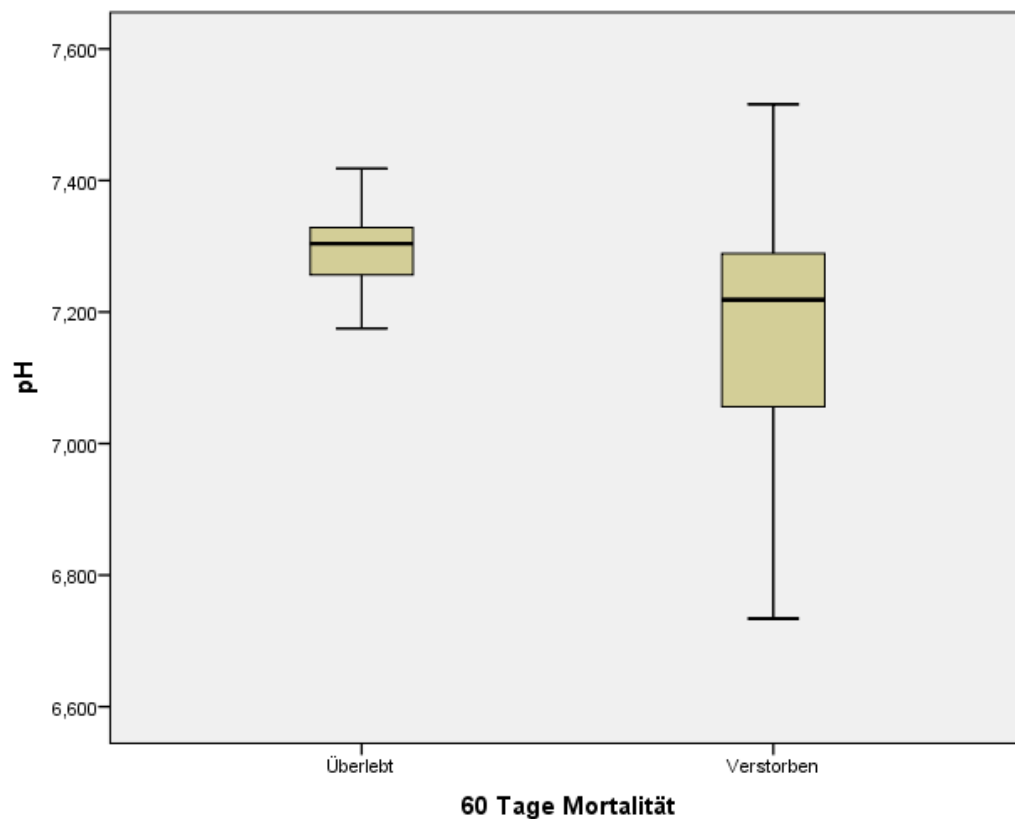


Abbildung 5: Boxplot der pH-Werte beider Gruppen

Ähnlich wie bei den Laktat-Messwerten zuvor, war auch hier bei überlebenden Personen eine geringere Schwankungsbreite sowie auch Spannweite der Messwerte, im Vergleich zu jenen der verstorbenen Individuen, zu beobachten.

Im weiteren Verlauf wurden auch die neurologisch-biochemischen Marker beider Gruppen miteinander verglichen. Auch hier war ein Unterschied zwischen beiden Kohorten feststellbar:

Unter den Überlebenden erreichte der NSE Wert am ersten Tag ein Maximum von im Mittel 41.3 ± 32.3 (21.0-142.3) ng/ml, innerhalb der ersten 5 Tage betrug der Spitzenwert für NSE im Mittel 96.3 ± 55.9 (23.0-158.7) ng/ml. In der Gruppe der Verstorbenen war am

ersten Tag ein Maximum der NSE Spiegel von 68.2 ± 49.9 (23.5-219.0) ng/ml zu beobachten. In den ersten 5 Tagen fand sich hier ein NSE Maximum von im Mittel 288.2 ± 85.6 (175.7-370.0) ng/ml.

Hinsichtlich der maximalen NSE-Werte beider Gruppen ergab die Analyse, dass Überlebende signifikant niedrigere NSE-Maxima aufwiesen als jene, die letztlich verstarben (49.4 vs. 123.8 ng/ml, $p=0.011$). Auch für NSE-Maximalwerte an den einzelnen Tagen 1 bis 4 waren signifikant niedrigere NSE Spiegel bei Überlebenden als bei Verstorbenen zu sehen. NSE am Tag 5 war nicht mehr signifikant.

Die folgende Tabelle zeigt die p-Werte des Mann-Whitney-U Tests für NSE Werte in Beziehung zu schlechtem Outcome: höhere NSE Werte sind mit schlechterem Outcome assoziiert:

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
n =	37	25	20	14	5
NSE-MW überlebt	41.3	48.9	28.9	31.2	16.9
NSE-MW verstorben	68.2	123.0	156.2	132.8	111.8
p-Wert	0.033	0.013	0.002	0.043	0.200

Tabelle 3: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests für NSE

Die Verläufe der NSE-Spiegel zwischen den Individuen beider Gruppen unterschied sich voneinander: in der Gruppe der Überlebenden waren die Mittelwerte generell niedriger und fielen bereits ab Tag 2 kontinuierlich ab.

In der Gruppe der Verstorbenen hingegen war ein Anstieg der NSE-Mittelwerte bis Tag 3 zu beobachten, welcher sich von einem bereits deutlich höheren Ausgangsniveau von Tag 1 aus entwickelte:

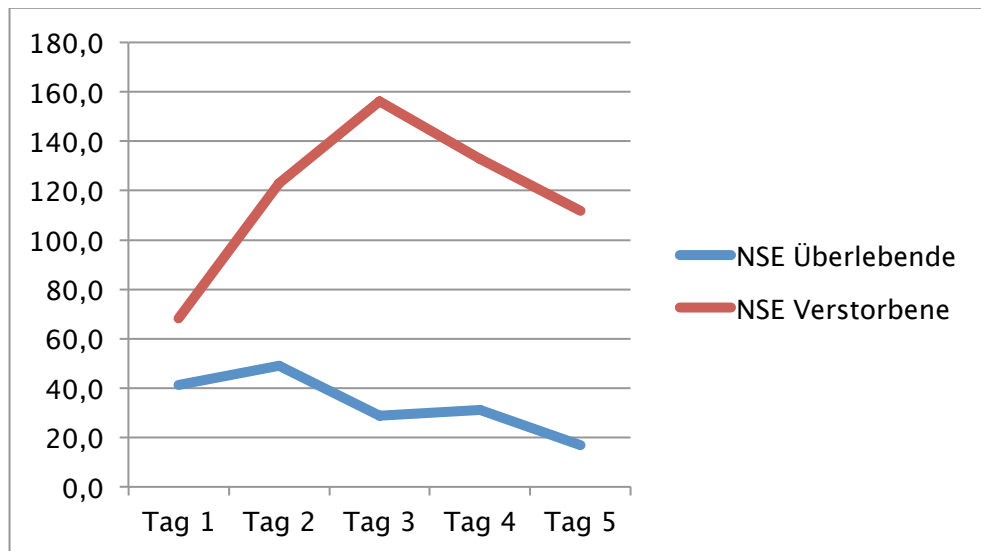


Abbildung 5: Verlauf der NSE-Mittelwerte beider Gruppen

Die Grafik veranschaulicht den Mittelwertverlauf der NSE-Messwerte beider Gruppen innerhalb der ersten 5 Tage nach Event.

Absolute Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen wurden mittels Boxplots dargestellt. Die Mittelwerte bei Überlebenden waren generell geringer als jene bei Verstorbenen, ebenso war eine geringere Schwankungsbreite sowie Spannweite der Messwerte erkennbar. In der Gruppe der Überlebenden finden sich 5 Ausreißer sowie auch 13 Extrema unter den Messwerten. In der Gruppe der Verstorbenen konnten 12 Ausreißer nach oben ausgemacht werden:

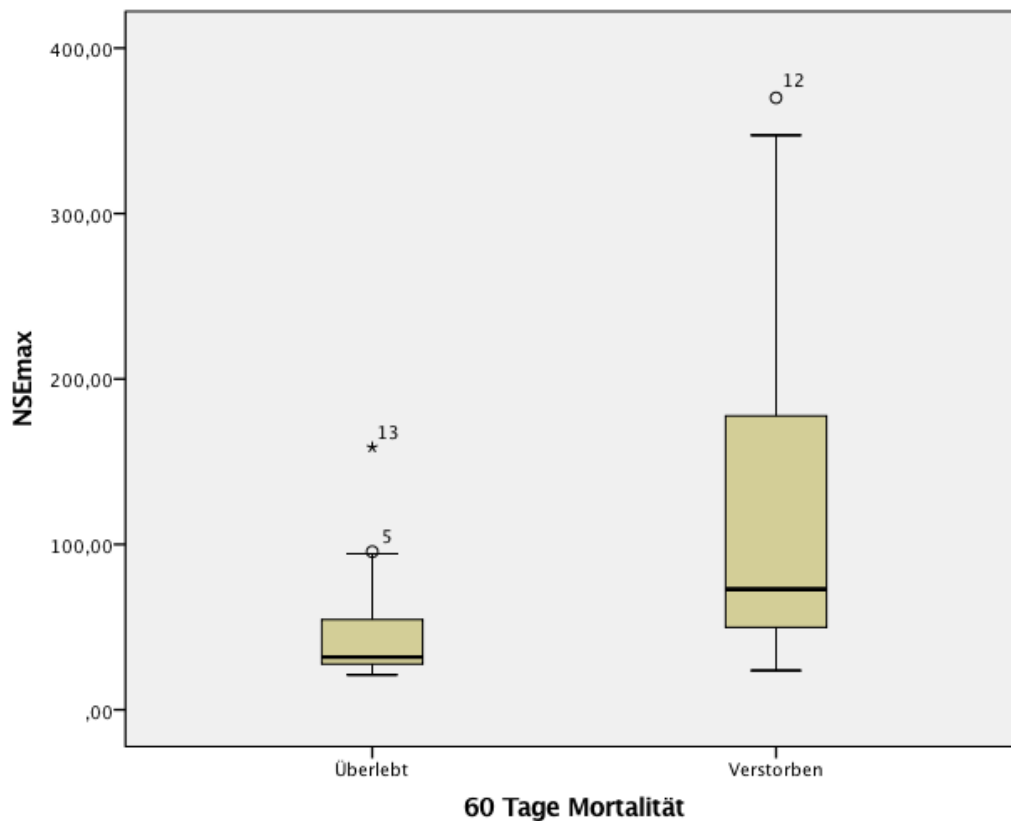


Abbildung 6: Boxplots der NSE-Maximalwerte beider Gruppen

Für die Werte von S100-Protein bei Patientinnen und Patienten konnte ebenfalls beobachtet werden, dass Personen, die überlebten, einen niedrigen initialen S100-Spiegel von im Mittel 1.39 ± 2.70 (0.05-9.13) ng/ml hatten. Jene, die verstarben, wiesen am ersten Tag Mittelwerte von 1.96 ± 2.61 (0.07-8,14) ng/ml auf. Ebenso konnte festgestellt werden, dass die S100 Mittelwerte in den nachfolgenden Tagen rascher abfielen als jene von den Betroffenen, die im Beobachtungszeitraum verstarben.

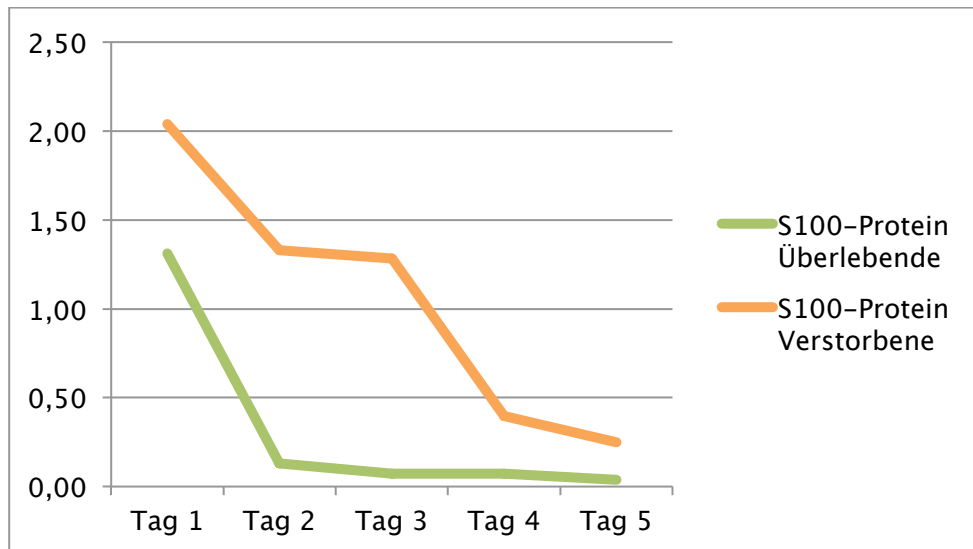


Abbildung 7: Verlauf der S100-Mittelwerte beider Gruppen

Im Fokus der Analysen lag auch der initial dokumentierte Herzrhythmus und der eventuelle Zusammenhang mit dem Outcome der Betroffenen:

Personen, die beim Auffinden initial entweder Asystolie oder pulslose elektrische Aktivität als Herzaktion aufwiesen, sahen sich, sofern sie die ersten beiden Tage überlebten, in der größeren Zahl der Fälle mit einem schlechten Outcome konfrontiert. Hingegen überlebten jene mit schockbarem Kammerflimmern signifikant häufiger (Mortalität 71% vs. 32%, $p=0.025$).

In der Grafik ist der Sachverhalt nochmals verdeutlicht dargestellt: die Mehrzahl aller Personen wies einen defibrillierbaren Rhythmus auf. Im Verhältnis zur Gesamtzahl beider Subgruppen überlebten in der Gruppe mit schockbarer Herzaktivität mehr Personen als in jener ohne schockbare Herzaktion.

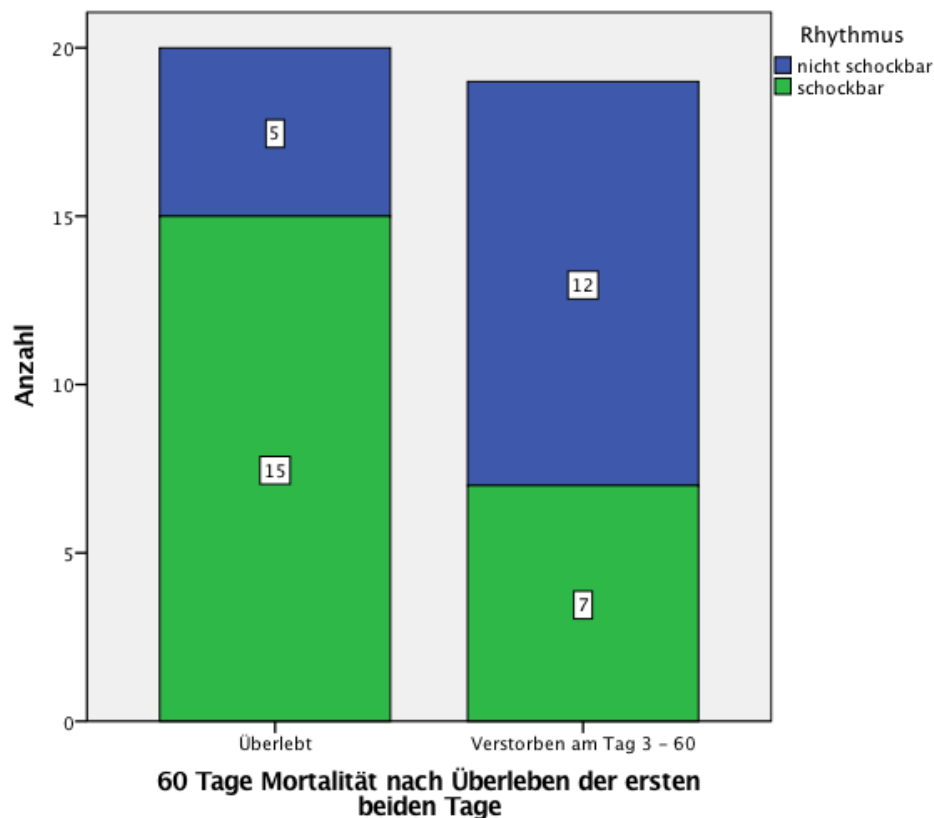


Abbildung 8: Herzrhythmen und Mortalität in Gegenüberstellung

Zusätzlich konnte auch festgestellt werden, dass die Herzfrequenz selbst ebenfalls Einfluss auf das Überleben der Patientinnen und Patienten hat:

Verglich man die absoluten Herzfrequenzen beider Gruppen bei Einlieferung miteinander, so wiesen Personen, die letztendlich verstarben, auch höhere Herzfrequenzen als jene auf, die ein besseres Outcome hatten (81 vs. 68 Schläge/min, $p=0.023$).

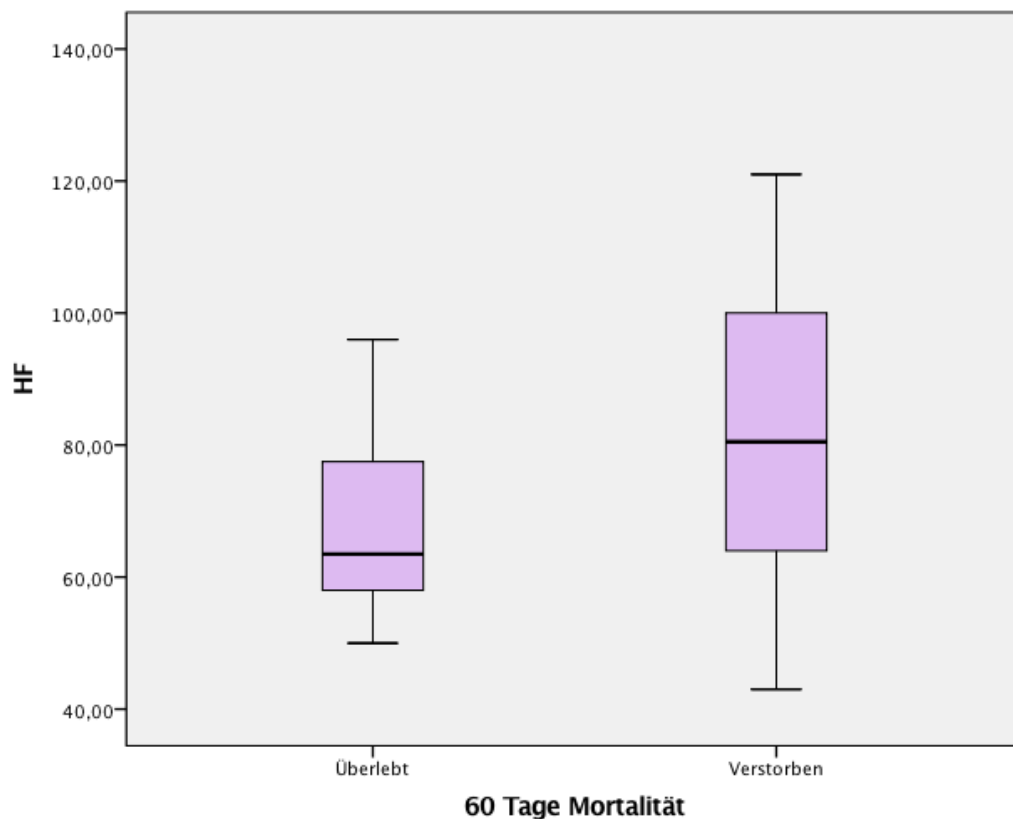


Abbildung 9: Boxplot der Herzfrequenz-Mittelwerte beider Gruppen

Anhand der Boxplot-Grafik ist ersichtlich, dass sich die ermittelten Werte zur Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen deutlich unterscheiden: die Mittelwerte der Überlebenden liegen niedriger als jene der Verstorbenen. Während man bei Überlebenden eine geringere Spannweite der Messwerte erkennt, ist in der Gruppe der Verstorbenen eine deutlicher ausgeprägte Werteverteilung gegeben.

4 Diskussion

Die Ergebnisse meiner Diplomarbeit haben gezeigt, dass die Sterblichkeit innerhalb von 60 Tagen nach einem primär überlebten außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand, nach wie vor sehr hoch ist. Besonders Patientinnen und Patienten mit initial hohem Laktatgehalt im Blut, niedrigem pH-Wert und hoher Herzfrequenz bei Einlieferung, verstarben innerhalb von 60 Tagen häufiger als jene, die diese Merkmale nicht aufwiesen. Darüber hinaus war zu beobachten, dass hohe initiale und maximale, aber auch stetig ansteigende NSE-Serumspiegel innerhalb der ersten Tage nach dem Event, bei Personen auftraten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben.

Herzrhythmus

Ein erstes Augenmerk lag auf der Analyse des Überlebens in Zusammenhang mit dem ersten dokumentierten Herzrhythmus der Patientinnen und Patienten. Es konnte beobachtet werden, dass jene, die mit defibrillierbarem Rhythmus eingeliefert wurden und die ersten zwei Tage überlebten, in geringerer Zahl der Fälle verstarben als jene, deren Herzaktion nicht defibrillierbar war. Diese Beobachtung war nicht überraschend, zudem sie sich mit den Ergebnissen von Arbeiten wie beispielsweise jener von Adrie et al. (33) oder Meaney et al. (34) deckt, die ebenfalls eine erhöhte Mortalität für nicht-schockbare Rhythmen beobachteten. Ebenso konnten Terman et al. (35) in ihrer Arbeit feststellen, dass Patientinnen und Patienten mit schockbaren Rhythmen ein besseres Outcome - jedoch im Sinne einer guten neurologischen Leistungsfähigkeit bei Cerebral Performance Category (CPC) von 1-2 - aufwiesen, als jene mit nicht schockbarer Herzaktivität.

Laienreanimation

Hinsichtlich des Einflusses der Laien- bzw. Bystander-Reanimation auf das Outcome der Patientinnen und Patienten kam es zu einer besonderen Beobachtung: durch die Arbeit von den Kolleginnen und Kollegen um Iwami (36) konnte davon ausgegangen werden, dass stattgehabte Laien- und Bystander-Reanimation positive Einflüsse auf das Überleben der Betroffenen haben würde. Wider Erwarten ergab sich bei der Untersuchung der von mir beobachteten Kohorte kein signifikanter Überlebensvorteil bei Personen, die bis zum Eintreffen der Rettungskräfte von Laien reanimiert worden waren. Dieser Sachverhalt könnte dadurch begründet sein, dass es sich bei unserem Klientel um eine sehr kleine Anzahl von lediglich 50 Personen handelte. Die positiven Effekte der Laienreanimation

(36) würden sich höchstwahrscheinlich bei größerer Fallzahl auch im Falle meiner Patientengruppe zeigen. Da mit zunehmender Dauer des Kreislaufstillstandes die Überlebenschancen dramatisch sinkt, ist es auch möglich, dass eine verlängerte Zeitspanne bis zum Einsetzen der Reanimationsmaßnahmen bei einigen unserer Patienten das Outcome verschlechtert, und so den Effekt der Laienreanimation falsch negativ beeinflusst haben könnte. Da die Dokumentation zur Zeit des Kreislaufstillstandes der Betroffenen im Ablauf der Rettungskette leider nicht vollständig war, kann von meiner Seite keine fundierte Aussage über den tatsächlichen Einfluss des Parameters Laien- und Bystander-CPR getätigt werden.

Herzfrequenz

Beim Parameter Herzfrequenz konnte die Beobachtung gemacht werden, dass hohe initiale Frequenzen mit höherer Mortalität einhergingen. Zu dieser Erkenntnis gibt es keine Studien, welche die Richtigkeit dieser These bestätigen oder widerlegen könnten. In einigen Arbeiten wird jedoch als Parameter für die Eigenschaften und Änderungen bezüglich der Herzfrequenz die sogenannte Herzfrequenzvariabilität (HRV) ausgewertet. Eventuell würde sich für weitere Untersuchungen die Miteinbeziehung dieses Faktors anbieten, da sich Belege finden lassen, dass die Herzfrequenzvariabilität (HRV) Einfluss auf das Outcome haben kann (37). Diesen Effekt bestätigten auch die Forscher um Tiainen (38), die ein besseres Outcome für therapeutisch gekühlte Patientinnen und Patienten mit erhaltener HRV zwischen 24- und 48h beobachteten. Eine mögliche Erklärung für den von mir beobachteten Zusammenhang zwischen HF und Mortalität wäre jedoch, dass bei den betroffenen Patientinnen und Patienten mit hoher Frequenz ein höherer Sympathikotonus als bei jenen mit geringerer Frequenz vorlag. Dieser Tonus vermag wiederum als neurohumoraler Kompensationsmechanismus einer verminderten Herzleistung aufzutreten, die ihrerseits durch einen schwereren Schockzustand bei den Betroffenen als bei nicht betroffenen Personen bedingt sein könnte (39) (40). Ebenso plausibel scheint der Ansatz, dass unterschiedliche Dosen an Sympathomimetika im Rahmen der CPR verabreicht wurden, was bei jenen, die höhere Dosen erhalten haben, das Vorliegen einer höheren Herzfrequenz begründen könnte. Letztendlich ist es als empfehlenswert anzusehen, diese Beobachtung eingehend auf ihre Ursachen und Mechanismen hin zu untersuchen.

Laktat und pH-Wert

Hinsichtlich des laborchemischen Parameters Laktat konnte ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Outcome hergestellt werden. Meine Beobachtung, dass hohe Laktatwerte mit gesteigerter Mortalität einhergehen, machten auch die Wissenschaftler um Lee (41) und Donnino (42), die ebenfalls hohe Laktatspiegel mit größerer Mortalität assoziiert sahen. Zusätzlich beobachteten beide Forscherteams - bei Personen mit gutem neurologischen Outcome - niedrigere Laktatspiegel als bei jenen, die neurologisch schwerer beeinträchtigt waren. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen auch die Forscher um Starodub (43), die zwar für Personen mit initial niedrigeren Laktatspiegeln keine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit feststellten, aber bei nachfolgenden Messungen (24h nach Event) einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Laktatwert und Sterblichkeit beobachten konnten: niedrigere Laktatspiegel bedeuteten geringere Mortalität. Auch die österreichischen Wissenschaftler um Kliegel (44) beobachteten ähnlich wie ich, dass Überlebende bei Einlieferung, sowie nach 24 und auch nach 48 Stunden signifikant niedrigere Laktatspiegel aufwiesen, als jene, die verstarben.

Der beobachtete und bestätigte Zusammenhang wurde von Beginn meiner Studie an bereits angenommen, da höhere Laktatwerte zumeist mit längerer Dauer des Kreislaufstillstandes einhergehen, am ehesten bedingt durch Anreicherung des sauren Stoffwechselproduktes Laktat während der anaeroben Glykolyse, auf welche der Organismus im Zustand eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf zur Energiegewinnung zurückgreift.

Allerdings muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass hohe Laktatwerte nicht nur allein durch den Kreislaufstillstand bedingt sein können. Hier ist demnach von eingeschränkter Aussagekraft dieses Parameters im Sinne von geringerer Spezifität der Vorhersage bezüglich des Outcomes auszugehen. Ebenso muss bedacht werden, dass mir keine vollständige Information zur Dauer bis ROSC beziehungsweise der Liegedauer der Patientinnen und Patienten bis zum Auffinden durch andere Personen vorliegen. Hier ist somit keine genaue Aussage zur Dauer des Kreislaufstillstandes möglich und somit gestaltet sich die Evaluation einer möglichen Korrelation zwischen Laktat und Dauer bis ROSC schwierig. Diesbezüglich ist es empfehlenswert, den möglichen Zusammenhang der beiden Parameter weiter zu untersuchen.

Da der Säure-Basen-Haushalt eine große Rolle in der physiologischen Funktion des menschlichen Organismus spielt und besonders durch Kreislaufstillstände stark beeinträchtigt werden kann, wurden die Daten der BGA noch weiter analysiert:

Bei der weiteren Betrachtung der Parameter fiel auf, dass Überlebende - im Vergleich zu Verstorbenen - signifikant höhere pH-Werte bei Ankunft auf der Intensivstation aufwiesen. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Haneya und Kollegen (45), die in ihrer Studie signifikant niedrigere Laktatspiegel, sowie auch höhere pH-Werte bei Überlebenden im Vergleich zu Verstorbenen dokumentierten. Sie untersuchten zwar das Outcome bei CPR mittels Extrakorporalem Life-Support System (ECLS), jedoch erhoben sie die Daten zu pH- und Laktatwert direkt nach Beginn der Reanimationsmaßnahmen, wodurch die Effekte der ECLS noch keinen signifikanten Einfluss auf jene Werte gehabt haben dürften und somit auch ein Vergleich zu unserer Kohorte möglich wird.

Um den Zusammenhang zwischen Laktat und pH-Wert in unserem Patientengut zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Diese ergab einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen Laktat und pH-Wert: je höher der Laktatspiegel war, desto kleiner war auch der pH-Wert (Spearman rho= -0.773, p<0.001). Da bekannt ist, dass Laktat als saures Stoffwechselprodukt eine pH-Wert Senkung bewirken kann, ist ebendieser Zusammenhang in der hier beobachteten Kohorte nicht überraschend (46).

Hinzukommend erfolgt der Abbau des Laktats im Rahmen des HKS verzögert, da die Leistungsfähigkeit der Abbauorgane wie Leber und Niere durch mangelnde Zirkulation drastisch beeinträchtigt ist und der Laktatabbau nicht in ausreichendem Maße erfolgen kann. Somit kommt es zur weiteren Anhäufung dieses Stoffwechselproduktes und somit abermals zu einer Senkung des pH-Werts im Blut, was letztendlich azidotische Stoffwechsellagen begünstigen kann. Ebenso darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Metabolisierungsfunktion der Leber für Laktat schon vor dem Kreislaufstillstand durch Prämedikationen der Patientinnen und Patienten gestört gewesen sein kann, was ebenfalls zu vermindertem Abbau von Metaboliten seitens der Leber und einer Aggravation der entgleisten Stoffwechselsituation beitragen kann (47).

Neuronen-spezifische Enolase

Der von mir gewählte Parameter NSE wird in diversen Arbeiten als möglicher Prädiktor für neurologische Outcome von Patientinnen und Patienten nach Kreislaufstillstand untersucht (48) (49). Demzufolge wurde dieser Marker auch an meinem Patientengut

analysiert. Es konnte beobachtet werden, dass bei Überlebenden niedrigere absolute NSE Spiegel an den Tagen 1 bis 4, sowie auch geringere absolute NSE-Maxima innerhalb der ersten 5 Tage zu messen waren. Verstorbene wiesen hingegen höhere Messwerte zu den gleichen Zeitpunkten auf.

Ähnliches stellen auch Stammet und Kollegen fest (48), die bei Patientinnen und Patienten mit gutem Outcome (CPC 1-2) niedrigere NSE Medianwerte zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Stunden hatten als bei Personen mit schlechtem Outcome (CPC 3-5).

Cronberg et al (50) untersuchten ihre Kohorte hinsichtlich des von der AAN empfohlenen cutoff-Wertes für NSE von 33 µg/l (32). Sie beobachteten, dass bei NSE Levels über diesem Grenzwert keine von 17 Personen das Bewusstsein wiedererlangte, was – verglichen mit anderen Studien – als schlechtes Outcome zu werten ist. Lagen die Werte darunter, so erlangten 35% der Betroffenen – im Sinne eines vergleichsweise besseren Outcomes - ihr Bewusstsein wieder und konnten verbalen Kommandos Folge leisten.

Die Vergleichbarkeit zu meiner Kohorte ist durch unterschiedliche Vorgehensweisen nicht gänzlich gegeben, da die unterschiedlichen Forschergruppen uneinheitliche Untersuchungsmethoden zur Anwendung brachten. Ebenso scheint auch in einigen Studien der von der AAN statuierte cutoff-Wert von 33 µg/l nicht für alle Kohorten gleiche Aussagekraft zu haben. Stammet (48) und Kollegen sehen höhere cutoff-Werte als 33 µg/l zum Zeitpunkt 48h als verlässliche Prädiktoren für schlechtes Outcome (false positive rate 5 bis 1 von 42-68 ng/ml, CPC 1-2). Reisinger und sein Team (51) untersuchten Sensitivität und Spezifität von NSE als Prädiktor für schlechtes Outcome (CPC 4) und konnten bei 80 ng/ml eine Sensitivität von 63%, sowie eine Spezifität von 100% (PPV 100%, NPV 84%) für die Vorhersage von schlechtem Outcome in ihrer Kohorte feststellen. Innerhalb meiner Studie fand ich für den NSE Wert von 65.3 ng/ml eine Sensitivität von 80% bei einer gewünschten Spezifität von 100% für die Vorhersage der Mortalität der Patientinnen und Patienten.

Bei vergleichender Betrachtung der Arbeiten muss jedoch angemerkt werden, dass in meiner Studie statt Median und cutoff-Werten, die absoluten Messwerte von NSE zur Analyse herangezogen worden. Zudem unterschied ich gutes und schlechtes Outcome lediglich am Überleben und Versterben, nicht aber durch gute oder schlechte neurologische Performance oder Ergebnisse anderer klinischer Untersuchungen. Darüber hinaus sind auch die Zeitpunkte der Messungen nur in ganzen Tagen (Tag 1-5) skaliert,

nicht in Intervallen von 12, 24, 48 oder 72h wie bei diversen anderen Studien. Letztlich muss auch erwähnt werden, dass die Anzahl der Messungen von Tag 1 bis 5 in ihrer Zahl nachlässt, also am Tag 5 weniger Messwerte zur statistischen Analyse bereitstanden. Daraus folgt letzten Endes auch eine eingeschränkte Aussagekraft der statistischen Tests. Trotz all dieser Unterschiede in der Vorgehensweise bei der Bestimmung und Analyse ist eine mögliche prädiktive Aussagekraft von NSE bei Patientinnen und Patienten nach außerklinischen Kreislaufstillständen auch in meiner Kohorte zu erkennen. Obwohl NSE bereits in diversen Studien als Prädiktor zur Anwendung kommt und der Biomarker auch in den Guidelines der AAN angeführt wird (32), ist die Literatur noch nicht auf einem einheitlichen Standpunkt zur Aussagekraft und Verwendung von NSE als Biomarker angelangt. Zwar ist die Empfehlung, NSE als prädiktiven Faktor zu untersuchen, gegeben, jedoch bedarf es noch weiterer Untersuchungen und Analysen, um letztlich ein einheitliches Verständnis über die Interpretation der Messwerte zu schaffen, daraus hervorgehende Therapieentscheidungen in die breite Praxisanwendung abzuleiten und somit ein gut angepasstes diagnostisches Tool zu schaffen (52).

S100 Protein

Für den zweiten untersuchten neurobiochemischen Parameter S100 konnte ich weder für Werte am Tag 1, noch für Maximalwerte innerhalb der ersten 5 Tage eine Korrelation zum Outcome feststellen. Zwischen beiden Gruppen fanden sich keine relevanten Unterschiede innerhalb der Messwertbestimmungen von S100 Protein.

Zellner et al (53) sahen hingegen einen Zusammenhang zwischen S100 Protein bei Ankunft in der Klinik wie auch am Tag 1 nach Einlieferung: Personen mit höheren Werten zu beiden Messzeitpunkten zeigten ein schlechteres Outcome (CPC 3-5) als jene, die letztlich von gutem Outcome profitierten (CPC1-2). Ebenso sahen Calderon und Kollegen (54), dass erhöhte S100 Protein Spiegel bei Einlieferung, aber persistierend hohe Werte mit gesteigerter Mortalität assoziiert waren. Auch hier ist keine absolute Vergleichbarkeit zu meiner Kohorte gegeben, da auch das Outcome unserer Studiengruppe abermals im Sinne von verstorben/schlecht und überlebt/gut eingeteilt wurde.

Es bleibt zu erkunden, weshalb diese Zusammenhänge trotz der genannten Unterschiede in der Ergebnisdefinition nicht auch innerhalb des von mir untersuchten Klientel zu beobachten waren. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass für S100 weniger Messungen als für NSE durchgeführt wurden (86 vs. 101). Durch die kleinere Zahl von Messungen könnte

ein möglicherweise bestehender Zusammenhang zwischen S100 Werten und Mortalität unter Umständen maskiert worden sein.

Zur Evidenz für S100 im Einsatz als prädiktiver Marker für schlechtes neurologisches und physisches Outcome in der Literatur kann gesagt werden, dass sich die Untersuchung des Parameters sowohl bei post-CA Patientinnen und Patienten, aber auch im Falle von Trauma- und Schlaganfallopfern in den letzten Jahren an Stellenwert gewonnen hat und grundsätzlich als empfehlenswert anzusehen ist. Allerdings existieren auch hier noch unterschiedliche Ansichten unter den diversen Autoren, welche Grenzwerte und Rahmenbedingungen für die Verwendung von S100 Protein als prädiktiven Marker herangezogen werden sollen (55) (56) .

Therapeutische Hypothermie

Da die therapeutische Kühlung der Patientinnen und Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand zum standardgemäßen Therapieschema im Rahmen des SOP an der Kardiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Graz gehört, konnte in dieser Studie kein Vergleich zwischen jenen, die gekühlt, und jenen, die nicht gekühlt wurden, gezogen. Zwar wurden 38 von 50 Personen (also nur 76% aller Betroffenen) dieser Therapiemaßnahme zugeführt, jedoch war die Entscheidung für oder gegen Hypothermie in den meisten Fällen dadurch beeinflusst, ob bei den betroffenen Personen besonders früh eine infauste Prognose zu stellen war, oder aber bereits ein gutes Rehabilitationsergebnis, wie zum Beispiel spontanes Wiedererlangen des Bewusstseins nach CPR und Fehlen neurologischer Pathologien, vorlag.

Follow-up

Für das gewählte follow-up von 60 Tagen ist bei der Recherche in anderen Arbeiten kein Pendant zu finden. Stammet (48) und Cronberg (50) untersuchten Ihre Kohorten bis zu 6 Monate nach dem eigentlichen Event, somit also über einen deutlich längeren Zeitraum hin als in diesem Studiensetting. Da im Falle meiner Studie jedoch alle, die eine schlechte neurologische Funktion zeigten (Apallisches Syndrom oder Hirntod – lediglich eine Person mit apallischem Zustandsbild verstarb am Tag 63) noch innerhalb unserer Follow-up Intervalls verstarben und jene mit gutem Outcome innerhalb des Zeitraums in Rehabilitation oder nach Hause entlassen werden konnten, hätte ein längerer

Beobachtungszeitraum - bei meiner Unterteilung des Outcomes in Überlebende und Verstorbene - wohl keine Vorteile in der Erhebung des letztendlichen Ergebnisses gebracht. Zeigten die Betroffenen bereits innerhalb des beobachteten Zeitraums ein gutes Outcome, so ist auch damit zu rechnen, dass dieses sich nach Ablauf der 60 Tage nicht verschlechtert. Versterben Patientinnen und Patienten mit gutem Outcome dennoch nach Ablauf des Beobachtungszeitraums, so ist eine Assoziation zum initialen Herz-Kreislauf-Stillstand, der zur Aufnahme in unsere Studie geführt hat, eher als unwahrscheinlich anzusehen.

Letztendlich muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass unsere Studie keine Nachforschungen ins private Umfeld vorsah. Als Begründung führe ich an, dass ich jegliche psychische Belastung für Angehörige und Hinterbliebene vermeiden wollte und nur einen geringen Mehrwert in einer persönlichen Befragung zum Zustand der Betroffenen vermutete.

4.1 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Mortalität nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses nach wie vor sehr hoch ist. Personen, welche die ersten beiden Tage auf der Intensivstation überlebten, zeigten ein besseres Outcome, wenn ihr initialer Rhythmus defibrillierbar war. Jene mit nicht defibrillierbarer Herzaktion verstarben häufiger.

Parameter wie niedrige Laktatspiegel, hohe pH-Werte, niedrige initiale Herzfrequenz, und niedrige initiale sowie - im Verlauf - maximale NSE Spiegel sahen wir mit gutem Outcome assoziiert. Hingegen sahen sich Patientinnen und Patienten mit hohen Laktatspiegeln, niedrigen pH-Werten, hoher initialer Herzfrequenz und hohen initialen sowie maximalen NSE Spiegeln mit schlechtem Outcome konfrontiert.

4.2 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die von uns erhobenen Parameter bei der Prognosestellung von Patientinnen und Patienten nach out-of-hospital CA hilfreich sein können. Bereits bekannte Zusammenhänge zwischen Laktat bzw. pH-Wert und Mortalität konnten auch in unserer Analyse bestätigt werden.

Die gegenwärtige Literatur lässt vermuten, dass NSE in der Prognoseabschätzung post CPR an Bedeutung gewinnen wird. Ebenso findet sich in der aktuellsten Version der ERC

Gudelines bereits eine deutliche Empfehlung zur Verwendung von NSE als Prognose-Tool bei Patientinnen und Patienten nach HKS (57). Der Ausblick auf die Entwicklung diesbezüglich sowie auch auf Re-Evaluierung der überarbeiteten Vorgehensweise im Rahmen der therapeutischen Hypothermie darf also mit Spannung verfolgt werden und wird zentrales Element einer großen Zahl an neuen Untersuchungen und Studien sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Gestorbene insgesamt seit 1970 nach Todesursachen, absolut. [Online]. [cited 2015 08 27]. Available from: "http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/021985.html".
2. Eurostat. Todesursachen - absolute Zahl im Berichtsland und für Einwohner. [Online]. [cited 2015 08 27]. Available from: "<http://ec.europa.eu/eurostat/de/data/database>".
3. Mewis C. Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung. Hrsg.: Mewis C., Riessen R., Spyridopoulos I.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. p. 629-631.
4. Bieker C, Grünewald M. Intensivpflege und Anästhesie. Hrsg.: Ullrich L., Stolecki D., Grünewald M.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. 2005. p. 161-162.
5. Creutzfeldt OD. Cortex Cerebri - Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde. Hrsg.: Creutzfeldt OD.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. 2013. p. 159.
6. Knapp J, Bernhard M, Teschendorf P, Böttiger W. NeuroIntensiv. Hrsg.: Schwab S., Schellinger P., Werner C., et al.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. 2012. p. 294.
8. Swissheart. Swissheart. [Online]. [cited 2015 09 29]. Available from: "<http://www.swissheart.ch/?id=1416>".
7. Bundesärztekammer. Reanimation - Empfehlungen für die Wiederbelebung. Hrsg.: Bundesärztekammer. Deutscher Ärzte-Verlag. 2011. p. 23-25.
9. Heinroth HM, Werdan K. Intensivmedizin. Hrsg.: Van Aken H., Reinhart K., Zimpfer M., Welte T.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. 2007. p. 158-159.
10. Kalusche D. Herzkrankheiten: Pathophysiologie Diagnostik Therapie. Hrsg.: Roskamm H., Neumann F., Kalusche D., Bestehorn H.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. 2013. p. 439.
11. Ten Freyhaus H, Rosenkranz S. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Hrsg.: Erdmann E.; Springer Medizin Verlag: Heidelberg. 2009. p. 533.
12. Treese N, Przibille O. Innere Medizin (Essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung). Hrsg.: Lehnert H., Werdan K.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. p. 392.
13. Soar J, Abbas G, Perkins GD, Abbas G, et al. Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen: Elektrolytstörungen, Vergiftungen, Ertrinken, Unterkühlung, Hitzekrankheit, Asthma, Anaphylaxie, Herzchirurgie, Trauma, Schwangerschaft, Stromunfall. Notfall + Rettungsmedizin - German Interdisciplinary Journal of Emergency Medicine. 2010;(13): p. 679-722.
14. Spektrum.de. Spektrum der Wissenschaft. [Online]. [cited 01 10 2015]. Available from: "<http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/asphyxie/942>".
15. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2001;(22): p. 1376-1378.
16. Vogel W. Klinische Geriatrie. Hrsg.: T. Nikolaus. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. 2013. p. 503.
18. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2001;(22): p. 1380.
17. Bundesverband Deutscher Internisten. Internisten im Netz - Kardiologen im Netz. [Online]. [cited 2015 10 03]. Available from: "http://www.internisten-im-netz.de/de_risikofaktoren_30.html".

19. Hauf GF, Müller C, Roskamm H, Zeh W. Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Hrsg.: Roskamm H., Neumann F., Kalusche D., Bestehorn H.; Hrsg.: Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. 2013. p. 342.
20. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2001;(22): p. 1383.
21. Baenkler H, Clement U, Eckert S, et al. *Duale Reihe - Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen*. Hrsg.: Bob A., Bob K.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2001. p. 212.
22. Schrader J, Gödecke A, Kelm M. *Physiologie*. Hrsg.: Klinke R., Pape H., Kurtz A., Silbernagl S.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. 2010. p. 169-170.
23. Bundesverband Deutscher Internisten. *Internisten im Netz - Kardiologen im Netz*. [Online]. [cited 2015 30 08. Available from: "http://www.internisten-im-netz.de/de_herzinfarkt-anzeichen-symptome_31.html".
24. Baenkler H, Clement U, Eckert S, et al. *Duale Reihe - Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen*. Hrsg.: Bob A., Bob K.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2001. p. 206.
25. Thieme. *Endspurt Klinik Skript 1: Innere und Chirurgie - Herz-Kreislauf-System, Gefäße*. Hrsg.: Thieme; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. 2013. p. 26.
26. Roewer N, Thiel H. *Taschenatlas Anästhesie*. Hrsg.: Roewer N., Thiel H.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2013. p. 345-347.
28. Pulsion Medical Systems. *PiCCO-Technologie*. [Online].; 2015. Available from: "<http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/picco-technologie/>".
27. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary*. *Resuscitation*. 2010;(81): p. 1219-1276.
29. intensivcareunit.de. *Richmond Agitation-Sedation Scale*. [Online]. [cited 2015 10 12. Available from: "<http://www.intensivcareunit.de/rass.html>".
30. Bundeskanzleramt. *Bundeskanzleramt - Rechtsinformationssystem*. [Online]. Available from: "https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2012_I_108/BGBLA_2012_I_108.pdf".
31. Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen. *Empfehlungen zur Durchführung der Hirntoddiagnostik bei einer geplanten Organentnahme [PDF]*.: Gesundheit Österreich GmbH; 2013.
32. American Academy of Neurology. *Prediction of Outcome in Comatose Survivors after Cardiopulmonary Resuscitation*. [Online].; 2006 [cited 2015 11 23. Available from: "http://tools.aan.com/professionals/practice/guidelines/coma_clinician.pdf".
33. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, et al. *Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score*. *European Heart Journal*. 2006 Nov;(7): p. 2840-2845.
34. Meaney P, Nadkarni V, Kern K, et al. *Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest*. *Critical Care Medicine*. 2010 Jan;(38): p. 101-108.
35. Terman SW, Hume B, Meurer WJ, et al. *Impact of Presenting Rhythm on Short- and Long- Term Neurologic Outcome in Comatose Survivors of Cardiac Arrest Treated With Therapeutic Hypothermia*. *Critical Care Medicine*. 2014 Oct;(42): p. 2225-34.
36. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, et al. *Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest*. *Circulation*. 2007;(116): p. 2900-2907.
38. Tiainen M, Parikka HJ, Mäkijärvi MA, et al. *Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest*. *Critical Care Medicine*. 2009 Feb;(37): p. 403-409.

37. Wei-Lung C, Tung-Hu T, Chien-Cheng H, et al. Heart rate variability predicts short-term outcome for successfully resuscitated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009 Oct;(80): p. 1114-1118.
39. Müller-Werdan U, Buerke S, Nuding S, et al. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Hrsg.: Erdmann E.; Springer Medizin Verlag: Heidelberg. 2011. p. 197.
40. Sefrin P, Herold A. *Notfallmedizin: Elementardiagnostik – Sofortmaßnahmen – Stabilisierung*. Hrsg.: Sefrin P.; ecomed-Medizin: Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg. 2014. p. 41.
41. Lee DH, Cho IS, Lee SH, et al. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;(88): p. 143-149.
42. Andersen LW, Donnino MW, Giberson T, et al. Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest: a multi-center validation study. *Critical Care Medicine*. 2014 Aug;(42): p. 1804-1811.
43. Starodub R, Abella BS, Grossestreuer AV, et al. Association of serum lactate and survival outcomes in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Aug;(84): p. 1078-82.
44. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Serial Lactate Determinations for Prediction of Outcome After Cardiac Arrest. *Medicine*. 2004;(83): p. 274-279.
45. Haneya A, Philipp A, Diez C, et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012 Nov: p. 1331-1337.
46. Laube W. *Sensomotorisches System: Physiologisches Detailwissen für Physiotherapeuten ; 28 Tabellen*. Hrsg.: Laube W.; 2009. p. 247.
48. Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33 C and 36 C. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015: p. 2104-2114.
47. Balogh D, Hackl M. *25 Jahre Anaesthesiologie und Intensivtherapie in Österreich*. Hrsg.: K. Steinbereithner, H. Bergmann; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. 2013. p. 43-44.
49. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in Neuron-Specific Enolase are More Suitable Than Its Absolute Serum Levels for the Prediction of Neurologic Outcome in Hypothermia-Treated Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurocritical Care*. 2014;(20): p. 358-366.
50. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology*. 2011 Aug;(77): p. 623-630.
51. Reisinger J, Höllinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *European Heart Journal*. 2007;(28): p. 52-58.
52. Culler L, Whitcomb J, Webster S. Serum neuron-specific enolase predicting neurological outcomes post-cardiac arrest: a review of the literature. *Dimens Critical Care Nursing*. 2014 11-12;(33): p. 309-315.
53. Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, et al. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Oct;(84): p. 1382-1386.
54. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, et al. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014 Aug;(85): p. 1025-1029.
55. Lippi G, Aloe R, Numeroso F, Cervellin G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. *Clinical Biochemistry*. 2011 Jun;(44): p. 567-575.
56. Wojtczak-Soska K, Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiology Journal*. 2010;(17): p. 532-536.

57. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. ERC Leitlinien: Kapitel 5 - Postreanimationsbehandlung. Notfall + Rettungsmedizin. 2015 Nov 11;(18): p. 904-931.