

Der Einfluss von milder therapeutischer
Hypothermie auf die Vorhersagekraft des
Serummarkers S-100 Protein bezüglich des
neurologischen Outcomes nach erfolgreicher
präklinischer Reanimation

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

David Michael Brücken

aus

Wuppertal

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med Rolf Rossaint

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Gernot Marx

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 2009

**Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	HerzKreislaufstillstand, cardiopulmonale Reanimation und ihre Geschichte.....	1
1.2	Postresuscitation disease	4
1.3	Prädiktoren für das Outcome nach erfolgreicher Reanimation.....	5
1.4	S-100-Protein.....	10
1.5	Hypothermie nach Reanimation.....	13
1.6	Ziele der Arbeit.....	14
2.	Material und Methodik.....	15
2.1	Patienten und Studiendesign	15
2.2	Beurteilung des neurologischen Outcomes	16
2.3	Laborchemische Untersuchung	17
2.4	Statistische Analyse.....	18
3.	Ergebnisse.....	19
4.	Diskussion.....	25
5.	Zusammenfassung.....	30
6.	Literatur	32
7.	Danksagung	48
8.	Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung.....	49
9.	Lebenslauf.....	50

1. Einleitung

1.1 Herzkreislaufstillstand, cardiopulmonale Reanimation und ihre Geschichte

Als Hauptursache für einen Herzkreislaufstillstand (HKS) und somit die häufigste Todesursache weltweit steht die ischämische Herzkrankheit (Murray CJ et al. 1997; Sans S et al. 1997; Kesteloot H et al. 2002, 2006; Fox R 1997; Levi F et al. 2002).

In industrialisierten Ländern reicht die Inzidenz des plötzlichen Herztodes, Synonym für einen HKS, welcher ohne vorangehende Symptome aus völligem Wohlbefinden heraus entsteht, von 0,04 bis zu 0,13% der Gesamtbevölkerung pro Jahr (Becker LB et al. 1993; de Vreede-Swagemakers JJ et al. 1997). Der plötzliche Herztod ist für rund 60% der Todesfälle verantwortlich und betrifft allein in den USA jährlich rund 700.000 Menschen (Zheng ZJ et al. 2001; Pell JP 2003). Er stellt häufig die Erstmanifestation einer Herzkrankheit dar, tritt in der Regel plötzlich und völlig unerwartet auf und führt per Definition vom Beginn der Symptome innerhalb einer Stunde zum Tod. Seine Hauptursachen sind maligne Herzrhythmusstörungen (in Form von einer ventrikulären Tachykardie bzw. eines Kammerflimmerns) auf dem Boden eines Myokardinfarkts (zusammen ca. 80-90% d. Fälle). Bei einem HKS kommt es bei Ausfall der Pumpfunktion des Herzens zum Abbruch des Blutflusses, welcher mit einem Sistieren der Atmung einhergeht. Unbehandelt führt dies bei dem betroffenen Patienten unweigerlich zum Tod. Ein großes sozial-epidemiologisches Problem ist das größtenteils noch sehr junge Alter der vom plötzlichen Herztod Betroffenen, die sich häufig in der 5. oder 6. Lebensdekade befinden.

Durch die genaue Abfolge von standardisierten Maßnahmen entsprechend den heute gültigen Richtlinien für die Durchführung der cardiopulmonalen Reanimation (CPR) (ILCOR-Guidelines – International Liaison Committee on Resuscitation) konnte in den letzten Jahren die Überlebensrate der von einem HKS betroffenen Patienten deutlich verbessert werden. Zu diesen möglichst frühzeitigen und zentralen Maßnahmen gehört in erster Linie die Wiederherstellung und Sicherung eines Blutstromes („minimal flow“) in Form der mechanischen Reanimation. Hierbei

geht es darum, die „no-flow-time“ so kurz wie möglich zu halten (Eftestøl T et al. 2002). Diese Maßnahmen werden als „Basic Life Support“ beschrieben. Sind diese gesichert, folgen im weiteren Verlauf die erweiterten Maßnahmen des „Advanced Life Support“. Hierzu gehören u.a. die frühzeitige Defibrillation sowie die Gabe von Adrenalin nach genau definierten Schemata. Beide Algorithmen „Basic- und Advanced – Life Support“ erfolgen nach internationalen Standards und wurden zuletzt durch das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) in den aktuell gültigen Guidelines festgelegt werden (ILCOR-Guidelines). Durch die Einführung, Verbesserung und praktische Umsetzung dieser geltenden Standards konnte in den letzten Jahren die primäre Überlebensrate (primärer Reanimations-erfolg) nach einem HKS deutlich gesteigert werden (Stiell IG et al. 2004; Hallstrom et al. 2004). Ziel aller Bemühungen sollte es jedoch ohne Zweifel sein, das langfristige Überleben der Patienten zu sichern und für die Betroffenen nach Möglichkeit eine Wiedereingliederung in die Gesellschaft zu erreichen. Dieser sogenannte sekundäre Reanimationserfolg blieb bisher leider deutlich hinter dem primären Reanimationserfolg zurück und liegt je nach Quelle zwischen 3% und 27% (Schneider AP 2nd et al. 1993; Mc Grath RB et al. 1987). Sunde et al. gelang es, die Erfolgsquote mit Hilfe eines standardisierten Behandlungsschemas in der Post-Reanimations-Behandlung auf knapp 60% zu steigern (Sunde K et al. 2007). Hiermit konnte er zeigen, dass gute Ergebnisse in der Behandlung von Post-Reanimations-Patienten möglich sind, wenn bestimmte Behandlungsschemata eingehalten werden. Der Fokus dieses Behandlungsschemas wurde hier auf vitale Organfunktionen, therapeutische Hypothermie, perkutane Coronarintervention (PCI) sowie auf die Kontrolle der Hämodynamik, Blutzucker und Beatmung gelegt. Das größte Problem des HKS sind die durch den globalen Sauerstoffmangel verursachten Schäden, die vor allem das zentrale Nervensystem betreffen und den Betroffenen das Wiedererlangen neurologischer und neurokognitiver Funktionen erschweren bzw. dies verhindern (Edgren E et al. 1994; Booth CM et al. 2004). Einer der Gründe dafür ist sicherlich auch, dass die Versorgung der Patienten in den Krankenhäusern noch nicht nach vergleichbaren Standards erfolgt, wie dies bereits im Rahmen der Rettungsdienste international etabliert werden konnte. Die Standardisierung von Maßnahmen im Rahmen der sog. „Postresuscitation care“ wird in den nächsten Jahren aber mit Sicherheit an Bedeutung gewinnen und mit der Einführung des Konzepts der milden therapeutischen Hypothermie und dem

daraus resultierenden Benefit konnte ein erster grundlegender Schritt in diese Richtung getan werden.

Historisch geht die erste dokumentierte erfolgreiche Reanimation im Sinne einer auch heute durchgeführten Maßnahme, der Herzdruckmassage, auf das Jahr 1858 zurück. Der ungarische Arzt Janosso Balassa drückte in regelmäßigen Abständen den Brustkorb einer puls- und atemlosen Patientin unter der Vorstellung zusammen, Luft in die Lungen zu pumpen. Nach etwa zehn Minuten spürte er das Herz wieder schlagen und konnte sich schon kurz darauf mit der Patientin unterhalten (Baskett TF. 2005; Robicsek SA. 2004; Robicsek F. 1983). Es sollte jedoch noch knapp 100 Jahre dauern, bis William B. Kouwenhoven und seine Kollegen Jude und Knickerbocker die tatsächliche effektive Wirkung der geschlossenen Herzdruckmassage bzw. der Thoraxkompressionen zur Wiederherstellung eines minimalen Blutkreislaufes bei einem HKS nachweisen konnten (Kouwenhoven WB et al. 1960; Jude JR et al. 1960). Heute nimmt diese mechanische Reanimation eine zentrale Rolle in der Primärversorgung nach einem HKS ein. Neben der Herzdruckmassage spielen bei einem HKS die Zuführung von Sauerstoff und die Durchführung einer Defibrillation bei Kammerflimmern eine entscheidende Rolle. Die ersten Versuche, leblose Patienten mit Sauerstoff zu versorgen, gehen in die fünfziger Jahre zurück, in denen der Anästhesist Peter Safar die wesentlichen Elemente der Mund-zu-Mund-Beatmung erforschte (Safar P. 1957, Safar P et al. 1958). Bereits 1947 gelang es Claude Beck und seinen Kollegen, die erste intrathorakale Defibrillation durchzuführen (Meyer JA. 1988). Die heute klinisch vordringlich durchgeführte externe Defibrillation konnte 1956 erstmals erfolgreich durch Paul Zoll und seine Mitarbeiter durchgeführt werden (Zoll PM et al. 1956). Da aber selbst die Rettungsdienste nach Eingang des Notrufes immer eine gewisse Zeit benötigen, um Patienten mit einem HKS zu erreichen („call-response-interval“), wurde das Konzept der sogenannten Automatischen Externen Defibrillatoren (AEDs) entwickelt, die an öffentlichen Plätzen aufgehängt, für jedermann zugänglich und intuitiv bedienbar sein sollen. Der Nutzen dieser öffentlich aufgestellten Defibrillatoren (Public Access Defibrillators, PAD) konnte u.a. von Caffrey und Kollegen bewiesen werden (Caffrey SL et al. 2002).

Für diese Studie wurden insgesamt 70 AEDs auf den drei Flughäfen Chicagos gut sichtbar aufgestellt. Insgesamt wurden 3000 Flughafenangestellte in der Anwen-

derung der Geräte und im Basic Life Support geschult. Zusätzlich wurde auf dem gesamten Flughafengelände durch Werbetafeln und Infobroschüren auf die AEDs aufmerksam gemacht.

Das Ergebnis der Studie konnte den Nutzen des Einsatzes von AEDs eindrucksvoll verdeutlichen. 18 Patienten erlitten während der Studiendauer einen HKS mit Kammerflimmern, 11 davon (61%) überlebten. Dabei wurden allein 6 dieser Patienten von nicht geschultem Flughafenpersonal reanimiert, sondern von zufällig anwesenden Passanten mit Hilfe eines AEDs wiederbelebt.

Um AEDs optimal platzieren zu können, untersuchten weitere Studien eine statistische Häufung von HKS an bestimmten Orten. Gratton et al. konnten dies u.a. für Flughäfen, Flugzeuge und Casinos als solche Orte nachweisen (Gratton M et al. 1999). Aber auch andere öffentliche Plätze und Gebäude wie Bahnhöfe, Sportstätten, Schulen, Behörden usw. werden zunehmend mit solchen AEDs ausgestattet, um im Notfall schnellstmögliche und vor allem effektive Hilfe gewährleisten zu können.

1.2 Postresuscitation disease

Patienten, die erfolgreich wieder belebt werden konnten, entwickeln spezifische pathophysiologisch und multiorganisch ablaufende Prozesse, die Negovsky als "Post-Reanimations-Erkrankung" beschrieb (Negovsky VA et al. 1988).

Das finale Outcome von Patienten, die erfolgreich wiederbelebt werden konnten, ist bestimmt durch die Schwere dieses Syndroms, das sich auf das kardiovaskuläre, neurologische, pulmonale, renale und metabolische System auswirkt. Die myokardialen und neurologischen Dysfunktionen sind Folge von Blutgerinnungsstörungen, Funktionseinschränkungen der Nebenniere und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen. Darüber hinaus sind von diesen weitgreifenden pathophysiologischen Veränderungen u.a. noch Leber und Nieren betroffen (Negovsky VA et al. 1983).

Die Auswirkungen eines HKS auf die myokardiale Dysfunktion konnten sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien beschrieben werden (Kern KB et al. 1996; Laurent I et al. 2002). In Bezug auf die Blutgerinnung kommt es vermehrt

zur Auslösung von Koagulationskaskaden mit Aktivierung von Thrombozyten. Dieses führt zu einer homöostatischen Imbalance, wobei das Gleichgewicht zwischen Fibrinolyse und Hämostase zugunsten der Blutgerinnung verschoben wird. Es bilden sich vermehrt Fibrinprodukte aus, Mikrothromben sind die Folge (Böttiger BW et al. 1995; Gando S et al. 1997a+b).

Das Gehirn nimmt hierbei durch seine hohe Vulnerabilität gegenüber einem Sauerstoffmangel eine Sonderstellung ein. Die Ursache für diese Veränderungen liegt unter anderem in der Kombination von Ischämie und nachfolgender Reperfusion und der dadurch wiederhergestellten Versorgung mit Sauerstoff. Dieses führt zu einer sekundären Schädigung, wobei besonders der Sauerstoff weitere chemische zerstörende Kaskaden auslösen kann (Negovsky et al. 1995).

Ebenso kommt es im Blut von Patienten nach erfolgreich wiederhergestelltem Kreislauf zu einem raschen und deutlichen Anstieg von zirkulierenden inflammatorischen Zytokinen. Dieses betrifft besonders IL 6, IL 8, IL 10 und sTNFRII, wobei später nicht überlebende Patienten deutlich höhere Initialwerte zeigen. Das Muster dieser Immunantwort gleicht dem Bild einer manifesten Sepsis, wobei der Körper eine große Toleranz gegen die vergleichsweise hohen Endotoxinspiegel entwickelt. Adrie bezeichnete dieses Muster von immunologischen Prozessen als „sepsis like syndrom“ (Adrie C et al. 2002, 2004).

1.3 Prädiktoren für das Outcome nach erfolgreicher Reanimation

Da Patienten mit Zustand nach zerebraler Hypoxie neben Schädel-Hirn-Traumatisierten und Schlaganfallpatienten die größte Gruppierung in Einrichtungen zur Frührehabilitation und Hospizen darstellt und fast 50% der primär erfolgreich reanimierten Patienten ein Jahr nach dem Ereignis noch unter neurokognitiven Funktionsstörungen leiden (Roine RO et al. 1993), war die Medizin in den letzten Jahren sehr darum bemüht, Methoden zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten zu finden. Dabei scheint es sinnvoll, eine möglichst frühzeitige, richtige und individuelle Prognoseeinschätzung, die möglichst ohne großen apparativen Aufwand und Ausstattung möglich ist, zu finden. Um dieses Ziel zu erreichen, versucht man spezifische und sensitive Prädiktoren für den Ausgang der Reanimationsbemühungen zu finden. So lässt sich individuell der durch die globale Ischämie

eines HKS verursachte Schaden abschätzen und eine Prognose über das Outcome der Patienten treffen. Letzteres wird bei Patienten, die nach HKS erfolgreich wiederbelebt werden konnten, vor allem durch den Grad der Schäden an Myokard und Nervensystem/Gehirn bestimmt. Bei entsprechend niedrigen Werten dieser prognostischen Marker und vermutlich guter Prognose der Patienten kann dann aus therapeutischer Sicht möglichst frühzeitig alles für diese Patienten getan werden, um ihr Überleben zu sichern.

Zu diesem Zweck war die Wissenschaft in den vergangenen Jahrzehnten bemüht, mithilfe zahlreicher Studien demographische, klinische, elektrophysiologische und biochemische Parameter zu finden, anhand derer sich die Schwere des hypoxischen Hirnschadens beurteilt lässt. Die Entwicklung von speziellen klinischen Scoring-Systemen und neuroradiologischen Verfahren erscheint ebenfalls erfolgsversprechend zu sein. Im Folgenden sei auf einige dieser Prädiktoren eingegangen:

Das Alter der Patienten erwies sich in mehreren Studien als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome. So beschrieben Cooper et al., dass ein Alter von unter 70 Jahren als Prädiktor für ein gutes neurologisches Alter anzusehen ist, eine Grenze, die später von De Vos et al. bestätigt werden konnte. Nach seiner Studie gilt ein Alter von über 70 Jahren als prognostisch ungünstig (De Vos et al. 1999).

In einer neueren Studie von 2003 untersuchten Herlitz et al. das Outcome von Reanimationspatienten mit Bezug auf das Alter. So teilte er drei Gruppen nach ihrem Alter ein: <65 Jahre, 65-75 Jahre und >75 Jahre. Auch diese Arbeit konnte bestätigen, dass nach erfolgreicher Reanimation unabhängig von allen anderen Faktoren die Mortalität mit steigendem Alter zunimmt (Herlitz J et al. 2003). Eine signifikant höhere Überlebensrate bei jüngeren vs. älteren Patienten konnte auch von Danciu und Kollegen nachgewiesen werden (Danciu SC et al. 2004).

Im Gegensatz dazu steht eine Studie aus dem Jahr 1995, in der das Alter zwar als ein Faktor bezüglich der Mortalität nach erfolgreicher Reanimation, nicht aber als ein unabhängiger Prädiktor für das neurologische Outcome gesehen werden kann (Rogove HJ et al. 1995).

Grunderkrankung und Komorbidität im Allgemeinen beeinflussen signifikant das neurologische Outcome nach Reanimation (Hallstrom AP et al. 1996). Im Spezial-

len konnte dies von Danciu SC et al. bestätigt werden. So fand er heraus, dass ein erhöhter Body-Mass-Index, ein vorangegangener längerer Krankenhausaufenthalt und eine vorher bestehende Lungenerkrankung das Outcome negativ beeinflussen (Danciu SC et al. 2004). Danciu konnte auch die Beeinflussung des initialen EKG-Rhythmus auf das neurologische Outcome bestätigen, wie dies bereits 1992 von Martens PR et al. beschrieben worden war. So haben Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie eine deutlich bessere Prognose als pulslose elektrische Aktivität und Asystolie (Martens PR et al. 1992; Danciu SC et al. 2004). Die bereits weiter oben erwähnte Studie von De Vos et al. beschrieb u.a. einen vorangegangenen Schlaganfall und eine Nierenerkrankung als ungünstige Faktoren für ein gutes Outcome nach erfolgreicher Reanimation (De Vos S et al. 1999).

Darüber hinaus gibt es zahlreichen andere Prädiktoren, die Einfluss auf das neurologische Outcome nehmen. Sie sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tab. 1:

Prädiktor	Interpretation	Quelle(n)
Ätiologie des HKS	Eine kardiale Genese des HKS ist prognostisch günstiger als eine „nicht-kardiale“ oder traumatische Genese.	Kuisma M et al. 1997 Engdahl J et al. 2003
Durchführung von „Basic-Life-Support“	Die Durchführung von „Basic-Life-Support“ ist ein positiver prädiktiver Parameter.	Swor RA et al. 1995
Durchführung von Bystander-CPR	Die Durchführung von Bystander-CPR gilt auch als positiver Prädiktor.	Vilke GM et al. 2005 SOS-KANTO study group. 2007
Beobachteter HKS	Ein beobachteter HKS ist auch als positiver Prädiktor beschrieben worden.	Vukmir RB et al. 2004
Zeitintervall zwischen Kollaps und Eintreffen des Notarztes	Ein möglichst kurzes Zeitintervall zwischen Kollaps und Beginn der CPR/Defibrillation ist der wichtigste Prädiktor für das Überleben.	Becker LB et al. 1991 Van Alem AP et al. 2004 Vilke GM et al. 2005 Fries M et al. 2007
Zeitintervall zwischen Kollaps und Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufes (ROSC)	Positive Prädiktoren sind Beginn der Reanimation nach Kollaps <6 Minuten Dauer der Reanimation <15 Minuten	Abramson NS et al. 1985 Bialecki L et al. 1995 Van Alem AP et al. 2004
Kumulative Dosis von Adrenalin	Als negativer Prädiktor gelten zunehmende kumulative Dosen von Adrenalin	Behringer W et al. 1998 Stiell IG et al. 1992 Fries M et al. 2007
Reaktion der Extremitäten auf Schmerzreize	Als Zeichen für ein günstiges Outcome wird eine anormale Reaktion der Extremitäten (ohne gleichzeitiges Auftreten von Krämpfen) unmittelbar nach Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufes gewertet	Yanagawa Y et al. 2008

Über die bereits genannten Untersuchungsmethoden hinaus gab es noch Bestrebungen, das neurologische Outcome mittels neuroradiologischer Untersuchungsverfahren zu bestimmen. Hierzu zählen u.a. die kraniale Computertomographie (CCT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET). Alle drei haben gemeinsam, dass sie zurzeit nur einen untergeordneten Stellenwert einnehmen – nicht zuletzt wegen ihrer deutlich höheren Kosten gegen-über herkömmlichen Methoden. So bleiben diese Untersuchungsverfahren ausschließlich speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung des neurologischen Outcomes sind die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden und Befunde. So beschrieb Zandbergen, dass, assoziiert mit einem schlechten neurologischen Ergebnis, 48 Stunden nach erfolgreicher Reanimation bzw. nach Ende der Analgosedierung bestimmte EEG-Muster mit unterschiedlichen Spezifitäten einen Hinweis auf eine schlechte Prognose geben können (Zandbergen EG et al. 2000). Madl gelang es ebenfalls mittels somatosensorisch evozierter Potentiale im Zeitraum zwischen 48 Stunden und 7 Tagen mit bis zu 100% Spezifität ein schlechtes neurologisches Outcome zu bestimmen (Zandbergen EG et al. 1998; Madl C et al. 2000).

Ein weiterer Ansatz in der Forschung ist es, biochemische Marker zu finden, die es ermöglichen, eine Aussage über das neurologische Outcome erfolgreich reanimierter Patienten zu treffen.

Diese biochemischen Parameter können im Rahmen von Routineblutabnahmen im Labor mitbestimmt werden. Sie sind im Vergleich relativ kostengünstig und unabhängig von einer Analgosedierung, was die Praktikabilität im klinischen Alltag erhöht. So lässt sich zumindest theoretisch eine Prognose ohne großen apparativen Aufwand abschätzen.

Als Erstes galt es, entsprechende Marker zu finden, die als Prädiktoren für das neurologische Outcome dienen können. So erschien es logisch, dass sie eine hohe Spezifität für Nervengewebe besitzen müssen, da es ja darum geht, einen hypoxischen Hirnschaden und somit den Untergang von Nervengewebe diagnostizieren zu können. Gleiche Bestrebungen hat es bereits für Marker bei einem Myokardinfarkt gegeben. Es geht im Prinzip darum, das Ausmaß der umschriebenen bzw. generalisierten Zellnekrosen qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Einer dieser neurologischen Marker ist das S-100-Protein. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Überschreiten einer bestimmten Serumkonzentration innerhalb eines definierten Zeitfensters ein signifikant schlechteres neurologisches Outcome zu erwarten ist.

1.4 S-100-Protein

Das Protein S100 ist ein 21 kDa schweres Protein. Es ist löslich, sauer, thermolabil und hat eine biologische Halbwertszeit von 2 Stunden. Erstmals wurde es von Moore 1965 im Nervensystem von Rindern nachgewiesen. Die Eigenschaften dieses Proteins bildeten damals die Basis für die Namensgebung. Selbst bei 100% gesättigter Ammoniumsulfatlösung und neutralem pH von 7 bleibt dieses Protein in Lösung (engl.: soluble=löslich; Moore BW 1965).

Die S-100-Proteine bilden innerhalb der kalziumbindenden EF-Hand-Proteine die größte Unterfamilie. Zu den EF-Hand Proteinen gehören auch die bereits gut charakterisierten und definierten Proteine wie das Calmodulin und Troponin C (Zimmer et al. 1995). Als EF-Hand bezeichnet man den kalziumbindenden Bereich, dessen Helices E und F Kalzium mit hoher Affinität binden können (Schafer & Heizmann 1996). In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die S-100-Familie aus einer Vielfalt an Dimeren mit 2 Typen an Untereinheiten (α und β) besteht, welche aus verschiedenen Aminosäuresequenzen zusammengesetzt sind. S-100a wurde als Heterodimer von α und β beschrieben, während S-100b ein Homodimer aus 2 β -Untereinheiten ist. Das Molekulargewicht der Untereinheit α beträgt 10400 Dalton, das der β -Untereinheit 10500 Dalton (Isobe et al. 1981; Isobe T, Okuyama T. 1981b; Isobe T, Okuyama T. 1978, Isobe et al. 1978). Hauptunterschied dieser beiden Untereinheiten α und β ist die Tryptophan-Aminosäure der α -Einheit an der 90. Stelle der 93 Aminosäuren (Isobe T, Okuyama T. 1981a). Nicht-kovalente Kräfte sorgen für den Zusammenhalt der beiden Untereinheiten, die zu 58% denselben Aufbau zeigen. Weiterhin teilen sich die beiden Untereinheiten die Kalziumbindungsstelle des Proteins (Isobe T, Okuyama T. 1978; 1981b; Kligman D, Hilt DC. 1988; Zimmer DB et al. 1995). Insgesamt sind im S-100-Protein 2 solcher Kalziumbindungsstellen enthalten, an denen sich die verschiedensten physikochemischen Eigenschaften manifestieren.

Bis heute wurden 24 Mitglieder der S-100-Protein-Familie in der Literatur und Nomenklatur festgehalten. Letztere musste über die Jahre auf Grund vieler Neu-entdeckungen und doppelt benannten Proteinen mehrmals neu geschrieben und aktualisiert werden. Ihren aktuellen Stand kann man unter <http://www.genenames.org> einsehen (Marenholz I et al. 2006). So heißt heute das oben genannte S-100a nun S-100a1 (die Reihe setzt sich fort über die Proteine S-100a2 bis S-100a16, welche sich von dem ursprünglichen S-100a differenzieren), während S100b seinen Namen behalten hat. Entsprechend der Vielzahl an S-100-Proteinen sind auch ihre Funktionen im menschlichen Körper (Schäfer BW et al. 1996).

S-100b ist vorwiegend intra- und extrazellulär im Nervensystem im Bereich der Glia- und Schwannzellen sowie in Melanozyten, Chondrozyten und Adipozyten lokalisiert (Schäfer BW et al. 1996). Mehrere Studien versuchten, die Funktionen von S-100b festzuhalten. So konnten Winningham-Major und Kollegen bereits 1989 nachweisen, dass S-100b am Wachstum und der Ausdehnung von Neuronen (Winningham-Major F et al. 1989) sowie an der Proliferation von Astrozyten und Axonen (Reeves RH et al. 1994) beteiligt ist. Weitere Funktionen von S-100b sind unter anderem die Proliferation von Melanomzellen (Klein JR et al. 1989) sowie der Fluss von Ca^{2+} -Ionen in neuronalen Zellen und Gliazellen (Barger SW 1992). Baudier und Kollegen demonstrierten 1992, dass S-100b über die Bindung von Ca^{2+} -Ionen in Interaktion mit dem Tumorsuppressorgen p53 tritt, indem es dieses über eine Protein-Kinase-C-vermittelte Phosphorylierung inhibiert (Baudier J et al. 1992). Aufgrund seiner Lokalisation auf Chromosom 21q22.3 und seiner Überexpression wird S-100b außerdem eine Rolle sowohl bei der Alzheimer-Erkrankung (Petzold A et al. 2003; Mrak RE, Griffin WS 2001; Peskind ER et al. 2001; Mrak RE et al. 1996) als auch beim Down-Syndrom (Trisomie 21) (Mrak RE, Griffin WS 2004) zugeschrieben.

Insgesamt hat die Wissenschaft bis heute jedoch nur wenige Erkenntnisse bezüglich der genauen Funktion von S-100-Protein gewinnen können. Weitgehend geklärt scheint allerdings die Tatsache, dass die S-100-Proteine in Verbindung mit Kalzium als eine Art „second messenger“ fungieren und so extrazellulär apoptotische Vorgänge oder chemotaktische Aktivitäten steuern. Intrazellulär wirken sie an der Modulation von Enzymaktivitäten mit und sind an der Endo- bzw.

Exozytose von bestimmten Zellbestandteilen beteiligt (Schäfer BW et al. 1996). Der zugrunde liegende Mechanismus beruht auf einer Konformationsänderung des S100 Proteins durch die Bindung von Kalzium (Clapham 1995). In der klinischen Anwendung findet man das S-100-Protein vor allem in der Diagnostik neurologischer und neoplastischer Erkrankungen.

Ein eindeutiger Nutzen zeigt sich beim malignen Melanom. Die S-100 Serumwerte stehen in enger Korrelation mit der Eindringtiefe des Primärtumors und haben sich als hilfreicher Verlaufsparemeter erwiesen, um über den Erfolg einer chemotherapeutischen Therapie beurteilen zu können (Henze G et al. 1997).

Bezüglich neurologischer Erkrankungen unterschiedlichster Genese hat sich das S-100-Protein als sinnvoller prognostischer Marker erwiesen. Zum einen korrelieren die Serumwerte von S-100-Protein bei kardiochirurgischen Eingriffen mit der Länge der extrakorporalen Kreislaufzeit und dem Ausmaß an späteren neurokognitiven Defiziten (Astudillo R et al. 1996; Johnsson P et al. 1995), zum anderen prognostizieren sie nach schweren Schädel-Hirn-Traumen bereits bei Aufnahme mit hoher Sicherheit ein schlechtes neurologisches Outcome (Woertgen C et al. 1997). Ähnliche Ergebnisse konnten von verschiedenen Untersuchern auch bei ischämisch bedingten Schlaganfällen festgestellt werden (Büttner T et al. 1997; Fassbender K et al. 1997; Missler U et al. 1997). Ein Jahr später gelang es sowohl Rosén und Kollegen als auch Martens und Mitarbeitern, nachzuweisen, dass die Aussage über das Ausmaß eines hypoxischen Hirnschaden nach HKS in enger Korrelation zu erhöhten S-100 Serumwerten steht (Rosén H et al. 1998; Martens P et al. 1998), eine Entdeckung, die in den folgenden Jahren von diversen Studien bestätigt werden konnte (Böttiger BW et al. 2001; Hachimi-Idrissi S et al. 2001; Rosén H et al. 2001; Fries M et al. 2003; Pfeifer R et al. 2004; Grubb NR et al. 2007; Konstantinos A et al. 2007). Der Fakt, dass nach HKS solch hohe S-100 Serumwerte gemessen werden können, kann mit einem Hypoxie-bedingten Leck in der normalerweise für S-100 nicht oder nur sehr schwer überwindbaren Blut-Hirn-Schranke begründet werden.

1.5 Hypothermie nach Reanimation

Fallstudien, die auf einen möglichen Nutzen einer therapeutischen Hypothermie nach HKS hinwiesen, gehen auf die 50er Jahre zurück. Feldman und Kollegen berichteten über einen Fall, in dem ein 2-jähriges Mädchen, das nach HKS für 48 Stunden auf 33°C herunter gekühlt wurde, sämtliche neurologische Fähigkeiten wiedererlangen konnte (Feldman E et al. 1960). 1959 berichteten Benson et al. über einer Serie von Fällen, in denen lediglich einer von sieben Patienten, welche keine Kühlung erhielten, überleben konnte, während 6 von 12 Patienten überlebten, die mit Hypothermie (31-32°C) therapiert worden waren (Benson et al. 1959). In der Folge wurden mehrere Fälle beschrieben, in denen Patienten in unterkühltem Zustand trotz lang dauerndem HKS ohne große neurologische Defizite überlebten (Moser B et al. 2005).

Ergebnisse von klinischen und experimentellen Studien haben zeigen können, dass therapeutisch induzierte Hypothermie während und nach Ischämie auf multifaktorielle Weise eine neuroprotektive Wirksamkeit besitzt. So hemmt sie z.B. den Anstieg des intrazellulären Glutamatspiegels, einem präsynaptischen exzitatorischen Neurotransmitters, der sonst nach Wiedererlangen eines Spontankreislaufes die Aktivierung von Ionenkanalkomplexen bewirkt und eine Verschiebung von Kalzium vom extrazellulären in den intrazellulären Raum auslöst, was seinerseits eine Akkumulation von freien Radikalen und die Aktivierung von degenerativen Enzymen nach sich zieht. Darüber hinaus werden durch die Hypothermie sowohl Transkription als auch Translation pathogenetischer Proteine gehemmt. Außerdem werden anti-apoptotische, anti-inflammatorische, anti-koagulatorische und anti-oedematöse Eigenschaften diskutiert (Bernard SA et al. 2002; Böttiger BW et al. 2007; Busto R et al. 1989; Rosomoff H et al. 1954, 1959; Karibe H et al. 1994).

Zwei große, randomisierte und kontrollierte Studien konnten zeigen, dass das Konzept erfolgreich eingesetzt werden kann (The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group. 2002; Bernard SA et al. 2002).

Holzer et al. führten 2005 eine Meta-Analyse sämtlicher individueller Patientendaten der bisher veröffentlichten Studien durch und es konnte schließlich festgehalten werden, dass sich milde therapeutische Hypothermie bei Patienten nach HKS günstig auf das kurzfristige Outcome auswirkt und nur 6 Patienten mit Hypothermie behandelt werden müssen, um ein Leben zu retten („number needed to treat

=6“). Bezogen auf das Langzeit-Outcome existieren derzeit noch keine hinreichenden Ergebnisse, die eine definitiv sichere Aussage zulassen (Holzer M et al. 2005).

In den heute gültigen International Emergency Cardiac Care Guidelines 2005 (International Liaison Committee for Resuscitation. 2005), aber auch in den in Europa gültigen ERC Guidelines 2005 (European Resuscitation Council. 2005) wird empfohlen, alle Patienten nach erfolgreicher Reanimation außerhalb eines Krankenhauses bei durch Kammerflimmern induziertem HKS für 12-24 Stunden auf 32-34°C zu kühlen (Klasse IIa-Empfehlung). Ebenso heißt es, dass auch andere Patienten mit HKS bei nicht zu defibrillierendem Rhythmus, Patienten innerhalb von Krankenhäusern und Kinder von einer Therapie mit milder therapeutischer Hypothermie profitieren können (Klasse IIb-Empfehlung).

1.6 Ziele der Arbeit

Die Anwendung von milder Hypothermie wird zunehmend zum festen Therapieschema bei Patienten, die erfolgreich wiederbelebt werden konnten. Da die genaue Wirkung dieser Therapie noch nicht hinreichend geklärt werden konnte, sie aber fest in den klinischen Alltag integriert ist, erscheint es sinnvoll herauszufinden, inwiefern sie sich auf andere Therapien und Diagnoseverfahren auswirkt.

Somit stellte sich uns die Frage, wie sich die aktive Kühlung auf den prädiktiven Marker S-100-Protein auswirkt und seine Aussagefähigkeit bezüglich des neurologischen Outcomes nach erfolgreicher Reanimation beeinflusst bzw. verändert.

Die von uns gestellte Hypothese lautete daher: Milde therapeutische Hypothermie (MTH) hat keinen Einfluss auf die Aussagekraft von S-100-Protein, sondern lediglich auf die Höhe der Serumspiegel, da durch die MTH die fortschreitende Schädigung von Nervengewebe milder ausfällt und somit weniger S-100-Protein freigesetzt wird.

2. Material und Methodik

2.1 Patienten und Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und genehmigt.

In einer prospektiven, observationellen Studie wurden 70 Patienten untersucht, die von Anfang 2004 bis Ende August 2006 im Einsatzgebiet des Notarztdienstes der Stadt Aachen einen außerklinischen Herzkreislaufstillstand (HKS) erlitten, durch den Notarzt/Rettungsdienst primär erfolgreich reanimiert und anschließend in eines der vier Akutkrankenhäuser (Universitätsklinikum Aachen, LUISENHOSPITAL Aachen, St. Franziskus Krankenhaus Aachen und Marienhospital Aachen) gebracht werden konnten. Dort erfolgte die Weiterbehandlung auf einer der Intensivstationen.

Vor Beginn der Studie wurde ein HKS definiert als Pulslosigkeit und Fehlen einer Spontanatmung. Patienten, jünger als 18 Jahre und mit einem Trauma-assoziierten HKS, wurden von der Studie ausgeschlossen. Demographische und CPR-bezogene Daten wurden nach dem „Dortmunder Protokoll“ erhoben, einem Protokoll-basierten Datenerfassungs-System, welches Teil einer Qualitätssicherungs-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin ist (Gräsner JT, Rebhuhn S. 2003; Gräsner JT, Franz R. 2003). Von dem Protokoll werden Daten wie Alter, Geschlecht, „Call-Response-Intervall“, kumulative Dosis von Adrenalin, absolute Anzahl abgegebener Schocks, Ätiologie des HKS, ob der HKS beobachtet wurde und was der initial vorliegende Herzrhythmus war, erfasst.

Serumproben zur Analyse des S-100 Spiegels wurden aus dem Überstand von Blutproben gewonnen, die im Rahmen von Routineblutabnahmen in der Notaufnahme bzw. auf der Intensivstation zum Zeitpunkt der Aufnahme und 6, 24 und 120 Stunden später abgenommen wurden.

Analog zu den o.g. Zeitpunkten wurden bei den untersuchten Patienten folgende klinische Parameter bestimmt:

- Herzfrequenz
- Blutdruck (MAP)
- Körpertemperatur
- Blutgasanalyse (BGA) mit pH, pO₂, pCO₂, Blutzucker und Lactatspiegel
- Katecholamingabe (ja/nein)
- Milde Therapeutische Hypothermie (ja/nein)

Die Entscheidung zur Anwendung von MTH lag einzig und allein bei den behandelnden Ärzten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden folgende Personen:

- < 18 Jahre
- Tod innerhalb von 24 h
- HKS Trauma-assoziiert
- bekannte neurologische Vorerkrankung
- anderes präterminales Krankheitsstadium (z.B. maligne Tumorerkrankung)
- Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex oder CPR vor weniger als 6 Monaten
- vorbestehende schwere Infektion oder V.a. Sepsis

Hier würde es sonst gegebenenfalls zu einer Verfälschung der Laborwerte kommen und eine Interpretation erschweren.

2.2 Beurteilung des neurologischen Outcomes

Jeder primär erfolgreich reanimierte Patient wurde bei Überleben am Tag 14 nach dem HKS abschließend neurologisch untersucht und mittels der Glasgow-Coma-Scale (GCS) sowie der Glasgow-Pittsburgh Cerebral-Performance-Category (CPC) beurteilt. Der untersuchende Arzt war nicht über das Studiendesign in Kenntnis gesetzt.

Die CPC beurteilt Patienten hinsichtlich des neurologischen Outcomes:

Tab. 2: Glasgow-Pittsburgh – Cerebral-Performance-Category

CPC 1	Gute zerebrale Leistungsfähigkeit – bei Bewusstsein, aufgeweckt. In der Lage zu arbeiten und ein normales Leben zu führen.
CPC 2	Moderate zerebrale Behinderung – bei Bewusstsein. Ausreichende zerebrale Funktion für Teilzeitarbeit in angepasster Umgebung oder unabhängige Aktivitäten des täglichen Lebens.
CPC 3	Schwere zerebrale Behinderung – bei Bewusstsein. Abhängig von der Hilfe anderer beim täglichen Leben aufgrund von beeinträchtigter Hirnfunktion.
CPC 4	Koma. Vegetativer Zustand.
CPC 5	Tod.

Gemäß den Zielen der Studie erfolgte eine Einteilung der Patienten hinsichtlich ihres Outcomes nach dem Ergebnis der neurologischen Untersuchung. CPC/OPC 1 und 2 wurden als gutes neurologisches Outcome definiert, während CPC/OPC 3 bis 5 als schlechtes neurologisches Outcome betrachtet wurden.

2.3 Laborchemische Untersuchung

Serumproben konnten aus dem Überstand von Blutproben gewonnen werden, die im Rahmen von Routineblutabnahmen in der Notaufnahme bzw. auf der Intensivstation zum Zeitpunkt der Aufnahme und 6, 24 und 120 Stunden später abgenommen wurden.

Bis zur Weiterverarbeitung in der Zentrifuge durfte das Blut bei Zimmertemperatur max. 30 Minuten koagulieren. Anschließend wurden die Blutproben über 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert und das überstehende Serum entnommen und in Aliquots gefüllt. Diese wurden bis zur endgültigen Analyse bei -80°C tiefgefroren.

Die Bestimmung der Serumkonzentration von S-100 Protein erfolgte mittels eines automatisierten, kommerziell erhältlichen Systems (LIAISON®, DiaSorin, Dietzenbach, Germany), welches einen chemolumineszierenden Immunoassay verwendet. Die Analyse erfolgte streng nach den Angaben des Herstellers. Das Kit LIAISON® für die Analyse des S-100 Proteins misst dabei mittels dreier monoklonaler Antikörper ausschließlich die für diese Studie interessante B-Isoform. Diese ist wie oben bereits erwähnt hochspezifisch für Nervengewebe (Astrozyten und Schwann-Zellen). Der Messbereich beträgt 0,02 bis 30 µg/L.

2.4 Statistische Analyse

Sämtliche in der Studie erhobene Daten wurden unter Verwendung der statistischen Software SPSS 14.0 für Windows analysiert. Die ermittelten Ergebnisse wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung festgehalten. Um bei metrischen Variablen Unterschiede zwischen Patienten, die eine MTH erhielten und denen, die ohne MTH behandelt wurden, zu etablieren, wurden nach Überprüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests entweder parametrische (t-Test) oder nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) verwendet.

Kategoriale Variablen wurden durch einen Chi-Quadrat-Test untersucht.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten aus den Gruppen nochmals in solche mit gutem und schlechten neurologischem Ergebnis unterteilt. Um hier signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen etablieren zu können, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt und diese mittels der Bonferroni-Methode korrigiert. Hiermit lässt sich die Kumulierung des Alphafehlers verringern. Die Daten der einzelnen Messzeitpunkte wurden ebenfalls auf ihre Verteilungsform mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test untersucht. Auch hier wurde je nach Verteilung ein nicht-parametrischer Test (Kruskal-Wallis-Test) oder ein parametrischer Test (t-Test) genutzt. Hier wurden insgesamt 4 Gruppierungen definiert: Gruppe I: MTH und gutes neurologisches Outcome (CPC/OPC 1+2); Gruppe II: MTH und schlechtes neurologisches Outcome (CPC/OPC 3-5); Gruppe III: Normothermie und gutes neurologisches Outcome; Gruppe IV: Normothermie und schlechtes neurologisches Outcome.

In allen Fällen, in denen sich $p < 0,05$ ergab, galt dies als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug $64,9 \pm 14,7$ Jahre. Von den 70 untersuchten Patienten waren 47 männlich und 23 weiblich. Ein schlechtes neurologisches Outcome (CPC/OPC 3-5) wiesen 35 Patienten auf, während ebenfalls 35 Patienten ein gutes neurologisches Outcome (CPC/OPC 1-2) zeigten. Insgesamt überlebten 45 Patienten den Untersuchungszeitraum von 14 Tagen nach HKS. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten die frühzeitig verstarben betrug $122,5 \pm 104,5$ Stunden.

39 Patienten wurden mittels milder therapeutischer Hypothermie (MTH) behandelt, 31 Patienten wurden unter Normothermie behandelt. Der Vergleich dieser beiden Gruppierungen in Bezug auf demographische und Arrest-bezogene Variablen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tab. 3: Vergleich der Patienten mit und ohne milder therapeutischer Hypothermie (MTH)

	MTH (n=39)	ohne MTH (n=31)	p-Wert
Alter, in Jahren	63.1 $\pm$ 15,4	66.7 $\pm$ 14,0	0,310
Geschlecht, % männlich	64,1	71,9	0,486
Überlebenszeit, in Std.	133 $\pm$ 127	112 $\pm$ 82	0,633
Überlebende, %	74,4	53,1	0,055
Gutes neurologisches Outcome, %	53,8	43,8	0,421
Call-response-interval, min:sec	03:22 $\pm$ 02:23	03:20 $\pm$ 02:23	0,946
Gesamtdosis Adrenalin, mg	4,4 $\pm$ 4,0	3,2 $\pm$ 3,7	0,227
Gesamtanzahl Schocks, n	3,3 $\pm$ 2,7	3,7 $\pm$ 5,7	0,705
Stillstand beobachtet, %	43,6	53,1	0,443
Initialer Rhythmus VF, %	63,2	53,1	0,312
Kardiale Genese des Stillstandes, %	92,3	65,6	0,049
Katecholamingabe zu irgendeinem Zeitpunkt, %	97,4	71,9	0,001

Bei 92,3% der gekühlten Patienten konnte eine kardiale Genese des HKS ermittelt werden. Demgegenüber stehen 65,6% in der Gruppe ohne MTH. Der p-Wert liegt hier bei 0,049 und somit knapp im Signifikanzniveau. Auffällig ist hierbei, dass bei 64,1% der MTH-Patienten während des Untersuchungszeitraumes eine positive Bakteriologie nachgewiesen wurde, während lediglich bei 12,5% der Patienten ohne MTH ($p = 0,001$) ein positiver Bakteriennachweis gelang. Darüber hinaus erhielten 97,4% der Patienten der MTH-Gruppe zu irgendeinem Zeitpunkt kreis-

laufunterstützende Medikamente, wobei nur 71,9% der Patienten ohne MTH mit Katecholaminen therapiert werden mussten ($p = 0,001$).

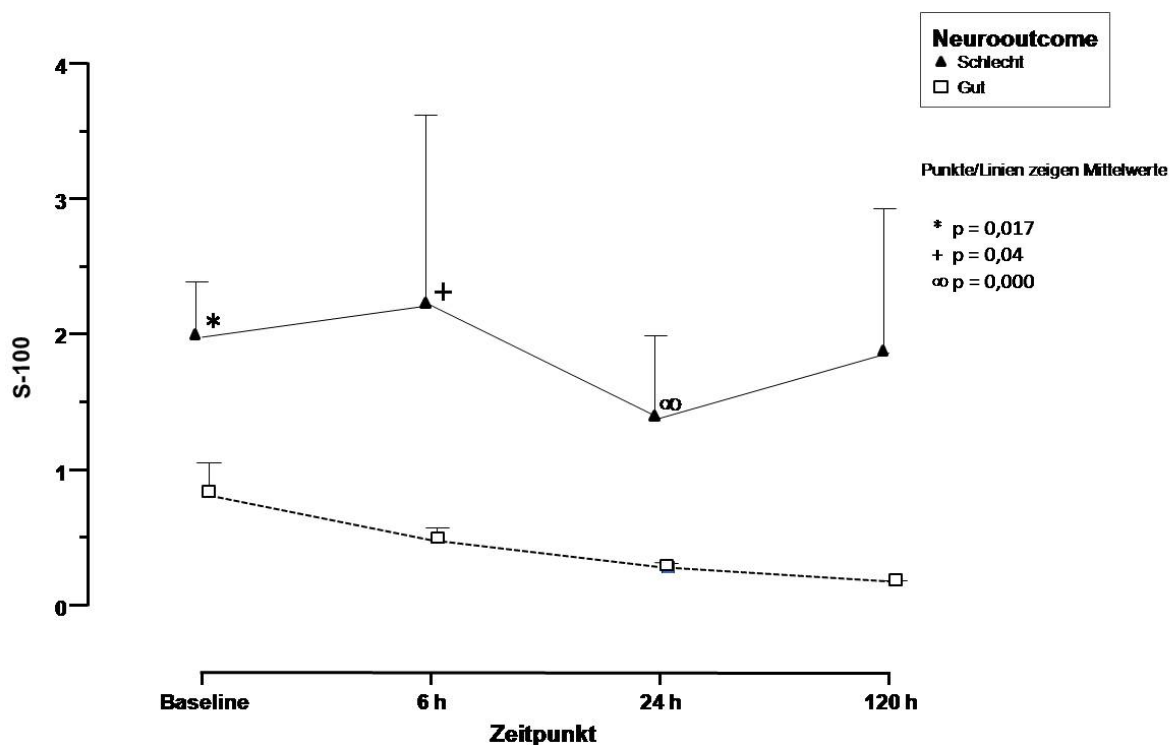
In Tabelle 4 sind einzelne Vitalparameter/Laborwerte der Gruppen MTH/keine MTH zu den einzelnen Messzeitpunkten herausgestellt:

Tab. 4: Vergleich der Werte der Patienten mit/ohne MTH zu den 4 Messzeitpunkten:

		BL	6h	24h	120h
HR (1/min)	MTH	88 ± 21	72 ± 19*	78 ± 20	91 ± 18
	keine MTH	84 ± 19	88 ± 22	82 ± 24	86 ± 19
Glukose (mg/dl)	MTH	237 ± 83	159 ± 89	127 ± 60	123 ± 30
	keine MTH	217 ± 81	172 ± 63	144 ± 90	134 ± 36
Laktat (mmol/L)	MTH	5,7 ± 4,5	1,8 ± 1,2	1,3 ± 0,8	1,0 ± 0,3
	keine MTH	5,5 ± 3,5	2,6 ± 1,8	1,9 ± 1,6	1,4 ± 0,8
MAP (mmHg)	MTH	76 ± 15	80 ± 13	73 ± 11*	83 ± 16*
	keine MTH	84 ± 25	83 ± 19	85 ± 17	95 ± 15

Die S-100 Protein-Werte waren schon kurz nach der Reanimation bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome signifikant höher als bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome. Auch zu allen übrigen Messzeitpunkten setzten sich diese Ergebnisse fort (6 Stunden: $p=0,04$) und erreichten 24 Stunden nach erfolgreicher Reanimation ihr höchstes Signifikanzniveau bei $p=0,000$.

Abb. 1: Darstellung der S-100-Werte bei Patienten mit schlechtem vs. gutem Neurooutcome ungeachtet einer Therapie mit MTH:

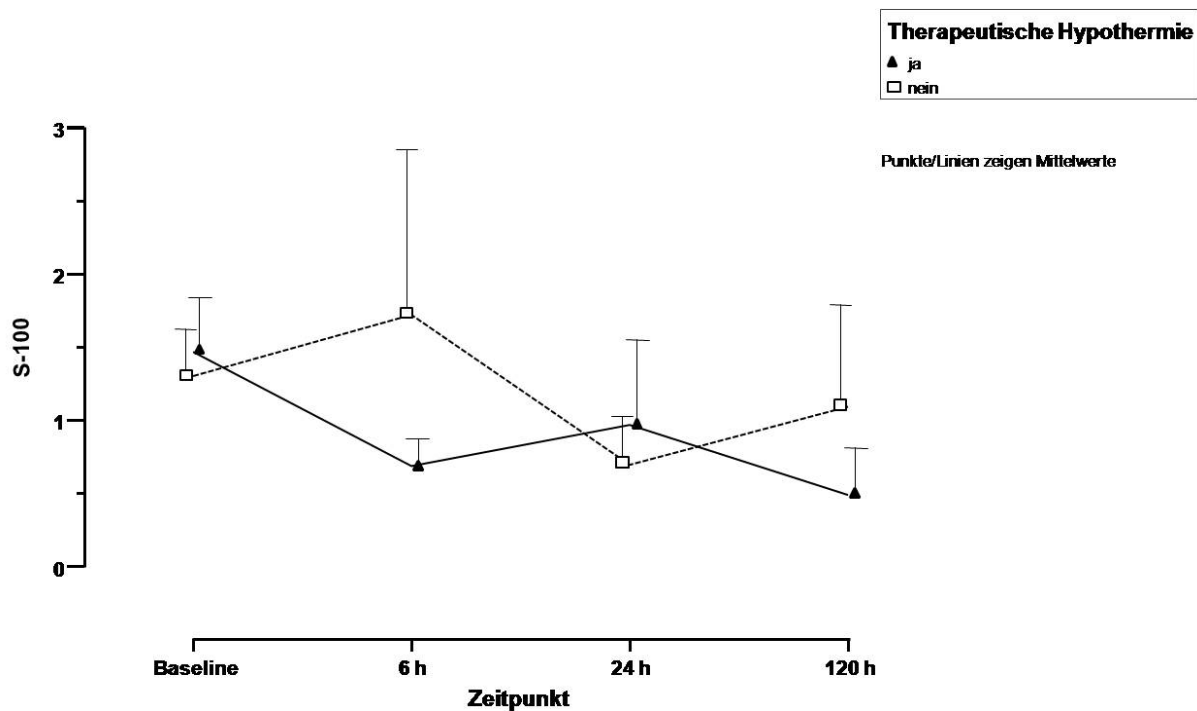


Tab. 5: Vergleich der S-100-Serumwerte (in µg/L, Mittelwerte) bei Patienten mit gutem vs. schlechtem Neurooutcome zu den 4 Messzeitpunkten:

S-100-Serumwerte (µg/L)	BL	6h	24h	120h
Schlechtes Neurooutcome	1,9868	2,2170	1,3850	1,8665
Gutes Neurooutcome	0,8138	0,4741	0,2739	0,1713
p-Wert	0,017 (*)	0,04 (+)	0,000 (∞)	NS

Im umgekehrten Vergleich der S-100-Serumwerte bei Patienten mit und ohne MTH finden sich ungeachtet des neurologischen Outcomes keinerlei statistisch relevante Unterschiede, was in Grafik 2 dargestellt ist. Rein deskriptiv lässt sich jedoch festhalten, dass die jeweiligen Kurven (MTH ja/nein) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gegenläufig sind.

Abb. 2: Darstellung der S-100-Werte bei Patienten mit MTH vs. Normothermie ungeachtet des neurologischen Outcomes:

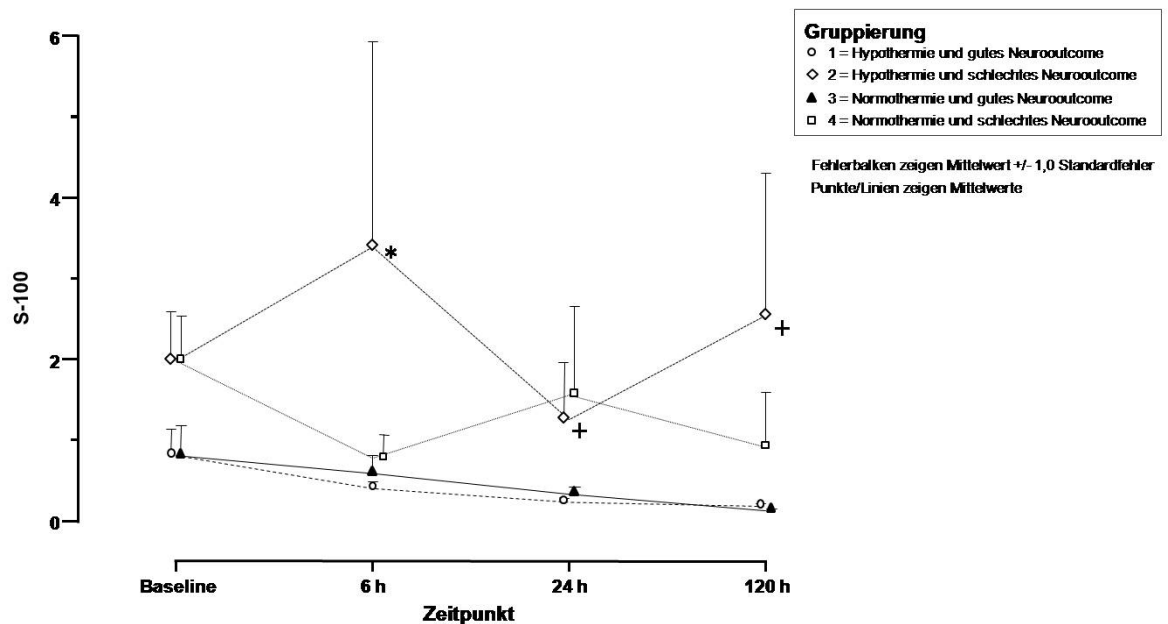


Entsprechend den Zielsetzungen der Studie wurde das Patientenkollektiv noch nach Outcome (gut/schlecht) und erhaltener Therapie (MTH ja/nein) in insgesamt 4 Gruppierungen aufgeteilt und zu den verschiedenen Messzeitpunkten bezüglich ihrer S-100 Protein-Werte untersucht und verglichen:

Tab. 6: Gruppierung entsprechend der Fragestellung der Studie:

Gruppe 1: Hypothermie und gutes neurologisches Outcome
Gruppe 2: Hypothermie und schlechtes neurologisches Outcome
Gruppe 3: Normothermie und gutes neurologisches Outcome
Gruppe 4: Normothermie und schlechtes neurologisches Outcome

Abb. 3: Darstellung der S-100-Werte bei den Patienten der jeweiligen Gruppierung (siehe Tab.):



* $p < 0,05$: signifikanter Anstieg der S-100-Serumwerte nach 6 Stunden (BL +70,35%) bei Patienten mit MTH und schlechtem Outcome im Vergleich zu den Werten am Zeitpunkt Baseline.

+ $p < 0,05$: signifikanter Unterschied der S-100-Serumwerte bei Patienten mit MTH und schlechtem Outcome im Vergleich zu Patienten mit MTH und gutem Outcome (Zeitpunkt 24h und 120h)

Bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome (Gruppen 2 + 4) fanden sich erwartungsgemäß tendenziell höhere S-100 Protein-Serumwerte. Bei Patienten mit MTH und schlechtem neurologischen Outcome (Gruppe 2) fand sich nach 6 Stunden ein signifikanter Anstieg der S-100 Protein-Serumwerte um 70% im Vergleich zu den Werten dieser Gruppierung bei Klinikaufnahme (BL) ($p < 0,05$). Im weiteren zeitlichen Verlauf kam es zu einem Abfall der S-100 Protein Werte in derselben Gruppe zwischen 6 und 24 Stunden. Nach diesen ersten 24 Stunden (Zeitpunkt der Beendigung der MTH nach den Guidelines) stiegen die Werte wieder bis zum Zeitpunkt 120 Stunden nach Reanimation an. Die Patienten der Gruppe 4 (Normothermie und schlechtes Outcome) wiesen gegenüber der Hypothermiegruppe mit schlechtem Outcome gegenläufige S-100-Serumwerte auf. Zunächst findet sich ein Abfall der S-100-Werte im Zeitraum BL bis 6h, gefolgt von einem leichten Anstieg bis 24 Stunden nach Reanimation und anschließend er-

neuten Abfall der Werte nach Beendigung der Hypothermie (bis 120 Stunden nach Reanimation).

Im Gegensatz hierzu steht die Entwicklung bei den Gruppen mit gutem neurologischen Outcome (1 und 3). Hier kommt es zu durchweg tieferen S-100-Serumwerten. Die Gruppe mit gutem Outcome und MTH zeigt hier zu den ersten 3 Messzeitpunkten tendenziell niedrigere Werte. Nach 120 Stunden jedoch liegt der niedrigste S-100-Mittelwert in der Gruppe mit Normothermie und gutem neurologischen Outcome.

Der Fragestellung der Studie gerecht wird jedoch am ehesten der direkte Vergleich der Werte innerhalb der beiden Hypothermie-Gruppen. Hier findet sich zu den Zeitpunkten 24h und 120h nach Reanimation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen ($p < 0,05$) und somit zwischen der Gruppe mit gutem und der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome.

4. Diskussion

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, inwiefern die Anwendung von MTH die Aussagekraft des prognostischen Markers S-100B-Protein bei Patienten nach primär erfolgreicher, prähospitaler Reanimation im zeitlichen Verlauf der ersten 120 Stunden nach dem HKS beeinflusst. Die vorher aufgestellte Hypothese der Studie war, dass MTH zwar die Höhe der S-100 Serumwerte beeinflussen würde, nicht aber den zeitlichen Verlauf derselben und somit die prognostische Güte des Markers hinsichtlich des neurologischen Outcomes der betroffenen Patienten.

Im Vorhinein wurden bereits zwei ähnlich angelegte Studien durchgeführt, die ihren Fokus jedoch auf die ersten 24 Stunden (Hachimi-Idrissi S et al. 2005) oder auf die Zeit 24 bis 48 Stunden (Tiainen M et al. 2003) nach dem HKS richteten. Hier kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen, die nicht zuletzt durch die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume nach erfolgreicher Reanimation bedingt waren.

Das Hauptergebnis unserer Studie ist, dass nach einem HKS die Anwendung von MTH keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf und die Aussagekraft der S-100B Serumwerte hat. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Hachimi-Idrissi et al., in der, wie oben erwähnt, der zeitliche Verlauf von S-100B-Protein innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgreicher Reanimation untersucht wurde und ein statistisch signifikanter Abfall der Werte innerhalb der ersten 24 Stunden unter MTH im Vergleich zu Normothermie beschrieben werden konnte (Hachimi-Idrissi S et al. 2005). Zwar kommt es bei Patienten mit MTH im Vergleich zur Normothermie-Gruppe ungeachtet des neurologischen Outcomes tendenziell eher zu einer Abnahme der S-100B Serumwerte über den zeitlichen Verlauf von 120 Stunden. Aber gerade nach 24 Stunden liegen bei unseren Ergebnissen die S-100B Werte der Normothermie-Gruppe unter denen der MTH-Gruppe (siehe Abb. 2). Darüber hinaus findet sich in unseren Ergebnissen zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Studie von Tiainen et al. Hier wurde u.a. der zeitliche Verlauf von S-100B Serumwerten zwischen 24 und 48 Stunden nach Reanimation untersucht. Eine Therapie mit MTH ergab analog zu unseren Ergebnissen keine Unterschiede bei den S-100B Werten im Vergleich zu denen der Normothermie-Gruppe (Tiainen M et al. 2003).

Tiainen et al. beschrieben auch, dass ein Abfall der Serumwerte von S-100B nach den Ergebnissen der Studie nicht mit dem neurologischen Outcome assoziiert sei. Die Ergebnisse unserer Arbeit weisen rein deskriptiv wiederum in eine andere Richtung. Die Werte bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome zeigen hier ungeachtet einer Therapie mit oder ohne MTH von der Baseline bis 120 Stunden nach Reanimation eine durchweg fallende Tendenz. Die Werte bei Patienten mit schlechtem Neurooutcome hingegen stiegen in den ersten 6 Stunden zunächst leicht an, um dann bis 24 Stunden nach Reanimation abzufallen und anschließend wieder steigende Tendenz aufzuweisen (siehe Abb.1).

Bei den Patienten mit schlechtem neurologischen 14-Tages-Outcome konnten darüber hinaus im Vergleich zur Gruppe mit gutem Outcome durchweg signifikant erhöhte S-100B Serumwerte nachgewiesen werden. So waren hier bereits bei Klinikaufnahme die S-100B Werte im direkten Vergleich deutlich erhöht ($p=0,017$). Nach 6 Stunden gab es ebenfalls signifikante Unterschiede ($p=0,04$). Höchstes Signifikanzniveau konnte nach 24 Stunden erreicht werden. Hier waren die Unterschiede zwischen der Gruppe mit gutem Outcome im Gegensatz zu der mit schlechtem neurologischen Outcome am deutlichsten ($p=0,000$). Diese enge Korrelation der S-100B Werte zum neurologischen Outcome steht in Übereinstimmung mit früheren Studien und zeigt, dass S-100B schon kurz nach Hospitalaufnahme erhöht ist (Martens P et al. 1998; Rosen H et al. 1998; Böttiger BW et al. 2001).

Erklären lassen sich diese Ergebnisse dadurch, dass eine komplette Unterbrechung der zerebralen Durchblutung in Folge eines Herzkreislaufstillstandes einen selektiven neuronalen und astrozytären Zelltod in den empfindlichsten Regionen des Gehirns sowie ein globales Hirnödem verursacht. Nach einer gewissen Dauer der Ischämie kommt es zu einer Infarzierung sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Regionen (Roine RO et al. 1993). Das Hirnödem, der oben genannte Zelltod und ein ebenfalls durch die Ischämie verursachtes Leck in der Blut-Hirn-Schranke führen zur Freisetzung von S-100B-Protein in das extrazelluläre Kompartiment und anschließend in den peripheren Blutkreislauf (Böttiger BW et al. 2001, Hachimi-Idrissi S et al. 2002). Kommt es zu keiner schweren ischämisch-bedingten Zellschädigung, wird im zeitlichen Verlauf nach Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufes nach HKS zunehmend weniger S-100B freigesetzt. Dies spiegelt sich, so zeigen es auch unsere Untersuchungsergebnisse (siehe Abb. 1), in fallenden S-

100B Serumwerten wider. Ist die Hypoxiedauer und der dadurch bedingte Gehirnschaden allerdings deutlich größer, erfolgt zunächst, analog zu den in größerer Zahl untergegangenen Nervenzellen, eine deutlich stärkere Freisetzung von S-100B-Protein. Außerdem kommt es bei einer Reperfusion und der damit verbundenen Reoxygenierung in der Folge zu sekundär hervorgerufenen pathologischen Prozessen, insbesondere in Form von chemischen zerstörenden Kaskaden, einem weiteren Zelluntergang und einem persistierendem Leck in der Blut-Hirnschranke. Die Folge ist eine anhaltende Freisetzung von S-100B-Protein in die periphere Blutbahn mit entsprechend hohen Serumwerten und ggfs. sogar einem weiteren Anstieg.

Diese Überlegungen waren u.a. Grundlage unserer Arbeitshypothese: Die Aussagekraft von S-100 Protein wird nicht von der Anwendung von MTH beeinflusst. Nach unseren Überlegungen würde evtl. die Höhe der S-100 Serumwerte beeinflusst, nicht aber ihr grundsätzlicher Verlauf, da der Zellschaden bereits vor Anwendung der MTH induziert wurde. Die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigen diese Hypothese. So zeigt Abb.3 u.a., dass die S-100 Serumwerte bei Patienten mit gutem neurologischen Outcome und MTH tendenziell unter denen der Patienten ohne MTH liegen. Bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome ist dies nicht in dieser Form zu erkennen. Allen Gruppen gemeinsam ist allerdings, dass die Anwendung von MTH keinen Einfluss auf die Anwendbarkeit von S-100 Protein als prognostischen Marker hat.

Ebenfalls Ergebnis unserer Arbeit ist, dass 74,4% der Patienten mit MTH vs. 53,1% der Patienten ohne MTH die ersten 14 Tage nach erfolgreicher Reanimation überleben konnten ($p=0,055$). Hier wird beinahe Signifikanzniveau erreicht. Ein gutes neurologisches Outcome konnte immer noch bei 53,8% (mit MTH) vs. 43,8% (ohne MTH) erreicht werden ($p=0,421$), auch wenn dies eher ein Trend ist. Dies ist ein Anhalt dafür, dass die Anwendung von MTH nicht nur die Überlebenschancen deutlich verbessert, sondern auch das neurologische Outcome der Patienten. Ähnliche Ergebnisse lieferten in den vergangenen Jahren diverse Studien. Holzer, Stephen, Bernard, Hachimi-Idrissi und Kollegen veröffentlichten 2005 einen umfangreichen Review-Artikel, der sich mit dem Thema Hypothermie nach erfolgreicher Reanimation bei HKS beschäftigte. Durch die Auswertung sämtlicher verfügbarer Daten konnten sie belegen, dass man nur 6 Patienten mit MTH therapieren muss,

um bei einem Patienten schon nach kurzer Zeit ein signifikant besseres neurologisches Outcome zu erzielen (number needed to treat = 6).

Bezüglich unserer Ergebnisse sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass der HKS bei 92,3% der Patienten mit MTH auf eine kardiale Genese zurückgeführt werden kann, wohingegen dies bei nur 65,6% der Patienten ohne MTH der Fall war ($p=0,049$). Bedingt an diese Aufteilung ist die Anwendung von Katecholaminen. Hier erhielten 97,4% der Patienten mit MTH eine entsprechende kreislaufunterstützende Medikation, wohingegen dies nur bei 71,9% der Patienten ohne MTH der Fall war ($p=0,001$). Diese Beobachtungen lassen sich dadurch erklären, dass in den seit 2005 gültigen ERC-Guidelines für Reanimation empfohlen wird, bei Patienten mit HKS und Kammerflimmern als initialem Rhythmus nach erfolgreicher Reanimation für einen Zeitraum von 24 Stunden MTH anzuwenden. Die in unserer Studie beobachtete strikte Umsetzung dieser Vorgaben findet sich in den Ergebnissen der Datenauswertung wieder.

Ebenso sind Patienten mit MTH im Durchschnitt 3,6 Jahre jünger als Patienten ohne MTH. Dies legt die Erkenntnis nahe, dass in dieser Gruppe der Anteil einer kardialen Genese des HKS ebenfalls höher liegt, da der plötzliche Herztod gerade bei jüngeren Patienten eine der häufigeren Todesursachen darstellt, wie dies bereits von de Vreede Swagemakers et al. 1997 umfassend untersucht wurde. Hier lag u.a. der Anteil der Männer mit plötzlichem Herztod in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre bei 27% (de Vreede Swagemakers et al. 1997). Weiter lässt sich hier vermuten, dass die jüngeren Patienten insgesamt eine geringere Morbidität und damit eine höhere Widerstandskraft aufweisen. Die Folge sind eine im Vergleich längere Überlebenszeit und auch die Wahrscheinlichkeit eines besseren neurologischen Outcomes. Sowohl bei Patientenalter als auch bei Überlebenszeit und neurologischem Outcome erreichen unsere Ergebnisse nicht das statistische Signifikanzniveau, so dass hier lediglich von Trends gesprochen werden kann, die im Ganzen nur einen Anhalt auf die Zusammenhänge der Ergebnisse geben können.

In Tabelle 4 werden einige Vitalparameter aufgelistet, die, getrennt nach „MTH“ und „keine MTH“, einen weiteren Hinweis darauf geben, dass der Körperstoffwechsel in der Phase der Hypothermie deutlich verlangsamt wird. Des Weiteren zeigen sich in der Gruppe ohne MTH insgesamt tendenziell erhöhte Laktat-Spiegel,

was einen Hinweis auf einen ausgeprägteren hypoxisch bedingten Zellschaden vermuten lässt.

Abschließend muss bei unseren Ergebnissen beachtet werden, dass es bei einer Fallzahl von 70 Patienten und einer von uns notwendigerweise vorgenommenen Aufteilung des Patientenkollektivs in zwei oder gar vier Gruppen zu einer starken Reduktion der Fallzahlen innerhalb der einzelnen Gruppen kommt. Dies erschwert eine zuverlässige Interpretation der Werte und kann zu Fehlern führen. Die beiden Vergleichsstudien von Hachimi-Idrissi und Tiainen hatten ebenfalls vergleichbare Fallzahlen, so dass es notwendig ist, weiterführende Studien mit größeren Fallzahlen durchzuführen.

Zusammenfassend belegen unsere Daten, dass die Anwendung von MTH nach erfolgreicher Reanimation eine sinnvolle Therapie zur Neuroprotektion darstellt, so wie dies bereits von anderen Studien zuvor beschrieben wurde. Gleichzeitig kommt es bei der Anwendung von MTH nicht zu einer Beeinträchtigung der Aussagekraft des Serum-Markers S-100 Protein bezüglich der Prognose für das neurologische Outcome nach erfolgreicher Reanimation.

5. Zusammenfassung

Jährlich erleiden allein in den USA rund 700.000 Menschen einen plötzlichen Herzkreislaufstillstand (HKS). Die am stärksten hiervon betroffene Gruppe sind Männer im Alter von 55 bis 64 Jahre. Werden Patienten nach einem HKS erfolgreich wiederbelebt so besteht das Hauptproblem in der Schädigung des Gehirns. Trotz stetig zunehmender Erkenntnisse über die pathophysiologischen Zusammenhänge und die Therapie des HKS konnte es bisher nur in Ansätzen gelingen, die betroffenen Patienten zufriedenstellend zu rehabilitieren und in die Selbständigkeit zu entlassen. Das Hauptproblem stellen hierbei die neurokognitiven Spätfolgen dar. So sind rund 50% der Patienten noch ein Jahr nach dem Ereignis hiervon betroffen. Nicht selten werden die Betroffenen zu Langzeitpflegepatienten mit schwersten zerebralen Behinderungen.

Die Bemühungen der Medizin lagen in den vergangenen Jahren in einer intensiven Forschung zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit HKS. Zunächst konnte eine deutliche Steigerung der primären Reanimationserfolge erreicht werden, ohne dass dabei eine entsprechende Steigerung des sekundären Reanimationserfolges gelingen konnte. In Anbetracht des häufig noch relativ jungen Patientenalters liegt das soziale, aber auch ökonomische Problem auf der Hand. So wurde der Fokus auch auf die Verbesserung potentiell neuroprotektiver Behandlungsstrategien gelegt. Zu diesen gehört unter anderem die Anwendung von milder therapeutischer Hypothermie (MTH) zur Senkung des körpereigenen Stoffwechsels und damit auch Sauerstoffverbrauchs, eine Methode, die zeigen konnte, dass Hypothermie zur Verbesserung des neurologischen Outcomes beitragen kann. Des Weiteren liegt das Interesse der Wissenschaft auch auf der Fähigkeit, eine möglichst präzise und schnelle Prognoseeinschätzung bezüglich des Hirnschadens nach HKS treffen zu können. Eine dieser Methoden ist die Untersuchung von biochemischen Markern, die einfach und universell verfügbar bei laborchemischen Blutuntersuchungen bestimmt werden können. So liegt hier v.a. der Vorteil bei der hohen Verfügbarkeit bei vergleichsweise niedrigem apparativen Aufwand und niedrigen Kosten. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das vorwiegend in Nervenzellen vorkommende S-100B Protein als zuverlässiges Markerprotein für das neurologische Outcome dienen kann.

Bisher noch nicht hinreichend untersucht wurde die Kombination aus o.g. Therapiekonzept der MTH und der Anwendung von S-100B Protein als prognostischen Marker – v.a. im Hinblick auf die Freisetzung von S-100 im menschlichen Körper unter dem Einfluss von MTH. Hier gab es bisher zwei Studien, die durch ihre unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte keinen direkten Vergleich zuließen.

Die Idee unserer Studie war es, den Verlauf der S-100 Serumwerte über den Gesamtzeitraum beider vorherigen Studien zu untersuchen. Über einen Zeitraum von gut 2 ½ Jahren wurden Daten von insgesamt 70 Patienten gesammelt und anschließend ausgewertet. 39 Patienten wurden mit, 31 Patienten ohne MTH behandelt. Entsprechend unserer Hypothese gelang es uns hierbei zu zeigen, dass die Anwendung von MTH keinen Einfluss auf die Gütequalität von S-100 Protein als prognostischer Marker zur Beurteilung eines möglichen Hirnschadens nach erfolgreicher Reanimation bei HKS hat. So wiesen Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome durchweg statistisch signifikant höhere S-100 Serumwerte auf als Patienten mit gutem neurologischen Outcome. Die von uns ebenfalls aufgestellte Überlegung, dass die Anwendung von MTH zu niedrigeren S-100 Serumwerten in den jeweiligen Untergruppierungen (gutes/schlechtes Neurooutcome) führt, ließ sich rein deskriptiv erkennen, erreichte aber zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisches Signifikanzniveau, so dass dieser Teil der Hypothese unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht bestätigt werden kann.

In dieser Studie konnte jedoch zu einem besseren Verständnis des bekannten Prognostikmarkers von neurologischen Zellschäden S-100 Protein beigetragen werden. Weitere Studien mit höheren Fallzahlen sollten zur Bestätigung der Ergebnisse bzw. zur weiteren Untersuchung der Auswirkungen von Therapieprinzipien in der Behandlung von Patienten nach HKS durchgeführt werden, um eine weitere Verbesserung im sekundären Reanimationserfolg zu erreichen. Ziel sollte es sein, den Anteil der Patienten nach HKS zu steigern, die erfolgreich rehabilitiert in ihr bisheriges Leben in der Gesellschaft zurückkehren können.

6. Literatur

Abramson NS et al.

Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischemia. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group.

Crit Care Med. 1985 Nov;13(11):930-1.

Adrie C et al.

Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?

Curr Opin Crit Care. 2004 Jun;10(3):208-12. Review.

Adrie C et al.

Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome.

Circulation. 2002 Jul 30;106(5):562-8.

Astudillo R et al.

Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest.

Eur J Cardiothorac Surg. 1996; 10: 1107-1113.

Barger SW, van Eldik LJ.

S100 beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells.

J Biol Chem. 1992 May 15;267(14):9689-94

Barone FC et al.

Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia.

Brain Res. 1993 Sep 24;623(1):77-82.

Baskett TF, Kis M.

Janos Balassa and resuscitation by chest compression.

Resuscitation. 2005 Apr;65(1):11-3.

Baudier J et al.

Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S100b-binding protein.

Proc Natl Acad Sci USA. 1992 Dec 1;89(23):11627-31.

Becker LB et al.

Outcome of CPR in a large metropolitan area - where are the survivors?

Ann Emerg Med. 1991 Apr;20(4):355-61.

Becker LB et al.

Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates.

Ann Emerg Med. 1993 Jan;22(1):86-91

Behringer W et al.

Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome.

Ann Intern Med. 1998 Sep 15;129(6):450-6.

Benson DW et al.

The use of hypothermia after cardiac arrest.

Anesth Analg. 1959 Nov-Dec;38:423-8.

Bernard SA.

Hypothermia improves outcome from cardiac arrest.

Crit Care Resusc. 2005 Dec;7(4):325-7.

Bialecki L, Woodward RS.

Predicting death after CPR. Experience at a nonteaching community hospital with a full-time critical care staff.

Chest. 1995 Oct;108(4):1009-17.

Bone RC et al.

The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure.

Chest. 1992 Jun;101(6):1481-3. Review.

Booth CM et al.

Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest.

JAMA. 2004 Feb 18;291(7):870-9.

Böttiger BW et al.

Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis.

Circulation. 1995 Nov 1;92(9):2572-8.

Böttiger BW et al.

Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans.

Circulation. 2001; 103: 2694-2698.

Burghuber OC et al.

Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer.

Cancer. 1990 Mar 15;65(6):1386-90.

Busto R et al.

Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain.

Stroke. 1989 Jul;20(7):904-10.

Büttner T et al.

S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction.

Stroke. 1997; 28: 1961-1965.

Caffrey S L et al.

Public use of automated external defibrillators

N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1242-7.

Clapham DE.

Calcium signaling.

Cell. 1995; 80: 259-268

Cooper S, Cade J.

Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness.

Resuscitation. 1997 Aug;35(1):17-22.

Cummins RO et al.

Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. Task Force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council.

Ann Emerg Med. 1991 Aug;20(8):861-74. Review.

Cunningham RT et al.

Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction.

Eur J Clin Invest. 1991 Oct;21(5):497-500.

Cunningham RT et al.

Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume.

Eur J Clin Invest. 1996 Apr;26(4):298-303.

D'Alessandro M et al.

Serum neuron-specific enolase in diagnosis and follow-up of gastrointestinal neuroendocrine tumors.

Tumour Biol. 1992;13(5-6):352-7.

Danciu SC et al.

A predictive model for survival after in-hospital cardiopulmonary arrest.

Resuscitation. 2004 Jul;62(1):35-42.

Dauberschmidt R et al.

Changes of neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation.

Mol Chem Neuropathol. 1991 Jun;14(3):237-45.

de Vreede-Swagemakers JJ et al.

Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival.

J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 15;30(6):1500-5.

Edgren E et al.

Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group.

Lancet. 1994 Apr 30;343(8905):1055-9.

Eftestøl T et al.

Effects of interrupting precordial compressions on the calculated probability of defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest.

Circulation. 2002 May 14;105(19):2270-3.

Engdahl J et al.

Characteristics and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest of non-cardiac aetiology.

Resuscitation. 2003 Apr;57(1):33-41.

European Resuscitation Council.

European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005.

Resuscitation. 2005, 57: 231-235.

Fassbender K et al.

Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood:temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke.

J Neurol Sci. 1997;148:101-105.

Feldman E et al.

Beneficial effects of hypothermia after cardiac arrest.

JAMA. 1960 Jun 4;173:499-501.

Fizazi K et al.

Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma.

Cancer. 1998 Mar 15;82(6):1049-55.

Fox R.

Trends in cardiovascular mortality in Europe.

Circulation. 1997 Dec 2;96(11):3817.

Francis A et al.

Activity of neuron-specific enolase in normal and lesioned rat brain.

Brain Res. 1983 Mar 14;263(1):89-95.

Fries M et al.

Incidence of cross-border emergency care and outcomes of cardiopulmonary resuscitation in a unique European region.

Resuscitation. 2007 Jan;72(1):66-73.

Fries M et al.

Procalcitonin serum levels after out-of-hospital cardiac arrest.

Resuscitation. 2003 Oct;59(1):105-9.

Gando S et al.

Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest.

Thromb Haemost. 1997 Feb;77(2):278-82.

Gando S et al.

Platelet activation with massive formation of thromboxane A2 during and after cardiopulmonary resuscitation.

Intensive Care Med. 1997 Jan;23(1):71-6.

Gräsner JT, Franz R.

Reanimiert ? Dokumentiert ! Das Dortmunder Protokoll zur Reanimationsdatenerfassung.

Rettungsdienst. 26, (2003) 448-450

Gräsner JT, Rebhuhn S.

Das Dortmunder Protokoll zur Reanimationsdatenerfassung.

Westflisches Ärzteblatt. 3/2003: 15

Gratton M et al.

Public-access defibrillation: where do we place the AEDs?

Prehosp Emerg Care. 1999 Oct-Dec;3(4):303-5.

Grubb NR et al.

Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100.

Heart. 2007 Oct;93(10):1268-73.

Hachimi-Idrissi S et al.

S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest.

Resuscitation. 2002 Jun;53(3):251-7.

Hachimi-Idrissi S et al.

The evolution of serum astroglial S-100 β protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia.

Resuscitation. 2005 Feb;64(2): 187-92.

Hallstrom AP et al.

Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out-of-hospital ventricular fibrillation.

Circulation. 1996 Jun 1;93(11):2019-22.

Hallstrom AP et al.

Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest.

N Engl J Med. 2004 Aug 12;351(7):637-46.

Henze G et al.

Serum S100 - a marker for disease monitoring in metastatic melanoma.

Dermatology. 1997;194(3):208-12.

Herlitz J et al.

Factors at resuscitation and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest in relation to age.

Resuscitation. 2003 Sep;58(3):309-17.

Holzer M et al.

Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis.

Crit Care Med. 2005 Feb;33(2):414-8.

Horn M et al.

Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia.

Stroke. 1995 Feb;26(2):290-6.

International Liaison Committee for Resuscitation.

Postresuscitation support.

Circulation. 2005;112 (Suppl):IV-84-IV-88.

Isgro F et al.

A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery?

Eur J Cardiothorac Surg. 1997 Apr;11(4):640-4.

Isobe T, Ishioka N, Okuyama T.

Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein.

Eur J Biochem. 1981; 115: 469-474.

Isobe T, Okuyama T. (1981a)

The amino acid sequence of the tryptophan-containing subunit (alpha-subunit) of bovine brain S-100 protein.

J Neurochem. 1981; 37: 522-524.

Isobe T, Okuyama T. (1981b)

The amino-acid sequence of the alpha subunit in bovine brain S-100a protein.

Eur J Biochem. 1981 May;116(1):79-86.

Isobe T, Okuyama T.

The Amino-Acid Sequence of S-100 Protein (PAP I-b Protein) and Its Relation to the Calcium-Binding Proteins.

Eur J Biochem. 1978 Sep 1;89(2):379-88.

Isobe T, Tsugita A, Okuyama T.

The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b).

J Neurochem. 1978; 30: 921-923.

Johnsson P et al.

Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 1995; 9: 694-699.

Jude JR et al.
Cardiac resuscitation without thoracotomy.
Md State Med J. 1960 Oct;9:712-3.

Karibe H et al.
Mild intraischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats.
J Cereb Blood Flow Metab. 1994 Jul;14(4):620-7.

Kern KB et al.
Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning.
J Am Coll Cardiol. 1996 Jul;28(1):232-40.

Kesteloot H et al.
Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000.
Eur Heart J. 2006 Jan;27(1):107-13.

Kesteloot H et al.
Evolution of all-causes and cardiovascular mortality in the age-group 75-84 years in Europe during the period 1970-1996; a comparison with worldwide changes.
Eur Heart J. 2002 Mar;23(5):384-98.

Klein JR et al.
S-100 protein stimulates cellular proliferation.
Cancer Immunol Immunother. 1989;29(2):133-8.

Kligman D, Hilt DC.
The S100 protein family.
Trends Biochem Sci. 1988 Nov;13(11):437-43.

Konstantinos A et al.
Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation.
Resuscitation. (2007) 75, 219—228.

Kouwenhoven WB et al.
Closed-chest cardiac massage.
JAMA. 1960 Jul 9;173:1064-7.

Kuisma M et al.

Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome.
Eur Heart J. 1997 Jul;18(7):1122-8.

Ladenstein R et al.

First experience with prognostic factors in unselected neuroblastoma patients. The Austrian Neuroblastoma 87 Study.
Eur J Cancer. 1995;31A(4):637-41.

Laurent I et al.

Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest.
J Am Coll Cardiol. 2002 Dec 18;40(12):2110-6.

Levi F et al.

Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world.
Heart. 2002 Aug;88(2):119-24.

Mabe H et al.

Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage.
Surg Neurol. 1991 Sep;36(3):170-4.

Madl C et al.

Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment.
Crit Care Med. 2000 Mar;28(3):721-6.

Marangos PJ et al.

Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue.
J Neurochem. 1979 Jul;33(1):319-29.

Marangos PJ et al.

Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells.
Annu Rev Neurosci. 1987;10:269-95.

Marenholz I et al.

An update of the S100 nomenclature.
Biochim Biophys Acta. 2006 Nov;1763(11):1282-3.

Martens P et al.

Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia.

Stroke. 1998 Nov;29(11):2363-6.

Martens PR et al.

Early prediction of non-survival for patients suffering cardiac arrest--a word of caution. The Belgian Cerebral Resuscitation Study Group.

Intensive Care Med. 1992;18(1):11-4.

MC Grath RB et al.

In-house cardiopulmonary resuscitation - after a quarter of a century.

Ann Emerg Med. 1987 Dec;16(12):1365-8.

Meyer JA.

Claude Beck and cardiac resuscitation.

Ann Thorac Surg. 1988 Jan;45(1):103-5.

Missler U et al.

S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke.

Stroke. 1997 Oct;28(10):1956-60.

Moore BW.

A soluble protein characteristic of the nervous system.

Biochem Biophys Res Commun. 1965;19: 739-744

Moser B et al.

One night in a snowbank: a case report of severe hypothermia and cardiac arrest.

Resuscitation. 2005 Jun;65(3):365-8.

Mrak RE et al.

Correlation of astrocytic S100 beta expression with dystrophic neurites in amyloid plaques of Alzheimer's disease.

J Neuropathol Exp Neurol. 1996 Mar;55(3):273-9.

Mrak RE, Griffin WS.

The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Neurobiol Aging. 2001 Nov-Dec;22(6):915-22.

Mrak RE, Griffin WS.

Trisomy 21 and the brain.

J Neuropathol Exp Neurol. 2004 Jul;63(7):679-85.

Murray CJ, Lopez AD.

Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study.

Lancet. 1997 May 3;349(9061):1269-76.

Negovsky VA, Gurvitch AM, Zolotokrylina ES.

Postresuscitation disease.

Amsterdam: Elsevier, 1983

Negovsky VA, Gurvitch AM.

Post-resuscitation disease - a new nosological entity. Its reality and significance.

Resuscitation. 1995 Aug;30(1):23-7.

Persson L et al.

S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system.

Stroke. 1987 Sep-Oct;18(5):911-8.

Peskind ER et al.

Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease.

Neurochem Int. 2001 Nov-Dec;39(5-6):409-13.

Petzold A et al.

Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease.

Neurosci Lett. 2003 Jan 23;336(3):167-70.

Pfeifer R et al.

Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale.

Resuscitation. 2005 Apr;65(1):49-55.

Rech TH et al.

Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study.

Crit Care. 2006;10(5):R133.

Reeves RH et al.

Astrocytosis and axonal proliferation in the hippocampus of S100b transgenic mice.

Proc Natl Acad Sci USA. 1994 Jun 7;91(12):5359-63.

Robicsek F, Littman L.

The first reported case of external heart massage (János Balassa).

Clin Cardiol. 1983 Nov;6(11):569, 571.

Robicsek SA, Robiksek F;
 János Balassa and the first CPR.
Am J Emerg Med. 2004 Nov;22(7):622-3.

Rogove HJ et al.
 Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups.
Crit Care Med. 1995 Jan;23(1):18-25.

Roine RO et al.
 Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis.
Arch Neurol. 1989 Jul;46(7):753-6.

Roine RO et al.
 Neuropsychological sequelae of cardiac arrest.
JAMA. 1993 Jan 13;269(2):237-42.

Rosén H et al.
 Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest.
Stroke. 1998; 29: 473-477.

Rosén H et al.
 Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest.
Resuscitation. 2001 May;49(2):183-91.

Rosomoff HL, Holaday D.
 Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia.
Am J Physiol. 1954 Oct;179(1):85-8.

Rosomoff HL.
 Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system.
Ann N Y Acad Sci. 1959 Sep 14;80:475-86.

Safar P et al.
 A comparison of the mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest-pressure arm-lift methods.
N Engl J Med. 1958 Apr 3;258(14):671-7.

Safar P.

Mouth-to-mouth airway.

Anesthesiology. 1957 Nov-Dec;18(6):904-6.

Sanders AB.

Therapeutic hypothermia after cardiac arrest.

Curr Opin Crit Care. 2006 Jun;12(3):213-7.

Sans S et al.

The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.

Eur Heart J. 1997 Aug;18(8):1231-48.

Schaarschmidt H et al.

Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases.

Stroke. 1994 Mar;25(3):558-65.

Schäfer BW et al.

The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology.

Trends Biochem Sci. 1996 Apr;21(4):134-40.

Schafer BW, Heizmann CW.

The S100 family of EF-hand calciumbinding proteins: functions and pathology.

Trends Biochem Sci. 1996; 21: 134-140.

Schmechel D et al.

Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells.

Science. 1978 Jan 20;199(4326):313-5.

Schmechel D et al.

Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells.

Nature. 1978 Dec 21-28;276(5690):834-6.

Schneider AP 2nd et al.

In-hospital cardiopulmonary resuscitation: a 30-year review.

J Am Board Fam Pract. 1993 Mar-Apr;6(2):91-101.

Schoerhuber W et al.

Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest.

Stroke. 1999 Aug;30(8):1598-603.

Skogseid IM et al.

Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage.

Acta Neurochir (Wien). 1992;115(3-4):106-11.

SOS-KANTO study group.

Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study.

Lancet. 2007 Mar 17;369(9565):920-6.

Steinberg R et al.

Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage.

J Neurochem. 1984 Jul;43(1):19-24.

Stelzl T et al.

A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients.

Eur J Emerg Med. 1995 Mar;2(1):24-7.

Stiell IG et al.

Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest.

N Engl J Med. 2004 Aug 12;351(7):647-56.

Stiell IG et al.

High-dose epinephrine in adult cardiac arrest.

N Engl J Med. 1992 Oct 8;327(15):1045-50.

Sunde K et al.

Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.

Resuscitation. 2007 April;73(1): 29-39.

Swor RA et al.

Bystander CPR, ventricular fibrillation, and survival in witnessed, unmonitored out-of-hospital cardiac arrest.

Ann Emerg Med. 1995 Jun;25(6):780-4.

Tiainen M et al.

Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia.

Stroke. 2003 Dec; 34: 2881-2886

Tsai MS et al.

Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days.

Intensive Care Med. 2005 May;31(5):621-6.

van Alem AP et al.

Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest.

Am Heart J. 2004 Sep;148(3):416-21.

Vilke GM et al.

The three-phase model of cardiac arrest as applied to ventricular fibrillation in a large, urban emergency medical services system.

Resuscitation. 2005 Mar;64(3):341-6.

Vukmir RB et al.

Witnessed arrest, but not delayed bystander cardiopulmonary resuscitation improves prehospital cardiac arrest survival.

Emerg Med J. 2004 May;21(3):370-3.

Winningham-Major F et al.

Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 beta proteins that differ in the content and position of cysteine residues.

J Cell Biol. 1989 Dec;109(6 Pt 1):3063-71.

Woertgen C et al.

Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury.

Acta Neurochir. 1997; 26: 341-345.

Yanagawa Y et al.

Abnormal response of the extremities to pain stimulation immediately after the return of spontaneous circulation from cardiopulmonary arrest.

Emerg Med J. 2008 Jan;25(1):19-22.

Zandbergen EG et al.

Prediction of poor outcome in anoxic-ischemic coma.

J Clin Neurophysiol. 2000 Sep;17(5):498-501.

Zeltzer PM et al.

Serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course.

Cancer. 1986 Mar 15;57(6):1230-4.

Zheng ZJ et al.

Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998.

Circulation. 2001 Oct 30;104(18):2158-63.

Zimmer DB et al.

The S100 protein family: history, function, and expression.

Brain Res Bull. 1995;37(4):417-29. Review.

Zoll PM et al.

Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock.

N Engl J Med. 1956 Apr 19;254(16):727-32.

7. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne meine Familie. Sie hat mich auf meinem bisherigen Weg zu jedem Zeitpunkt unterstützt und mir die Ausbildung zum Arzt sowie diese Studie ermöglicht. Ihr gilt mein herzlicher Dank.

Herrn Dr. med. Michael Fries danke ich in besonderer Weise. Er hat mir, als mein Betreuer, jederzeit uneingeschränkt mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Darüber hinaus hatte er immer ein offenes Ohr und konnte in vielen Situationen mit seinem Wissen und seiner Motivation positiv auf den Verlauf der Studie einwirken. Er ermöglichte mir außerdem, im Rahmen der Studie auf einem internationalen Kongress der Society of Critical Care Medicine in den USA teilzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Christian Stoppe, der mit mir zusammen als guter Freund, Kollege und Kommilitone die Studie und die Datenerhebung durchführte. Ohne ihn wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. med. Uwe Wainwright, der mir als ärztlicher Leiter des Rettungsdienstes in Aachen bei dem logistischen Aufbau der Studie und Ihrer Etablierung behilflich war.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Rolf Rossaint und Herrn Prof. Dr. med. Ralf Kuhlen danke ich für die persönliche und logistische Unterstützung, ohne die die Durchführung der Studie undenkbar gewesen wäre.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen Frau Anne Timper für ihre fachliche, persönliche und moralische Unterstützung.

8. Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei meinem Betreuer, Dr. med. Michael Fries, Klinik für Anästhesiologie, des Universitätsklinikums Aachen, hinterlegt sind.

9. Lebenslauf

David Michael Brücken

*17.10.1980 in Wuppertal

Jakobstr. 200

52064 Aachen

Schulbildung	1987 – 1991	Gemeinschaftsgrundschule Siegelberg in Wuppertal - Beyenburg
	1991 – 2000	Gymnasium am Kothen in Wuppertal
	2000	Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst	2000 – 2001	Rettungsdienst (Malteser Hilfsdienst Wuppertal) – Ausbildung zum Rettungssanitäter
Studium	2001 – 2003	Vorklinisches Studium an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen
	2003 – 2006	Klinisches Studium an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen
	2006 – 2007	Praktisches Jahr im Universitätsklinikum der RWTH Aachen (Chirurgie), im Spital Saanen/Schweiz (Innere Medizin) sowie im Kantonsspital Luzern/Schweiz (Wahlfach Orthopädie)
	2007	Ärztliche Prüfung und Approbation
Beruf	Seit 01. April 2008 Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie – Schwerpunkt Unfallchirurgie – im Universitätsklinikum der RWTH Aachen	

Aachen, den 18. Mai 2009