

Der Einfluss der milden Hypothermiebehandlung nach kardiopulmonaler
Reanimation auf die Pneumonierate.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Daniel Stig Kaiser
aus Wolfenbüttel

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Georg Baumgarten
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.10.2010

Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Prof. Dr. med. A. Hoeft

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	7
2. Einleitung.....	9
2.1. Einführung in das Thema.....	9
2.2. Definition und Epidemiologie nosokomialer Infektionen.....	9
2.3. Medizinische und wirtschaftliche Relevanz nosokomialer Pneumonien.....	10
2.4. Die induzierte milde Hypothermiebehandlung als neuroprotektive Behandlungsstrategie	11
2.5. Die induzierte milde Hypothermiebehandlung nach der kardio-pulmonalen Reanimation bei akutem Herzstillstand.....	13
2.6. Ziel der Studie.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1. Therapierichtlinien.....	16
3.1.1. Die therapeutische milde Hypothermiebehandlung.....	16
3.1.2. Beatmungstherapie.....	17
3.1.3. Antibiotikatherapie.....	18
3.2. Datenerhebung.....	19
3.2.1. Untersuchungsbefunde.....	19
3.2.2. Verlauf.....	21
3.2.3. Outcome.....	21
3.3. Indikationsstellung „Pneumonie“.....	21
3.4. Vergleichsdaten.....	22
3.5. Hilfsmittel zur Erfassung und Auswertung.....	23
4. Ergebnisse.....	24
4.1. Demographie.....	24

4.2. Reanimation und stationärer Verlauf.....	24
4.2.1. Untersuchungsbefunde.....	25
4.2.2. Zusammenfassung der Untersuchungsbefunde.....	30
4.3. Pneumonie.....	32
4.3.1. Unterschiede bei einzelnen Untergruppen.....	33
4.4. Outcome.....	33
4.4.1. Überlebensrate.....	33
4.4.2. Einfluss der Pneumonie auf die Letalität.....	34
4.4.3. Die Kennzeiten: Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus.....	34
4.4.4. Einfluss der Pneumonie auf die Kennzeiten.....	35
5. Diskussion.....	36
6. Zusammenfassung.....	45
7. Anhang.....	46
7.1. SOP: Therapeutische milde Hypothermie (32-34 °C) bei CPR.....	46
7.2. SOP: Weaning-Protokoll.....	50
8. Literaturverzeichnis.....	52
9. Danksagung.....	58

1. Abkürzungsverzeichnis

ASB	<i>Assisted spontaneous breathing</i> : assistierte Spontanatmung (Beatmungsmodus)
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	<i>Biphasic positive airway pressure</i> : biphasischer positiver Atemwegsdruck (Beatmungsmodus)
CBF	<i>Cerebral blood flow</i> : zerebraler Blutfluss
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> : kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (Beatmungsmodus)
CPP	<i>Cerebral perfusion pressure</i> : zerebraler Perfusionsdruck
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
ERC	<i>European Resuscitation Council</i> : Europäischer Rat für Reanimation
F _i O ₂	Inspiratorischer Sauerstoffgehalt
ICAM	Interzelluläre Adhäsionsmoleküle
ICP	<i>Intracranial pressure</i> : intrakranieller Druck
ICU	<i>Intensive care unit</i> : Intensivstation
IFN- γ	Interferon γ
IL	Interleukin
G-DRG	<i>German diagnosis related groups</i> : Fallpauschalensystem
HACA	„ <i>The hypothermia after cardiac arrest study group</i> “
HZV	Herzzeitvolumen
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KG	Körpergewicht
KKT	Körperkerntemperatur
KH	Krankenhaus
LPS	Lipopolysaccharid
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NaCl	Natriumchlorid
NF- κ B	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance System
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen

p	Signifikanzniveau ($p < 0,05$)
P _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PEEP	<i>Positive endexpiratory pressure</i> : positiver endexpiratorischer Druck
PMN	<i>Polymorphonuclear leukocytes</i> : neutrophile Granulozyten
ROSC	<i>Return of spontaneous circulation</i> : Rückkehr eines spontanen Kreislaufs
s	Standardabweichung (SD)
SAV	Spontanatmungsversuch
SOP	<i>Standard operating procedure</i> : standardisierte Verfahrensanweisung
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
\bar{x}	Mittelwert (MW)

2. Einleitung

2.1. Einführung in das Thema

Seit Ignaz Semmelweis (1818-1868) in der Mitte des 19. Jahrhunderts erste Untersuchungen wegen des gehäuften Auftretens von Kindbettfieber anstellte, ist bekannt, dass Patienten und Patientinnen - im Folgenden nur noch als Patienten bezeichnet -, die stationär in einem Krankenhaus behandelt werden müssen, einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Dies gilt insbesondere für Patienten, die auf Grund der Schwere ihrer Erkrankung auf einer Intensivstation behandelt werden müssen. Solche nosokomialen Infektionen haben einen Einfluss auf Morbidität und Letalität der betroffenen Patienten und häufig eine größere Bedeutung als die Grunderkrankung.

Um die Patienten besser schützen zu können, ist es von Interesse, Indikatoren zu finden, die Patienten mit einem erhöhten Risiko ausweisen. Die erhobenen Kenntnisse müssen dazu dienen, differenzierte Behandlungskonzepte zur Prävention und Therapie zu entwickeln.

Seit Einführung der milden Hypothermiebehandlung zur Neuroprotektion nach kardiopulmonaler Reanimation, mehren sich die Anzeichen für ein erhöhtes Infektionsrisiko im betroffenen Patientenkollektiv. Insbesondere pulmonale Infekte scheinen bei den Patienten auf Grund der notwendigen Beatmung gehäuft aufzutreten. Grundlage für das erhöhte Infektionsrisiko könnte eine immunsuppressive Wirkung der milden Hypothermie sein.

2.2. Definition und Epidemiologie nosokomialer Infektionen

Gemäß den Definitionen des Robert-Koch-Instituts handelt es sich bei nosokomialen Infektionen um lokale oder systemische Infektionen, welche bei Aufnahme in ein Krankenhaus weder bestanden noch in der Inkubationsphase waren (Robert-Koch-Institut, 2008). Üblicherweise wird dabei ein infektfreier Zeitraum von 48 Stunden seit der stationären Aufnahme angenommen. Außerdem werden Infektionen als nosokomial bezeichnet, die erst in unmittelbarem Anschluss an eine stationäre Behandlung evident werden.

Wie die Studie über „nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention“ (NIDEP) zeigte, beträgt die Prävalenz für eine nosokomiale Infektion auf einer deutschen Normalstation 3,5 %, auf einer Intensivstation hingegen 15,3 % (Rüden et al., 1997). International beträgt die durchschnittliche Infektionsrate auf einer Intensivstation ca. 20 %. Mit

etwa 55-65 % haben die Infektionen der Atemwege den größten Anteil, gefolgt von Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, katheterassoziierten und septischen Infektionen (Vincent et al., 1995; Vincent et al., 2009; Ylipalosaari et al., 2006). In 80-90 % der Fälle tritt die nosokomial erworbene Pneumonie des Intensivpatienten im Zusammenhang mit einer invasiven Beatmung auf (Lorenz et al., 2003; Diaz et al., 2008; Wolkewitz et al., 2008). Die Pneumonierate lag je nach Studie bei 12-18 % (Cook et al., 1998; Rello et al., 1999; Moine et al., 2002), bzw. bei 10-15 Fällen pro 1000 Beatmungstage (Cook et al., 1998; Zuscoid et al., 2007). Wie die aktuellen Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems, Modul ITS, zeigen, konnte die aktuelle beatmungsassoziierte Pneumonierate auf den beteiligten Intensivstationen auf 5,46 Fälle pro 1000 Beatmungstage gesenkt werden (NRZ, 2007).

Der häufigste Erreger der nosokomialen Atemwegsinfektion ist mit ca. 20 % das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus*. Des Weiteren finden sich häufig Isolate von gramnegativen Keimen wie *Escherichia coli* und *Klebsiellen spp.*. Im Rahmen von Mikroaspirationen erlangen aber auch *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* als typische Vertreter der ambulanten Pneumonie nosokomiale Relevanz (Welte, 2006). In Deutschland werden ca. 11 % aller nosokomialen *Staphylococcus aureus* Infektionen durch Methicillin resistente Stämme (MRSA) hervorgerufen.

2.3. Medizinische und wirtschaftliche Relevanz nosokomialer Pneumonien

Von den nosokomialen Infektionen ist die Pneumonie mit der höchsten Sterblichkeit verbunden. Die Letalität auf einer Intensivstation, die direkt auf eine Pneumonie zurückgeführt werden kann, beträgt bis zu 50 % (Lorenz et al., 2003). Obwohl einige Studien keinen gesicherten Zusammenhang der Letalität von Intensivpatienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) nachweisen konnten (Papazian et al., 1996; Guimarães und Rocco, 2006; van der Kooi et al., 2007), wird in den meisten Studien die nosokomiale Pneumonie (Vincent et al., 1995; Fagon et al., 1996) einschließlich der VAP als unabhängiger Faktor für eine erhöhte Letalität angesehen (Moine et al., 2002; Diaz et al., 2008; Magnason et al., 2008; Muscedere et al., 2008).

Neben der erhöhten Letalität, bedingt durch nosokomiale Infektionen, ist das Gesundheitswesen aber auch durch eine deutlich verlängerte Liegedauer der betroffenen Patienten belastet. Durch nosokomiale Pneumonien verlängert sich der Aufenthalt auf einer Intensivstation um durchschnittlich 4,3 Tage (Papazian et al., 1996; Heyland et al., 1999; Diaz et al., 2008;

Muscedere et al., 2008). Die gesamte stationäre Behandlung ist im Durchschnitt um bis zu 9 Tage länger.

Damit verbunden treten erhöhte Kosten auf, welche sich z.B. für das kanadische Gesundheitssystem auf ca. 46 Mio. kanadische Dollar (28,8 Mio €) pro Jahr summieren (Muscedere et al., 2008). Das deutsche Gesundheitssystem wird durch nosokomiale Infektionen mit ca. 2 Mio. € pro Jahr belastet.

2.4. Die induzierte milde Hypothermiebehandlung als neuroprotektive Behandlungsstrategie

Seit Ende der 80iger Jahre des vorigen Jahrhunderts erlebt die Hypothermiebehandlung, die erstmals in den 1940iger Jahren klinische Anwendung fand und seit Anfang der 60iger Jahre wegen der nicht beherrschbaren Nebenwirkungen unterlassen wurde, eine Renaissance. Es zeigte sich, dass bereits eine milde bis moderate Hypothermie mit einer angestrebten Körperkerntemperatur von 32-35 °C, für einen effektiven Schutz des Zentralnervensystems ausreicht.

Primär wurde angenommen, dass die neuroprotektive Wirkung einzig auf eine Reduktion des zerebralen Stoffwechsels und damit des Sauerstoffverbrauchs beruht (Michenfelder und Milde, 1991). Inzwischen zeigte sich, dass sich die neuroprotektiven Effekte nicht allein durch einen reduzierten zerebralen Stoffwechsel erklären lassen (Yenari et al. 2008). Vielmehr wird die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie durch eine Vielzahl von Veränderungen hervorgerufen.

Eine zentrale Rolle für die Zellschädigung nach Hypoxie spielt ein gestörter Ionentransport über die Nervenzellmembran mit Verlust der transmembranösen Ionengradienten. Dies wird durch wiederholte spontane Depolarisationen der Zellmembran verstärkt und kann, wie auch die intrazelluläre Anreicherung von Kalzium und die exzitatorische Ausschüttung von Neurotransmittern, durch eine Absenkung der Körperkerntemperatur im Ausmaß deutlich reduziert bis unterbunden werden (Takata et al., 1997; Brück et al., 2005; Liu und Yenari, 2007).

Außerdem wird die neuronale Apoptose durch die Hemmung der Immunreaktivität von Caspasen und einer Minimierung der mitochondrialen Dysfunktion mit Translokation von Cytochrome c ins Zytoplasma zum Teil schon in einem sehr frühen Stadium reduziert (Xu et al., 2002; Van Hemelrijck et al., 2005).

Durch eine Hypoxie kommt es zu einer Zunahme der Gefäßpermeabilität mit konsekutivem Gewebeödem. Durch eine Hypothermiebehandlung lässt sich die Permeabilitätssteigerung besonders auch an den intrazerebralen Gefäßen effektiv reduzieren (Krantis, 1983). Außerdem kommt es zu einer Reduktion der für eine Gewebeischämie typischen Ausschüttung von freien Radikalen und proinflammatorischen Mediatoren (Fukui et al., 2006; Schmitt et al. 2007; Matsui und Kakeda, 2008). Dies geschieht über eine Hemmung der Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Genexpression von antiinflammatorischen und antiapoptotischen Enzymen und Mediatoren durch die Hypothermie stimuliert wird (Fairchild et al., 2004). Bedingt durch die stabilisierte Blut-Hirn-Schranke und die reduzierte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine sieht man eine geringere Akkumulation von Leukozyten und eine Abnahme der Ödemneigung (Deng et al., 2003).

Wie vielfach gezeigt werden konnte, führt eine Veränderung der Körpertemperatur zu geänderten intrazerebralen Druckverhältnissen. Im Rahmen einer Hyperthermie kommt es durch den Anstieg des zerebralen Blutflusses (CBF) bei gesteigerter Metabolismusrate zur Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP) (Rossi et al., 2001). Entsprechend kann durch die induzierte Hypothermiebehandlung ein Anstieg des ICP abgemildert oder sogar ein Abfall des intrakraniellen Drucks erreicht werden (Vigué et al., 2000; Polderman et al., 2002; Polderman et al., 2008). Dies gelingt nicht nur durch eine Abnahme des CBF, sondern auch, wie oben dargestellt, durch eine Hemmung der proinflammatorischen Prozesse mit konsekutiv geringerer Ödemneigung und Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke (Soukup et al., 2002; Brück et al., 2005). Die induzierte milde Hypothermiebehandlung ist heute in vielen Bereichen der Medizin eine anerkannte therapeutische Methode zur Neuroprotektion. Mit sehr unterschiedlicher Evidenz wird das Verfahren nach kardiopulmonaler Reanimation, bei Schädigungen des Zentralnervensystems in Folge von Traumata, ischämischem Insult oder subarachnoidaler Blutung, und im Rahmen von kardiochirurgischen oder neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt (Brück et al., 2005).

2.5. Die induzierte milde Hypothermiebehandlung nach der kardiopulmonalen Reanimation bei akutem Herzstillstand

Die Überlebensrate von Herz-Kreislauf-Stillständen außerhalb eines Krankenhauses liegt in den Industrienationen bei ca. 5-35 %, während etwa 50-60 % der Ereignisse auf einer Intensivstation überlebt werden (Bernard, 1998; Nichol et al., 2008).

Die Lebensqualität der Überlebenden wird ganz wesentlich durch seinen neurologische Status bestimmt, daher ist es seit langem Ziel der Medizin, diesen nachhaltig zu verbessern. Derzeit werden nur etwa 20 % der Überlebenden mit einem guten neurologischen Ergebnis entlassen (Brüx et al., 2005).

Zu Beginn der 1990iger Jahre konnten mehrere kleine Studien am Tiermodell einen positiven Effekt der Hypothermiebehandlung nach kardiopulmonaler Reanimation zeigen (Sterz et al., 1991). Nach mehreren Machbarkeitsstudien, die außerdem die Nebenwirkungen der geplanten Therapie überprüfen sollten, wurden 1996 zwei randomisierte, kontrollierte, klinische Studien begonnen, deren Ergebnisse 2002 veröffentlicht wurden (Bernard et al, 1997; Zeiner et al., 2000; Feldberg et al., 2001) .

Darin konnten die Arbeitsgruppe um Bernard et al. aus Australien und die „*The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group*“ (HACA) aus Europa nachweisen, dass die induzierte Hypothermiebehandlung zu einer signifikanten Verbesserung des neurologische Status bei Patienten führte, die außerhalb eines Krankenhauses einen plötzlichen Herztod erlitten hatten (Bernard et al., 2002; Holzer et al., 2002).

Beide Studien zeichneten sich durch eng gefasste Einschlusskriterien aus. So wurden nur Patienten berücksichtigt, die einen beobachteten Kreislaufstillstand erlitten und bei denen durch den Rettungsdienst initial ein Kammerflimmern dokumentiert werden konnte. Außerdem wurden Patienten aus der HACA-Studie ausgeschlossen, bei denen es länger als 15 Minuten vom Kollapsereignis bis zum Beginn der Reanimationsmaßnahmen durch den Rettungsdienst dauerte. Betrug die Dauer bis zum *return of spontaneous circulation* (ROSC) länger als 60 Minuten, wurden die Patienten bei der europäischen Studie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Bestand ein persistierendes Koma, wurde nach Studienprotokoll mit der Kühlung begonnen. Dabei unterschied sich der Zeitpunkt des Beginns und des Verfahrens in beiden Gruppen. Bernard et al. initiierten die Kühlmaßnahmen bereits präklinisch. Es wurden Kühlelemente aufgebracht, die nach Erreichen einer Körperkerntemperatur von 33 °C entfernt wurden. Einer

12-stündigen Kühlung bei 33 °C schloss sich die passive Wiedererwärmung an, die gegebenenfalls ab der 18. Stunde aktiv unterstützt wurde.

Laut Studienprotokoll der HACA-Group wurden die Kühlmaßnahmen erst nach Aufnahme ins Krankenhaus begonnen. Die Zieltemperatur von 32-34 °C, welche für 24 Stunden ab Beginn der Kühlmaßnahmen aufrecht erhalten wurde, wurde mittels Kühlmatratzen und -decken erreicht. Die passive Wiedererwärmung sollte über 8 Stunden andauern.

Die australische Arbeitsgruppe konnte eine deutliche Verbesserung der neurologischen Resultate mit einem guten bis moderaten Ergebnis von 26 % in der Vergleichsgruppe auf 49 % in der Hypothermiegruppe, bei einer Studiengröße von 77 Patienten, zeigen. In der 273 Patienten umfassenden HACA-Studie konnten 55 % der Patienten aus dem Hypothermiekollektiv mit gutem neurologischen Ergebnis entlassen werden. Dem gegenüber standen 39 % mit gutem neurologischen Outcome in der Normothermiegruppe. Die Letalität konnte durch die Hypothermiebehandlung von 55 % auf 41 % gesenkt werden.

Auf diesen Ergebnissen beruhend wurden die Richtlinien zur kardiopulmonalen Reanimation 2005 durch das *European Resuscitation Council* (ERC) angepasst. Nunmehr wird bei bewusstlosen Patienten nach ausserklinischer Reanimation mit primärem Kammerflimmern eine Hypothermiebehandlung mit einer Zieltemperatur von 32-34 °C über eine Dauer von 12-24 Stunden empfohlen. Das ERC wies außerdem darauf hin, dass eventuell auch andere Patientengruppen, wie bewusstlose Patienten mit einem stabilen Kreislauf oder solche mit einer primären Asystolie oder pulslosen elektrischen Aktivität (PEA) von einer Hypothermiebehandlung profitieren könnten (ERC, 2005).

In nachfolgenden Studien wurde versucht, weitere Indikationen zu identifizieren, welche von der therapeutischen Hypothermie profitieren. So wurde gezeigt, dass der neurologische Status von Patienten, die initial eine Asystolie oder eine PEA aufwiesen, entgegen der Annahme des ERC, nicht signifikant verbessert werden konnte (Hay et al., 2008). Andererseits profitieren Patienten mit persistierendem Schock trotz wiederhergestelltem Kreislauf von der therapeutischen Hypothermie (Oddo et al., 2006).

Ebenfalls Gegenstand der Forschung ist, welches Kühlverfahren am effektivsten die angestrebten Kriterien erfüllt (Hoedemaekers et al., 2007; Fink et al., 2008). So wird ein frühzeitiges und rasches Erreichen der Zieltemperatur angestrebt, sowie eine stabile Aufrechterhaltung der Hypothermie und eine kontrollierte Wiedererwärmung. Dabei kommen sowohl externe Verfahren wie Kühlelemente, Kühldecken und -matten zum Einsatz, als auch invasive Techniken, wie

intravaskuläre Kühlkatheter und kalte Infusionen. Wie Bruel et al. zeigen konnten, lässt sich bereits während der Reanimationsmaßnahmen durch Infusion von 2 Litern kalter NaCl-Lösung frühzeitig die therapeutische Hypothermie einleiten, ohne dass für den Patienten ein erhöhtes Risiko besteht (Bruel et al., 2008).

Trotz der wiederholt guten Ergebnisse mit einer therapeutischen milden Hypothermie, hat das Verfahren, wie mehrere Umfragen zeigen, bisher nur in begrenztem Ausmaß Eingang in den klinischen Alltag gefunden. So setzen nur ca. 26-36 % der befragten Mediziner in USA, Großbritannien und Finnland das Verfahren regelmäßig ein (Laver et al., 2006; Merchant et al., 2006). In Kanada ist die induzierte Hypothermie nach akutem Herztod bei etwa der Hälfte der Notfallmediziner etabliert, wohingegen in Italien nur etwa 18 % das Verfahren regelmäßig anwenden (Bianchin et al., 2008; Kennedy et al., 2008).

2.6. Ziel der Studie

Seit die therapeutische Hypothermiebehandlung auf der Intensivstation unseres Hauses eingeführt wurde, mehren sich die Anzeichen, dass bedingt durch das neue Behandlungskonzept möglicherweise eine erhöhte Rate an Pneumonien zu beobachten ist. Die derzeitige Studienlage zeigt diesbezüglich bisher keine eindeutigen Ergebnisse. Während in der HACA-Studie über einen nicht signifikanten Trend zu einer erhöhten Infektionsrate bei gekühlten Patienten berichtet wurde, fanden andere Arbeitsgruppen keine erhöhten Inzidenzen (Zeiner et al., 2000; Holzer et al., 2002).

Ziel dieser retrospektiven Fallstudie ist es, in einem Krankenhaus der Regelversorgung mit einer 10-Betten-Intensivstation und kardiologischem Schwerpunkt diejenigen Patienten zu identifizieren, die nach kardiopulmonaler Reanimation eine induzierte milde Hypothermiebehandlung erhielten und bezüglich des Auftretens einer Pneumonie, des Erregerspektrums und der Letalität zu untersuchen.

3. Material und Methoden

Die Studie wurde als retrospektive Fallstudie angelegt und an einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung durchgeführt. Neben operativen Patienten werden auf der Intensivstation die Patienten der kardiologischen Abteilung versorgt. Ein Katheterplatz steht für elektive und akute Diagnostik und Interventionen am Herzen zur Verfügung.

Es wurden mit Hilfe der Stationsdokumentation und des Krankenhausinformationssystems iMedOne (© TietoEnator Deutschland GmbH) diejenigen Patienten identifiziert, welche in den Jahren 2005-2007 nach kardiopulmonaler Reanimation auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Da die Dokumentation erst zum April 2006 auf das Intensivmodul des Krankenhausinformationssystems umgestellt wurde, wurde sowohl EDV-gestützt als auch in der Papierdokumentation überprüft, ob Kühlmaßnahmen durchgeführt worden waren. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden verstarben.

3.1. Therapierichtlinien

3.1.1. Die therapeutische milde Hypothermiebehandlung

Die therapeutische Hypothermie wurde 2005 auf der Intensivstation eingeführt und erfolgt gemäß der *Standard operating procedure* (SOP) „Therapeutische milde Hypothermie (32-34 °C) nach CPR“.

Die Kühlmaßnahmen wurden unabhängig von der Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes sofort nach Eintreffen des Patienten begonnen, oder die bereits durch den Rettungsdienst initiierten Maßnahmen fortgesetzt. Dabei galten als Voraussetzung

1. eine bei Aufnahme bestehende Bewusstlosigkeit,
2. suffiziente Kreislaufverhältnisse mit einem systolischen arteriellen Blutdruck über 80 mmHg,
3. ein Zeitintervall zwischen ROSC und Beginn der Hypothermiebehandlung kleiner als 240 Minuten,
4. und fehlende terminale Grunderkrankungen, Schwangerschaft oder eine präexistente, nicht medikamentös bedingte Koagulopathie.

Als Kühlmittel wurden Kühlpackungen, die thorakoabdominal und inguinal platziert wurden, verwendet. Außerdem erfolgte eine intravasale Kühlung mittels 4 °C kalter Ringerlaktat-Lösung bis zum Erreichen des Zielbereichs von 32-34 °C. Die Hypothermie wurde in der Regel für 24 Stunden durch Kühlpackungen und kalte Infusionen aufrecht erhalten. Anschließend erfolgte die passive Wiedererwärmung. Eine Erwärmung über 37,5 °C wurde, wenn möglich, für weitere 48 Stunden durch physikalische und medikamentöse Maßnahmen therapiert.

Die Sedierung erfolgte zu Beginn des Untersuchungszeitraums mit Propofol oder Midazolam und Sufentanil und wurde im Jahr 2007 auf Propofol und Remifentanil umgestellt. Als Muskelrelaxanzien dienten Cis-Atracurium oder Rocuronium, die als Bolusgaben oder kontinuierlich appliziert wurden. Der Umfang dieser Maßnahmen wurde mit Erreichen der Normothermie abhängig von Klinik und Neurologie schrittweise reduziert.

Bei Aufnahme erhielten die Patienten neben großlumigen periphervenösen Zugängen einen zentralvenösen Katheter. Falls bei Aufnahme sofort eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, konnte für die erste Zeit die arterielle Schleuse als Zugang genutzt werden. Ansonsten wurde in der Regel eine Kanülierung der Arteria radialis zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung vorgenommen. Außerdem wurde die respiratorische Funktion mittels Blutgasanalyse kontrolliert.

Zum kontinuierlichen Temperaturmonitoring wurde ein transurethraler Blasenkatheter mit Temperatursonde gelegt. Alternativ konnte im Falle einer kontinuierlichen HZV-Messung über den PICCO®-Katheter (Pulsion Medical Systems AG) die arterielle Temperatur erfasst werden.

3.1.2. Beatmungstherapie

Die Beatmungsform wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation von einer volumenkontrollierten Beatmung, die durch den Rettungsdienst und im Herzkatheterlabor eingesetzt wurde, in den *biphasic positive-airway-pressure*-Modus (BiPAP) umgestellt. Nach einer ersten Blutgasanalyse bei einem F_{iO_2} von 100 % wurde der Beatmungsmodus entsprechend der Ergebnisse angepasst. Angestrebt wurden dabei die folgenden Beatmungsparameter:

1. Tidalvolumina von 6 ml/kg KG
2. Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP): 10 mmHg
3. Normoventilation, keine Hypoventilation

Nach Abschluss der Hypothermiephase und passiver Wiedererwärmung erfolgte die Entwöhnung vom Respirator (Weaning) nach festen Vorgaben, welche im Weaningprotokoll zusammengefasst sind. Dabei wurden die Patienten über BiPAP-Beatmung mit *assisted spontaneous breathing*-Unterstützung (ASB), *continuous positive airway pressure*-Beatmung (CPAP) mit ASB-Unterstützung und Spontanatmungsversuch auf die Extubation vorbereitet. Bei langfristigen Verläufen mit Beatmungsdauern von 7 bis 10 Tagen oder nach Reintubation bei Weaningversagen erfolgte eine dilatative Tracheotomie in der Technik nach Ciaglia.

Alle Patienten wurden zur Pneumonieprophylaxe so bald wie möglich nach den Vorgaben des *Ventilator bundle* behandelt. Das beinhaltet eine Ulkus- und Aspirationsprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern. Des Weiteren wurde nach Abschluss der Hypothermiebehandlung der Oberkörper mit mindestens 30 ° hochgelagert, eine tägliche Sedierungspause durchgeführt und außerdem eine frühzeitige enterale Ernährung angestrebt.

3.1.3. Antibiotikatherapie

Eine Antibiotikatherapie wurde durch die Dienst habenden Ärzte der Intensivstation abhängig von klinischen Befunden, wie purulentem Trachealsekret, auffälligen laborchemischen Infektparametern oder Fieber angesetzt. Dabei folgten sie den Vorgaben, die in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Mikrobiologischen Institut, passend zu dem vorherrschenden Keimspektrum erarbeitet worden waren (Tabelle 1). In der ganz überwiegenden Anzahl der Fälle erfolgte die initiale Therapie mit Piperacillin und Sulbactam.

	Therapie der Wahl	Alternative	Stufenwechsel
I	Piperacillin 3 x 4 g + Sulbactam 3 x 1 g	Ceftriaxon 1 x 2 g + Erythromycin 3 x 0,5 g	Bei fehlender Besserung Wechsel in Stufe II nach 72 h
II	Stufe I + Levofloxacin 2 x 500 mg	Stufe I + Levofloxacin 2 x 500 mg	Bei fehlender Besserung Wechsel in Stufe III nach 72 h, ggf. Antimykotikum
III	Ceftazidim + Vancomycin 2 x 1 g	Meropenem 3 x 500mg + Vancomycin 2 x 1 g	Bei fehlender Besserung: ggf. Antimykotikum, atyp. oder viraler Infekt, Multiresistenzen

Tabelle 1: Stufenschema zur standardisierten Antibiotikatherapie bei pulmonalen Infektionen

Für die Untersuchung wurde das Datum der ersten Antibiotikagabe erfasst.

3.2. Datenerhebung

Als demographische Daten wurden das Geschlecht und das Alter der Patienten bestimmt. Es wurde festgehalten, wer den Patienten auf die Intensivstation eingewiesen hatte. Falls Hinweise für eine Aspiration bestanden, wurden diese ebenfalls erfasst.

3.2.1. Untersuchungsbefunde

Über eine Zeitspanne bis zu 14 Tagen wurde bei allen Patienten Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Körperkerntemperatur und die respiratorische Funktion dokumentiert. Zur Abschätzung des Gasaustauschs wurde der Horowitz-Index herangezogen, der sich aus dem Quotienten von arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischem Sauerstoffgehalt berechnet (P_aO_2/F_iO_2 , Referenzintervall: 350 - 450 mmHg).

Leukozyten

Die Leukozytenzahl wurde zum Aufnahmezeitpunkt erfasst sowie an den folgenden 14 Tagen der jeweils höchste Wert innerhalb von 24 Stunden. Bei pathologisch erniedrigten Leukozytenzahlen wurde der niedrigste Messwert erfasst.

Sollte ein Patient vor Ablauf der 14 Tage verstorben oder entlassen worden sein, so wurden hier, wie auch bei den folgenden Parametern, die Werte bis einschließlich des letzten Tages erfasst.

Neben der Verlaufsdokumentation wurde für jeden Patienten im Falle eines pathologischen Wertes das Datum des ersten Vorkommens erfasst, um die zeitlichen Zusammenhänge besser darstellen zu können.

C-reaktives Protein

Obwohl eine diagnostische Relevanz des CRP für die Pneumonie bisher nicht nachgewiesen werden konnte und es formal für die Indikationsstellung der Pneumonie keinen Stellenwert besitzt, hat es im klinischen Alltag aus infektiologischer Sicht einen hohen Stellenwert (van der Meer et al., 2005). Zur Abschätzung der Schwere der Infektion wurde in einer Studie von Hohenthal et al. ein Trennwert von 50 mg/l genannt (Hohenthal et al., 2009).

Es wurde der Wert im Aufnahmelabor erfasst und über die folgenden 14 Tage weiter verfolgt. In die Studie ging jeweils der höchste Wert innerhalb von 24 Stunden ein.

Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur (KKT) wurde zum Aufnahmezeitpunkt bestimmt. An den folgenden 14 Tagen wurde die niedrigste und die höchste gemessene Temperatur aufgenommen. Traten nach Abschluss der therapeutischen Hypothermiebehandlung pathologische Temperaturwerte von unter 36 °C oder über 38,3 °C auf, wurde das Datum des ersten Auftretens erfasst.

Horovitz-Index

Nach Dokumentation des Aufnahmewertes wurde für die Zeit der invasiven Beatmung, längstens jedoch über 14 Tage, der niedrigste Wert innerhalb von 24 Stunden bestimmt und erfasst. Im Falle pathologischer Parameter wurde das erste Auftreten festgehalten.

Mikrobiologie

Die erste mikrobiologische Probe wurde bei Aufnahme aus dem Trachealsekret gewonnen. Im weiteren Verlauf erfolgten jeweils am Montag und Donnerstag Screeninguntersuchungen. Beim invasiv beatmeten Patienten wurde zu diesen Zeitpunkten Trachealsekret zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt, bei vesikal katheterisierten Patienten wurde ein Urin-Status und ein Uricult durchgeführt. Weitere mikrobiologische Untersuchungen, wie Blutkulturen oder Katheterabstriche, erfolgten nur bei auffälligen klinischen Befunden.

Für die Studie erfasst wurde das Datum, die Lokalisation und das Keimspektrum des ersten positiven Keimnachweises innerhalb der ersten 14 Tage. Falls innerhalb des Untersuchungszeitraums weitere Keimnachweise erfolgten, wurden diese Isolate mit ihrem Erregerspektrum ebenfalls dokumentiert.

Wurde in der Patientenkurve oder -akte das Auftreten von purulentem Trachealsekret dokumentiert, so wurde das Datum des ersten Vermerks erfasst.

Röntgendiagnostik

Bei Aufnahme wurde bei den Patienten eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in anterior-posteriorer Strahlenrichtung auf der Intensivstation angefertigt. Alle weiteren Aufnahmen erfolgten in der selben Technik ohne feste zeitliche Vorgaben sobald der klinische Verlauf eine erneute radiologische Darstellung der Thoraxorgane erforderlich machte oder zur Lagekontrolle von eingelegtem Fremdmaterial wie zentralvenösen Kathetern oder Pleuradrainagen. Befunde, die durch thorakale Computertomographien erhoben worden waren, wurden in gleicher Weise gewertet.

Wurden Infiltrate durch die Kollegen der radiologischen Abteilung gesehen, so wurde das Datum der ersten Beschreibung ermittelt und in die Studie aufgenommen.

3.2.2. Verlauf

Um einen möglichen Einfluss der infektiologischen Situation auf den klinischen Verlauf einschätzen zu können, wurde die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus dokumentiert. Als Beatmungsdauer wurde die Zeitspanne der invasiven Beatmung erfasst. Eine nachfolgende intermittierende Unterstützung über eine Maske oder ein Tracheostoma ging nicht in die Studie ein, sofern diese 12 Stunden täglich nicht überschritten. Falls Patienten während ihres intensivstationären Aufenthaltes mehrfach invasiv beatmet werden mussten, wurden die entstandenen Beatmungstage summiert. Eine erneute Aufnahme auf die Intensivstation während eines Krankenhausaufenthaltes auf Grund einer erneuten Verschlechterung mit invasiver Beatmung, ging weder in die Beatmungsdauer noch in die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung ein.

3.2.3. Outcome

Als wichtiger Outcome-Parameter wurde das Überleben dokumentiert. Zudem wurden der Beatmungszeitraum, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Länge des Klinikaufenthaltes erfasst.

3.3. Indikationsstellung „Pneumonie“

Da es in der medizinischen Fachliteratur bisher keine einheitlichen Regeln zur Indikationsstellung „Pneumonie“ gibt, wurden für diese Studie zwei Regelkataloge herangezogen, die in einem Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zum Thema „Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie“ veröffentlicht wurden (Lorenz et al., 2003).

Eine Pneumonie wird definiert über das Vorliegen von 2 der nachfolgenden 3 Befunde bei gleichzeitig persistierenden Infiltraten im Röntgenbild des Thorax:

- Leukozytenzahlen von weniger als 4 Tsd/ μ l oder mehr als 12 Tsd/ μ l
- Eine Körperkerntemperatur unter 36 °C oder über 38,3 °C

- Purulentes Bronchialsekret.

Alternativ wird der *Clinical pulmonary infection score* oder PUGIN-Score empfohlen, welcher eine Pneumonie bei Vorliegen von 6 oder mehr Punkten definiert.

Temperatur (°C) ≥ 36,5 und ≤ 38,4 ≥ 38,5 und ≤ 38,9 ≥ 39 und ≤ 36	0 Punkte 1 Punkt 2 Punkte
Leukozyten, μl ≥ 4.000 und ≤ 11.000 < 4.000 oder > 11.000 50 % Stabkernige	0 Punkte 1 Punkt 2 Punkte
Trachealsekret Kein Trachealsekret unauffälliges Trachealsekret purulentes Trachealsekret	0 Punkte 1 Punkt 2 Punkte
Oxygenierung: P_aO_2/F_iO_2, mmHg > 240 oder ARDS <240 und kein ARDS	0 Punkte 2 Punkte
Röntgenbild des Thorax Keine Infiltrate Diffuse (oder fleckige) Infiltrate Lokalisierte Infiltrate (oder radiologische Zunahme, ARDS ausgenommen)	0 Punkte 1 Punkt 2 Punkte
Kulturen von Trachealsekret Geringe Keimzahl Moderate bis hohe Keimzahl Selber Keim in Kultur und Gramabstrich	0 Punkte 1 Punkt 2 Punkte

Tabelle 2: *Clinical pulmonary infection score (PUGIN)*

Die dokumentierten Werte wurden nach beiden Regelwerken auf das Vorliegen einer Pneumonie überprüft und getrennt erfasst.

3.4. Vergleichsdaten

Da seit Veröffentlichung der neuen Reanimationsleitlinien durch das ERC ein Verzicht auf Kühlmaßnahmen aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist, wurden als Vergleichsdaten die Ergebnisse des nationalen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) herangezogen. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 über die seit 1997 laufende Erhebung wurde eine durchschnittliche Pneumonierate von 11,2/1000 Beatmungstagen angegeben (Geffers et al., 2000). Zu einem so frühen Zeitpunkt sollte die Optimierung der Infektionsrate, welche durch

verbesserte hygienische Maßnahmen im Rahmen des KISS angestrebt wird, noch zu vernachlässigen sein. Die aktuellen Daten zeigen bereits eine Senkung der Pneumonierate auf im Mittel 5,46/1000 Beatmungstage im gemischten Kollektiv (NRZ, 2007).

Wie in der Publikation von Geffers et al. ebenfalls dargestellt wird, kommt eine dem KISS vergleichbare Erhebung auf US-amerikanischen Intensivstationen (NNIS) mit 11,2 Pneumonien / 1000 Beatmungstage zu identischen Ergebnissen.

Des Weiteren wurde aus dem Krankenhausinformationssystem für die Jahre 2007 und 2008 an Hand der verschlüsselten Prozeduren (OPS) und Diagnosen (ICD) die Anzahl der beatmeten Patienten ermittelt und es wurde erfasst, wie häufig bei diesen Patienten eine Hypothermiebehandlung oder Pneumonie dokumentiert wurde.

3.5. Hilfsmittel zur Erfassung und Auswertung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulation-Programms Calc, das Bestandteil der Büroanwendung OpenOffice.org 3.0 ist (© Sun Microsystems Inc.).

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 16.0 (© SPSS Inc.).

Neben der statistischen Beschreibung der gewonnenen Daten mittels Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median und den 25 %- und 75 %-Quantilen, wurden zur Signifikanzprüfung der Mann-Whitney-U-Test und der χ^2 -Test eingesetzt. Als Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Ordnung (α) wurde 5 % postuliert, so dass ein signifikanter Unterschied angenommen wurde, wenn das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ lag.

4. Ergebnisse

4.1. Demographie

Im Untersuchungszeitraum vom Januar 2005 bis Dezember 2007 wurden insgesamt 83 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation auf die Intensivstation aufgenommen. 15 (18,1 %) Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie entweder keine therapeutische Hypothermiebehandlung erhalten hatten oder bereits innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben waren. Von den verbliebenen 68 Patienten waren 42 (61,8 %) männlichen und 26 (38,2 %) weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Lebensalter des Gesamtkollektivs lag bei 65,99 ($\pm 12,01$) Jahren. Die weiblichen Patienten waren mit durchschnittlich 71 ($\pm 10,42$) Jahren signifikant älter ($p=0,008$) als die männlichen Patienten, welche im Mittel 62,88 ($\pm 11,99$) Jahre alt waren (Tabelle 3).

	männlich	weiblich	Gesamt
Max	81	90	90
75 %-Quantil	72,5	77,75	75
Median	63	70,5	66,5
25 %-Quantil	56,25	64	60
Min	27	45	27
Mittelwert	62,88	71	65,99
Standardab.	11,99	10,42	12,01

Tabelle 3: Geschlechtsbezogene Altersverteilung der Studienpopulation mit Darstellung der Streuungsparameter, Mittelwert und Standardabweichung

4.2. Reanimation und stationärer Verlauf

76,5 % der Patienten (52) wurden durch den Rettungsdienst reanimiert und direkt in unsere Klinik eingewiesen. 7 Patienten (10,3 %) wurden nach Reanimation in einem anderen Krankenhaus zur kardiologischen Intervention übernommen und durch uns weiter versorgt, bevor sie im weiteren Verlauf in die einweisenden Kliniken zurück verlegt wurden. Weitere 9 Patienten (13,3 %) erhielten nach innerklinischer Reanimation eine therapeutische Hypothermiebehandlung.

Der Verdacht einer Aspiration während der Wiederbelebungsmaßnahmen wurde nur in 3 (4,4 %) Fällen dokumentiert.

4.2.1. Untersuchungsbefunde

Leukozyten

Bereits bei Aufnahme zeigten 46 Patienten (67,6 %) eine Leukozytose über 11 Tsd/ μ l, bei 41 Patienten konnten Werte über 12 Tsd/ μ l gemessen werden. Im Verlauf sahen wir zunächst bis zum 6. Tag nach Aufnahme eine Abnahme der Leukozytenwerte in den Normalbereich mit einem Minimum von durchschnittlich 8,87 (\pm 2,68) Tsd/ μ l und einem nachfolgenden erneuten Anstieg. In 8 Fällen wurde eine Leukopenie bis minimal 0,4 Tsd/ μ l Leukozyten nachgewiesen.

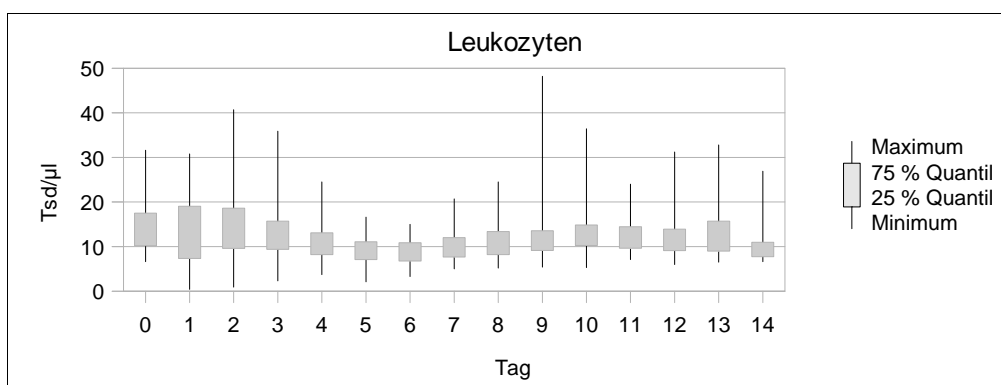


Abbildung 1: Minimum, Maximum und die 25 %- und 75 %-Quantile der Leukozytenzahlen

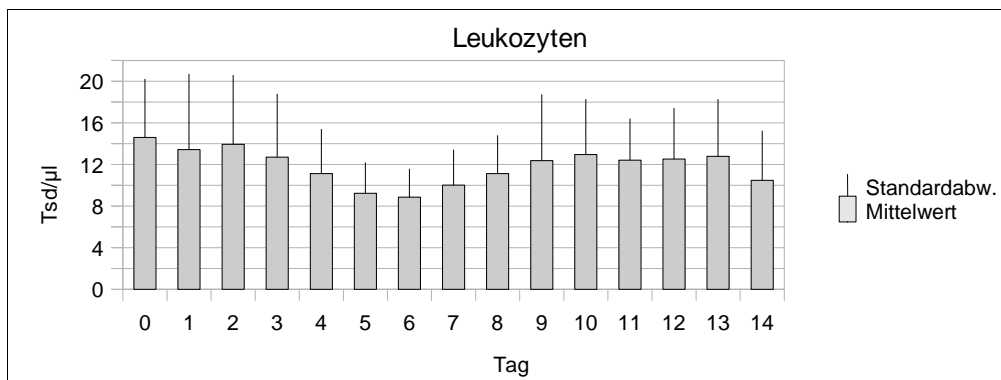


Abbildung 2: Mittelwert und pos. Standardabweichung der Leukozytenzahlen

Im Mittel konnte nach 1,5 (\pm 2,06) Tagen eine pathologische Leukozytenzahl von unter 4 Tsd/ μ l oder über 11 bzw. 12 Tsd/ μ l nachgewiesen werden (Abbildung 11) .

C-reaktives Protein

In 48,5 % der Fälle (33) wurden die Patienten bereits mit CRP-Werten aufgenommen, die über der Grenze von 3 mg/l lagen. Allerdings zeigten nur 8 Patienten (11,8 %) eine Erhöhung über 50 mg/l.

Im Verlauf konnte ein Anstieg der CRP-Werte bis durchschnittlich 202,69 (\pm 86,96) mg/l am 3. Tag nach Aufnahme gezeigt werden. Während die CRP-Werte im weiteren Verlauf im Mittel auf ein stabiles Niveau von durchschnittlich 60-80 mg/l ab dem 7. Tag abfielen, sahen wir im Maximum noch einen Anstieg auf 533,1 mg/l am 6. Tag.

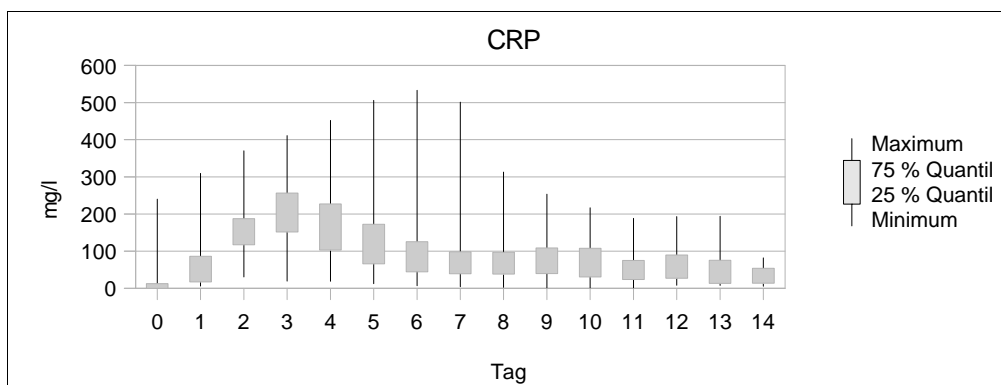


Abbildung 3: Minimum, Maximum und die 25 %- und 75 %-Quantile der CRP-Werte

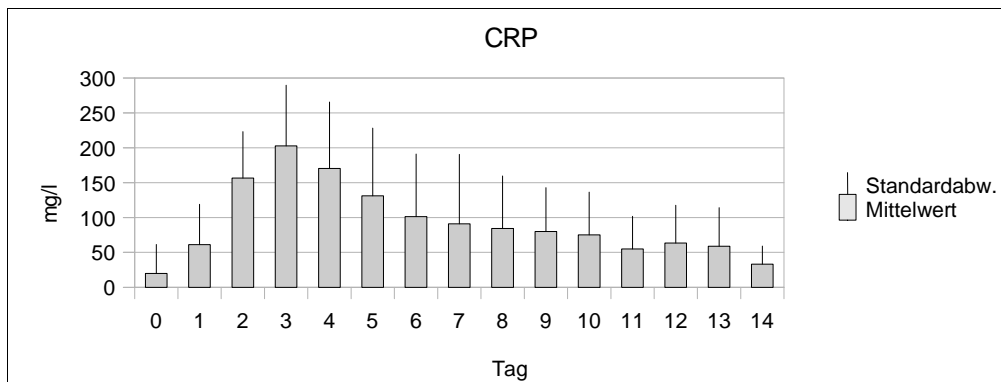


Abbildung 4: Mittelwerte und pos. Standardabweichung der CRP-Werte

Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur lag bei Aufnahme im Mittel bei 35,03 °C (\pm 1,26). Den Zielbereich der therapeutischen Hypothermie von 32-34 °C hatten bei der ersten Temperaturmessung bereits 8 Patienten (11,8 %) erreicht, 2 weitere Patienten (2,9 %) lagen noch darunter, bei minimal 31,1 °C. In 2 Fällen wurde am Aufnahmetag keine Temperatur ermittelt.

Am 1. Tag und teilweise auch noch am 2. Tag nach Aufnahme stellt sich die hypotherme Phase mit minimalen Temperaturen von im Mittel $32,82\text{ °C}$ ($\pm 0,86$) dar. Nach Beendigung der Kühlung kam es zu einer raschen Normalisierung der Körpertemperatur mit im Durchschnitt stabilen Körperkerntemperaturen zwischen 37 °C und 38 °C .

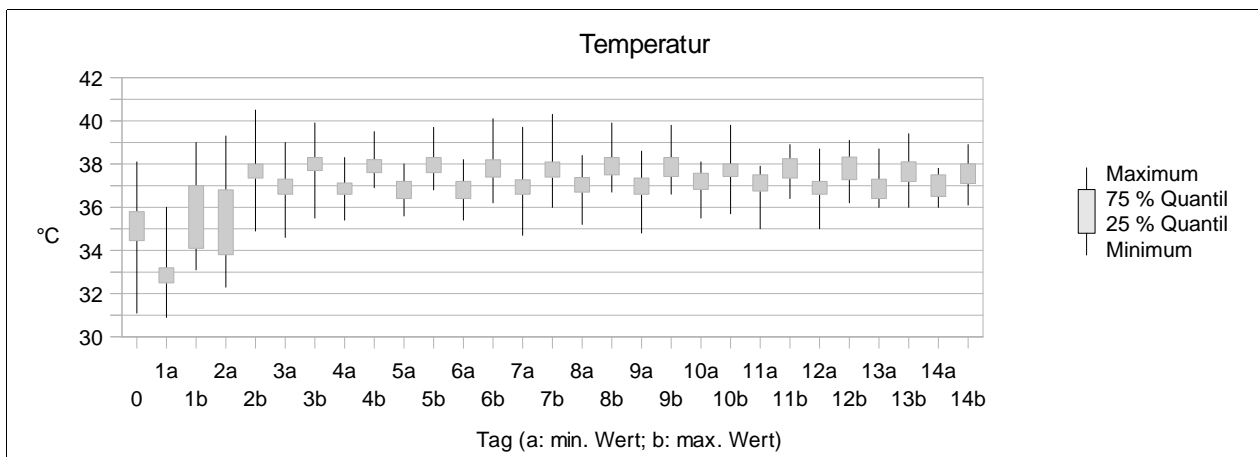


Abbildung 5: Minimum, Maximum und die 25 %- und 75 %-Quantile der Körperkerntemperatur

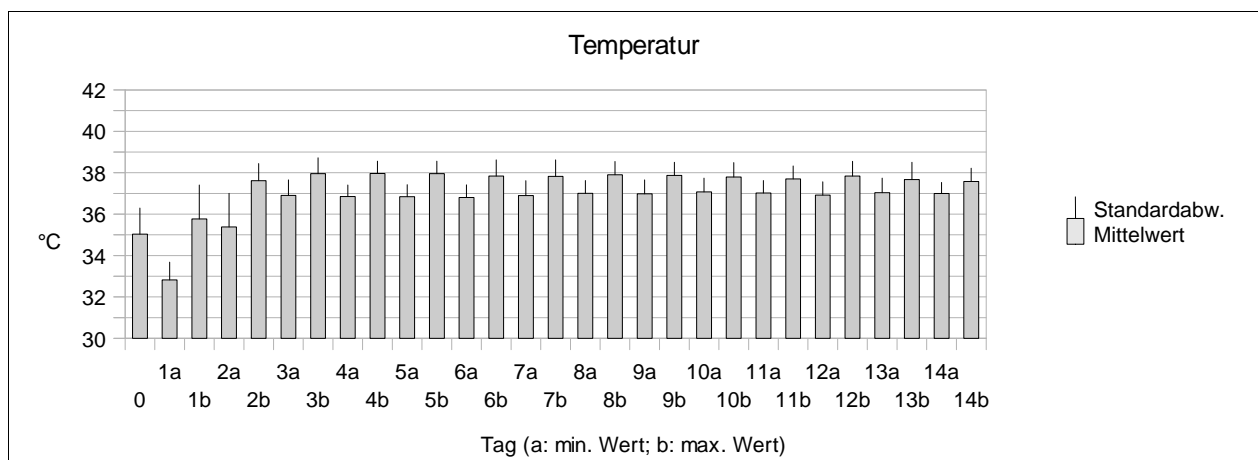


Abbildung 6: Mittelwert und pos. Standardabweichung der Körperkerntemperatur

Wie Abbildung 11 zeigt, finden sich nach Normalisierung der Körperkerntemperatur durchschnittlich $5,15$ ($\pm 3,22$) Tage nach Aufnahme erneut pathologische Werte. Ab dem 3. Tag nach Aufnahme zeigten 36 Patienten (52,3 %) an einem oder mehreren Tagen hypotherme Temperaturen unter $36,5\text{ °C}$, 14 Patienten (20,6 %) bis unter 36 °C .

Horovitz-Index

Bei Aufnahme lag der Horovitz-Index – in der Regel unter einem F_iO_2 von 100 % gemessen – im Mittel bei 387,42 ($\pm 162,56$) mmHg. Dabei hatten 32,3 % bereits einen P_aO_2/F_iO_2 -Quotienten unter 300 mmHg und damit pathologisch erniedrigte Werte. Bereits ab dem 1. Tag nach Aufnahme zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Oxygenierungsleistung der Lunge mit einem Minimum am 2. Tag. Entsprechend wurde im Mittel bereits nach 1,62 ($\pm 1,38$) Tagen erstmals ein pathologischer Wert dokumentiert (Abbildung 11). Auch der Interquartilsabstand als Maß für die Streuung der Werte ist mit einem Tag minimal (Abbildung 10).

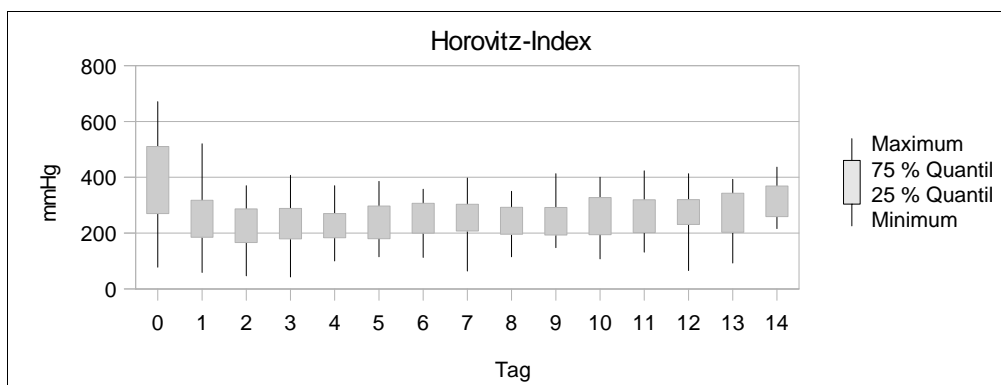


Abbildung 7: Minimum, Maximum und die 25 %- und 75 %-Quantile des Horovitz-Index

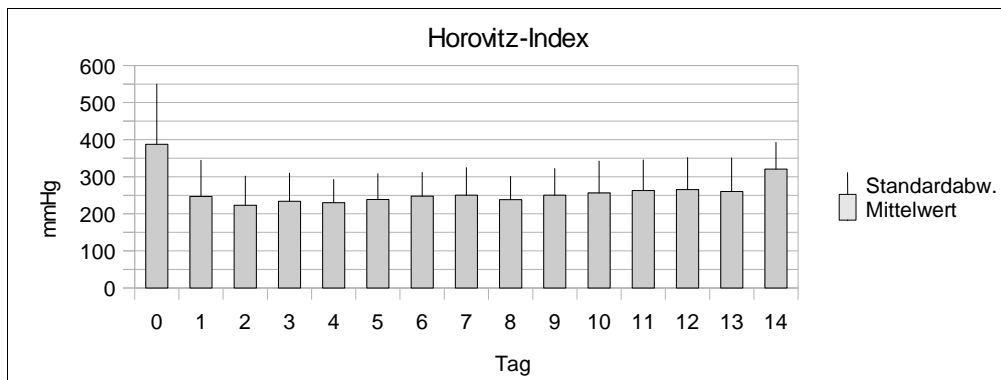


Abbildung 8: Mittelwerte und pos. Standardabweichung des Horovitz-Index

Mikrobiologie

Wie Tabelle 4 zeigt, wurde *Staphylococcus aureus* mit knapp 22,35 % als häufigstes Einzelisolat nachgewiesen. In 2 weiteren Fällen wurde *Staphylococcus aureus* in seiner multiresistenten Form gefunden. Außerdem fanden sich *Streptococcus pneumoniae* (11,76 %), *Hämophilus influenzae*

(9,41 %), *Candida specc. und albicans* (zusammen 16,47 %), *Eschericha coli* und *Citrobacter koseri*.

Zeigte der Patient ein purulentes Trachealsekret, so trat dies im Durchschnitt nach 2,02 (\pm 1,3) Tagen auf (Abbildung 11).

	Prim. Nachweis	%	Sek. Nachweis	Summe	%
Staphylococcus aureus	16	23,19	3	19	22,35
Streptococcus pneumoniae	10	14,49		10	11,76
Candida Gruppe	7	10,14	1	8	9,41
Haemophilus influenzae	7	10,14	1	8	9,41
Candida albicans	4	5,8	2	6	7,06
Citrobacter koseri	4	5,8		4	4,71
Eschericha coli	3	4,35	1	4	4,71
Enterobacter cloacae	3	4,35		3	3,53
Streptokokken B	3	4,35		3	3,53
Klebsiella pneumoniae	2	2,9	1	3	3,53
Citrobacter freundii	1	1,45	1	2	2,35
Klebsiella oxytoca	1	1,45	1	2	2,35
MRSA	1	1,45	1	2	2,35
Pseudomonas aeruginosa	1	1,45	1	2	2,35
Acinetobacter Gruppe	1	1,45		1	1,18
Aspergillus fumigatus	1	1,45		1	1,18
Corynebacterium Gruppe	1	1,45		1	1,18
Morganella morganii	1	1,45		1	1,18
Proteus mirabilis	1	1,45		1	1,18
Streptokokken A	1	1,45		1	1,18
Enterococcus faecalis			1	1	1,18
Pasteurell pneumotropica			1	1	1,18
Stentothrophomonas maltophilia			1	1	1,18

Table 4: Verteilung der primären und sekundären (späteren) Keimnachweise im Trachealsekret

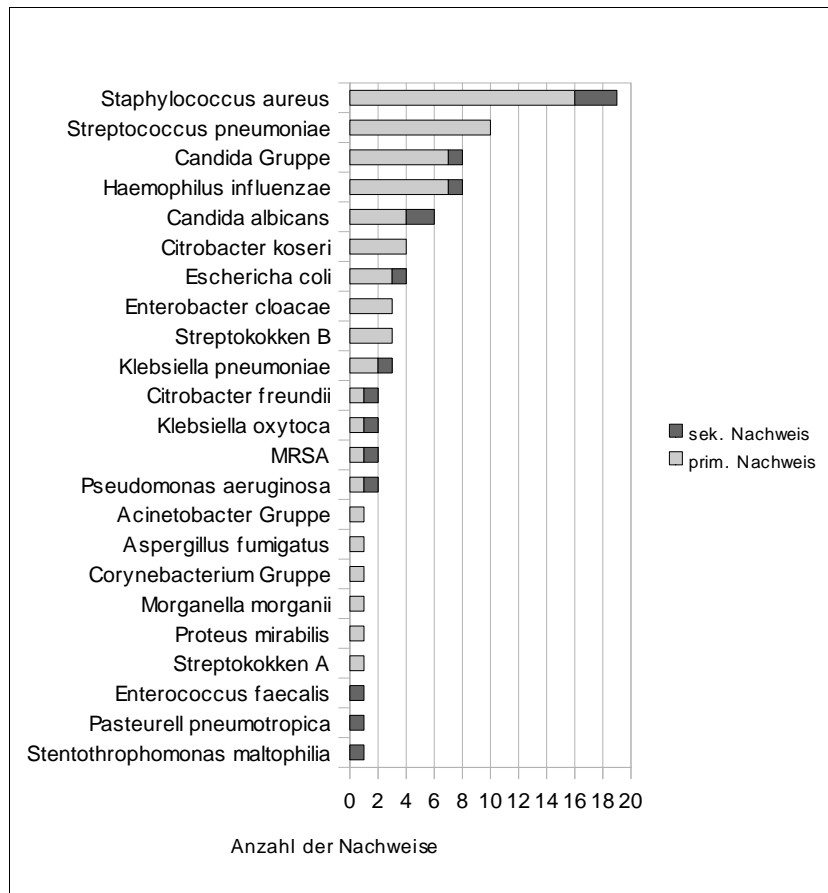


Abbildung 9: Verteilung der primären und sekundären (späteren) Keimnachweise im Trachealsekret

Röntgendiagnostik

Während im PUGIN-Score für die Indikationsstellung der Pneumonie Infiltrate im Röntgen des Thorax nicht zwingend gefordert sind, enthält der zweite, oben dargestellte, Regelkatalog den radiologischen Nachweis der Infektion als essentiellen Bestandteil.

In 29 Fällen konnte ein Infiltrat im thorakalen Röntgenbild nachgewiesen werden. In 10 Fällen fand sich das Infiltrat bereits im Aufnahmebefund. Im Mittel wurden die pneumonischen Infiltrate nach $3,21 (\pm 3,47)$ Tagen diagnostiziert (Abbildung 11).

4.2.2. Zusammenfassung der Untersuchungsbefunde

Wie in den einzelnen Abschnitten bereits demonstriert, kam es bei den untersuchten Parametern unterschiedlich schnell zur Ausprägung der Pathologie. Während sich eine auffällige Leukozytenzahl ($\bar{O} 1,5 \pm 2,06$ Tage) und eine Verschlechterung der respiratorischen Leistung

($\bar{O} 1,62 \pm 1,38$ Tage) sehr schnell bemerkbar machten, fanden sich purulentes Trachealsekret ($\bar{O} 2,02 \pm 1,3$ Tage) und auffällige radiologische Befunde ($\bar{O} 3,21 \pm 3,47$ Tage) erst verzögert.

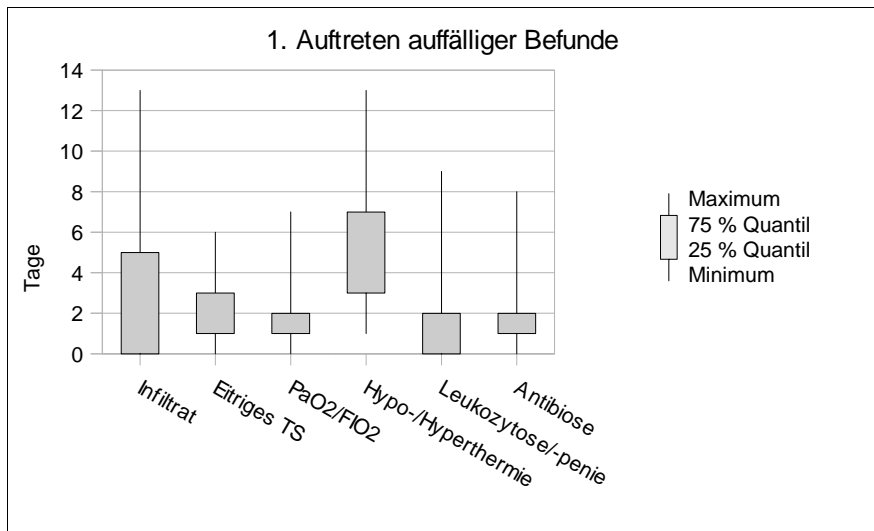


Abbildung 10: Minimum, Maximum und die 25 % und 75 %-Quantile der Dauer bis zum ersten Auftreten auffälliger Befunde

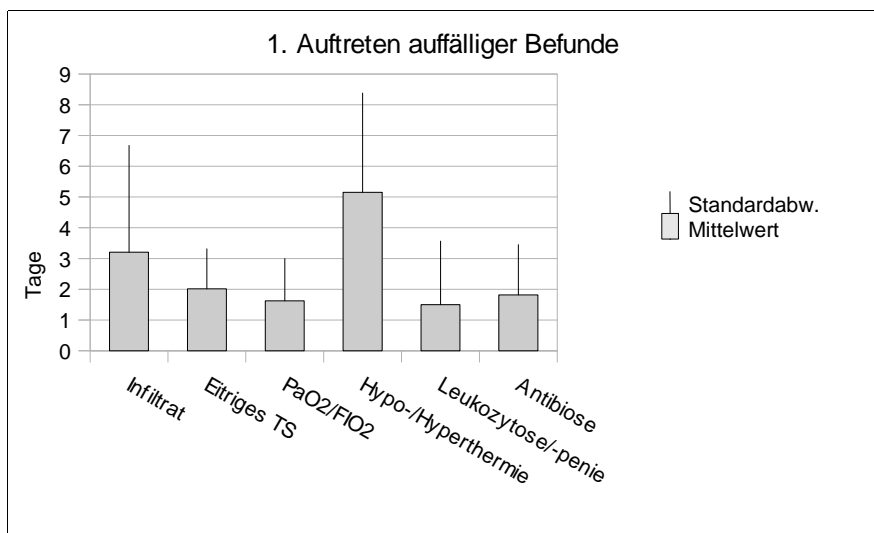


Abbildung 11: Mittelwert und pos. Standardabweichung der Dauer bis zum ersten Auftreten auffälliger Befunde

Eine pathologische Körperkerntemperatur ($\bar{O} 5,15 \pm 3,22$ Tage) konnte auf Grund der mit der Hypothermiebehandlung verbundenen Temperaturregulation erst mit deutlicher Verzögerung in Erscheinung treten.

Die antibiotische Therapie wurde im Durchschnitt durch die Dienst habenden Kollegen bereits im Laufe des 1. Tages nach Aufnahme begonnen ($\bar{O} 1,87 \pm 1,64$ Tage). Von den 68 in die Studie

eingeschlossenen Patienten erhielten 65 (95,6 %) innerhalb der ersten 14 Tage eine antibiotische Therapie.

4.3. Pneumonie

In dem untersuchten Kollektiv fand sich bei 54,41 % der Patienten im Verlauf der ersten 14 Tage eine Pneumonie. In 25 Fällen wurden durch die Untersuchungsbefunde die Kriterien beider Regelwerke für die Indikationsstellung „Pneumonie“ erfüllt. In 12 Fällen wurde die Diagnose allein an Hand eines positiven PUGIN-Scores gestellt.

	Anzahl	%
Standarddefinition	25	36,76
Nur PUGIN-Score	12	17,65
Gesamt	37	54,41

Tabelle 5: Pneumonierate in der Studienpopulation; Gesamtheit und getrennte Darstellung der Fälle, welche die Standarddefinition erfüllten bzw. nur nach PUGIN-Score positiv waren.

Dies entspricht bei 518 Beatmungstagen innerhalb des Beobachtungszeitraums von 14 Tagen im gesamten Kollektiv 71,43 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage. Die Vergleichsdaten aus dem KISS nennen für gemischte Intensivstationen eine durchschnittliche Pneumonierate von 11,2 Pneumonien pro 1000 Beatmungstage (Geffer et al., 2000).

Die Vergleichsdaten, die in den Jahren 2007 und 2008 auf derselben Intensivstation erhoben worden waren, zeigten bei 557 beatmeten Patienten in 128 Fällen eine Pneumonie, was einer Pneumonierate von 22,98 % entspricht. Die gekühlten Patienten des Vergleichskollektivs zeigten mit einer Rate von 48,15 % ein signifikant höheres Auftreten einer Pneumonie ($p < 0,001$).

Der Vergleich der Studiendaten aus dem Jahr 2007 mit den Daten der Vergleichsgruppe aus dem Jahr 2007 zeigt eine identische Anzahl an Patienten mit Pneumonie und Hypothermietherapie (16 Patienten) bei leicht differierender Gesamtanzahl an gekühlten Patienten (32 vs. 28 Patienten). Auch in diesem Subkollektiv war ein hoch signifikanter Anstieg der Pneumonierate von 19,01 % bei den nicht gekühlten Patienten, auf 57,14 % bei den Patienten mit Hypothermiebehandlung ($p < 0,001$) nachweisbar.

Es fanden sich im Studienkollektiv 4 Patienten mit auffälligem radiologischem Befund, deren übrige Parameter eine Pneumonie allerdings ausschlossen.

4.3.1. Unterschiede bei einzelnen Untergruppen

Es zeigte sich, dass Patienten, die eine Pneumonie entwickelten, mit einem durchschnittlichen Alter von 63,86 ($\pm 9,12$) Jahren signifikant jünger waren ($p=0,028$) als Patienten ohne Pneumonie (\bar{O} 68,52 $\pm 14,5$ Jahre).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pneumonierate mit 26 (61,9 %) männlichen und 11 (42,3 %) weiblichen betroffenen Patienten erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p=0,115$).

4.4. Outcome

Als Parameter für das Outcome der Patienten wurden das Überleben, der Beatmungszeitraum, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Länge des Klinikaufenthaltes erfasst.

4.4.1. Überlebensrate

Von den in die Studie aufgenommen Patienten verstarben 27 (39,7 %) während des intensivmedizinischen Aufenthalts oder nach Verlegung auf eine Allgemeinstation. Bei diesen Patienten lag die mittlere Überlebensdauer bei 10,67 ($\pm 9,51$) Tagen. In 4 Fällen (14,8 % von 27 Patienten) wurden die Patienten erfolgreich von der Intensivstation auf eine Allgemeinstation verlegt, wo sie im Mittel nach 8,25 ($\pm 5,17$) Tagen verstarben. Die verstorbenen Patienten waren mit durchschnittlich 69,81 ($\pm 11,43$) Jahren signifikant älter ($p=0,026$) als die Patienten, die das Krankenhaus lebend verließen (\bar{O} 63,46 $\pm 11,85$ Jahre).

	Anzahl	%	Alter ($\bar{x} \pm s$)
nicht verstorben	39	57,35	63,46 $\pm 11,85$
verstorben	27	39,71	69,81 $\pm 11,43$
unbekannt	2	2,94	68,5 $\pm 6,36$

Tabelle 6: Überlebensrate in der Studienpopulation mit Darstellung des Altersdurchschnitts und der Standardabweichung der einzelnen Gruppen

Wegen frühzeitiger Verlegung zurück in die einweisenden Krankenhäuser konnten bei 2 Patienten keine Outcome-Parameter ermittelt werden.

4.4.2. Einfluss der Pneumonie auf die Letalität

Signifikante Unterschiede konnten zwischen den Patienten ohne Pneumonie und den Patienten mit Pneumonie in der Letalität nicht nachgewiesen werden ($p=0,731$).

	Pneumonie	Keine Pneumonie
verstorben	14 (51,9%)	13 (48,1%)
nicht verstorben	23 (56,1%)	18 (43,9%)

Tabelle 7: Darstellung des Einfluss der Pneumonie auf die Letalität

4.4.3. Die Kennzeiten: Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus

Die Beatmungsdauer des Gesamtkollektivs betrug im Durchschnitt 10,04 ($\pm 10,34$) Tage. Die Verweildauer auf der Intensivstation lag im Mittel bei 14,44 ($\pm 14,85$) Tagen, der Krankenhausaufenthalt belief sich auf durchschnittlich 20,5 ($\pm 18,27$) Tage. Wie Tabelle 8 demonstriert, zeigten verstorbene Patienten durchweg kürzere Zeiträume.

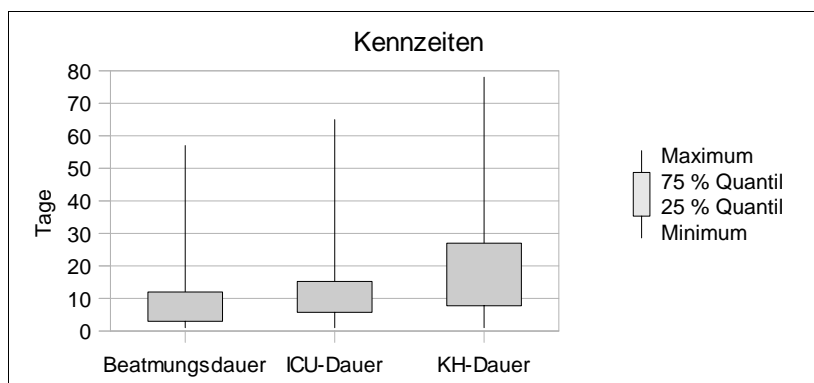


Abbildung 12: Minimum, Maximum und die 25 % und 75 %-Quantile der Beatmungsdauer, Intensiv- und Krankenhausverweildauer

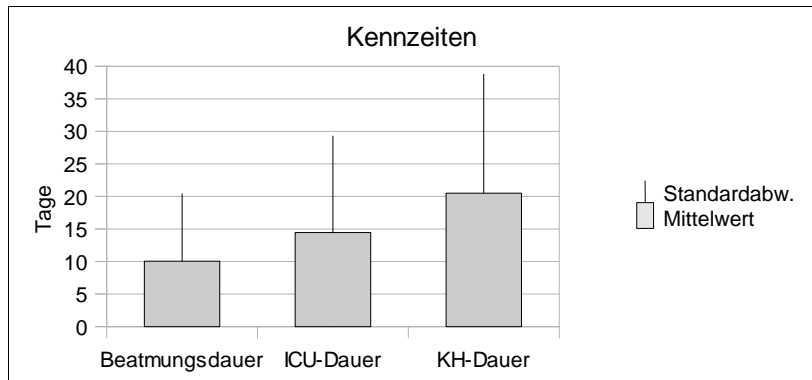


Abbildung 13: Mittelwert und pos. Standardabweichung der Beatmungsdauer, Intensiv- und Krankenhausverweildauer

4.4.4. Einfluss der Pneumonie auf die Kennzeiten

Patienten mit Pneumonie zeigten eine signifikante Verlängerung der Beatmungsdauer ($p < 0,001$) und der intensivmedizinischen Behandlung ($p < 0,001$). Auch die Verweildauer in der Klinik war mit durchschnittlich 25,24 ($\pm 18,32$) Tagen im Vergleich zum pneumoniefreien Kollektiv ($\bar{O} 14,84 \pm 13,44$ Tage) signifikant verlängert ($p = 0,018$).

	Beatmungsdauer		ICU-Verweildauer		KH-Verweildauer	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
gesamt	10,04	10,34	14,44	14,85	20,5	18,27
Pneumonie						
keine	5,19	3,87	8,06	6,73	14,84	13,44
alle	14,11	12,22	19,78	17,55	25,24	18,32
nur nach PUGIN-Score	17,25	14,11	22	18,41	28,92	20,49
verstorben	8,56	6,99	9,44	8,57	10,67	9,51
nicht verstorben	11,02	12,03	17,73	17,13	26,98	19,8

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Kennzeiten (Tage) abhängig von Pneumonie und Überlebensrate

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine erhöhte Rate an pneumonischen Komplikationen bei Patienten nachzuweisen ist, die nach kardiopulmonaler Reanimation wegen eines akuten Herzstillstandes bei primär kardialer Ursache einer therapeutischen Hypothermiebehandlung unterzogen wurden. Anlass zu der Untersuchung gab der klinische Eindruck, dass die nach SOP durchgeführte milde Hypothermiebehandlung mit einer erhöhten Pneumonierate assoziiert ist. Die Frage kann durch die bestehende Literatur bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien überprüfen zu können, wurden als demographische Daten Alter und Geschlecht der Patienten erfasst. Die Auswertung zeigte, dass sich das untersuchte Kollektiv sowohl in der Altersverteilung als auch in der Geschlechtsverteilung im üblichen Rahmen bewegte. (Zeiner et al., 2000; Herlitz et al., 2004; Ridruejo et al., 2007; Storm et al., 2008). Der deutlich geringere Anteil und auch das höhere Durchschnittsalter der weiblichen Patienten wird womöglich durch einen protektiven Einfluss des Östrogens auf den Lipid- und wahrscheinlich auch den Glucosemetabolismus hervorgerufen, was zu einer Reduktion von Erkrankungen des Gefäßsystems führt (Stefanick, 1999; Ridker et al., 2001). Dabei ist es unerheblich, ob das Östrogen endogener oder exogener Genese ist.

Während das Geschlecht keinen Einfluss auf die Pneumonierate hatte, zeigte sich, dass das Durchschnittsalter der Patienten, die an einer Pneumonie erkrankten, signifikant niedriger war. Dies konnte auch in anderen Studien beschrieben werden (Galic et al., 2004). Wie es zu dieser auffälligen Verteilung kommt, ist bisher nicht geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen.

Da es aus ethischen Gründen nach aktueller Studienlage nicht möglich ist, reanimierten Patienten eine Hypothermiebehandlung vorzuenthalten, musste auf alternative Vergleichskollektive ausgewichen werden, um die Kernfrage der Studie – die Pneumonierate bei nach Reanimation gekühlten Patienten – zu untersuchen. So wurde einerseits auf das Datenmaterial der sehr umfangreichen KISS-Erhebung, die durch das NRZ betreut wird, zurückgegriffen. Da es Ziel des KISS ist, die Rate an nosokomialen Infektionen zu reduzieren, war es notwendig, Daten zu nutzen, die zu Beginn der Erhebung gewonnen worden waren. Im Jahr 2000 veröffentlichten Geffers et al. erstmals Ergebnisse der seit 1997 laufenden Studie, welche auf den Daten von 113

Intensivstationen unterschiedlicher Ausrichtung basierten. Mit im Mittel 11,2 Pneumonien/1000 Beatmungstagen in einem gemischten Patientenkollektiv wurde eine deutlich niedrigere Pneumonieinzidenz gesehen, als wir bei dieser Untersuchung der gekühlten Patienten mit hochgerechnet 71,43 Pneumonien auf 1000 Beatmungstage fanden. Dies entsprach 54,41 % der von uns untersuchten Fälle.

Andererseits wurden die Studiendaten mit dem Kollektiv aller beatmeten Patienten der selben Intensivstation verglichen, bei denen eine Pneumonie verschlüsselt worden war. Auch hier zeigte sich mit 22,98 % eine deutlich niedrigere Pneumonierate als bei den Studienpatienten. Eine umfassendere Untersuchung der Vergleichsgruppe durch Differenzierung in Fälle mit und ohne Hypothermiebehandlung bestätigte die signifikanten Unterschiede in der Pneumonierate. Eine Subgruppenanalyse aller Patienten des Studienkollektivs aus dem Jahr 2007 und der verschlüsselten Daten, die dem Krankenhausinformationssystem entnommen worden waren, zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede in Bezug auf die Pneumonieraten.

Allerdings muss auf verschiedene Limitationen, die diese Vergleichsgruppe beinhaltet, hingewiesen werden. Zunächst entspricht der Untersuchungszeitraum des Studienkollektivs (2005-2007) nicht dem Zeitraum der Vergleichsgruppe (2007 und 2008). Dies begründet sich in einer Umstellung der Software auf der Intensivstation im Laufe des Jahres 2006, so dass die Daten aus den Jahren 2005 und 2006 nicht in gleicher Qualität aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben werden konnten.

Zu einer falsch niedrigen Einschätzung der Ergebnisse könnte eine mangelhafte Verschlüsselung bei Patienten mit Pneumonie führen. Im Jahr 2007, aus dem von beiden Kollektiven Daten vorliegen, wurde bei 16 Patienten sowohl die Hypothermiebehandlung als auch eine Pneumonie verschlüsselt, während in der Studienpopulation nur bei 15 Patienten eine Pneumonie gefunden worden war. Dies lässt den Schluss zu, dass man eher vom Gegenteil, der zu häufigen Kodierung, ausgehen kann.

Der Weg zur Diagnosefindung und damit zur Verschlüsselung der Diagnose „Pneumonie“ folgte keinem der beiden Regelsätze, die in der Studiengruppe zur Anwendung kamen. Der frühzeitige Gebrauch von Antibiotika auch bei der Studienpopulation legt nahe, dass die Diagnose „Pneumonie“ auf Grund einzelner klinischer Parameter, wie eitrigem Trachealsekret und erhöhtem CRP eher schneller gestellt wurde, als es nach dem Regelwerk sinnvoll wäre.

Kritisch zu bewerten ist auch der Umstand, dass im Vergleichskollektiv alle Patienten mit Pneumonien enthalten sind, d.h. auch diejenigen, die wegen einer Pneumonie beatmet wurden.

Dass die Daten des Vergleichskollektivs trotzdem in diese Arbeit hinein genommen wurden, lässt sich mit dem Umstand begründen, dass alle oben dargelegten Aspekte, da sie zu einer Überschätzung der Pneumonierate in der Vergleichsgruppe führen, die Studienergebnisse zusätzlich bestätigten.

Wie verschiedene Studien zeigen konnten, führt schon eine kardiopulmonale Reanimation mit nachfolgendem konventionellem Temperaturregime zu erhöhten Pneumonieraten. Diese werden mit Häufigkeiten zwischen 24-43 % angegeben (Rello et al., 1995; Gajic et al., 2004; Tsai et al., 2005). Auch die HACA-Group, die 2002 ihre oben dargestellte Studie zur milden Hypothermiebehandlung veröffentlichte, fand tendenziell eine höhere Infektrate in der Gruppe der gekühlten Patienten. In der Vergleichsgruppe mit normothermen Temperaturregime entwickelte sich bei 29 % der 137 Patienten eine Pneumonie. Hingegen wurde in der Hypothermie-Gruppe, die 135 Patienten umfasste, in 37 % der Fälle eine Pneumonie gefunden. Eine statistische Signifikanz konnte durch die Autoren jedoch nicht nachgewiesen werden (Holzer et al., 2002). Zu anderen Ergebnissen kommt eine brasilianische Studie zur Prävalenz von Ventilator-assoziierten Pneumonien, die mit einer Odds Ratio von 0,18 keinen positiven Zusammenhang zwischen einem akuten Herzstillstand und einer Ventilator-assoziierten Pneumonie herstellen konnte (Guimarães und Rocco, 2006). Erklären ließen sich diese Unterschiede mit einer höheren Inzidenz von Aspirationen unter Reanimationsbedingungen, so dass zwar die Rate der Ventilator-assoziierten Pneumonien nicht erhöht ist, aber die Gesamtpneumonierate durch eine präklinische Einschleppung mitbestimmt wird. Bedingt durch die ausgesetzten neuromotorischen Schutzmechanismen und zusätzlich durch die Reanimationsmaßnahmen, welche zu erhöhten Drücken im Thorax- und ggf. Abdominalbereich führen, kann es zur Regurgitation von Mageninhalt mit nachfolgender Aspiration kommen. Eine skandinavische Studie konnte in 20 % der Fälle eine Aspiration nach kardiopulmonaler Reanimation nachweisen (Virkkunen et al., 2007).

Obwohl in der vorgestellten Arbeit nur in 3 Fällen ein Aspirationsverdacht dokumentiert worden war, muss von einer höheren Anzahl an präklinischen Aspirationen ausgegangen werden. So fanden sich bereits bei Aufnahme in 10 Fällen (14,7 %) Infiltrate in der Röntgenkontrolle des Thorax. Zusätzlich gestützt wird der Verdacht eines erhöhten Anteils an Aspirationspneumonien bei den reanimierten Patienten durch das gefundene Keimspektrum. Als häufigsten Erreger fanden wir allein oder in Kombination mit anderen Keimen *Staphylococcus aureus*. Diese

Beobachtung entspricht den Ergebnissen anderer bereits zitierter Untersuchungen, wonach *Staphylococcus aureus* sowohl bei den beatmungsassoziierten Pneumonien mit 18,92 % häufigstes Einzelisolat ist, als auch bei reanimationsassoziierten Pneumonien in bis zu 37 % der Fälle gefunden wurde (Rello et al., 1995; Tsai et al., 2005; NRZ, 2007).

Bis auf den ebenfalls hohen Anteil an *Candida*-Isolaten fanden sich in dieser Untersuchung, im Gegensatz zum Keimspektrum der nosokomialen Infektionen, wo neben *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterokokken* und *Klebsiella spp.* dominieren, mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* eher typische Keime der Mundhöhle und damit der Aspirationspneumonie oder der ambulant erworbenen Pneumonie (Japanese Respiratory Society, 2009). Dieser hohe Prozentsatz an grampositiven Kokken konnte durch andere Studien an reanimierten Patienten, die teilweise einen Anteil von ca. 57 % sahen, bestätigt werden (Rello et al., 1995).

Neben einer erhöhten pulmonalen Infektrate bedingt durch Aspiration während der Reanimation, zeigten Fonarow et al. in einer 2008 veröffentlichten Studie, dass pulmonale Infektionen (15,3 %) neben kardialen Ischämien (14,7 %), Arrhythmien (13,5 %) und hypertensiven Entgleisungen (10,7 %) zu den häufigsten mit Herzversagen assoziierten Erkrankungen gehören. In einer anderen Studie, welche die Zusammenhänge zwischen Pneumokokkenpneumonie und kardialen Ereignissen untersuchte, wurde gezeigt, dass 19,4 % der Patienten mit nachgewiesener Pneumonie mehr als 1 kardiales Ereignis (z.B. myokardiale Ischämie oder Arrhythmie) erlitten (Musher et al., 2007).

Daher müssten weitere Untersuchungen zeigen, ob die hohe Anzahl bereits bei Aufnahme bestehender pulmonaler Infekte einzig die Folge von Herzstillstand und Reanimationmassnahmen ist, oder ob es sich bei Pneumonien auch um einen prädisponierenden Faktor für ein Herzstillstand handeln könnte.

Während der Hypothermiebehandlung wurden die Patienten, entsprechend der SOP, flach gelagert und erst nach Wiedererwärmung in eine Oberkörperhochlagerung gebracht, obwohl dies den Empfehlungen zur Prophylaxe einer VAP widerspricht. Untersuchungen an Schlaganfallpatienten, die eine Hypothermiebehandlung erhielten, zeigten einen Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) (Keller et al., 2000). Durch eine zusätzliche Oberkörperhochlagerung kommt es zu einer Abnahme des intrazerebralen Perfusionsdruckes (CPP) und damit zu einer weiteren Reduktion des CBF (Schwarz et al., 2002). Außerdem zeigten

sich bei hoch gelagerten Patienten mehr Blutdruckschwankungen als bei flacher Lagerung (Rosner und Coley, 1986). Eine Abnahme des intrazerebralen Drucks (ICP) konnte nur in geringem Maße nachgewiesen werden (Bardutzky und Schwab, 2007). Um eine weitere Verschlechterung der zerebralen Sauerstoffversorgung und damit des neurologischen Status zu vermeiden, wird daher bis zum Abschluss der Wiedererwärmung auf eine Oberkörperhochlagerung verzichtet.

Seit einer Arbeit von Torres et al. aus dem Jahr 1992 wird zur Prophylaxe der VAP eine Oberkörperhochlagerung von 45 ° propagiert. Diese Empfehlung wurde in mehreren Studien und Metaanalysen kontrolliert, welche ebenfalls einen Trend zur Reduktion der VAP bei Hochlagerungen zeigten (Keeley, 2007; Abroug et al., 2008; Kopterides et al., 2009). Die weitverbreitete Praxis der Oberkörperhochlagerung von nur 15-30 ° hat jedoch keinen positiven Effekt auf die beatmungsassoziierte Pneumonierate (Alexiou et al. 2009). Wie eine Studie zur Einführung des *Ventilator bundle* auf einer Intensivstation zeigte, ist eine Durchsetzung der geforderten Maßnahmen nur mit engmaschigen Audits möglich (Westwell, 2008). Daher muss davon ausgegangen werden, dass auch in anderen Studiensettings, wie auch auf den am KISS beteiligten Intensivstationen, die Anwendung einer Oberkörperhochlagerung von 45 ° nur eingeschränkt erfolgt und damit eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie gegeben ist.

Es ist bekannt, dass durch beatmungsassoziierte Pneumonien die Kennzeiten Beatmungsdauer und Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus deutlich verlängert werden. Die Studie zeigt, dass gerade auch reanimierte und gekühlte Patienten durch eine Pneumonie einen deutlich verzögerten Heilungsverlauf erfahren.

Im Durchschnitt war die Beatmungsdauer bei den pulmonal infizierten Patienten mit 14,11 Tagen fast drei Mal länger, als bei den infektfreien Patienten. Bereits 2004 wurde diese signifikante Verlängerung in einer Studie an reanimierten Patienten von Gajic et al. (2004) dargestellt, die einen Anstieg der Beatmungszeit von 3 auf 8 Tage beschrieb. Es konnte außerdem belegt werden, dass durch die Pneumonie sowohl die Verweildauer auf der Intensivstation als auch der gesamte Krankenhausaufenthalt verlängert waren. Wie bereits Eingangs erwähnt, stellen infektionsbedingte Komplikationen eine wesentliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Einerseits durch die stark verlängerte Nutzung von begrenzten Ressourcen, wie Intensivkapazitäten, andererseits finanziell. Seit 2003 die *German diagnosis related groups* (G-DRG) eingeführt wurden, werden die stationären Behandlungskosten durch dieses

Fallpauschalen-basierte Entgeltsystem finanziert. Maßgeblich für die Eingruppierung der Studienpatienten war die notwendige Beatmung. Abhängig von der Beatmungsdauer wurden die Patienten überwiegend in die G-DRGs A11* oder A13* eingruppiert. Für einen Patienten mit einer Beatmungsdauer von ca. 5,19 Tagen (125 Stunden), wie dies im Durchschnitt für die Patienten ohne Pneumonie gefunden wurde, konnte die G-DRG A11* abgerechnet werden. Diese veranschlagt eine mittlere Krankenhausverweildauer von 12,2 Tagen, was knapp unter der durchschnittlichen Dauer der stationären Behandlung von 14,84 Tagen liegt. Bedingt durch die Pneumonie zeigte sich eine durchschnittliche Beatmungsdauer von 14,11 Tagen (339 Stunden), was zur Eingruppierung in die G-DRG A13* führte, bei der als mittlere Krankenhausverweildauer 21,6 Tage veranschlagt wurden. Auch hier fand sich mit durchschnittlich 25,24 Tagen wieder eine etwas längere Behandlungsdauer im Studienkollektiv. Der Wechsel der G-DRG führte zu zusätzlichen Kosten von durchschnittlich € 11.400.- pro Patient. Bei einer Anzahl von 37 Patienten beliefen sich die zusätzlichen Kosten somit auf eine Summe von rund € 421.800.-.

Ein Einfluss pulmonaler Infekte bei den gekühlten Patienten auf die Letalität konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Obwohl die Studienlage zum Einfluss der nosokomialen bzw. beatmungsassoziierten Pneumonie auf die Letalität uneinheitlich ist, sieht die Mehrheit eine signifikante Erhöhung der Letalität. Möglicherweise handelt es sich bei reanimierten Patienten um ein besonderes Kollektiv, in dem eine zusätzlich auftretende Pneumonie keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Letalität hat. Diese Annahme wird durch eine andere Studie an reanimierten Patienten gestützt, in der eine mit 54 % vs. 37 % zwar formal deutlich erhöhte Letalität gesehen wurde, diese aber nicht signifikant war (Gajic et al., 2004). Zur abschließenden Klärung bedarf es hier aber noch weiterer Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven.

Obwohl der neuroprotektive Effekt der milden therapeutischen Hypothermiebehandlung in anderen Einsatzszenarien bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, wird dieses Behandlungskonzept zunehmend auch in anderen Bereichen eingesetzt (Brüx et al., 2005). Damit verbunden müssten auch die möglichen Komplikationen, welche mit einer Absenkung der Körpertemperatur assoziiert sind, häufiger eintreten. So konnten verschiedene Autoren erhöhte Infektionsraten bei therapeutisch gekühlten Patienten nachweisen. Für Patienten mit einer traumatischen Gehirnschädigung zeigte eine Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Risiko für eine

* Es existiert eine weiterführende Untergruppierung in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen und durchgeführten Behandlungsmaßnahmen.

pneumonische Komplikation, wenn die Patienten einer therapeutischen Hypothermiebehandlung unterzogen wurden (Peterson et al., 2008). Und auch bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung, einer refraktären intrakraniellen Hypertension oder zerebralen Vasospasmen, zeigte sich nach therapeutischer Hypothermiebehandlung eine Pneumonierate von 52 %. Ein septischer Schock fand sich bei 40 % der Patienten (Seule et al., 2009). Somit ist es wahrscheinlich, dass auch kardiologische Patienten nach induzierter milder Hypothermie ein erhöhtes Infektrisiko haben, was unsere Daten bestätigen.

Entscheidend ist die Frage, in wie weit die Hypothermie durch Modulation des Immunsystems zur Erhöhung der Pneumonierate beiträgt. Während einerseits die Abschwächung der lokalen Immunreaktion als ein Bestandteil des neuroprotektiven Wirkmechanismus der Hypothermie angeführt wird, zeigen andererseits viele Untersuchungen, dass es unter Hypothermie zu einem Anstieg der Infektrate kommt. Diese Assoziation zwischen Kälteexposition und Infektanfälligkeit konnte in einer aktuellen Studie von Mäkinen et al. (2009) noch einmal wissenschaftlich bestätigt werden. Bereits 2007 wurde in einem Artikel beschrieben, dass durch das Einatmen von kalter Luft, eine Kälteexposition der Körperoberfläche oder Kältestress durch eine Absenkung der Körperkerntemperatur, eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte der oberen und unteren Atemwege besteht. Diese wird auf eine Vasokonstriktion in der Mukosa der Atemwege und auf eine Immunsuppression zurückgeführt (Mourtzoukou und Falagas, 2007). Die perioperative Absenkung der Körpertemperatur führt durch die Beeinflussung der angeborenen, zellulären, wie auch der erworbenen, antikörper-vermittelten, Immunreaktionen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine Senkung der Körperkerntemperatur um 1,9 °C verdreifacht das Risiko einer Wundinfektion nach Koloneingriffen (Reynolds et al., 2008).

Auf der Suche nach den Gründen für diesen Effekt fanden Biggar et al. bereits 1983, dass es unter moderater Hypothermie zu einer Abnahme der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten (PMN) im Blut infolge einer kompromittierten Ausschüttung aus dem Knochenmark kommt. Da die PMN ein elementarer Baustein der angeborenen Immunabwehr gegen bakterielle Erreger sind, könnte dies zu einem erhöhten Risiko für eine bakterielle Infektion führen (Hörner et al., 2004). In einer Studie von Tokutomi et al. auch aus dem Jahr 2004, sahen die Autoren trotz eines deutlichen Anstiegs der Infektparameter CRP und Leukozytenspiegel bei Wiederwärmung kein erhöhtes Risiko für Infektionen nach induzierter Hypothermiebehandlung (Tokutomi et al., 2004). Während der CRP-Anstieg auch in unserer Studie auffällig war, sahen wir eher einen

biphasischen Verlauf der Leukozytenzahlen mit einem Abfall der initial hohen Leukozytenzahlen bis zum 6. Tag nach Aufnahme und dann einen erneuten Anstieg. Diese Beobachtung widerspricht mit ihrem hohem Spiegel während der Hypothermiephase und dem Abfall im weiteren Verlauf beiden genannten Untersuchungen.

Auf molekularer Ebene sind die Effekte der milden und moderaten Hypothermie am besten untersucht. Allerdings stellt sich bisher, vielleicht auch bedingt durch die unterschiedlichen Versuchsmethodiken, das Bild recht unterschiedlich dar. Während Hofstetter et al. *in vivo* am Rattenmodell eine Abnahme der inflammatorischen Antwort auf eine Endotoxinexposition sahen (Hofstetter et al., 2007), wurde in anderen Studien eine differenzierte Regulation inflammatorischer Zytokine beobachtet. So wurde unter Hypothermie eine Abnahme proinflammatorischer Zytokine beschrieben. Dies wurde bei gleichzeitig überschießender Expression antiinflammatorischer Zytokine als Ursache der beobachteten erhöhten Inzidenz für posttraumatische infektiöse Komplikationen angesehen (Hildebrand et al., 2005).

Verschiedene Studien, die für Ihre Untersuchungen ein Modell mit Lipopolysaccharid (LPS)-stimulierten Monozyten benutzten, zeigten, dass die Expression der Zytokine IL-1 β , IL-6, IL-12 und TNF- α unter milder Hypothermie gesteigert ist, wohingegen IL-5, IL-10 und IFN- γ niedrigere Spiegel aufwiesen (Matsui et al., 2004; Matsui et al., 2006; Arai et al., 2008). Als wichtigster Regulator für die Zytokin-Genexpression gilt der nukleäre Faktor NF- κ B. In dem bereits genannten LPS-Modell am Monozyten führt die Hypothermie zu einer gesteigerten NF- κ B Aktivität. Diese wird hervorgerufen durch eine verstärkte Phosphorylierung und damit Aktivierung der I κ B-Kinase unter Hypothermie, einem Enzym, welches NF- κ B in seiner inaktiven Vorstufe inhibiert (Fairchild et al., 2005). In anderen Studien zeigte sich unter Hypothermie zwar eine verzögerte aber auch verlängerte Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 β , bedingt durch eine verlängerte Aktivierung von NF- κ B (Kimura et al., 2002; Fairchild et al., 2004). Die Autoren erklärten hierdurch die erhöhte Letalität von septischen Patienten unter Hypothermiebehandlung.

Einen anderen wichtigen Baustein der angeborenen Immunantwort stellen die interzellulären Adhäsionsmoleküle (ICAM) an der endothelialen Oberfläche dar. Sowohl im Ischämie- als auch im LPS-Modell führte eine Hypothermie zu einer Abnahme der ICAM-1-Expression. Bedingt hierdurch oder durch die geänderte Zytokinexpression fand sich in vielen Studien übereinstimmend eine deutlich reduzierte Translokation von Monozyten, PMN und Mikroglia (Wang, 2002; Deng et al., 2003; Kawamura et al., 2006).

Zusammenfassend führt die Hypothermie zu einer differenzierten Expression von proinflammatorischen Zytokinen. Auf Grund einer inadäquaten zellulären Antwort mit verminderter Einwanderung von Monocyten und PMN und einer Abnahme der Bindungsproteine kommt es zu einer abgeschwächten Immunabwehr bei bakteriellen Infektionen. Genau diese reduzierte Migration der Leukozyten ist aber auch ein Bestandteil des neuroprotektiven Effektes, welcher durch die Hypothermiebehandlung erreicht wird. Wie verschiedene Studien zeigten, ist der Respirationstrakt besonders anfällig für eine Infektion unter Hypothermiebedingungen. Die Situation wird durch den intratrachealen Fremdkörper, welcher durch die Beatmungssituation erforderlich ist, zusätzlich verschärft.

6. Zusammenfassung

Seit Einführung der kardiopulmonalen Reanimation bei akutem Herztod, wurde unter den überlebenden Patienten ein unverändert hoher Anteil an Fällen mit bleibendem neurologischen Defizit in Folge der zerebralen Ischämie gesehen. Nachdem 2 große Studien eine signifikante Verbesserung des neurologischen Status nach therapeutischer milder Hypothermiebehandlung bei reanimierten Patienten nachweisen konnten, ist diese Behandlung 2005 in die Richtlinien zur kardiopulmonalen Reanimation des ERC aufgenommen worden. Mit zunehmender Verbreitung der Kühlmaßnahmen wurden allerdings vermehrt die möglichen Komplikationen beschrieben.


Diese retrospektive Fallstudie an 68 Patienten, die in den Jahren 2005-2007 einer therapeutischen Hypothermiebehandlung unterzogen wurden, untersuchte, ob die Hypothermie eine erhöhte Rate an Pneumonien zur Folge hatte. Als Vergleichskollektive dienten einerseits die Daten über nosokomiale Pneumonien aus den Anfängen der KISS-Erhebung und andererseits die Patienten, die in den Jahren 2007 und 2008 mit Pneumonie auf unserer Intensivstation beatmet wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zum durchschnittlichen intensivmedizinischen Kollektiv der KISS-Erhebung eine mit 71,4 vs. 11,2 pro 1000 Beatmungstage deutlich erhöhte Pneumonierate vorlag. Im Gegensatz zur Pneumonierate ungekühlter Patienten von 19,01 % entwickelten 54,41 % der Patienten, die eine milde Hypothermiebehandlung erhielten, im Verlauf der intensivstationären Behandlung eine Pneumonie.

Wie andere Studien zeigten, treten Pneumonien bei kardiopulmonal reanimierten Patienten auch ohne Kühlmaßnahmen vermehrt auf, was zum Teil auf eine erhöhte Aspirationsrate im Rahmen der Notfallmaßnahmen und -intubation zurückzuführen ist. Allerdings liegt in dieser Gruppe die Pneumonierate noch deutlich unter den gefundenen Werten für gekühlte Patienten. Diese Ergebnisse werden gestützt durch andere Studien, die auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen nach einer neuroprotektiven Hypothermiebehandlung eine erhöhte Pneumonierate beschrieben haben.

7. Anhang

7.1. SOP: Therapeutische milde Hypothermie (32-34 °C) bei CPR

STANDARD OPERATING PROCEDURE			 Gemeinschaftskrankenhaus Bonn St. Elisabeth · St. Petrus · St. Johannes gGmbH		
Erstellt am:	2006	Geändert am:	23.03.08	Freigegeben am:	23.03.06
Erstellt von:	Födisch	Geändert von:	Cuadra / Ganser	Freigegeben von:	Hüneburg
Doku.-Nr:	IPS030.00	Art:	SOP	Gültig bis:	31.03.07
Titel:	Therapeutische milde Hypothermie (32-34 °C) nach CPR				
Geltungsbereich: AINS GKH					

Einschlusskriterien

- Ätiologie: Kardialer Arrest unabhängig vom initialen Rhythmusbild (VF, VT, Asystolie, PEA), nicht kardial induzierter Herz-Kreislaufstillstand (Hypoxien pulmonaler und nicht pulmonaler Ursachen).
- Suffiziente Kreislaufverhältnisse (SAP > 80 mmHg) nach CPR.
- Zeitintervall zwischen ROSC (Return Of Spontaneous Circulation) und Beginn der Therapeutischen Hypothermie < 240 min.
- Koma nach CPR, Patient befolgt bei Aufnahme auf die Intensivstation keine verbalen Kommandos
- Patienten ohne terminale Grunderkrankungen, Schwangerschaft oder präexistente, nicht medikamentös bedingte Koagulopathien.

Ablauf

Kühlungsinduktion:

- Intravaskuläre Kühlung mit 4 °C kalter Ringerlactat-Lösung (“rapid infusion”) und Coolpacks.
- Infusionsmenge 30 ml/kg KG/h, etwa 2000 – 4500 ml initial bis Erreichen der Zieltemperatur 33 °C KKT, die innerhalb von 120 min. erreicht werden soll.
- Weiteres Kühlen nach Erreichen der Zieltemperatur für 24 h.

Erhalt der Kühlung:

- Wiederholte Infusion 4 °C kalter Ringerlactat-Lösung, Coolpacks.

Wiedererwärmung:

- Passive Wiedererwärmung bis Erreichen der Normothermie (KKT 36,5 °C) über mindestens 8 Stunden (ca. 0,25 °C/h).
- Beendigung von Analgosedierung und Relaxierung bei Erreichen von 36 °C, sofern intensivmedizinisch vertretbar.

- Unbedingter Erhalt der Normothermie“ (KKT < 37,5 °C) für mindestens 48 h unabhängig von einer Fieberursache:
 - Wärmezufuhr stoppen, Metamizol, Perfalgan, Abdecken, Coolpacks, ggf. aktive Kühlung

Therapeutische und diagnostische Verfahren bei Aufnahme

Katheter:

- PICCO®-Katheter (HZV, ITBV, EVLW)
- Grosslumige iv- Zugänge (2 –3 x 2,2 mm ID)
- Alternativ: 8-12,5 Fr Shaldon Katheter oder Schleuse
- Zentraler Venenkatheter (3-Lumen)
- Foley- Blasen-Katheter mit Temperatursensor

Optimierung der Hämodynamik („early goal directed therapy“)

- siehe Anhang

Temperaturmonitoring:

- Orientierende Ohr-Temperaturmessung bei Aufnahme.
- Foley - Katheter Messung zur kontinuierlichen Temperaturerfassung
- Parallele Erfassung der Temperatur über PICCO®-Katheter, insbesondere bei Kühlungsinduktion und Wiedererwärmung
- “Cooling- Protokoll” bis Erreichen der Normothermie

Analgesiedierung und Relaxierung:

- Propofol 1,5-3 mg/kg KG/h (Mittel: 150-300 mg/h), bei Bedarf Initialbolus / Midazolam wie SOP IPS 001.00
CAVE: Propofolinfusionssyndrom bei Patienten nach Reanimation im Schock mit hohen CK-Werten und Katecholaminbedarf
- Sufentanil 0,6-1,0 µg/kg KG/h (Mittel 4-6 ml/h, bei Bed Initialbolus)
- Cisatracurium 5 mg/h; Initialbolus 10 mg; komplette Relaxierung erforderlich
 - Beenden der kontinuierlichen Relaxierung bei 35 °C
 - Beenden der Analgesiedierung bei 36 °C

Beatmung:

- Tidalvolumen 4-6 ml/kg KG; PEEP

Kreislauf:

- Mittlerer arterieller Blutdruck > 70 mmHg
- Primäre Volumentherapie mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen
- Katecholamintherapie gemäß Blutdruck und HZV mit Dobutamin, Suprarenin, Noradrenalin (s. „early goal directed therapy“ / Anhang)

Flüssigkeitstherapie, Ernährung:

- **Vollelektrolytlösung (Ringerlactat)** 50 ml/kg KG (3000 ml/24 h)
 - Additive Infusionen gemäß Bilanz und Kreislaufverhalten
 - Hämatokrit zwischen 30 und 45 %
 - Furosemidgabe als Bolus/Perfusor gemäß Bilanz und Ausscheidung.

- Serum-Glukose < 120 mg/dl (s. SOP BZ-Kontrolle)
- Keine Zufuhr von Glukose und freiem Wasser für 48 Stunden nach ROSC.
- Beginn parenteraler und enteraler Ernährung nach Wiedererwärmung.

Elektrolyte, Labor und Blutgase:

- Labor- Routineuntersuchungen gemäß IPS-Standard (mindestens 8-stündlich)
- Repetitive arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen
- Zusätzlich: Troponin T, Laktat, CRP und Neuronenspezifische Enolase (NSE)
- Normwerte für Elektrolyte und Blutgase anstreben
 - arterieller pH 7,35-7,45
 - PaO₂ > 100 mmHg
 - PaCO₂ 40-45 mmHg
 - Sauerstoffsättigung > 95 %

Lagerung des Patienten:

- Vermeidung sämtlicher Lagerungsmanöver!
- Kopflage in Neutralposition (0 °) (Lagerungskissen), keine Oberkörperhochlagerung.
- Vermeidung von Kopfbewegungen, Seitenlagerung, Kopftieflagerung bzw. akzidentellen Torsionen.

Fortsetzung der intensivtherapeutischen Maßnahmen:

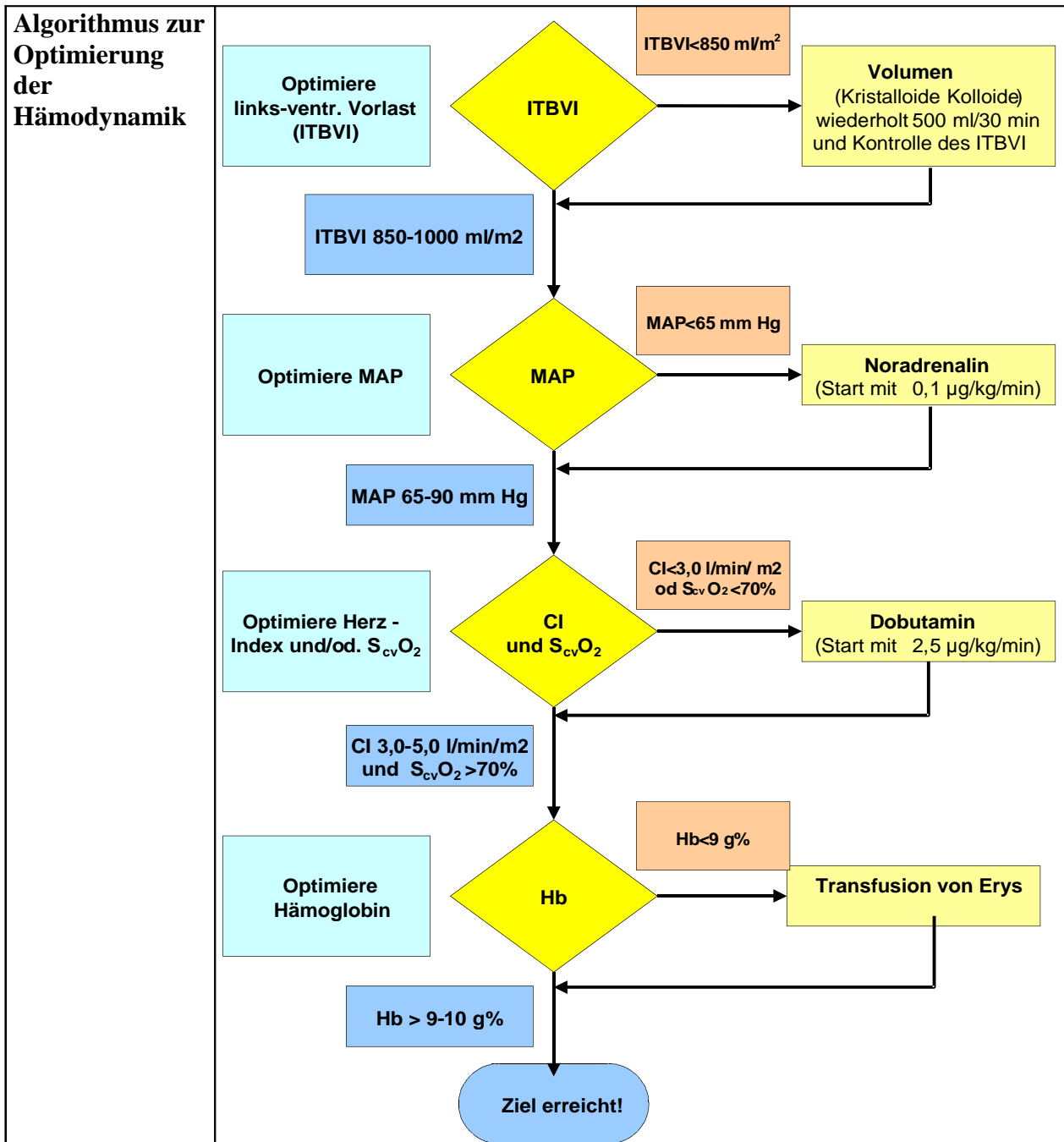
- Maximaltherapie für mindestens drei Tage bei allen Patienten, wenn nicht Hirntod nachgewiesen oder therapierefraktäres Multiorganversagen eingetreten
- Mindestens sieben Tage bei Patienten mit motorischer Reaktion auf Schmerzreize, sofern keine anderen limitierenden Faktoren vorliegen (z.B. Multiorganversagen)
- CCT nach Wiedererwärmung
- Neurologisches Konsil ab 24 Stunden nach Sedierungsende
- Frühzeitige Therapie etwaiger Krampfäquivalente (Rivotril, Phenhydan)

Datenerfassung


- Ursache des Herzkreislaufstillstandes, initialer Rhythmus, präklinischer Verlauf.
- „Cooling“-Protokoll bis Wiedererreichen der Normothermie.
- PICCO[®]-Protokoll
 - Erstmessung HZV vor Kühlungsinduktion
 - Folgemessungen alle 30 Minuten bis Erreichen T_{targ} 33 °C
 - Weiter Messungen alle 6 Stunden / 1x pro Schicht
 - Bei Kreislaufinstabilität häufigere Messungen
- Verfahren der Therapeutischen Hypothermie (intravaskulär, Oberflächenkühlung)
- Menge der applizierten kalten Infusionslösungen / Zeiteinheit
- Komplikationen (Pneumonie, Sepsis etc.)
- Später: Erfassung weiterer Daten im CoolBrain Register
 - Neurologischer Status bei Verlassen der Intensivstation
 - Status bei Entlassung aus dem Krankenhaus
 - Status nach 6 Monaten, insbesondere neurologischer Verlauf
 - Erfassung und Dokumentation des Verlaufs gemäss CPC (Pittsburgh Cerebral Performance Category CPC 1 – CPC 5)
 - Präklinische Kühlungsinduktion vs. Induktion nach Aufnahme – Outcome – Vergleich
 - HZV unter intravaskulärer Kühlung

Anlage zur SOP: Therapeutische milde Hypothermie (32-34 °C) nach CPR

„Early Goal Directed Therapy“



7.2. SOP: Weaning-Protokoll

STANDARD OPERATING PROCEDURE			 Gemeinschaftskrankenhaus Bonn St. Elisabeth · St. Petrus · St. Johannes gGmbH		
Erstellt am:	06/2005	Geändert am:	08/2006	Freigegeben am:	08.09.06
Erstellt von:	Cuadra	Geändert von:	Hüneburg	Freigegeben von:	Hüneburg
Doku.-Nr:	IPS035.01	Art:	SOP	Gültig bis:	30.09.07
Titel:	Weaning Protokoll Anwendung				
Geltungsbereich: AINS GKH					

Anwendung

Die Anwendung des Weaningprotokolls verläuft immer gleich.

Alle Patienten, die länger als 24 h beatmet sind, durchlaufen diesen Algorithmus. Bei einem „Ja“ folgen Sie dem nächsten Schritt im Algorithmus, bei einem „Nein“ ist die Klärung der Ursache mit der Dokumentation der Gründe wichtig, und der Algorithmus fängt wieder bei Schritt 1 an.

Das Weaningprotokoll ist selbsterklärend und setzt sich im Wesentlichen aus 5 Punkten zusammen.

Anhand der Parameter unter Punkt 1 wird geklärt, ob ein Patient bereit zur Entwöhnung ist. Zur Beurteilung der Vigilanz des Patienten muss die Sedierung einmal täglich gestoppt werden. Ist der Patient kreislaufstabil, und erfüllt alle Parameter, kann die Beatmungseinstellung verändert und anhand der Parameter unter Punkt 2 geklärt werden, ob der Patient bereit für einen Spontanatmungsversuch (SAV) ist. Der SAV wird 3 min durchgeführt. Bleibt der „rapid shallow breathing index“ < 105 , folgt ein SAV für 30 bis maximal 120 min (Punkt 3). Der SAV kann mit PS 7 cmH₂O, PEEP 5 cmH₂O bei einer F_iO₂ 0,4 durchgeführt werden. Tracheotomierte Patienten können auch von der Beatmung diskonnektiert werden und an einem T-Stück spontan atmen. Besteht eine gute Toleranz des SAV, ohne klinische Zeichen einer respiratorischen Erschöpfung, kann der Patient extubiert werden und gilt als erfolgreich von der Beatmung entwöhnt, wenn er länger als 24 h keine Atemhilfe benötigt.

Sobald einer der Punkte nicht erfüllt wird, muss die Ursache geklärt und behoben werden. Der Patient bleibt beatmet, bis erneut die Spontanatmungsaktivität geprüft werden kann. Das Protokoll beginnt somit spätestens am nächsten Tag bei Punkt 1.

Anlage: Weaningprotokoll

Anlage zur SOP: Weaning Protokoll Anwendung

IPS GKH Bonn Haus St. Petrus 09/05	Datum													
Ist der Patient entwöhnbar?	⊕													
1. Patient ist wach.	Ramsey 2													
2. MV < 15 l/min														
3. FiO ₂ ≤ 0,6														
4. PEEP ≤ 10 cm H ₂ O														
5. PaO ₂ > 60 mmHg														
6. Temperatur < 38 °C														
7. Katecholamine ex oder niedrig dosiert ?														
Sind Punkte 1-7 pos, ist der Patient entwöhnbar														
OK für Spontanatmungsversuch ?														
8. Patient ist wach.	Ramsey 2													
9. Katecholamine ex ?														
10. Temperatur < 38 °C														
11. f / VT ≤ 105														
12. PaO ₂ / FiO ₂ > 200 mmHg														
13. PEEP ≤ 5 cm H ₂ O														
14. Hustenreflex vorhanden?														
15. Sind 8-14 pos → Test Spontanatmungskapazität														
Wenn Punkte 8-14 und 15 positiv, dann Test SAV														
Test Spontanatmungsversuch (SAV)														
16. PS 5-8 mbar oder T- Stück 30-120 Minuten														
17. f < 35/min														
18. SaO ₂ > 90 %														
19. RR systolisch > 80 und < 200 mmHg														
20. HF ≤ 140/min und Veränderung < 20 %														
Sind die Punkte 16-20 erfüllt : Extubation !														
Patient	HZ:													

8. Literaturverzeichnis

- Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1002-1011
- Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009; 24: 515-522
- Arai T, Kaneko H, Ohnishi H, Matsui E, Fukao T, Kawamoto N, Kasahara K, Kondo N. Hypothermia augments NF-kappaB activity and the production of IL-12 and IFN-gamma. *Allergol Int* 2008; 57: 331-338
- Bardutzky J, Schwab S. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 3084-3094
- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 146-153
- Bernard SA. Outcome from prehospital cardiac arrest in Melbourne, Australia. *Emerg Med* 1998; 10: 25-29
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-563
- Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CD. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 353-354
- Biggar WD, Bohn D, Kent G. Neutrophil circulation and release from bone marrow during hypothermia. *Infect Immun* 1983; 40: 708-712
- Bruel C, Parienti JJ, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, Massetti M, Charbonneau P. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008; 12: R31
- Brux A, Girbes ARJ, Polderman KH. Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. *Anaesthesist* 2005; 54: 225-244
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-440
- Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke* 2003; 34: 2495-2501
- Diaz e, Planas K, Rello J. Infections associated with the use of assisted-ventilation devices. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 465-470
- European Resuscitation Council (ERC) (2005). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 67S1
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gilbert C. Nosokomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866-869
- Fairchild KD, Singh IS, Patel S, Drysdale BE, Viscardi RM, Hester L, Lazusky HM, Hasday JD. Hypothermia prolongs activation of NF- κ B and augments generation of inflammatory cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C422-C431
- Fairchild KD, Singh IS, Carter HC, Hester L, Hasday JD. Hypothermia enhances phosphorylation of I κ B kinase and prolongs nuclear localisation of NF- κ B in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: C1114-C1121

- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001; 104: 1799-1804
- Fink HJ, Schwab T, Bode C, Busch HJ. Endovaskuläre Kühlung oder Oberflächenkühlung? Therapeutische Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. *Anaesthesist* 2008; 57: 1155-1160
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Conner CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB, OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008; 168: 847-854
- Fukui O, Kinugasa Y, Fukuda A, Fukuda HM, Tskitishvili E, Hayashi S, Song M, Kanagawa T, Hosono T, Shimoya K, Murata Y. Post-ischemic hypothermia reduced IL-18 expression and suppressed microglial activation in the immature brain. *Brain Res* 2006; 1121: 35-45
- Gajic O, Festic E, Afessa B. Infectious complications in survivors of cardiac arrest admitted to the medical intensive care unit. *Resuscitation* 2004; 60: 65-69
- Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Aufbau einer Referenzdatenbank für nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen. Erste Ergebnisse des nationalen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Anaesthesist* 2000; 49: 732-737
- Guimarães MM, Rocco JR. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 339-346
- Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia* 2008; 63: 15-19
- Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Is female sex associated with increased survival after out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2004; 60: 197-203
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-1256
- Hildebrand F, van Griensven M, Giannoudis P, Schreiber T, Frink M, Probst C, Grotz M, Krettek C, Pape HC. Impact of hypothermia on the immunologic response after trauma and elective surgery. *Surg Technol Int* 2005; 14:41-50
- Hoedemaekers CC, Ezzahiti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of different cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in ICU patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007; 11: R91
- Hörner C, Bouchon A, Bierhaus A, Nawroth PP, Martin E, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis. *Anaesthesist* 2004; 53: 10-28
- Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Hormann M, Muhl H, Pfeilschifter J, Zwissler B. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 893-899
- Holzer M. The Hypothermia after cardiac arrest study group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 246: 549-555
- Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurmann O, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 1026-1032
- Japanese Respiratory Society. Aspiration pneumonia. *Respirology* 2009; 14 Suppl 2: S59-64.

- Kawamura N, Schmeichel AM, Wang Y, Schmelzer JD, Low PA. Multiple effects of hypothermia on inflammatory response following ischemia-reperfusion injury in experimental ischemic neuropathy. *Exp Neuro* 2006; 202: 487-496
- Keeley L. Reducing the risk of ventilator-acquired pneumonia through head of bed elevation. *Nurs Crit Care* 2007; 12: 287-294
- Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hacke W. Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Neurosurg Focus* 2000; 8: e4
- Kennedy J, Green RS, Stenstrom R. The use of induced hypothermia after cardiac arrest: a survey of Canadian emergency physicians. *CJEM* 2008; 10: 125-130
- Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 1666-1667
- Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009; 24: 89-100
- van der Kooij TI, de Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, van den Hof S. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensiv Care Med* 2007; 33: 271-278
- Krantis A. Hypothermia-induced reduction in the permeation of radiolabelled tracer substances across the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol* 1983; 60: 61-69
- Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006; 61: 873-877
- Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: Neuroprotective mechanisms. *Front Biosci* 2007; 12: 816-825
- Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie* 2003; 57: 532-545
- Mäkinen TM, Juvonen R, Jokelainen J, Harju TH, Peitso A, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Leinonen M, Hassi J. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir Med* 2009; 103: 456-462
- Magnason S, Kristinsson KG, Stefansson T, Erlendsdottir H, Jonsdottir K, Kristjansson M, Jonmundsson E, Baldursdottir L, Sigvaldason H, Gudmundsson S. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1238-1245
- Matsui T, Ishikawa T, Takeuchi H, Tsukahara M, Maekawa T. Mild hypothermia inhibits IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 205-210
- Matsui T, Ishikawa T, Takeuchi H, Okabayashi K, Maekawa T. Mild hypothermia promotes pro-inflammatory cytokine production in monocytes. *J Neurosurg Anaesthesiol* 2006; 18: 189-193
- Matsui T, Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hyperthermia in rat microglia. *Neurotrauma* 2008; 25: 7009-7015
- van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 326
- Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB, Silfvast T, Edelson DP, Ahmad F, Huang KN, Khan M, Vanden Hoek TL, Becker LB, Abella BS. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2006; 10: 1935-1940
- Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991; 75: 130-136

- Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troché G, Fosse JP, Alberti C, Cohen Y, OUTCOMERA study group. Mortality associated with late-onset pneumonia in the Intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensiv Care Med* 2002; 28: 154-163
- Mourtzoukou EG, Falagas ME. Exposure to cold and respiratory tract infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 938-943
- Muscudere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008; 23: 5-10
- Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 158-165
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Modul ITS-KISS, Referenzdaten, Berechnungszeitraum: Januar 2003 bis Dezember 2007. 2007.
- Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I. Resuscitation Outcome Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423-1431
- Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006; 34: 1865-1873
- Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon JF, Affray JP, Gouin F. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 91-97
- Peterson K, Carson S, Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2008; 25: 62-71
- Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertrop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensiv Care Med* 2002; 28: 1563-1573
- Polderman KH, Menon DK, Girbes ARJ. Treating intracranial hypertension in traumatic brain injury: keep it cool! *Intensiv Care Med* 2008; 34: 1738-1739
- Rello J, Vallée J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Marsiscal D, Fontanals D, Artigas A. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 310-314
- Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk Factors for Developing Pneumonia within 48 Hours of Intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-1746
- Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 645-657
- Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia (USA): W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1040
- Ridruejo R, Zalba B, Martin L, Cárcamo A. Prognosis of patients who recovered after an episode of sudden death. *An Med Interna* 2007; 24: 217-220
- Robert-Koch-Institut Berlin. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 6. Auflage; 2008.
- Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg* 1986; 65: 636-641
- Rossi S, Roncati Zanier E, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 448-454

- Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the first national prevalence study (NIDEP). *Infection* 1997; 25: 199-202
- Schmitt KR, Diestel A, Lehnardt S, Schwartlander R, Lange PE, Berger F, Ullrich O, Abdulkahlig H. Hypothermia suppresses inflammation via ERK signaling pathway in stimulated microglial cells. *J Neuroimmunol* 2007; 189: 7-16
- Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2009; 64: 86-92
- Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, Bullock R. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma* 2002; 19: 559-571
- Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jörres A, Hasper D. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008; 12: R78
- Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of Body Position on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion in Patients With Large Hemispheric Stroke. *Stroke* 2002; 33: 497-501
- Takata T, Nabetani M, Okada Y. Effects of hypothermia on the neuronal activity, $[Ca^{2+}]_i$ accumulation and ATP levels during oxygen and/or glucose deprivation in hippocampal slices of guinea pigs. *Neurosci Lett* 1997; 227: 41-44
- Tokutomi T, Miyagi T, Morimoto K, Karukaya T, Shigemori M. Effect of hypothermia on serum electrolyte, inflammation, coagulation and nutritional parameters in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2004; 1: 171-182
- Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomeña F, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary Aspiration of Gastric Contents in Patients Receiving Mechanical Ventilation: The Effect of Body Position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-543
- Tsai MS, Chiang WC, Lee CC, Hsieh CC, Ko PC, Hsu CY, Su CP, Chen SY, Chang WT, Yuan A, Ma MH, Chen SC, Chen WJ. Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days. *Intensive Care Med* 2005; 31: 621-626
- Van Hemelrijck A, Hachimi-Idrissi A, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Post-ischaemic mild hypothermia inhibits apoptosis in the penumbral region by reducing neuronal nitric oxide synthase activity and thereby preventing endothelin-1-induced hydroxyl radical formation. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1327-1337
- Vigué B, Ract C, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 722-728
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining Ham White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2367-2368
- Virkkunen I, Ryyänen S, Kujala S, Vuori A, Piilonen A, Kääriä JP, Kähärä V, Pettilä V, Yli-Hankala A, Silfvast T. Incidence of regurgitation and pulmonary aspiration of gastric contents in survivors from out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 202-205

- Wang GJ, Deng HY, Maier CM, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience* 2002; 114: 1081-1090
- Welte T. Die nosokomiale Pneumonie: State-of-the-art. *Intensivmed* 2006; 43: 301-309
- Westwell S. Implementing a ventilator care bundle in an adult intensiv care unit. *Nurs Crit care* 2008; 1: 203-207
- Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Bärwolff S, Geffers C, Behnke M, Rüdén H, Schumacher M. Risk factors for the development of nosokomial pneumonia and mortality on intensiv care units: application of competing risks models. *Crit Care* 2008; 12: R44
- Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons *in vitro* early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 21-28
- Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic Downregulation: A Key to Successful Neuroprotection? *Stroke* 2008; 39: 2910-2917
- Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Intensiv care acquired is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R66
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Stroke* 2000; 31: 86-94
- Zuscheid I, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Rüdén H, Gastmeier P. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 314-318

9. Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Cuadra für seine Anregung und Motivation zu dieser Arbeit und seine rege und kreative Unterstützung. Ich danke Herrn Dr. Hüneburg, der es mir ermöglichte, diese Arbeit in seiner Abteilung zu schreiben und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich danke Herrn PD Dr. Baumgarten dafür, dass er die Betreuung dieser Arbeit übernommen hat. Er hat mir zusammen mit Herrn Dr. Böhm und Frau Dr. Wittmann, denen ebenfalls mein Dank gilt, an vielen Stellen entscheidende Hinweise gegeben oder den Weg gewiesen.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Frau Antje bedanken, die mich immer wieder angespornt hat und mir den Freiraum verschafft hat, diese Arbeit neben Beruf und Familie zu schreiben.