

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss der zerebralen Oxymetrie auf die
Wahrscheinlichkeit von Reanimationserfolg und die
neurofunktionelle Erholung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Alexander Patrick Tabor
aus Ibbenbüren

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.- Prof. Dr. med. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

Univ.- Prof. Dr. med. Philip Wenzel

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Serge C. Thal

Tag der Promotion:

12. August 2024

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Beurteilung des Reanimationserfolges.....	4
1.2 Fragestellung	5
2 LITERATURDISKUSSION	6
2.1 Pathophysiologie des Herzkreislaufstillstandes.....	6
2.2 Aktuelle Therapiemöglichkeiten.....	8
2.3 Intrahospitaler Kreislaufstillstand (IHCA).....	10
2.4 SpO ₂ – Messung während der Reanimation	10
2.5 Kapnografie – Messung während der Reanimation	11
2.6 NIRS – Messung während der Reanimation	12
2.7 Postreanimationsbehandlung.....	17
2.8 NEUROFUNKTIONELLE ERHOLUNG NACH REANIMATION	18
2.9 Postreanimationssyndrom.....	18
2.10 Hirnschädigung	19
2.11 PROGNOSEABSCHÄTZUNG NACH KREISLAUFSTILLSTAND	20
2.12 Neuronen-spezifische Enolase (NSE).....	22
2.13 S-100 B	23
2.14 NEUROFUNKTIONELLE VERGLEICHSSYSTEME	23
2.15 Barthel-Index.....	24
2.16 Cerebral Performance Category (CPC).....	26
2.17 Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)	27
3 MATERIAL UND METHODEN	28
3.1 Anmeldung / Ethikantrag / Studienprotokoll	28
3.2 Modell.....	28
3.3 Verbrauchsmaterialien	29
3.4 Medikamente.....	30
3.5 Verwendete Geräte	30
3.6 Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.7 Randomisierung, Aufklärung und Datenschutz	31

3.8	Datenerhebung	32
3.9	Nutzung der Daten	33
3.10	Statistische Methoden	34
3.11	Funktionsprinzip der NIRS-Messung.....	35
3.12	Durchführung der Messung.....	38
3.13	Der erhobene Datensatz	39
3.14	Nachbeurteilung	40
4	ERGEBNISSE	41
4.1	Demografie.....	41
4.2	Primärer Endpunkt: Auswertung des Reanimationserfolges	42
4.3	Sekundärer Endpunkt: Zeit bis ROSC.....	45
4.4	Sekundärer Endpunkt: Neurofunktionelle Erholung.....	47
4.5	Eintreff- und Behandlungszeiten	49
4.6	Laienreanimation und Erste- Hilfe	50
4.7	Primärer Herzrhythmus im EKG	51
4.8	Primäre Ursache des Kreislaufstillstandes	52
4.9	Lysetherapie im Rahmen der Reanimation	53
4.10	Transporte und Krankenhausaufnahme	54
5	DISKUSSION	55
5.1	Beurteilung Effekt der NIRS-Nutzung unter Reanimation.....	55
5.2	Stärken der Studie.....	61
5.3	Limitation der Studie.....	61
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
7	LITERATURVERZEICHNIS	66
8	ANHANG	73
8.1	Randomisierungsliste RD.....	73
8.2	Randomisierungsliste MET	74
8.3	Ablaufschema_NICA_Studie	75
8.4	NICA_CPR-Algorithmus	76
8.5	CRF_Notfallbehandlung V1.0.....	77
8.6	CRF_Notfallbehandlung V2.0.....	78
8.7	NICA_Anweisung offen vs. verblindet	79
8.8	NICA_Kennzeichnungsarmband	79
9	DANKSAGUNG	80

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASY	Asystolie
AUC	Area under the curve
CAC	Cardiac-Arrest-Center
CPC	Cerebral Performance Category
CPR	Cardio-pulmonale Reanimation
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DNI	Do not intubate
DNR	Do not resuscitate
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ECLS	Extra korporaler life-support
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
EMD	Elektromechanische Dissoziation
etCO₂	Endtidales Kohlendioxid
HKS	HerzKreislaufstillstand
ICU	Intensive care unit
IHCA	Inner-hospital-cardiac-arrest
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
ITN	Intratracheale Intubation
ITS	Intensivstation
NICA	NIRS in cardiac arrest
NIRS	Nahinfrarotspektrometrie
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
pVT	Pulslose ventrikuläre Tachykardie
ROSC	Retourn of spontaneous circulation
SCD	Sudden cardiac death
TdP	Torsade de Pointes
VF	Ventricular fibrillation, Kammerflimmern

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schwellwerte und Schädigungsfristen der Hirndurchblutung	7
Abbildung 2: Die Überlebenskette	9
Abbildung 3: ERC ALS Algorithmus	9
Abbildung 4: Algorithmus für die Prognoseerstellung	21
Abbildung 5: Ausgegebene Mappe.....	29
Abbildung 6: INVOS Gerät + Kabel	30
Abbildung 7: Vorteile der rSO ₂	35
Abbildung 8: NIRS-Sensor.....	37
Abbildung 9: Messprinzip NIRS	37
Abbildung 10: Sensorenposition	38
Abbildung 11: Zeitstrahl NICA-Studie	40
Abbildung 12: Altersverteilungen innerhalb der NICA-Studie	41
Abbildung 13: Übersicht NIRS nach Intervention und Kontrollgruppe	42
Abbildung 14: Ergebnisse der NIRS-Messung	43
Abbildung 15: IHCA-Ergebnisse der NIRS-Messung.....	44
Abbildung 16: OHCA-Ergebnisse der NIRS-Messung.....	44
Abbildung 17: Zeit bis ROSC gesamt	45
Abbildung 18: Zeit bis ROSC nach IHCA	46
Abbildung 19: Eintreffzeit in Minuten	49
Abbildung 20: Erste-Hilfe und Laienreanimation.....	50
Abbildung 21: Primärer EKG-Rhythmus	51
Abbildung 22: Primäre Ursache des Herzkreislaufstillstandes.....	52
Abbildung 23: Lysetherapie im Rahmen der CPR	53
Abbildung 24: Durchgeführte Transporte.....	54

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Barthel-Index	24
Tabelle 2: Interpretation Barthel-Index	25
Tabelle 3: Cerebral Performance Category (CPC-Score).....	26
Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE).....	27
Tabelle 5: Neurofunktionelle Erholung CPC, GOSE und Barthel-Index.....	48

1 EINLEITUNG

Jährlich versterben in Deutschland knapp eine Million Menschen, wobei die Inzidenz für einen plötzlichen Herzkreislaufstillstand (HKS) im öffentlichen Jahresbericht 2022 des deutschen Reanimationsregisters zur präklinischen Reanimation mit 57,3 / 100.000 Einwohner für Deutschland angegeben wird [1]. Diese Daten decken sich in etwa mit denen der im Jahr 2020 veröffentlichten EuReCa-TWO Studie, in der die Reanimationserfolge europaweit verglichen wurden. Hier variiert die Inzidenz je nach Land mit durchschnittlich 89 / 100.000 Einwohner (53 bis 166 / 100.000 Einwohner) [2].

Deutschland liegt im internationalen Vergleich mit einer außerklinischen Laienreanimationsquote von nur 48,4 % deutlich hinter anderen Ländern zurück [1], der europäische Durchschnitt liegt bei knapp 58 % [3]. Eine frühzeitig eingeleitete Basisreanimation (cardio-pulmonale Reanimation; CPR) kann zu mindestens einer Verdopplung des Reanimationserfolges und zu einem signifikant positiven Einfluss auf die gute neurofunktionelle Erholung des Patienten führen, zumal mehr als 50 % der Kreislaufstillstände beobachtet werden und sich in über 65 % der Fälle im häuslichen Umfeld ereignen [1]. Nach einer durchschnittlichen Eintreffzeit eines professionellen Rettungsteams von 7:04 Minuten (\pm 03:49 Minuten, Europa 32 % in < 10 Minuten) fanden in Deutschland 2021 in über 70 % der Fälle präklinische Reanimationsbemühungen statt (Europa 50 - 60 %), die aber nur in knapp 40,8 % zu einem Wiedererlangen des Spontankreislaufes (return-of-spontaneous-circulation; ROSC) und in nur etwa 32,6 % der Fälle zu einer Krankenhausaufnahme führten. Ein Überleben von mehr als 24 Stunden wurde in 21,4 % der Fälle erreicht, eine Entlassung aus dem Krankenhaus konnte nach präklinischem HKS (out-of-hospital cardiac-arrest; OHCA) in nur 10,7 % erreicht werden [1]. Nach Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS; intensive-care-unit; ICU) lag das durchschnittliche 24 - Stunden Überleben bei 60,8 % (58,8 % nach OHCA, 72,6 % nach inner-hospital-cardiac-arrest; IHCA). 30,4 % der nach CPR Aufgenommenen wurden lebend und 25,7 % mit neurofunktionell gutem Ergebnis (Cerebral Performance Category (CPC) 1 - 2) entlassen [4]. Europaweit lag die Entlassrate nach stattgehabtem prähospitalen Kreislaufstillstand durchschnittlich bei 8 % (0 bis 18 %), jedoch sind die Daten hierzu aufgrund fehlender Dokumentation in international abrufbaren Datenbanken nicht flächendeckend verfügbar [5].

Das Durchschnittsalter der nach Reanimation aufgenommenen Patienten auf Intensivstation betrug 66 Jahre. In 68,5 % der Fälle war der Patient männlich, in 31,5 % weiblich. Unter 18-Jährige wurden mit 0,5 % der Fälle selten reanimiert und wurden in die vorliegenden NICA-Studie nicht eingeschlossen. Mit einem Anteil von 21,9 % waren vermehrt HKS in der Altersstufe ab 80 Jahren zu verzeichnen (nach IHCA 71,0 und OHCA 65,8 Jahre) [4].

Die häufigste Ursache des plötzlichen präklinischen HKS ist in 57,9 % der Fälle kardialer Genese, gefolgt von respiratorischen Ursachen mit knapp 15,6 %. Unbekannte Ursachen mit 16,3 % und sonstige nicht-kardiale Ursachen mit 6,6 % sind noch weit vor dem traumatischen HKS mit 3,2 % angegeben. Klinisch ergibt sich nach IHCA ein verändertes Verhältnis von 51,3 % kardial zu mit 27,3 % knapp doppelt so hoher respiratorische Ursache; unbekannt waren 9,2 % und traumatisch waren 0,5 % der Fälle [6]. In knapp einem Fünftel der Fälle (19 %) nach OHCA konnte in der ersten EKG-Ableitung ein defibrillierbarer Rhythmus nachgewiesen werden, in 79,4 % der Fälle lag ein nicht defibrillierbarer Rhythmus (PEA 22,9 %, ASY 56,5 %) [1]. Nach IHCA dominiert der hypodynamische Kreislaufstillstand mit 86,4 % (PEA 37,6 %, ASY 48,8 %) [6]. Auch wenn nach OHCA in nur knapp einem Fünftel der Fälle ein primär defibrillierbarer Rhythmus aufgezeichnet werden konnte, so postulierte unter anderem van Alen bereits 2004, dass der Anteil dieser Rhythmen mit ca. 65 % deutlich höher sein dürfte, sollte eine direkte Analyse des Herzrhythmus zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes stattfinden [7]. Der Grund für die hohe Anzahl nicht-schockbarer Rhythmen liegt vermutlich an der mit der Zeit abnehmenden Energiereserve (Adenosin-Tri-Phosphat, ATP) des Myokards, so dass mit zunehmender HKS-Zeit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines defibrillierbaren Rhythmus sinkt, und konsekutiv die eines nicht-defibrillierbaren Rhythmus steigt.

Risikofaktoren für das Erleiden eines plötzlichen Herztodes (sudden cardiac death = SCD) sind vor allem schwere myokardiale Grunderkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit (KHK) oder der Herzinfarkt (70 %), Kardiomyopathien (10 %), hypertensive oder entzündliche Herzkrankheiten sowie vorbestehende oder akute Vitien. Bei jüngeren Patienten stehen primär angeborene oder erworbene Störungen der Erregungsbildung oder -ausbreitung des Herzens im Vordergrund. Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung (Ejektionsfraktion < 35 %) und Patienten mit Zustand nach bereits stattgehabter Reanimation sind ebenfalls besonders gefährdet [8]. Ebenso sind Leistungs- und Extremsportler

durch unentdeckte strukturelle Veränderungen (z.B. hypertrophe Kardiomyopathie, HCM) des Herzmuskels innerhalb der Risikogruppe des plötzlichen Herztodes gefährdet [9]. Verschiedene in Routineuntersuchungen zu erhebende Werte und Parameter (EKG, Belastungs-EKG, Messung des Blutdruckes, Messung des Blutzuckers, Messung der Blutfettwerte etc.) lassen bereits im Vorfeld auf ein erhöhtes Risiko schließen, so dass eine Senkung des Risikos durch Anpassung der Lebensweise, eine medikamentöse Therapie oder die Implantation eines Defibrillators (ICD) einen plötzlichen HKS um einige Jahre verzögern kann. In knapp 55 % der Fälle ist jedoch der SCD die Erstmanifestation der bisher nicht bekannten Herzerkrankung und damit nicht vorhersehbar [8]; es scheint jedoch bei vielen Patienten vor allem in den Stunden vor dem Ereignis unbeachtete und unbehandelte Warnzeichen wie Brustschmerzen und Herzstolpern zu geben [10, 11].

Seit Jahren ist die Versorgung des Kreislaufstillstandes mehr und mehr in den Fokus der Allgemeinheit und der wissenschaftlichen Betrachtung geraten. Nachdem bereits 2002 im Rahmen des Symposiums „Rettungsdienst in Deutschland“ eindringlich auf die Implementierung eines bundesweiten Registers zur Erfassung der Reanimationsversorgung in Deutschland hingewiesen und gedrängt wurde, beschloss der Arbeitskreis Notfallmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) auf dem jährlichen Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) die Einführung eines Datensatzes „Erstversorgung“. Im Jahr 2007 wurde das Deutsche Reanimationsregister nach einer fünf-jährigen Erprobungsphase offiziell gestartet.

Seit diesem Zeitpunkt werden von den teilnehmenden Rettungsdiensten und Kliniken Daten über eine zentrale, internetbasierte Datenbank dem Deutschen Reanimationsregister zugeführt. Die Daten sind anonymisiert und an den international vereinheitlichten Datensatz zur Erfassung von Wiederbelebungen nach Utstein angepasst [12]. Sie bilden neben den durch das Studienteam prospektiv und randomisiert in einem Zeitraum von 1046 Tagen aufgezeichneten Daten eine Grundlage zur Erhebung der vorliegenden NICA-Studie (NIRS In Cardiac Arrest).

Im Sinne der evidenzbasierten Medizin (EBM) werden Forschungen zu allen Bereichen der Reanimation angestellt, dokumentiert und veröffentlicht. Die Leitlinien des *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) werden alle fünf Jahre aktualisiert und stellen die aktuellen Erkenntnisse und Empfehlungen der Versorgung wiederbelebungspflichtigen Patienten dar. Neben den Empfehlungen von

Anästhesiologie, Notfallmedizin und Intensivmedizin fließen hier die Erkenntnisse aus den unterschiedlichsten internationalen Fachgesellschaften und Gremien ein. Die letzte Aktualisierung der internationalen Reanimationsleitlinien fand im März 2021 statt.

In der vorliegenden Studie bildeten bis zum 23. März 2021 die Reanimationsleitlinien 2015 des ERC die wissenschaftliche Grundlage für die Wiederbelebung, seit dem 24. März 2021 sind es die Leitlinien 2020 / 2021. Die Empfehlungen des ERC zur Wiederbelebung von an Covid-19 / SARS-Cov2 - erkrankten Patienten wurden bei Bedarf angewendet, sind jedoch nicht gesondert in dieser Studie berücksichtigt und stellen eine Ausnahme in der Behandlung wiederbelebungsspflichtiger Patienten während der Aufzeichnungszeit der Studie dar [13].

1.1 Beurteilung des Reanimationserfolges

Die Möglichkeiten zur Beurteilung des abschließenden Reanimationserfolges sind aktuell fast ausschließlich im Nachgang an die durchgeführte Wiederbelebung möglich. Prognostisch nicht verlässlich besteht während der Reanimation die Möglichkeit auf Surrogate-Marker zurückzugreifen. Entscheidend sind hier der zeitliche und klinische Verlauf einer vorbestehenden oder akuten Erkrankung und der Art der durchgeführten Wiederbelebungsmaßnahmen, der Form des Kreislaufstillstandes (primär vs. sekundär, beobachtet vs. nicht beobachtet), Vormedikationen, behebbare Ursachen für das Eintreten des HKS und während der Reanimation erhobene Werte, die die Qualität der Bemühungen widerspiegeln. Als einer der bisher bekannten verlässlichen Werte gilt das am Ende der Ausatmung (endtidal) gemessene Kohlendioxid ($etCO_2$), welches eine gute Korrelation zwischen Stoffwechselaktivität und Kreislauffunktion des Körpers erlaubt. Die Hinzunahme der Messung der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2 , durch Nahinfrarotspektrometrie; NIRS) im Gehirn könnte eine weitere Möglichkeit darstellen, eine vermutete Prognose über die Qualität und das Ergebnis der neurofunktionellen Erholung (Outcome) des Patienten treffen zu können. Einige Studien haben bereits eine Korrelation zwischen gemessener rSO_2 und dem Therapieergebnis dargestellt, jedoch konnten bisher keine festen Werte definiert werden, die einen eindeutigen Schluss über das zu Erwartende zulassen [14].

Aktuelle Verfahren zur extrakorporalen Oxygenierung (Extrakorporaler life-support, ECLS; extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO oder die Controlled Automated

Reperfusion of the whole Body, CARL [15]) scheinen gute Werte zu generieren, sollen hier jedoch keine weitere Beachtung finden.

Weiterhin sind bisher keine biochemischen Nachweise bekannt, welche während oder direkt nach der Reanimation eine eindeutige Aussage über die Ergebnisse der Reanimation und die Prognose des Patienten geben können. Seit Jahren werden unter anderem die Zellzerfallsmarker S100 und NSE als Nachweis für den Untergang von neuronalem Gewebe zur Nachbeobachtung von Patienten auf der Intensivstation eingesetzt; eine vollständige Sicherheit kann aber nie und eine hohe Wahrscheinlichkeit für oder gegen eine gute neurofunktionelle Erholung nur im Zusammenspiel mit einer genauen klinischen Beurteilung sowie erweiterter Diagnostik vorausgesagt werden [16].

Bekannt sind jedoch verschiedene Klassifikationssysteme, mit denen die neurofunktionelle Erholung gemessen werden können, und welche sich in der internationalen Literatur etabliert haben. Hier sind in erster Linie die Glasgow Coma Scale Extended (GOSE) und die Cerebral Performance Category (CPC) zu nennen. Zur Beurteilung der funktionalen Fähigkeiten eignet sich der Barthel-Index. Alle Drei werden in der vorliegenden Studie erhoben, um hier die Qualität der Wiederbelebungsmaßnahmen und der neurofunktionellen Erholung zu quantifizieren.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Promotionsarbeit (NIRS in Cardiac Arrest) untersucht den Einfluss des Einsatzes der zerebralen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) auf den Erfolg von Wiederbelebungsmaßnahmen im klinischen- und präklinischen Umfeld. In der Zeit von 01.07.2019 bis zum 11.05.2023 wurden 205 1 : 1 randomisierte Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 141 Patienten mit außerklinischem und 64 Patienten mit klinischem HKS.

Nach Durchsicht der aktuell veröffentlichten internationalen Literatur ergibt sich anhand der erhobenen Daten der NICA-Studie folgende Fragestellung, welche im Rahmen dieser Dissertationsschrift bearbeitet und beantwortet werden soll.

Welchen Einfluss nimmt die Messung der zerebralen Oxymetrie auf die Wahrscheinlichkeit von Reanimationserfolg und die neurofunktionelle Erholung?

2 LITERATURDISKUSSION

2.1 Pathophysiologie des Herzkreislaufstillstandes

Der Herzkreislaufstillstand bezeichnet das plötzliche und komplette Aussetzen der zirkulatorischen und respiratorischen Funktionen eines Individuums, woraus die fehlende Perfusion lebenswichtiger Organe mit Untergang von Zellgewebe resultiert. Es ist prognostisch entscheidend, durch welche Pathogenese dieser Kreislaufstillstand eingetreten ist.

Atmung und Kreislauf bilden eine funktionelle Einheit, so dass der Verlust eines dieser Systeme auch immer die Minderleistung oder das gänzliche Versagen des anderen bedingt. So folgt einem primären Herzstillstand (kardiogener / rhythmogener Kreislaufstillstand) innerhalb weniger Sekunden zwangsläufig ein sekundärer Atemstillstand (asphyktischer Herzstillstand). Auf einen primären Atemstillstand folgt dem-entsprechend ein sekundärer Herzstillstand, unter Umständen jedoch erst nach einigen Minuten.

Ein wichtiger Unterschied beider Entitäten besteht unter anderem darin, dass beim primär kardiogenen Kreislaufstillstand Sauerstoffreserven im Blut und dem Residualvolumen vorhanden sind, welche beim primär asphyktischen Kreislaufstillstand bereits vollständig erschöpft sein können. Hier findet sich auch eine mögliche Erklärung, weswegen trotz sofortiger Reanimationsmaßnahmen bei asphyktischem Kreislaufstillstand die Prognose schlechter als bei primär kardiogenen Kreislaufstillständen ist [17]. Grundsätzlich können neben der Unterscheidung in asphyktisch und kardiogenen Kreislaufstillstand zwei weitere Einteilungen des Herzkreislaufstillstandes (HKS) vorgenommen werden:

Beim asystolischen (hypodynamen) Kreislaufstillstand [8] kommt es durch das Erliegen des mechanischen Herzschlags entweder zu einer (pseudo)-pulslosen elektrischen Aktivität (PEA, elektromechanische Dissoziation = EMD) oder einer Asystolie (ASY). Hierbei findet keine ausreichende mechanische Herzkontraktion statt und der Blutfluss kommt durch die fehlende Pumpleistung zum Erliegen. Diese Rhythmen sind nicht-defibrillierbar [18, 19].

Demgegenüber steht der tachysystolische (hyperdynamen) Kreislaufstillstand, bei welchem es durch eine pulslose ventrikuläre Tachykardie (pVT) (ca. 60 % der Fälle) oder primäres Kammerflimmern (VF) (ca. 10 % der Fälle) zu einem überschießenden

Herzfrequenz-anstieg bzw. einer unkoordinierten Mechanik im Ventrikel mit gleichzeitig fehlendem Auswurf kommt. Als Sonderform ist die seltene Torsade de Points (TdP) (10 % der Fälle) zu nennen [8]. Diese Rhythmen sind defibrillierbar [18, 19]. Es kann angenommen werden, dass circa 65 % der Herzkreislaufstillstände dieser tachy-systolischen Form zuzuordnen sind, bevor sie im Verlauf mit zunehmend verstrichener Zeit und abnehmender Energie-Reserve in den hypodynamen HKS übergehen [20]. Sicher belegen lässt sich dieses durch die fehlende Verfügbarkeit der EKG-Ableitung zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes nicht, eine erste Rhythmusableitung und Defibrillationen findet laut einer Analyse von Hoekstra et al. in Ohio, USA, erst nach $10,7 \pm 5,9$ Minuten statt [21]. Europäische Zahlen sind ungefähr deckungsgleich, wobei die mittlere Eintreffzeit des Rettungsdienstes im städtischen Bereich laut Gräsner et al. in den letzten Jahren in nur knapp 30 % in unter 10 Minuten erreicht werden konnte [5].

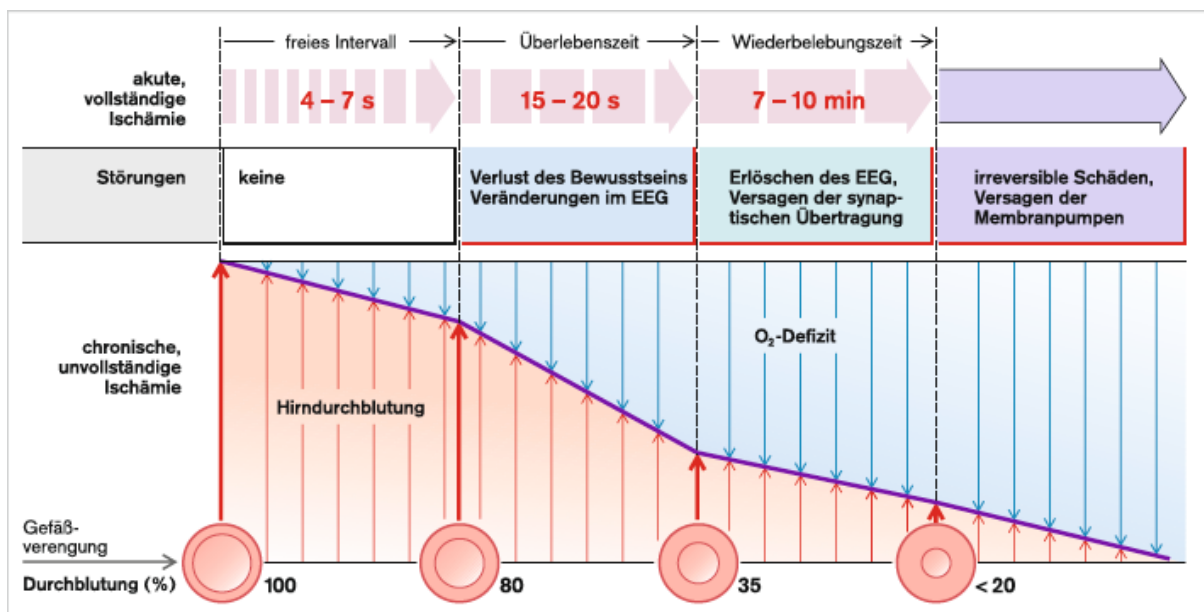


Abbildung 1: Schwellwerte und Schädigungsfristen der Hirndurchblutung
 Pape Kurz Silbernagel - Physiologie, 7. Auflage, Kapitel 27, Seite 956

Durch das Erliegen des Blutflusses kommt es innerhalb von wenigen Sekunden zu Schwindel und folgender Bewusstlosigkeit und innerhalb weniger Minuten, je nach Ischämietoleranz des untersuchten Organs, werden die Körperzellen durch den Sauerstoffmangel und die mangelnde Versorgung mit Nährstoffen und Energie nachhaltig geschädigt. Bereits nach einem freien Intervall von wenigen Minuten ist davon auszugehen, dass bei normothermer Stoffwechsellage die zerebrale Neuronenfunktion geschädigt wird, und je länger die Einschränkung der Zellfunktion durch

fehlende Nährstoff- und Sauerstoffversorgung bestehen bleibt, ein Überleben mit immer schwerwiegenderen kognitiven Beeinträchtigungen verbunden ist. Nicht jeder Bereich im Gehirn scheint jedoch gleich auf die Ischämie zu reagieren: besonders vulnerabel scheinen die Basalganglien, das Kleinhirn (besonders die Purkinjefasern) und das Rückenmark zu sein [22]. Neben der Zellfunktion spielt ebenfalls die Zellintegrität eine Rolle, welche eine längere Latenz als die Zellfunktion aufweist, und damit die Zeit der möglichen Wiederbelebung darstellt. Gemessen an der unterschiedlichen Empfindlichkeit variiert diese Wiederbelebenszeit bei vulnerablen Geweben wie dem Gehirn mit wenigen Minuten, bei Geweben mit höherer Toleranz bis zu wenigen Stunden [23].

Gemessen wird der Wiederbelebungserfolg im Wesentlichen an den Geweben mit geringer Ischämietoleranz – maßgeblich am Gehirn. Sofern also keine frühzeitige adäquate Hilfe, keine hochwertigen erweiterten Maßnahmen und keine exakt auf den Patienten abgestimmte intensivmedizinische Postreanimationsphase stattfindet, ist mit schweren, vor allem neurofunktionellen, Schädigungen bis hin zum Versterben des Patienten zu rechnen.

2.2 Aktuelle Therapiemöglichkeiten

Die wichtigsten Bestandteile der Akutversorgung des Herz-Kreislaufstillstandes sind das frühzeitige Erkennen des Kreislaufstillstandes, das frühzeitige Absetzen des Notrufes und die adäquat durchgeführte kardiopulmonale Reanimation (CPR) inklusive Defibrillation, adäquater Oxygenierung und medikamentöser Therapie. Nach Wiedereinsetzen des Eigenkreislaufes (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) folgt mit der Postreanimationsbehandlung ein weiterer wichtiger Bestandteil der Überlebenskette, welcher seit der Aktualisierung 2015 Einzug in die Leitlinien gefunden hat. Die aktuellen Leitlinien des Europäischen Rates für Wiederbelebung setzen einen besonderen Fokus auf die Laienreanimation, bei der die Zeit ohne Blutfluss so kurz wie möglich gehalten werden soll. Ziel ist es, durch die möglichst kurze Zeitspanne zwischen Herz-Kreislaufstillstand und Beginn der CPR die neurofunktionelle Erholung des Patienten nachhaltig zu verbessern - eine durch Ersthelfer begonnene Reanimation sorgt für mindestens eine Verdopplung der Überlebenschance [24].

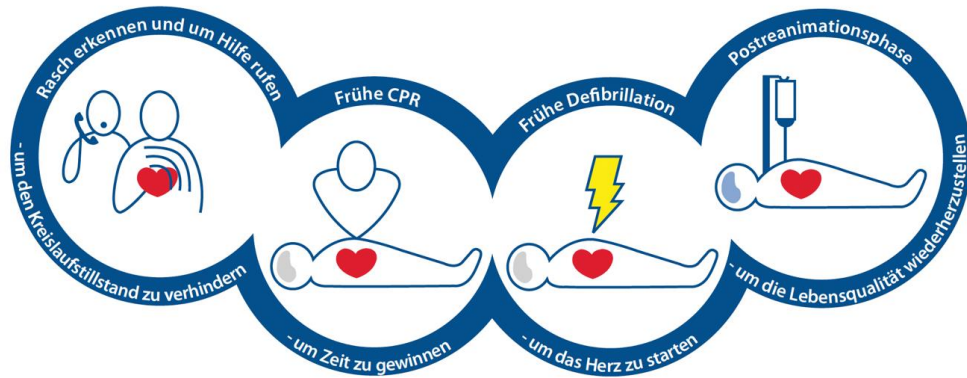


Abbildung 2: Die Überlebenskette, ERC BLS Providermanual, 2015

Aktuellen Zahlen zufolge ist jedoch im Erkennen des Kreislaufstillstandes noch ein großes Defizit zu finden und es wurden europaweit durchschnittlich nur 58 % (13 - 83 %) der Patienten mit OHCA bereits vor Eintreffen der Rettungskräfte laienreanimiert; zum Einsatz eines AED kam es in durchschnittlich 28 % (3,8 % - 59 %) der Fälle [3]. Laut dem aktuellen Jahresbericht 2022 des Reanimationsregisters betrug die Laienreanimationsquote bei OHCA durchschnittlich 48,4 %. Ein jemals-ROSC konnte davon bei 39,9 % der Reanimierten erreicht werden. Eine Hospitalisierung mit ROSC erfolgte bei 30,2 % [1].

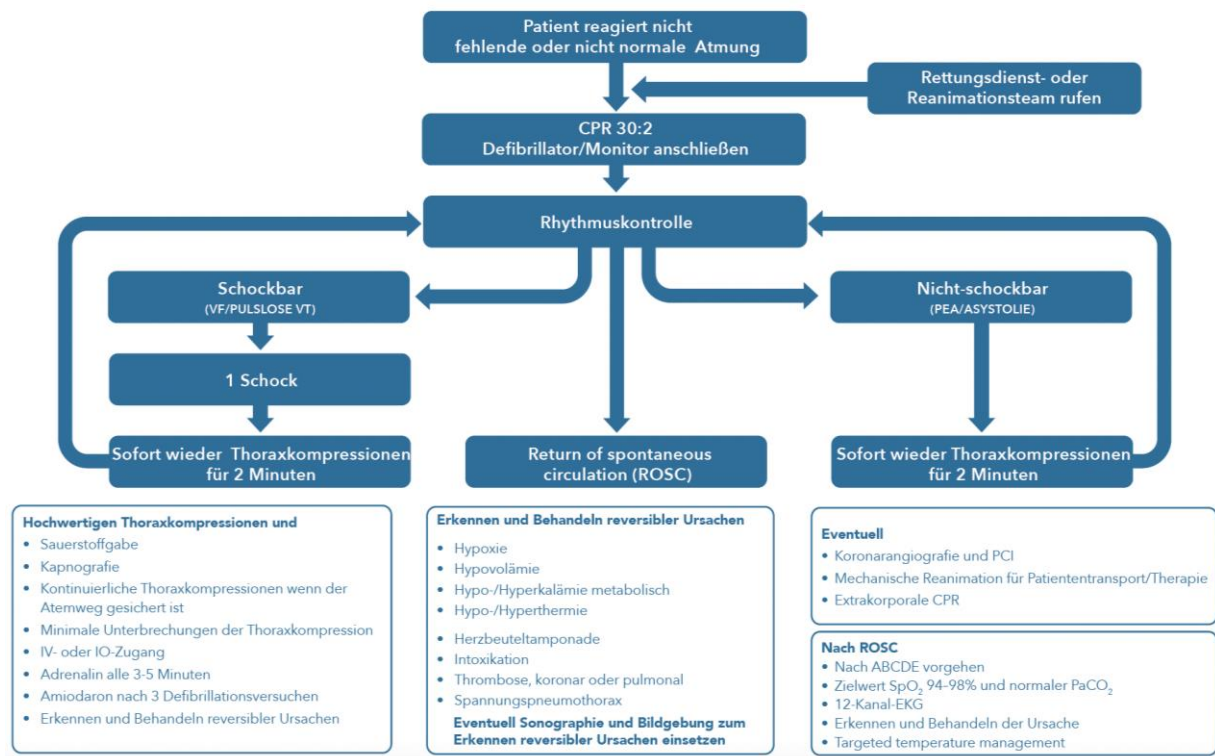


Abbildung 3: ERC ALS Algorithmus OHCA, 2021

2.3 Intrahospitaler Kreislaufstillstand (IHCA)

Die Versorgungsempfehlungen von Patienten, welche sich auf dem Klinikgelände oder bereits im Gebäude befinden, unterscheiden sich in den Kernmaßnahmen nicht von denen des OHCA. Allerdings ist es möglich, dass durch die fehlende Anfahrtszeit des mobilen Rettungsdienstes die hochwertige Versorgung schneller beginnen kann, und dass von Beginn an die ALS-Empfehlungen durch schnell verfügbare Experten umgesetzt werden können. Experten sind zum Beispiel Klinikpersonal mit entsprechenden Weiterbildungen im Sinne eines Reanimationsteam oder Notfallteams, oder aber auch in diesen Maßnahmen geschultes Stationspersonal auf Überwachungs- oder Intensivstationen.

Ein weiterer Vorteil im klinischen Umfeld sind im Vergleich zur präklinischen Situation schnell verfügbares Equipment, weiterführende Diagnostikmöglichkeiten wie z.B. Sonografie, Blutgasanalyse und die Verfügbarkeit von Interventionsmöglichkeiten wie z.B. der Koronarangiografie oder Operationskapazitäten [25].

Im klinischen Umfeld sind die Daten nur eingeschränkt zu beurteilen, da nur wenige Zentren Daten zum IHCA erheben und der Öffentlichkeit zugänglich machen. Des Weiteren werden durch vorbestehende Komorbiditäten sowie der eigentlichen Hospitalisierungsursache laut einer schwedischen Studie nur knapp 12% der Patienten nach IHCA reanimiert. Ursächlich hierfür ist die vorher bestehende Schwere der Erkrankung und die mit bis zu 82 % hohe Zahl von Anweisungen zur Unterlassung von Intubation und Reanimation (do-not-resuscitate DNR, do-not-intubate, DNI) [26]. Im *öffentlichen Jahresbericht 2022 des Reanimationsregisters zur Innerklinischen Reanimationsversorgung* kam es in ungefähr 2,2 Fällen pro 1000 Patienten zu einem HKS. In 87,1 % wurden bereits vor Eintreffen des Notfallteams Wiederbelebungsmaßnahmen ergriffen, was wiederum die günstige Ausgangslage einer jemals-ROSC-Rate von 56,2 % sowie einer Aufnahme auf Intensivstation in 46,8 % der Fälle erklären kann [6].

2.4 SpO₂ – Messung während der Reanimation

In vielen Rettungsdiensten und Kliniken wird standardmäßig die Pulsoxymetrie (SpO₂) während der CPR verwendet, um die Sauerstoffsättigung im peripheren Blut und die Qualität der Maßnahmen messbar zu machen. Physikalische Grundlage ist hier analog zur später beschriebenen NIRS ebenfalls die nicht-invasive Messung der infraroten

Lichtabsorption bzw. der Lichtemission bei Durchleuchtung von Gewebe; Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin weisen spezifisch und charakteristisch unterschiedliche Absorptionsverläufe in der Messung auf, so dass sich mittels Berechnung von maximaler zu minimaler Lichtintensität während der pulsatilen Erythrozytenbewegung berechnen lässt, wie viel des Hämoglobins tatsächlich mit Sauerstoffmolekülen beladen ist.

Mittels interner Berechnung wird nun analog dem Zusammenhang

$$SpO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb}$$

ein prozentualer Wert ausgegeben; üblicherweise beträgt dieser bei gesunden Menschen unter Raumluft über 95 %.

Anhand dieser physikalischen Grundlagen lässt sich ableiten, weswegen eine Messung während der CPR nicht nur nicht als Standard eingesetzt werden sollte, sondern weswegen vor allem auch falsche und nur eingeschränkt zu beurteilende Messwerte angezeigt werden: Für die Messung der SpO₂ ist in der Regel (herstellerabhängig) ein peripher-pulsatiler Blutfluss notwendig, welcher unter HKS gar nicht und während der CPR nur inadäquat vorhanden ist [14]. Nach ROSC gehört die Messung der SpO₂ jedoch in die Postreanimationsversorgung eines jeden Patienten, und darf unter keinen Umständen vergessen werden [16, 25].

2.5 Kapnografie – Messung während der Reanimation

Das am Ende der Ausatmung (endtidal)-gemessene Kohlendioxid (etCO₂) ist der Partialdruck des ausgeatmeten Kohlendioxids (pCO₂) und ein guter Marker für die Gewebepfusion, das Herzzeitvolumen, das Atemminutenvolumen und den pulmonalen Blutfluss. Aufgrund dieser vielfältigen Möglichkeiten auf die Metabolisierungsprozesse und die Oxygenierung des Patienten Rückschlüsse zu ziehen, wird das etCO₂ seit vielen Jahren standardmäßig während jeder ALS-Reanimation und bei jedem intubierten Patienten gemessen. Es ermöglicht die Bestätigung der richtigen Tubusplatzierung nach Intubation, sowie die Beurteilung der Qualität der CPR-Maßnahmen. Außerdem lässt ein Anstieg des etCO₂ auch bis weit über den Normwert (35-45 mmHg) Rückschlüsse auf einen nahenden ROSC auch während der CPR-Phase zu, so dass unnötige HDM und Adrenalingaben vermieden werden können. Das etCO₂ kann bereits ansteigen, auch wenn ein Puls noch nicht

tastbar ist, so dass ein zuverlässiger Schwellenwert allein für einen sicheren ROSC bisher nicht definiert werden konnte und als Mortalitätsprädiktor sowie für die Entscheidung zur Beendigung einer Reanimation in den aktuellen ERC-Leitlinien ausdrücklich nicht empfohlen wird [25]. Allgemein scheinen bei der Beurteilung des $etCO_2$ einzelne Punktwerte während der CPR wenig Aussagekraft zu haben, so dass bei der Beurteilung stets der Trendverlauf der $etCO_2$ -Konzentration herangezogen werden sollte. Bei Patienten mit ROSC steigen diese in der Regel zu Normwerten an, während bei Patienten, die niemals einen ROSC erreichen, die Werte im Allgemeinen kontinuierlich sinken [27, 28].

Das gemessene $etCO_2$ ist ein guter Hilfsparameter, welcher vor allem Rückschlüsse auf die Gesamtsituation des Patienten erlaubt, jedoch nicht spezifisch für ein bestimmtes Organsystem ist. Auch wenn ein hoher- bis normwertiger $etCO_2$ -Wert während der CPR mit einer guten neurofunktionellen Erholung korrelieren kann, so ist eine definitive Aussage über die zerebrale Perfusion nicht möglich und kann nur vermutet werden, so dass weitere Tools und Hilfsmittel für differenzierte Berteilugen spezifischer Organsysteme etabliert werden sollten. Eines dieser Hilfsmittel könnte die von uns untersuchte NIRS-Messung während der Reanimation darstellen.

2.6 NIRS – Messung während der Reanimation

Die NIRS wird heutzutage zunehmend standardmäßig unter anderem bei Patienten im kardiogenen- und zirkulatorischen Schock, zur Beobachtung von akuten Schädel-Hirn-Traumata, während der Endarteriektomie der Aa. carotis und während der ECMO-Therapie auf Intensivstation angewendet. Sie ist seit einigen Jahren vor allem auch während der CPR in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung geraten und gewinnt zunehmend sowohl als prognostisches Tool als auch zur Entscheidungshilfe für oder gegen eine Fortführung der Maßnahmen an Bedeutung. Die NIRS-Messung ist eine bereits 1977 durch Frans Jöbsis (1929 – 2006) beschriebene Möglichkeit, die regionale Sauerstoffsättigung - wie ab 3.11 im Material- und Methodenteil beschrieben - im 2,5 bis 4 cm darunterliegenden Gewebe zu messen [29]. Ferrari et al. belegten 1985, dass eine kontinuierliche nicht-invasive Überwachung des Gehirns möglich ist [30], und so wurden 1995 durch Müllner et al. die ersten Daten zur Messung der zerebralen- rSO_2 im OHCA erhoben – bereits hier zeigte sich, dass initial höhere Werte mit einem besseren Ein-Wochen Überleben assoziiert sind [31].

2004 demonstrierten Newman et al. die Möglichkeit der NIRS-Messung unter Reanimation, und beschrieben eine mögliche positive Korrelation mit der Qualität der durchgeführten CPR [32]. Für weitere 10 Jahre lag der Fokus der wissenschaftlichen Arbeit wenig auf der NIRS; seit 2010 mehren sich die Studien zur zerebralen Oxymetrie in der Literatur, jedoch ohne einheitliche Aussagen zu ihrem Nutzen zu treffen [14]. Eine klare Empfehlung für einen standardmäßigen Einsatz während der CPR ist seitens der Leitlinienersteller auch in den aktuellen Reanimationsleitlinien 2021 aufgrund von fehlenden klar definierten Grenzwerten und einem fehlenden klar definierten Algorithmus zur Nutzung der NIRS nicht erfolgt [25].

Ein Einsatz der NIRS während der Reanimation folgt zwei Theorieansätzen: Zum einen kann die NIRS-Überwachung bei anfänglich niedrigen Werten als Trend- und Verlaufsparemeter genutzt werden und so den Reanimations- und Maßnahmenerfolge aufzeigen, zum anderen könnte die NIRS-Überwachung aber auch das vermutete Ergebnis vorhersagen und so, basierend auf der Überlebenschance des Patienten, in der Therapieentscheidung einer Fortsetzung oder einem Beenden der Maßnahmen zugrunde gelegt werden. Für beide Ansätze gibt es innerhalb der publizierten Literatur bislang keine eindeutigen Aussagen, die den eindeutigen Nutzen bewerten oder fest definierte Grenzwerte in Bezug auf eine gute oder schlechte neurofunktionelle Erholung definieren [14].

Die durchschnittlichen Baselinewerte von gesunden Freiwilligen liegen im Bereich von $70 \% \pm 6 \%$ (Bereich 58 % - 82 %, 2 SD) [33]. Durch individuell anatomische Unterschiede (z.B. Pigmentierung der Haut, Dicke der Schädelknochen, Lage und Größe der Hirnsubstanz, Liquorstatus, Ödembildung etc.) und verschiedenen externe Einflussfaktoren (z.B. Feuchtigkeit, Ableitungsfähigkeit und Sitz der Sensoren etc.) sind die gemessenen Werte so variabel, dass eine fixe Definition von Werten nahezu unmöglich sein dürfte und der individuelle Trendverlauf und die relativen Änderungen der rSO_2 während der CPR als Mittel der Wahl angenommen werden sollten [14, 34].

Während die SpO_2 wie beschrieben in der Regel von pulsatilem Blutfluss abhängig ist, ist die NIRS-Messung hingegen unabhängig von Druck, Puls und Temperatur, so dass sie bei korrekter (bifrontaler) Anlage auch während des persistierenden HKS und der laufenden CPR eine gute Messung der regionalen Gewebeoxygenierung erlaubt. Die NIRS kann somit unter Echtzeitbedingungen frühzeitige Hinweise auf einen nahenden ROSC geben, oder aber auch auf eine Verschlechterung des zerebralen Flusses bei abfallender zerebraler Perfusion vor (erneutem) HKS hindeuten [35]. Vorteile ergeben

sich also daraus, dass die entsprechende Therapie deutlich besser und vorausschauender den individuellen Behandlungsbedürfnissen des Patienten angepasst werden kann und ggf. nicht indizierte Maßnahmen oder Medikamentengaben (z.B. Adrenalin kurz vor oder während des ROSC) verhindert oder eine drohende Hypoxie frühzeitig abgefangen werden kann.

Weitere Vorzüge gegenüber der etCO_2 -Messung ergeben sich durch die permanente Echtzeit- rSO_2 -Messung, wohingegen die Messung des etCO_2 von der Stoffwechsellage, dem Metabolismus und der Oxygenierung des Patienten abhängig ist und entsprechend nicht in Echtzeit, sondern nur verzögert dargestellt werden kann. So ist es durch die NIRS möglich, drohende Probleme wie Blutdruckabfälle und Perfusionseinschränkungen frühzeitig zu erkennen und zu verhindern, was bei der reinen Überwachung durch das etCO_2 nicht bzw. nur eingeschränkt möglich ist.

Eine indirekte Korrelation mit dem NIRS ergibt sich durch den Einfluss der mit der Perfusion assoziierten Qualität der Herzdruckmassage. Eine hochwertige CPR geht mit höheren ROSC-Raten, erhöhten rSO_2 -Werten und einer besseren zerebralen Perfusion einher, welches sich letztlich in einer höheren Überlebensrate und einem verbesserten neurofunktionellen Ergebnis widerspiegelt [14].

Im Sinne der rSO_2 - Werte scheinen laut verschiedener Autoren mechanische Reanimationshilfen im Vergleich zur klassischen HDM vor allem aufgrund der gleichbleibenden Qualität auch über längere Zeit hinweg bessere Ergebnisse zu erzielen - diese werden jedoch nicht flächendeckend eingesetzt und sind in der NICA-Studie nicht untersucht worden [35, 36]. Anhand des klinischen Eindruckes der manuellen HDM und der gemessene rSO_2 -Werte kann also, falls notwendig, eine entsprechende Anpassung der Maßnahme stattfinden: Optimierung der Druckposition, -tiefe, -entlastung und -frequenz. Ebenfalls stellen die Optimierung der Kopfposition sowie der Beatmungsparameter ein Mittel zur Verbesserung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung des Patienten dar.

In einer 2016 von Cournoyer et al. beschriebenen Metaanalyse von 20 bisherigen Untersuchungen zum Thema *NIRS in Cardiac Arrest* konnte bei insgesamt 2.436 eingeschlossene Patienten klar belegt werden, dass sowohl höhere initiale und mittlere rSO_2 -Werte mit einem höheren Überleben und einer besseren neurofunktionellen Erholung assoziiert sind [14, 34], auch wenn unter anderem Storm et al. in einer kleinen Studie ebenso von Patienten mit sehr niedrigen rSO_2 -Werten (15-21 %)

während der CPR und trotzdem guten neurofunktionellen Erholung berichten konnte. Insgesamt wird in der Literatur dringend davon abgeraten, sich allein auf die gemessenen Werte zu stützen und auch initial punktuell sehr niedrige Werte sofort als prognostisch schlecht anzusehen und die Wiederbelebungsmaßnahmen einzustellen [37].

Schnaubelt et al. konnten 2018 in der Durchsicht von 26 internationalen Studien feststellen, dass sowohl die mittlere rSO_2 als auch die ΔrSO_2 (initial vs. ROSC oder initial vs. Tod) höher in der ROSC-Gruppe als in der nicht-ROSC-Gruppe waren. Für die ROSC-Gruppe ergaben sich gemittelte rSO_2 -Werte von 41 ± 12 % vs. 30 ± 12 % für die nicht-ROSC-Gruppe ($p = 0.009$). In der ROSC-Gruppe war die ΔrSO_2 bei 22 ± 16 % vs. 7 ± 10 % in der nicht-ROSC-Gruppe ($p = 0.009$), ein ROSC bei einem mittleren rSO_2 von < 26 % konnte nicht beobachtet werden. Laut dieser Metaanalyse kann eine rSO_2 -Schwelle mit 36 % einen ROSC mit einer Sensitivität von 67 % und einer Spezifität von 69 % vorhersagen, wohingegen eine ΔrSO_2 von 7 % bereits mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 86 % einen ROSC vorhersagt. Für ein gutes neurofunktionelles Ergebnis ergaben sich eine mittlere rSO_2 von 47 ± 11 %, für ein schlechtes ergaben sich hingegen Werte von 38 ± 12 %. Klar definierte Werte für eine neurofunktionell gute oder schlechte Erholung konnten jedoch bisher aufgrund dieser sich überschneidenden Werte nicht gefunden werden; vor allem auch, da einige Patienten signifikant niedrigere Werte aufwiesen und trotzdem eine gute neurofunktionelle Erholung zeigten [38]. Anzumerken ist jedoch, dass sich alle Studien in dieser Metaanalyse auf den Durchschnitt aus statischen Werten beziehen und nicht auf einzelne rSO_2 -Kurven bei demselben Patienten [14].

Takegawa et al. versuchten 2020 einen Zusammenhang zwischen der Auftretenswahrscheinlichkeit eines ROSC und dem Grad des rSO_2 -Anstieges darzustellen. Bei 35 von insgesamt 90 untersuchten Patienten mit ROSC konnte gezeigt werden, dass ein ΔrSO_2 über eine 16-minütige Messung deutlich signifikanter ist als eine Messung nach 4, 8, 12 oder 20 Minuten und somit den optimalen Zeitpunkt der Beurteilung darstellen dürfte. Innerhalb dieses 16-minütigen Zeitraums zeigte sich die besten AUC-Werte (0.75) bei der Kombination des maximalen rSO_2 -Anstieges mit der rSO_2 -Baseline zur Differenzierung zwischen ROSC- und nicht-ROSC-Gruppe. Entscheidend sind also nicht die einzelnen Werte des maximalen Anstiegs oder die ΔrSO_2 alleine, sondern vielmehr die Beobachtung des Trendverlaufes während der CPR [39].

Die neurofunktionelle Erholung scheint besser zu sein, wenn sowohl die initialen als auch die mittleren rSO_2 -Werte höher sind; die mittleren Werte lagen bei Patienten mit guter neurofunktioneller Erholung (CPC 1 oder 2) deutlich über 30 %. Auch wenn hohe Werte für eine hohe Wahrscheinlichkeit eines ROSC sprechen, so können sie jedoch keine eindeutige Vorhersage für eine gute neurofunktionelle Erholung geben. Jakkula et al. konnten ebenso keine Korrelation zwischen der medianen rSO_2 während der ersten 36 Stunden nach ROSC und dem neurofunktionellen Ergebnis nach 6 Monaten beobachten [40].

Neben den bereits genannten Vorteilen sehen J. Parker et al. Vorteile vor allem auch während des Patiententransportes von kritisch Kranken, da die NIRS-Messung auch in Bewegung verlässliche Werte darstellen kann [41]. So kann laut Adam Frisch anhand eines plötzlichen Abfalles der rSO_2 von einem (drohenden) (Re-)Arrest ausgegangen und eine entsprechende Therapie noch vor einer kritischen Hypoxie eingeleitet werden [42].

In jüngsten Untersuchungen durch Taniguchi et al. im März 2022 konnte der Ansatz des frühzeitigen Erkennens des nahenden ROSC mittels der NIRS erneut bestätigt werden. In einer prospektiven multizentrischen Studie konnte an 145 Patienten nachgewiesen werden, dass die ΔrSO_2 deutlich mit ROSC assoziiert ist, wohingegen kein Anstieg der ΔrSO_2 in der non-ROSC-Gruppe zu verzeichnen war. Spannend an dieser Untersuchung ist, dass neben den bifrontal geklebten Sensoren zusätzlich periphere Sensoren (hier: an den Oberarmen) zur Messung der $\Delta prSO_2$ verwendet wurden. Das Studienteam konnte zeigen, dass die periphere rSO_2 noch vor der zentralen rSO_2 mit Einsetzen des ROSC ansteigt, wodurch möglicherweise weitere Zeit geschaffen werden kann eine Post-Reanimationsphase in geeigneter Weise vorzubereiten oder auch nicht indizierte Maßnahmen zu unterlassen [43].

Trotz der Versuche, die NIRS in die aktuellen Reanimationsversorgung einzubinden, konnten bisher in keiner Studie klare cut-off Werte basierend auf den ROSC-Raten und der neurofunktionelle Erholung definiert werden, welche einen eindeutigen Hinweis auf die Aussichts- und Zwecklosigkeit der Reanimationsbemühungen geben können oder aber für eine Notwendigkeit der Intensivierung von Therapien sprechen. Dementsprechend sollten in der Zukunft weiterhin Werte bestimmt und definiert werden, welche im HKS gegenüber dem Ausgangswert als prognostisch schlecht anzusehen sind, und welche rSO_2 - Abfälle für eine gute neurofunktionelle Erholung - sofern möglich und beeinflussbar - unbedingt zu vermeiden sind.

Neben den spannenden und vor allem auch zukunftsweisenden Ideen hinter dieser Technologie stehen aber auch weitere Probleme im Fokus. Die Messung der rSO₂ erfolgt ausschließlich unterhalb des Sensors, was somit nur einen punktuellen Messort und einen kleinen Teil des gesamten Gewebes ausmacht, und vor allem zerebralen Ursachen des HKS keine Rechnung trägt. Bei Ödemen, Blutungen oder aber auch Hydrozephalus sind die Werte nur eingeschränkt verwendbar. Im Vergleich zeigen die unterschiedlichen Geräte von verschiedenen Herstellern ebenfalls Differenzen innerhalb der Messwerte.

Die NIRS hat - wie bereits in diesem Abschnitt beschrieben - ein großes Potential zur Akuttherapie und Überwachung von Notfallpatienten, die nach und nach erforscht werden sollten. Sie bietet viele Möglichkeiten, welche aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden sind und weiterhin Gegenstand neuerer und größerer Studien sein müssen [14].

2.7 Postreanimationsbehandlung

Mit Wiederherstellen des Spontankreislaufes (ROSC) schließt sich direkt die Post-Reanimationsbehandlung an. Hier werden mittels strukturierter Untersuchung nach dem xABCDE-Schema mögliche Ursachen herausgearbeitet und bei Bedarf entsprechend therapiert. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen sollte der vorangemeldete Transport schnellstmöglich in ein Cardiac-Arrest-Center (CAC) mit Möglichkeit zur Koronar-intervention angestrebt werden. Liegen Hinweise auf eine neurologische Ursache des HKS zugrunde, sollte schnellstmöglich eine Computertomografie durchgeführt werden [16, 25].

Neben weitreichenden Empfehlungen in Bezug auf das hämodynamische Management (Normofrequenz, Normotension) ist hierbei die Empfehlung zur Sauerstoffversorgung für unsere Studie wichtig. Die Beatmung sollte nach ROSC mit einem FiO₂ von 1.0 begonnen werden und im Folgenden an einen SpO₂-Wert von 94 - 98 % (Normooxie) angepasst werden.

Wenn nicht bereits während der Reanimation erfolgt, sollten weiterhin komatöse Patienten eine endotracheale Intubation erhalten. Die Beatmungstherapie sollte so gewählt werden, dass physiologische Werte vorherrschen. Die etCO₂-Werte sollten in Bereich von 35 - 45 mmHg (Normokapnie) gehalten werden. Im klinischen Setting sollen die arteriellen Blutgaswerte als Referenz herangezogen werden. Hypoxämie ist

dabei unbedingt zu vermeiden ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ bzw. $< 60 \text{ mmHg}$) [16]. Insgesamt sind physiologische Normwerte anzustreben.

Im intensivmedizinischen Umfeld spielen viele weitere Empfehlungen eine Rolle; zum Beispiel das gezielte Temperaturmanagement nach ROSC sowie die Einstellung physiologischer Vitalparameter zum Schutz der Organ- und Körperfunktionen. Diese sollen aufgrund fehlender Relevanz für unsere Studie im Rahmen dieser Schrift keine weitere Beachtung finden und sind unter anderem in den Leitlinien des ERC 2021 hinreichend beschrieben worden [16].

2.8 NEUROFUNKTIONELLE ERHOLUNG NACH REANIMATION

Das neurofunktionelle Ergebnis nach Reanimation ist maßgeblich durch die Ursache des HKS, die Komorbiditäten des Patienten, das Geschlecht, die Hypoxiezeit, dem Ausmaß der zerebralen Schädigung und der Postreanimationsphase bedingt. Aktuelle Daten aus der EuReCa-Two Studie unterscheiden zwischen dem OHCA und dem IHCA. Das Gesamtüberleben nach OHCA wird mit 8 % angegeben, wobei die Rate von Überlebenden mit guter neurofunktioneller Erholung (CPC 1 bis 2) hierbei geringer ausfällt [2].

Im öffentlichen Jahresbericht 2022 der Cardiac-Arrest-Center finden sich folgende Daten zur neurofunktionellen Erholung in Deutschland Reanimierter: Das 24-Stunden-Überleben betrug insgesamt 60,5 %, davon 67,3 % nach IHCA und 58,9 % nach OHCA. Lebend entlassen wurden insgesamt 30,4 %, davon 35,5 % nach IHCA und 29,2 % nach OHCA. Mit neurofunktionell guter Erholung (CPC 1 oder 2) konnten insgesamt 25,7 % der Patienten die Klinik verlassen, davon 28,3 % nach IHCA und 25,1 % nach OHCA [4].

2.9 Postreanimationssyndrom

Das Postreanimationssyndrom ist ein innerhalb weniger Stunden nach der Reanimation und nach ROSC auftretendes generalisiertes Krankheitsbild, welches in Abhängigkeit von der Dauer der Ganzkörperischämie und der Zeit der Reperfusion von kaum vorhanden bis maximal ausgeprägt auftritt. Es besteht neben Fieber und einem Kreislaufchock unter anderem aus der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung, Myokardfunktionsstörungen - vor allem mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und konsekutivem low - cardiac - output - Syndrom sowie einer schnell einsetzenden systemisch - inflammatorischen Immunantwort, gefolgt von

massiver Freisetzung von Zytokinen und Multiorganversagen bei Disseminierter Intravasaler Gerinnung (DIC).

Grundlage für die Entstehung dieser Erkrankung sind die pathophysiologischen Abläufe im Körper während der Zeit des Kreislaufstillstandes (+ No-Flow-Phase) mit Akkumulation von metabolischen Abbauprodukten in der Peripherie. Mit Kreislaufunterstützung durch HDM oder durch ROSC beginnen diese Abbauprodukte sich vor allem hämatogen im Körper zu verteilen (Low-Flow Phase). Verantwortlich für die nun im Körper einsetzende Entzündungsreaktionen sind vor allem der Laktat-Anstieg, Kaliumfreisetzung, pH-Abfall sowie die Bildung von freien Sauerstoffradikalen ($\bullet O$), Sauerstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxyl-Radikalen ($\bullet OH$). Sie alle sorgen für eine Schädigung der Membranen, Transportproteine, Zellintegrität und induzieren so die Ausschüttung von Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), den Komplementfaktoren und Arachidonsäurederivaten. Ferner wird über Chemotaxis die Expression von Leukozyten angeregt und ein Teufelskreis von sich selbst verstärkenden Entzündungsreaktionen entsteht [44].

Das Postreanimationssyndrom wird für ca. zwei Drittel der Todesfälle auf der Intensivstation nach OHCA und zu einem Viertel der Patienten nach IHCA verantwortlich gemacht [16, 45].

2.10 Hirnschädigung

Neben den beschriebenen Abläufen im Organsystem und der Peripherie sind vor allem auch die zentralen Hirnanteile betroffen; als vulnerabelste Struktur unseres Körpers sind sie mit ihrer geringen Ischämietoleranz besonders anfällig für auftretende Schädigungen während der no- und low-Flow-Phasen. Es ist nicht verwunderlich, dass die Stärke der zerebralen Schädigung unmittelbar mit dem biologischen Alter, den vorherrschenden Grund-erkrankungen und vor allem der verstrichenen Zeit ohne Blutfluss zusammenhängt. Die Schädigung kann vom kompletten Rückgang jeglicher Symptome (CPC 1) bis hin zur komatösen vollständigen Pflegebedürftigkeit reichen (CPC 5).

In experimentellen und klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der zerebrale Blutfluss bereits während der Reanimationsbemühungen auf ein Minimum reduziert ist. Auch nach ROSC besteht eine reduzierte zerebrale Perfusion und Sauerstoffversorgung; ursächlich scheint eine nach ROSC einsetzende Widerstands-

zunahme der zerebralen Gefäße zu sein, welche sich bei den Überlebenden nach ca. 72 Stunden wieder vollständig zu einer normalen Perfusion zurückbildeten [44]. Auf zellulärer Ebene herrschen primär eine Apoptose und eine sekundär folgende Nekrose vor allem in den Bereichen des Hippocampus, dem Nucleus reticularis und dem Cortex vor [46].

Als schneller und einfach zu erhebender Marker können erste Rückschlüsse über die zerebrale Leistungsfähigkeit und das Ausmaß der Schädigung bereits während der Reanimation und vor allem auch während der Prognoseerstellung auf der Intensivstation durch die Kontrolle der Pupillomotorik erfolgen. Es ist bekannt, dass eine Hypoxie der Nuclei nervi oculomotorii innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten zu einer kompletten Pupillendilatation führen kann, so dass weite, lichtstarre und evtl. sogar entrundete Pupillen als prognostisch schlechte Zeichen anzusehen sind. Mittelweite oder enge Pupillen mit erhaltener Pupillomotorik können als zunächst prognostisch günstig einzuschätzen werden [16]. Unter den sympathischen Effekt der Adrenalintherapie kann es zu einer Mydriasis kommen, so dass die Beurteilung der Pupillomotorik jedoch nur eingeschränkt möglich ist und darf allenfalls als Trendparameter verwendet werden kann.

2.11 PROGONOSEABSCHÄTZUNG NACH KREISLAUFSTILLSTAND

Trotz zunehmend verbesserter Prognose nach Einführung von gezielten Temperaturmanagementregimen (TTM – targeted temperatur management), verbesserter medikamentöser Behandlung und besseren Wissen über eine optimale Postreanimations-versorgung ist die Rettung geschädigter und untergegangener Zellen oft limitiert und mit einem schlechten neurofunktionellen Ergebnis assoziiert. Ungefähr 66 % der intrahospitalen Todesfälle nach OHCA haben ihre Ursache in der irreversiblen hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung bereits während der CPR [47].

Für die Prognoseerstellung gibt es keinen fixen Parameter, welcher eine 100 %-ige Zuverlässigkeit darstellt, sondern fußt immer auf einem Zusammenspiel verschiedener erhobenen und gemessen Parameter sowie dem klinischen Zustand des Patienten. Neben der genauen neurophysiologischen und elektrophysiologischen Untersuchung, bildgebenden Parametern wie zum Beispiel der Gray-White-Matter Ratio und dem Nachweis einer diffusen anoxischen Schädigung in der CT spielen die analysierten Zellzerfallsmarker *Neuronenspezifische Enolase* (NSE) und das astrozytäre *Protein S100* eine Rolle [16, 48].

Die Prognoseerstellung in Bezug auf die neurofunktionelle Erholung nach ROSC sollte stets unter kontrollierten Bedingungen ablaufen, und die Realität abbilden. Eine Prognose-erstellung sollte erst nach 72 bis 96 Stunden und zur eindeutigen und sicheren Beurteilung unter Abwesenheit von sedierenden Pharmaka durchgeführt werden. Hier stehen vor allem die Patientensicherheit und die irreversible Entscheidung über das gewählte Verfahren im Vordergrund. Eine Täuschung durch etwaige Pharmaka darf nicht vorliegen. Je nach Untersuchungsbefund ist über eine Organspende nachzudenken, ein Therapiewechsel hin zur Palliation einzuleiten oder aber auch bei guten Ergebnissen die Therapie weiterzuführen oder sogar zu intensivieren [49].

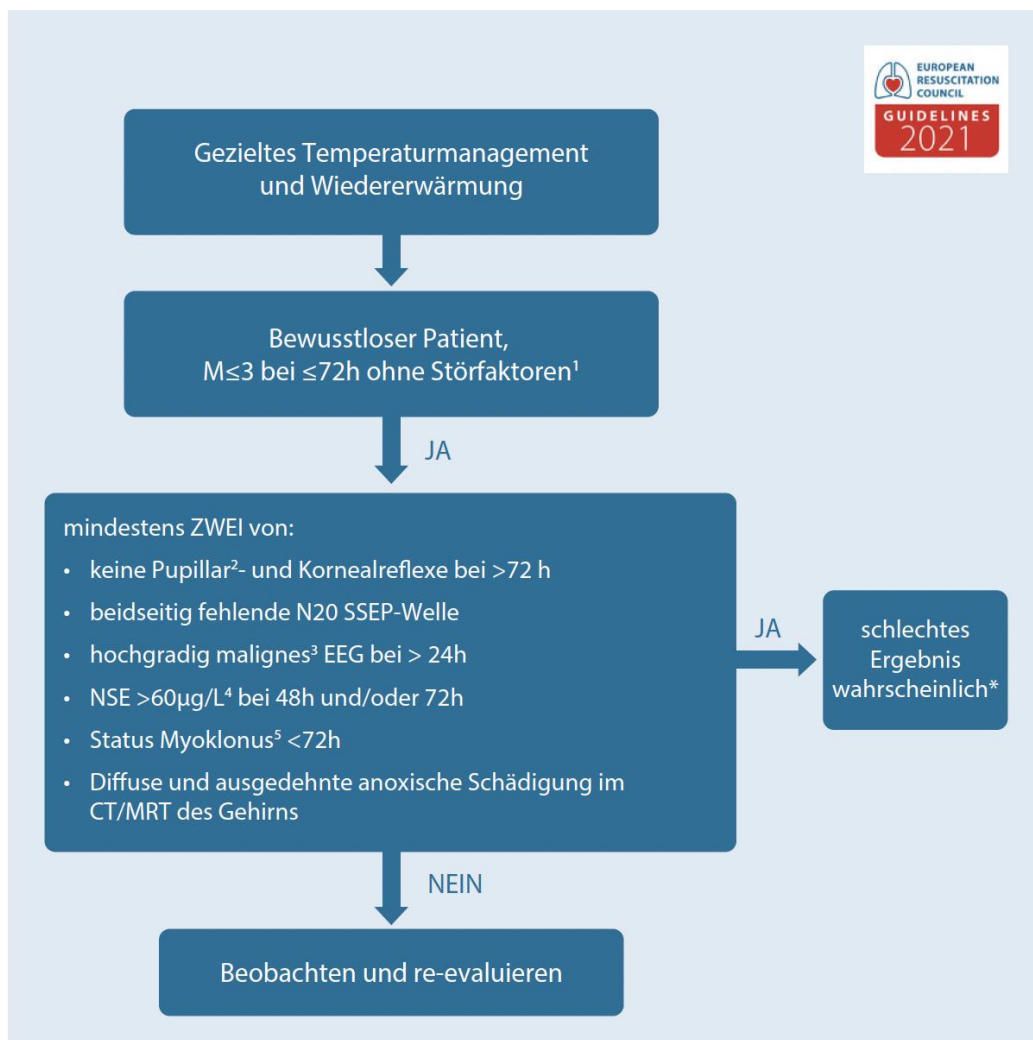


Abbildung 4: Algorithmus für die Prognoseerstellung, ERC-Leitlinien 2021

2.12 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Zur Prognoseerstellung stehen verschiedene biochemische Marker zur Verfügung; einer der wichtigsten scheint die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) zu sein. Sie ist ein Enzym des Glucose-Stoffwechsels und kommt in den neuroektodermalen Zellen sowie dem peripheren Nervensystem und den zentralen Neuronen vor. Neben ihrer Bedeutung als Tumormarker - insbesondere für maligne Melanome - wird sie vor allem bei zerebraler Schädigung und neuronalem Zelluntergang freigesetzt. Eine deutlich erhöhte NSE-Konzentration nach Reanimation und Hirnschädigung scheint mit einem schlechten neurofunktionellen Ergebnis einherzugehen; ein definierter cut-off-Wert wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In den letzten Jahren haben mindestens 13 Beobachtungsstudien dargestellt, dass Schwellenwerte zwischen 33 - 120 µg / L innerhalb von 72 Stunden nach ROSC mit einer signifikant schlechteren neurofunktionellen Erholung einhergehen. Der nach 24 Stunden gemessene Wert hat noch eine geringe Aussagekraft, der ideale Zeitpunkt der Bestimmung liegt zwischen 48 und 72 Stunden. Werte unterhalb von 33 µg / L innerhalb der ersten drei Tage nach ROSC scheinen prognostisch eher günstig zu sein [50, 51]. Der NSE-Wert nimmt typischerweise im Verlauf der Behandlung ab, ansteigende NSE-Werte im Verlauf von 24 bis 48 oder 48 bis 72 Stunden liefern einen zuverlässigen Hinweis auf eine schlechtere neurofunktionellen Erholung [52]. Patienten mit TTM können höhere NSE-Werte mit neurofunktionell gutem Überleben aufzuweisen, hier liegt der Schwellenwert bei 48 µg / L nach 48 Stunden bzw. bei 38 µg / L nach 72 Stunden [53]. Nach Aufenthalt auf Intensivstationen verstorbene Patienten mit niedrigeren NSE-Werten hatten meistens keine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie als Todesursache, sondern verstarben an ihrer Grunderkrankung - zum Beispiel dem akuten Myokardinfarkt [16].

Jakkula et al. konnten in einer der NICA-Studie ähnlichen Studie feststellen, dass kein Zusammenhang zwischen der zerebralen rSO₂ Konzentration der NSE nach 24, 48 und 72 Stunden nach OHCA und ROSC (Median während der ersten 36 Stunden) und der neurofunktionellen Erholung nach 6 Monaten besteht [40].

Da Erythrozyten selbst NSE enthalten, ist eine schnelle Verarbeitung der unverletzten Erythrozyten innerhalb der Probe für richtige Werte unabdingbar. Hämolytische Proben sind nicht mehr zu verwenden und müssen aufgrund von möglicherweise falschen Ergebnissen verworfen werden.

2.13 S-100 B

Als weiterer biochemischer Tumormarker stehen die kalziumbindenden Proteinedimere der S-100 Klasse (engl. s = soluble = löslich; bei pH 7 in 100 % - iger Ammoniumsulfat- Lösung) zur Verfügung. Die S-100 Klasse besteht nach aktuellem Wissenstand aus 16 S-100 A Proteinen und 3 S-100 B Proteinen, welche unter anderem als Tumormarker für das maligne Melanom und als Prognosemarker nach zerebraler Schädigung verwendet werden können.

Vor allem das S-100 B wird von den Gliazellen sezerniert und bietet sich als prognostischer Marker für neuronale Schädigungen an. Es wurden in den letzten Jahren verschiedenen Untersuchungen vor allem auch im Vergleich mit der NSE vorgenommen, S-100 B konnte aber bisher bei fehlendem bzw. nur geringem Mehrwert für die Prognoseerstellung in einschlägigen Studien nicht überzeugen und wird bei fehlenden Empfehlungen durch z.B. den ERC und die *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) nicht standardmäßig bei reanimierten Patienten untersucht [16, 54, 55]. Eine kürzlich von Deye et al. veröffentlichte Studie legt hingegen nahe, dass die Erhebung der S-100 Proteine ein guter prognostischer Marker wäre, da sie insbesondere neben der NSE bei Patienten mit schlechter neurofunktioneller Erholung bereits initial erhöht sind oder in den ersten 24 Stunden ansteigen [56].

2.14 NEUROFUNKTIONELLE VERGLEICHSSYSTEME

Zur besseren Vergleichbarkeit von kognitiven, motorischen und neurofunktionellen Fähigkeiten haben sich in den letzten Jahrzehnten neben anderen Klassifikationssystemen vor allem die Klassifikationen CPC, GOSE und der Barthel-Index etabliert. In den meisten internationalen Studien werden sie als Grundlage für die Vergleichbarkeit der neurofunktionellen Erholung nach Hirnschädigung und Reanimation zugrunde gelegt. Über eine mehrstufige Einteilung in *sehr gut* bis hin zu *sehr schlecht* bietet jedes eine optimale Vergleichbarkeit vor allem auch über einen gewissen Zeitraum hinweg. Entstanden sind sie in den letzten Jahrhunderten, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Scoring-Systeme einer guten Validität unterliegen und sich auch weiterhin für aktuelle Studien- und Untersuchungen eignen. Auf den folgenden Seiten werden die von uns in der NICA-Studie verwendeten Scoring-Systeme Barthel-Index, GOSE und CPC vorgestellt.

2.15 Barthel-Index

Score	Beschreibung
Stuhlkontrolle	
0	<i>Inkontinent (oder braucht Klysmen)</i>
5	<i>Gelegentlich inkontinent (1x / Woche)</i>
10	<i>Kontinent</i>
Urinkontrolle	
0	<i>Inkontinent oder katheterisiert</i>
5	<i>Gelegentlich inkontinent (max. 1x / 24 Stunden)</i>
10	<i>Kontinent (über 7 Tage am Stück)</i>
Körperpflege	
0	<i>Benötigt Hilfe bei der Körperpflege</i>
5	<i>Selbstständiges Kämmen / Rasieren / Zähneputzen (nötige Utensilien zur Verfügung gestellt)</i>
Toilettennutzung	
0	<i>Abhängig</i>
5	<i>Benötigt etwas Hilfe, teilweise jedoch eigenständig</i>
10	<i>Selbstständig (Hinsetzen / Aufstehen, Säubern)</i>
Essen	
0	<i>Unfähig</i>
5	<i>Benötigt Hilfe beim Schneiden, Streichen</i>
10	<i>Selbstständig (Essen in Reichweite)</i>
Transfer	
0	<i>Nicht allein möglich – fehlende Sitzbalance</i>
5	<i>Erheblich physische Hilfe erforderlich (1-2 Personen), kann sitzen</i>
10	<i>Geringe physische Hilfe oder Anweisung nötig</i>
15	<i>Selbstständig</i>
Mobilität	
0	<i>Immobil</i>
5	<i>Unabhängig mit Rollstuhl, einschließlich Ecken, etc.</i>
10	<i>Gehen mit Unterstützung durch eine Person (physisch oder Anweisungen)</i>
15	<i>Selbstständig (einschließlich Zuhilfenahme von Gehstöcken)</i>
An- und Entkleiden	
0	<i>Nicht möglich</i>
5	<i>Benötigt Hilfe, schafft aber ca. die Hälfte mit Unterstützung</i>
10	<i>Selbstständig (einschließlich Knöpfe, Reißverschlüsse, Schnürsenkel binden)</i>
Treppensteigen	
0	<i>nicht möglich</i>
5	<i>benötigt Hilfe (Anweisung, physisch und Tragehilfe)</i>
10	<i>Selbstständig auf- und abwärts</i>
Baden	
0	<i>Abhängig von fremder Hilfe</i>
5	<i>Selbstständig oder in der Dusche</i>

Tabelle 1: Barthel-Index

Der Barthel-Index, benannt nach den beiden Erstbeschreiberinnen Florence I. Mahoney (*1929) und Dorothea W. Barthel (1911 – 2003), wurde 1965 in Maryland, USA, erarbeitet und stellt eine schnelle und einfache Möglichkeit dar, um Abhängigkeiten und Selbstständigkeiten im alltäglichen Leben zu klassifizieren. Der Barthel-Index ist ein Instrument zur Messung von Fähigkeiten und Funktionen und wird heutzutage vor allem in Bereichen der Geriatrie und Rehabilitation eingesetzt. Aufgrund seiner weltweiten Anerkennung und Verbreitung kann er sehr gut für Vergleiche herangezogen werden und eignet sich vor allem für Verlaufskontrollen oder wiedergewonnen Fähigkeiten. Die Erhebung dauert bei bekannten Patienten nur wenige Minuten, zudem es möglich ist den Score durch Pflegekräfte beurteilen zu lassen. Es werden keine weiteren Messinstrumente benötigt, sondern es reicht die reine Beobachtung des Patienten.

Er ist jedoch ungeeignet für eine Aussage über die Fähigkeit allein zu leben, sich selbst zu versorgen oder eine Prognose über einen Genesungsprozess zu geben. Außerdem werden bewusst keine psychosozialen Kriterien mitefassen.

Der Bartel-Index besteht wie in Tabelle 1 dargestellt aus zehn Items, welche über ein Scoring-System mit je 0, 5, 10 oder 15 Punkten bewertet werden. Im Index werden die Aktivitäten Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Körperpflege, Toilettennutzung, Essen, Transfer, Mobilität, An- und Auskleiden, Treppensteigen und das Baden betrachtet. Die einzelnen Punktwerte sind der unten gezeigten Tabelle 2 zu entnehmen.

Zur genauen Erhebung des Punktwertes wird in der Regel nicht der minutenaktuelle Zustand beschrieben, sondern ein Verlauf innerhalb der letzten 24 - 48 Stunden herangezogen, wodurch eine bessere Beurteilung gewährleistet wird.

Zur Interpretation der erhobenen Werte werden die vergebenen Punktwerte aufaddiert und können nun abgelesen werden.

Punkte	Beschreibung
0 - 30	<i>Weitgehende Pflegeabhängigkeit</i>
35 - 80	<i>Hilfsbedürftigkeit</i>
85 - 95	<i>Punktuelle Hilfsbedürftigkeit</i>
100	<i>Zustand kompletter Selbstständigkeit in den erhobenen Bereichen und Bezug auf den jeweiligen Untersuchungskontext</i>

Tabelle 2: Interpretation Barthel-Index [57]

2.16 Cerebral Performance Category (CPC)

Score	Beschreibung
1	<i>Gute zerebrale Leistungsfähigkeit: wach, lebhaft; arbeitsfähig; fähig, ein normales Leben zu führen, ein marginales psychisches oder neurofunktionelles Defizit ohne signifikante Beeinträchtigung der geistigen oder körperlichen Funktion ist möglich (milde Dysphagie, nicht beeinträchtigende Hemiparese, geringfügige Hirnnervenfunktionsstörungen)</i>
2	<i>Mäßige zerebrale Beeinträchtigung: wach; ausreichende zerebrale Leistung für die Aktivitäten des Lebens (Anziehen, Nahrungszubereitung, Benutzung der öffentlichen Verkehrsmittel) und für Teilzeitarbeit; Hemiplegie, Krampfleiden, Ataxie, Sprach-, Gedächtnis sowie mentale Störungen sind möglich</i>
3	<i>Schwere zerebrale Beeinträchtigung: wach; aufgrund der beeinträchtigten Hirnfunktion auf die Hilfe Dritter angewiesen (Pflegeheim oder häusliche Pflege); Wahrnehmung beeinträchtigt; mögliche zerebrale Störungen sind z.B. gehfähige Patienten mit schweren Gedächtnisstörungen oder Demenz bis hin zur Paralyse mit Kommunikation über Augenkontakt oder ein Locked-in Syndrom.</i>
4	<i>Koma, apallisches Syndrom: keine Wahrnehmung; keine verbalen oder psychologischen Interaktionen mit der Umgebung möglich</i>
5	<i>Hirntod, biologischer Tod</i>

Tabelle 3: Cerebral Performance Category (CPC-Score)

Die Cerebral Performance Category (CPC) besteht wie in Tabelle 3 dargestellt aus einer fünfstufigen Skala, bei welcher zwischen schlechten (5 Punkten) bis guten Ergebnissen (1 Punkt) differenziert wird. Lange galten in Studien und in der Nachbeurteilung von Patienten nach Kreislaufstillstand nur Patienten mit 4 oder 5 Punkten als „schlecht“, seit 2006 werden in mehreren hundert Studien auch Patienten mit 3 Punkten dieser Kategorie zugeordnet. Entsprechend wird heutzutage in internationalen Studien eine gute neurofunktionelle Erholung mit einem CPC 1 oder 2 definiert.

In großen Studien konnte gezeigt werden, dass eine schnelle und gute Basisreanimation mit einer guten neurofunktionellen Erholung einhergeht [58]. Eine schlechte neurofunktionelle Erholung wird bei Überlebenden insgesamt in nur unter 10 % der Fälle angegeben [5].

2.17 Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)

Kategorie	GOSE	Merkmal
1	Tod	0
2	Wachkoma	VS Keine Kontaktaufnahme möglich
3	Schwere Aktivitätseinschränkung (-)	SD- Benötigt ständig / häufig Hilfe und Unterstützung
4	Schwere Aktivitätseinschränkung (+)	SD+ Benötigt ständig / häufig Hilfe beim Einkaufen, keine Teilnahme am Straßenverkehr
5	Mäßige Aktivitätseinschränkung (-)	MD- Arbeitsunfähig / betreutes Arbeiten, deutliche Einschränkungen im Sozialleben und in der Freizeit, soziale Isolierung
6	Mäßige Aktivitätseinschränkung (+)	MD+ Eingeschränkt arbeitsfähig, eingeschränkte Teilnahme am Sozialleben
7	Gute Erholung (-)	GR- Persistierende Einschränkung in der Freizeit und im Sozialleben (Reduktion ca. 50% zu früher), psychische Belastung
8	Gute Erholung	GR+ Voll arbeitsfähig, keine Einschränkung im Sozial- und Familienleben

Tabelle 4: Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)

Die Glasgow Coma Scale Extended wurde bereits 1975 durch Janet und Bond zur neurofunktionellen Nachbeurteilung von Patienten nach Kreislaufstillstand definiert und angewendet. Unterschieden werden die in Tabelle 4 dargestellten 8 Kategorien zwischen Tod (1 Punkt) und Guter Erholung (8 Punkten). Je weniger Punkte der Patient aufweisen kann, desto schlechter ist sein neurofunktioneller Status zu bewerten. Die GOSE eignet sich insbesondere zur objektiven Verlaufskontrolle von neurofunktionellen Zuständen und der neurofunktionellen Erholung nach Reanimation. Sie ist eine der meistangewendeten Klassifikationssysteme und wird in unzähligen Studien als Grundlage der Nachbeurteilung herangezogen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Anmeldung / Ethikantrag / Studienprotokoll

Der Antrag wurde am 22. August 2018 bei der zuständigen Ethikkommission in Mainz eingereicht und genehmigt. Der bewilligte Antrag liegt dem Studienteam und dem Studienbüro der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz vor. Das finale Studienprotokoll wurde am 18.12.2018 durch die Studienleitung freigegeben und beinhaltet die Rahmenbedingungen für die Durchführung der NICA-Studie.

Des Weiteren wurde die Studie bei ClinicalTrials.gov unter *Impact of NIRS-guided Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest on Resuscitation Rate (NICA)* angemeldet (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03911908>).

Der zunächst geplante Erhebungszeitraum betrug ein volles Jahr (365 Tage); bei fehlender Reerutierbarkeit und deutlicher Unterschreitung der geplanten Fallzahl wurde der Aufzeichnungszeitraum mehrfach verlängert. Abweichend zu dem primär genehmigten Studienprotokoll wurde der Einschluss von neuen Studienteilnehmern zum 11.05.2022 aufgrund von fehlender Reerutierbarkeit der Patienten und hoher Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses für den Primärendpunkt innerhalb der vorgesehenen Zeit trotz wiederholter Anpassung der Aufzeichnungszeiten beendet. Die entsprechende Information ist fristgerecht bei der zuständigen Ethikkommission eingegangen und liegen dem Studienteam und dem Studienbüro der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz vor.

3.2 Modell

Die Rolle des klassischen Modells entfiel bei unserer Studie. Es handelte es sich um eine 1:1 randomisiert kontrollierte Studie, bei der alle Patienten mit einem Alter von > 18 Jahren und einem nicht-traumatischen HKS ohne Unterscheidung und Gewichtung von Geschlecht, Alter, Herkunft oder sonstigen Kriterien eingeschlossen wurden. Hierbei wurde laut Studienprotokoll kein Unterschied in vermuteter Prognose und dem zu erwarteten Ergebnis gemacht, sofern die Indikation für eine CPR gestellt wurde und das Einsatzteam vor Ort die Maßnahme NIRS zeitlich und organisatorisch anwenden konnte.

3.3 Verbrauchsmaterialien

Die Verbrauchsmaterialien der Studie wurden den Teilnehmern in einer Mappe zur Verfügung gestellt. Diese Mappe beinhaltete:

2 x rSO₂-Sensoren

2 x unsterile Kompressen

1 x Kopfverband

1 x Papiermarkierungsband rot (Aufschrift: NICA-Studie)

1 x CRF_Notfallbehandlung (Fragebogen)

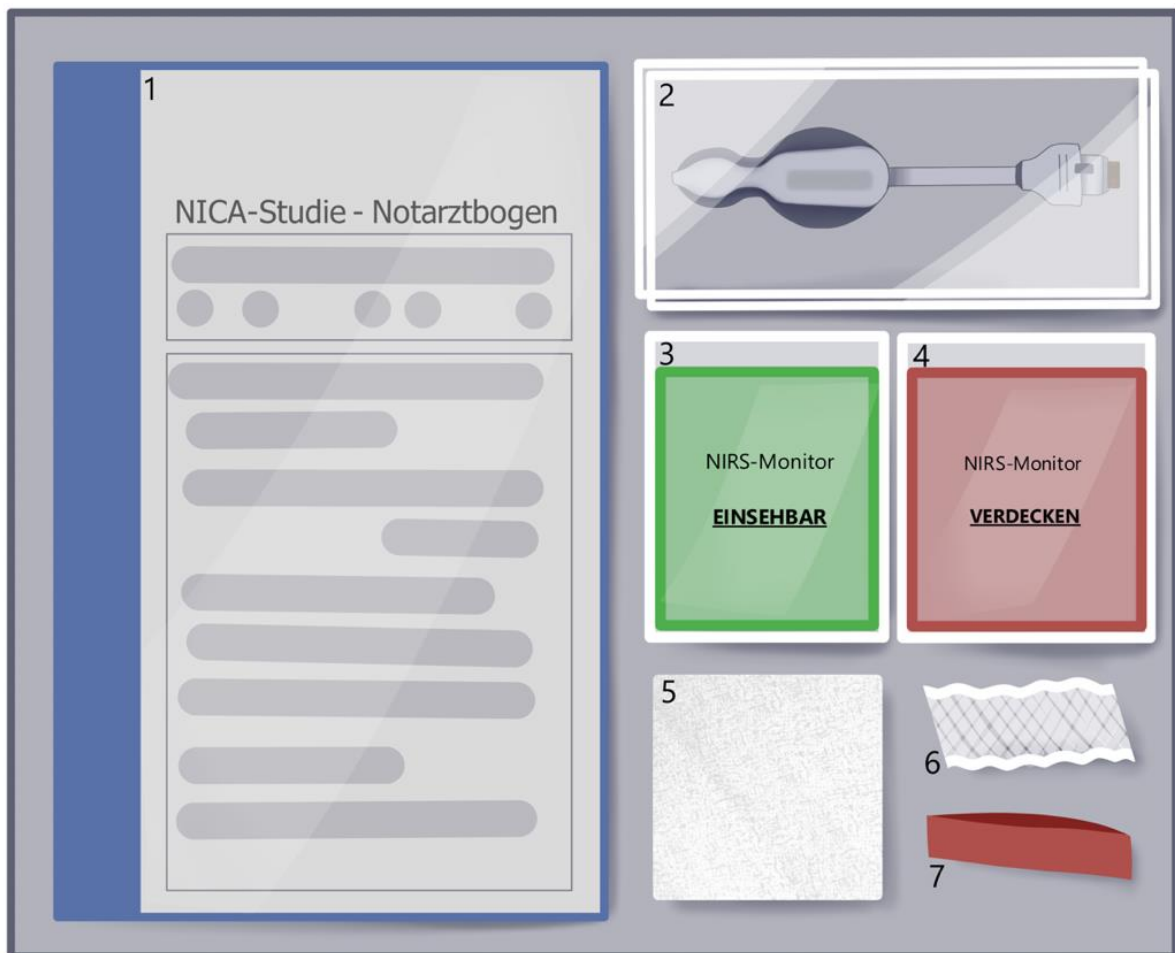


Abbildung 5: Ausgegebene Mappe

1: Notarztprotokoll + CRF_Erhebungsbogen, 2: Sensoren, 3/4 Randomisierung, 5: Tupfer, 6: Stirnband, 7: Kennzeichnungsband

3.4 Medikamente

Adrenalin (z.B. Suprarenin®)

Amiodaron (z.B. Cordarex®)

Kristalloide Vollelektrolytlösung (z.B. Sterofundin® oder Ringer®-Lösung).

Weitere Medikamente ohne Erhebung durch das Studienteam

3.5 Verwendete Geräte

1 x Defibrillator (je nach Rettungsteam verschieden)

1 x INVOS S7100™-System der Firma Medtronic

1 x Vorverstärker der Firma Medtronic

2 x rSO₂-Sensor der Firma Medtronic

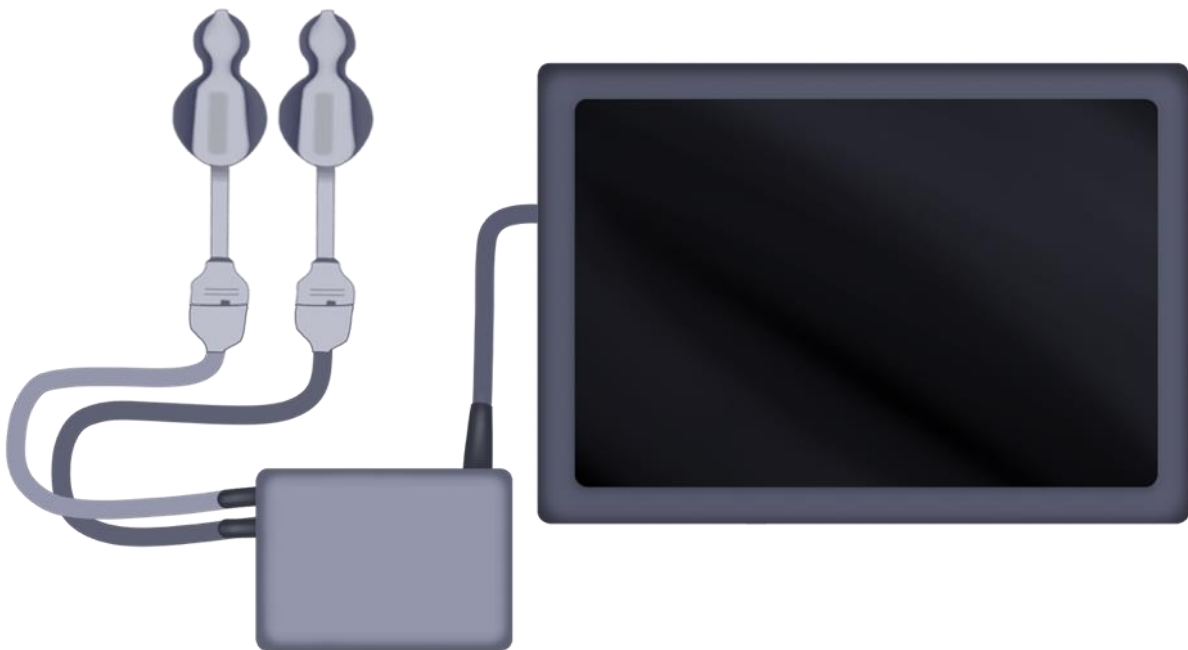


Abbildung 6: INVOS Gerät + Kabel

Zusätzlich wurden weitere diverse Materialien verwendet, die im Rahmen der Reanimationsmaßnahmen zum Einsatz kommen. Diese zusätzlichen Materialien hatten keinen Einfluss auf die Erhebung der NIRS-Datensätze und sind nicht weiter definiert worden: Dazu zählen zum Beispiel der verwendete Defibrillator inkl. Sensoren, Materialien für das Atemwegsmanagement von Beutel-Masken-Beatmung

bis hin zur chirurgischen Atemwegssicherung, mindestens ein intraossärer- oder intravenöser Zugang inklusive Infusionslösung, Medikamente und weitere Gerätschaften je nach individuellem Bedarf.

3.6 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit einem nicht-traumatischen Herzkreislaufstillstand mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Außerdem musste durch Stirnfläche gewährleistet werden, dass die Sensoren die entsprechende Klebefläche zur Verfügung hatten. Mindestgewicht des Patienten sind für die Nutzung der rSO₂-Sensoren laut Herstellerangaben ein Körpergewicht > 40 kg.

Ausgeschlossen wurden entsprechend den Einschlusskriterien alle Patienten mit einem traumatischen Herzkreislaufstillstand sowie einem Alter von unter 18 Jahren. Bei anatomischen Missverhältnissen zu den Sensoren wurde ebenfalls auf einen Einschluss in die Studie verzichtet. Das Ablaufschema und der modifizierte Algorithmus zur Reanimation sind im Anhang im Anhang 8.4 zu finden.

3.7 Randomisierung, Aufklärung und Datenschutz

Die Randomisierung erfolgte vor Beginn der Studie durch www.random.org im Verhältnis 1 : 1 offen vs. nicht-offen. Die Randomisierungslisten sind im Anhang unter 8.1 und 8.2 zu finden. Das Rettungsteam entnahm bei Ankunft an den Patienten eine fertig gepackte Mappe, in welcher neben den Sensoren entweder eine laminierte Karte mit dem Vermerk OFFEN (grüne Karte) oder NICHT-OFFEN (rote Karte) vorhanden war. Dem Anwender war bis zum Öffnen des Umschlages nicht bekannt, welche Version für die nächste Reanimation vorgesehen war. Die Mappen wurden nach Randomisierung in aufsteigender Reihenfolge ausgelegt, so dass die festgelegte Reihenfolge möglichst eingehalten werden konnte. Fahrzeugübergreifend war dieses im präklinischen Studienarm nicht immer möglich, es wurde aber darauf geachtet, dass zumindest fahrzeugintern eine aufsteigende Reihenfolge eingehalten wurde.

Im offenen Schenkel wurde das INVOS-Gerät nach Anbringen der Sensoren neben dem Kopf des Patienten so positioniert, dass die Werte und der Trend jederzeit durch das behandelnde Reanimationsteam einsehbar waren.

Im verdeckten Schenkel wurde das Gerät nach dem Anbringen der Sensoren wieder in die Schutzhülle zurückgeschoben oder durch die Mappe (oder Vergleichbares)

abgedeckt, so dass ein Einsehen der erhobenen Messwerte durch das behandelnde Reanimationsteam während der Reanimationsbemühungen nicht möglich war. Ebenso waren akustische Warnsignale bereits vorher durch das Studienteam ausgeschaltet worden.

Die Aufklärung der in die Studie eingeschlossenen Patienten oder deren Betreuer erfolgte im Nachgang, sofern eine Entlassung in die Häuslichkeit und geplantem telefonischen Follow-up stattfand. Verstarb der Patient bereits am Ort des Geschehens oder im nachgeschalteten intensivmedizinischen Setting, so fand aufgrund mangelnder Notwendigkeit weiterer Kontaktaufnahme oder Datenerhebung keine Aufklärung des Patienten oder seinem Betreuer statt.

Bei jeder klinischen Studie werden viele persönliche Daten erfasst. Auch wenn die Daten im Nachgang durch das Studienteam erst nach der Anonymisierung weiterverarbeitet wurden, so sind hier die datenschutzrechtlichen Grundlagen unbedingt zu beachten und die Grund- und Persönlichkeitsrechte eines jeden Patienten zu wahren. Die Daten wurden in definierten Studienordnern in einem doppelt zutrittsgesicherten Studienbüro in einem separat verschließbaren Schrank gesichert und waren zu keiner Zeit Personen außerhalb des Studienteams zugänglich. Die Daten werden nach den datenschutzrechtlichen Vorgaben für den vorgegebenen Zeitraum gesichert und im Nachgang fachgerecht und datenschutzkonform vernichtet.

3.8 Datenerhebung

Alle Studiendaten wurden nach Studienprotokoll sowie der entsprechenden Verlängerungen in der Zeit vom 01. Juli 2019 bis zum Abbruch am 11. Mai 2022 im Rettungsdienstbereich Mainz-Bingen erhoben.

Für die präklinischen Daten (OHCA) wurden die INVOS-Geräte auf folgenden Einsatzfahrzeugen vorgehalten:

- NEF 6/82-1 (Deutsches Rotes Kreuz Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe)
- NEF 6/82-2 (Deutsches Rotes Kreuz Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe)
- NEF 5/82-1 (Arbeiter Samariter Bund Kreisverband Mainz-Bingen)
- ITH / RTH Christoph 77 (ADAC-Luftrettung, Station UMM Mainz).

Die klinischen Daten (IHCA) wurden ausschließlich durch das Notfallteam (MET) der Unimedizin Mainz erhoben.

Für den Einsatz von NIRS ergibt sich ein Einschluss von 100 offen einsehbaren Datensätzen (Interventionsgruppe) und 105 verdeckten Datensätzen (Kontrollgruppe) (n = 205). Innerhalb der Subgruppenanalyse erfolgte die Auswertung von 64 Patienten nach IHCA sowie 141 Patienten nach OHCA (n = 205).

3.9 Nutzung der Daten

Die vorliegenden Daten wurden neben der Studienleitung durch zwei Doktoranden (namentlich: Johannes Bitz | Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Marienhausklinikum Mainz und dem Autor der vorliegenden Dissertationsschrift Alexander Patrick Tabor | Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz) erhoben. Es sind zwei Dissertationsschriften geplant, welche an der Universitätsmedizin Mainz eingereicht werden.

Weiterhin werden aus den Daten dieser Studie eine bisher nicht definierte Anzahl von Publikationen erstellt. Die Ergebnisse werden außerdem in Print und Wort auf (inter-)nationalen Kongressen vorgestellt.

3.10 Statistische Methoden

Nachdem mehr als 50% der geplanten 360 Datensätze erreicht wurden, wurde gemäß dem Studienprotokoll eine vordefinierte Zwischenanalyse durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Signifikanz zur Primärfragestellung erfolgte die Hochrechnung auf das zu erwartende Ergebnis des vollständigen Patientenkollektives. Bei konstanter Einhaltung der Randomisierung würde das Ergebnis innerhalb gleichbleibender Datenverteilung niemals signifikant sein. Eine Veränderung der Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektives ist theoretisch möglich, basierend auf den vorliegenden Daten aber unwahrscheinlich. Nach Vorgabe des Studienprotokolls wurde bei fehlender Signifikanz und Schwierigkeiten der Rekrutierung der Studienteilnehmer der Studienabbruch am 11.05.2022 der Ethikkommission mitgeteilt. Für die finale Auswertung wurden die bis dahin erhobenen 204 Datensätze verwendet. Ein weiterer Einschluss fand durch Unwissenheit des Behandlungsteams eines NEF noch nach Beendigung der Studie statt, aufgrund der sonst korrekten Durchführung und Erhebung des Datensatzes wurde dieser eine Datensatz aber mit in die Analyse eingeschlossen und die Daten verwendet, so dass die Gesamtauswertung mit 205 Einschlüssen stattfand.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde durch Prof. Dr. Daniel Wollschläger aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und dem Studienteam in der finalen Fassung am 23.05.2023 zur Verfügung gestellt. Sie bilden die statistische Grundlage dieser Dissertationschrift.

Die deskriptiven Angaben zu stetigen Variablen erfolgten durch Nennung von Median, Mittelwert sowie Minimum und Maximum. Ebenso erfolgte die Berechnung der einfachen Standardabweichung. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots, Histogramme und Balkendiagramme eingesetzt. Für die statistischen Auswertungen wurden die konkurrierende Risikoregression, das relative Risiko, die Odd's Ratio und der Boschloo-Test verwendet. Die Erstellung der Grafiken wurde auf Grundlage der statistischen Auswertung mittels Microsoft® Excel, Power-Point und VISIO (Microsoft Corporation, Redmont, USA; Version 16.80) erstellt. Weiterhin wurden Grafiken aus der finalen Auswertung des IMBEI verwendet.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant definiert, ein p-Wert $< 0,1$ deutet auf einen zu vermutenden Zusammenhang (Trend) ohne statistische Signifikanz hin.

3.11 Funktionsprinzip der NIRS-Messung

Die Nahinfrarotspektroskopie bietet eine nicht-invasive Analysemöglichkeit im Bereich des kurzwelligigen Infrarotlichts durch Anregung von Molekülschwingungen im Bereich von 760 - 2500 nm, wobei der Bereich zwischen 760 - 1000 nm besonders gewebeängig ist und im Bereich der medizinischen Anwendung eine gute Darstellung der regionalen Sauerstoffsättigung erlaubt. Mittels neurovaskulärer Kopplung kann bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 2,5 kg durch eine Trendüberwachung und > 2,5 kg mittels Echtzeitdatengenauigkeit der Rückschluss auf die Aktivität und die Perfusion der Großhirnrinde gezogen werden.

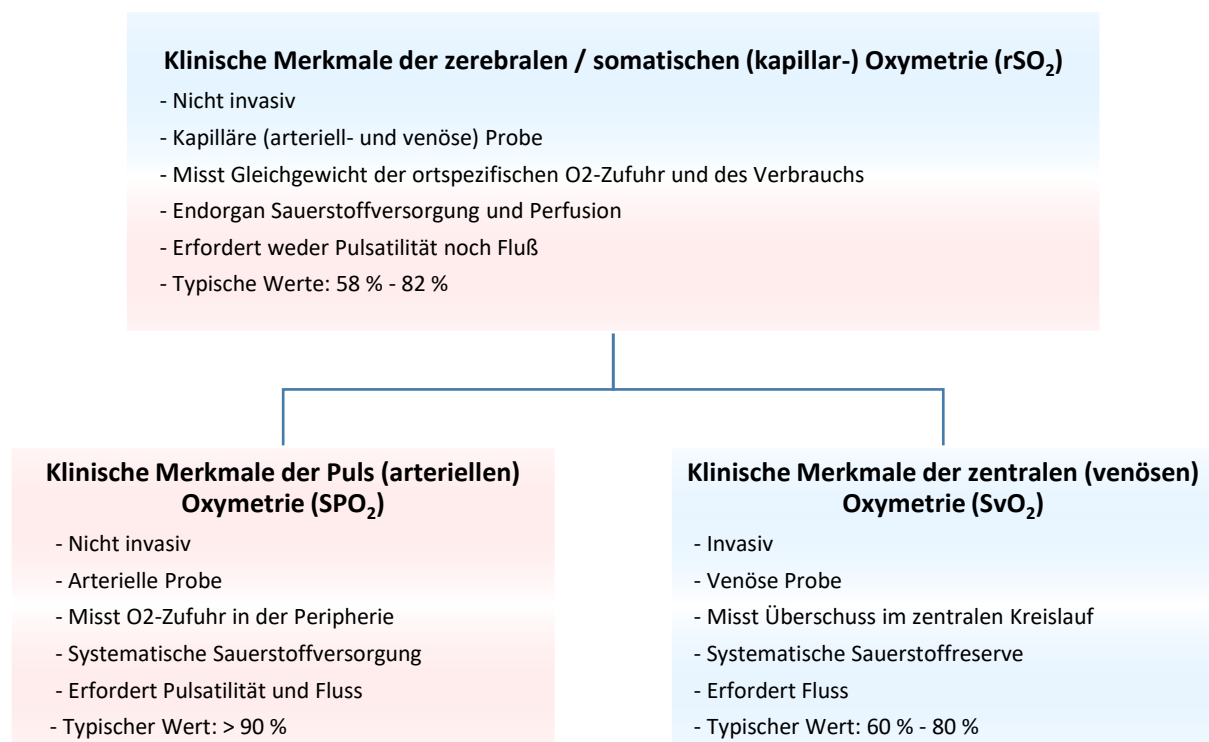


Abbildung 7: Vorteile der rSO_2 , nach Kim et al, 2002

Die NIRS-Messung spiegelt die Angemessenheit der regionalen Perfusion der Mikrogefäße unter dem Sensor in Echtzeit wider, und erlaubt somit einen nicht-invasiven und kontinuierlichen Rückschluss auf die Sauerstoffversorgung des untersuchten Gewebes über die spektroskopische Differenzierung von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin.

Die NIRS-Messung kann frühzeitiger Warnsignale geben, als es systemische Messungen möglich machen würden, so dass Ischämiezeiten reduziert oder verhindert werden können. In perioperativen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich erst nach der zerebralen Entsättigung unter den kritischen Wert das EEG langsam

veränderte, während der arteriell gemessener Blutdruck, die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit und zwischengeschaltete Gas- und Sauerstoffdurchflussmesser weiterhin unveränderte Werte anzeigten [59]. Die Messungen mittels NIRS sind somit herkömmlichen Messverfahren wie der Jugularbulbus-Sauerstoffsättigung (S_{jvO_2}), Pulsoxymetrie (SpO_2) und dem Elektroenzephalogramm (EEG) überlegen. Wichtige Vorteile der Messung mittels NIRS sind die Nichtinvasivität sowie die Unabhängigkeit von Puls, Druck und Temperatur. Durch eine zu Beginn der Messung individuell gemessene rSO_2 -Baseline kann die Behandlung an den jeweiligen Patienten angepasst werden und bietet so bestmögliche objektive Daten für eine an den Patienten adaptierte Behandlung. Die durchschnittlichen Baselinewerte von gesunden Freiwilligen liegen im Bereich von $70 \pm 6 \%$ (Bereich 58 % - 82 %, 2 SD) [33]. Die NIRS-Werte sind typischerweise bei älteren Patienten niedriger als bei jungen Patienten, und sind begleitend mit niedrigerer Ejektions-fraktion und erhöhtem Kreatinin assoziiert [59].

Grundlage der NIRS ist die Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes, welches die Abnahme der Strahlungsintensität von Licht ($\epsilon\lambda$) durch ein absorbierendes Medium in Abhängigkeit von der Schichtdicke (d) und der Sauerstoffkonzentration (c) der absorbierenden Substanz beschreibt. Die Absorption A des Lichts in einem Medium einer bestimmten Wellenlänge λ ist durch die Intensität des einfallenden Lichtes $I_{\lambda 0}$ im Verhältnis zum transmittierten Licht $I_{\lambda 1}$ gegeben [60].

$$A\lambda = \log \left(\frac{I_{\lambda 0}}{I_{\lambda 1}} \right) = \epsilon\lambda * c * d$$

Licht und Gewebe interagieren hauptsächlich in zwei verschiedenen Formen: Streuung und Absorption. Im idealisierten Küvettenmodell lassen sich diese trennen, in biologischem Gewebe ist diese Trennung jedoch nicht so einfach möglich. Hier wird zur Standardisierung in aller Regel eine konstante Streuung angenommen. Diese Annahme ist nicht willkürlich definiert, sondern fußt auf der Tatsache, dass die Veränderung des zerebralen Blutflusses die Streuung (dominiert durch die Zelldichte) nur gering und die Absorption (dominiert durch die Konzentration von [oxy-Hb] und [desoxy-Hb]) stark beeinflusst [60, 61].

Im Gewebe ist durch die unterschiedlichen Störfaktoren kein lineares Licht vorhanden, sondern ist bereits ab einer geringen Tiefe vergleichbar mit einer diffusen Photonenwolke. Gemessen wird vorwiegend venöses Blut auf Kapillarebene durch ein

duales Wellenlängen-Design. Der verwendete Sensor besteht aus einem LED-Emitter sowie einem proximalen und einem distalen Detektor.

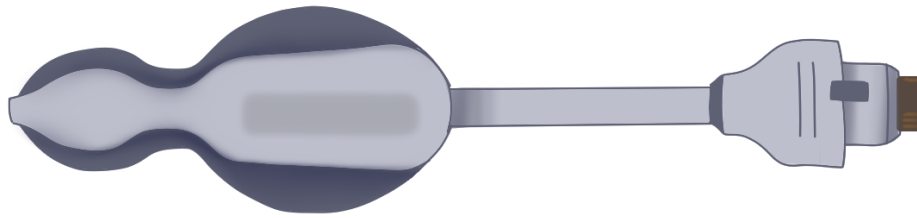


Abbildung 8: NIRS-Sensor

Mittels Subtraktion der Oberflächenanteile ist der angezeigte NIRS-Wert für das tieferliegende Gewebe spezifisch [62]. Das idealisierte Messvolumen wird bananenförmig angelegt und hat einer Eindringtiefe von 2,5 - 4 cm. Hierbei werden neben Kopfschwarte, Schädelknochen und äußerem Liquorraum auch die entscheidenden äußeren Schichten des frontalen Cortex erfasst.

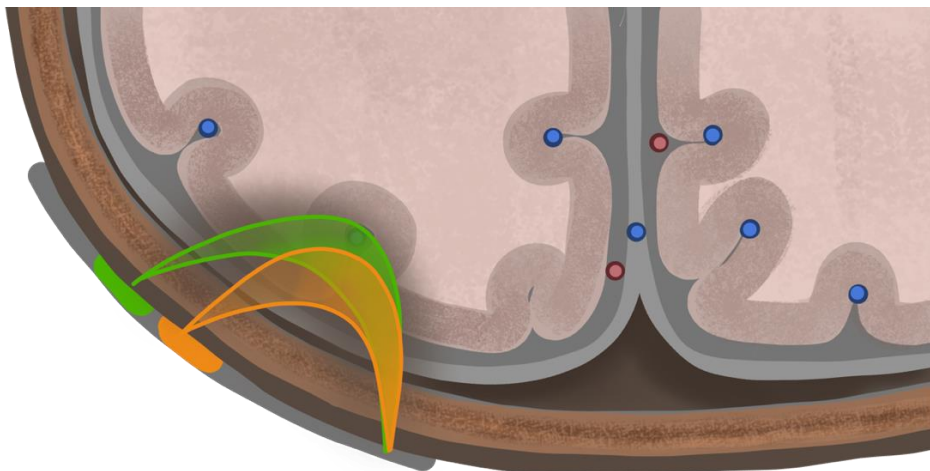


Abbildung 9: Messprinzip NIRS

Jede Messung hat jedoch eine gewisse Fehler- und Störanfälligkeit. Bei der NIRS sind es vor allem kontaminierte, schweißige oder nasse Haut mit Verlust der Haftfähigkeit der Sensoren und physiologische Parameter wie reduzierter Herzfunktion, der Säure-Basen-Haushalt, die Hämoglobinkonzentration und möglicherweise auch der Einfluss von Medikamenten und Drogen [14].

Ein ebenso wichtiger Einflussfaktor stellt die Hautpigmentierung dar. Vor über 25 Jahren stellen Bothma et. al. keinen signifikanten Unterschied in der Messung der

peripheren SpO₂ zwischen niedrigem und hohem dermalen Pigmentgehalt fest [63], dieses konnte jedoch nicht in jeder Untersuchung nachgewiesen werden. Mit abnehmenden SpO₂-Werten und steigendem Melanin Gehalt der Haut scheint die Genauigkeit der Messung linear zur Desaturation abzunehmen [64]. Bei 3282 Patienten (2096 Kaukasier und 1186 Afro-Amerikaner) wurde 2015 durch Sun et al. präoperativ der rSO₂-Wert bifrontal gemessen und verglichen. Nach Bestimmung der Baseline konnte in Ruhelage eine durchschnittlich 12 % höhere rSO₂-Sättigung in der kaukasischen Gruppe gegenüber der afro-amerikanischen Gruppe gemessen werden, was auf eine Interferenz von körpereigenem Melanin und der Infrarot-Wellenlänge des Messgerätes hindeuten könnte [65].

3.12 Durchführung der Messung

Laut Studienprotokoll sollte die Messung so früh wie möglich begonnen werden, am besten bereits vor der Atemwegssicherung, um bereits zu diesem Zeitpunkt einen möglichen Effekt auf die zerebrale Perfusion nachweisen zu können. Im Rahmen der praktischen Anwendung ließ sich dieses jedoch nicht immer durch die vor Ort befindlichen Rettungsteams realisieren, so dass in den meisten Fällen ein Aufkleben der entsprechenden Sensoren erst nach der Atemwegssicherung erfolgte.

Zur Messung wurden die INVOS™ rSO₂-Sensoren für Erwachsene auf die zuvor abgetrocknete Stirn bifrontal gemäß den Herstellerangaben aufgeklebt.

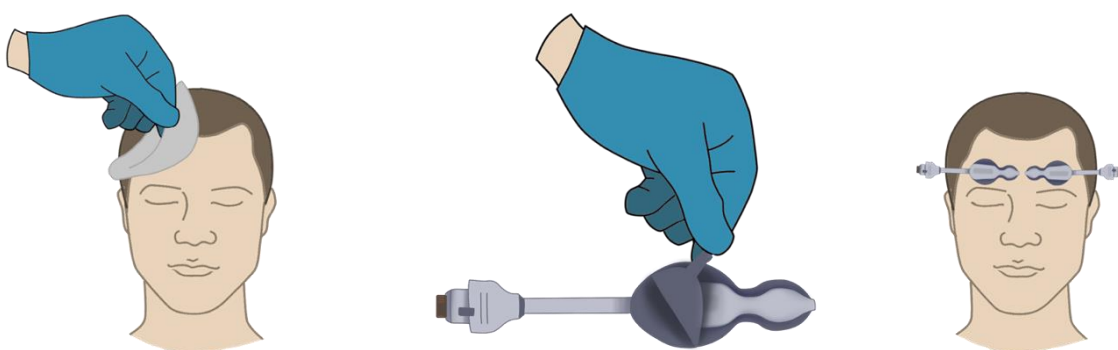


Abbildung 10: Sensorenposition

Zur Stabilisierung und Fixierung wurden für jeden Patienten ein Kopfschnellverband in der gerichteten Mappe vorbereitet, eine Fixation mittels Klebestreifen war ebenfalls möglich und zeigte neben gutem Halt hervorragende Ableitungswerte. Bei Verlust der angezeigten Werte empfahl es sich, die Sensoren erneut auf ihre Haftfähigkeit zu

überprüfen und sie gegebenenfalls erneut fest anzudrücken oder aber bei vollständigem Verlust - zum Beispiel durch Lagerungsmaßnahmen - neue Sensoren zu verwenden. Die Messung wurde während der Wiederbelebung gestartet, und bei Beendigung der Wiederbelebungsmaßnahmen oder nach Übergabe an das aufnehmende Klinikpersonal beendet.

3.13 Der erhobene Datensatz

Der erhobene Datensatz bestand aus den aufgezeichneten Daten des INVOS™ – 7100, welches als Studiengerät genutzt wurde, sowie der Einsatzdokumentationen der verwendeten Defibrillatoren. Hier kam der Zoll X-Series im MET zum Einsatz, im mobilen Rettungsdienst in den meisten Fällen der Corpuls C3 ohne integriertes Feedbacksystem. Eine mechanische Reanimationshilfe (z.B. Corpuls CPR) wird auf dem ITH / RTH Christoph 77 vorgehalten, wurde aber im Rahmen der Studie nicht explizit verwendet, so dass diese Daten aktuell nicht verfügbar sind und im Rahmen zukünftiger Forschungsvorhaben zu untersuchen sind.

Neben den automatisch durch die Geräte erhobenen Datensätzen wurden das Notarztprotokoll und ein spezieller durch den Notarzt auszufüllender Fragebogen (CRF_Notfallbehandlung V1.0 oder CRF_Notfallbehandlung V2.0, siehe Anhang 8.5 und 8.6) an das Studienteam übermittelt.

Im Nachgang wurde der schriftliche Datensatz durch das Studienteam in eine Microsoft Excel-Tabelle digitalisiert, welche die Grundlagen für die weiteren Auswertungen darstellt. Der vom INVOS-Gerät erstellte .H3-Datensatz wurde nun so aufbereitet, dass eine vergleichende Verwendung möglich wurde. Die anonymisierten Daten wurden übertragen, so dass eine valide statistische Auswertung mit Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) erfolgen konnte. Die Ergebnisse sind ab Abschnitt 4 dieser Arbeit zu finden. Die Rohdaten liegen dem Studienteam weiterhin vor.

3.14 Nachbeurteilung

Die Abfolge der Nachbeobachtung der Patienten wurde bereits durch das Studienprotokoll genau definiert und eingehalten.

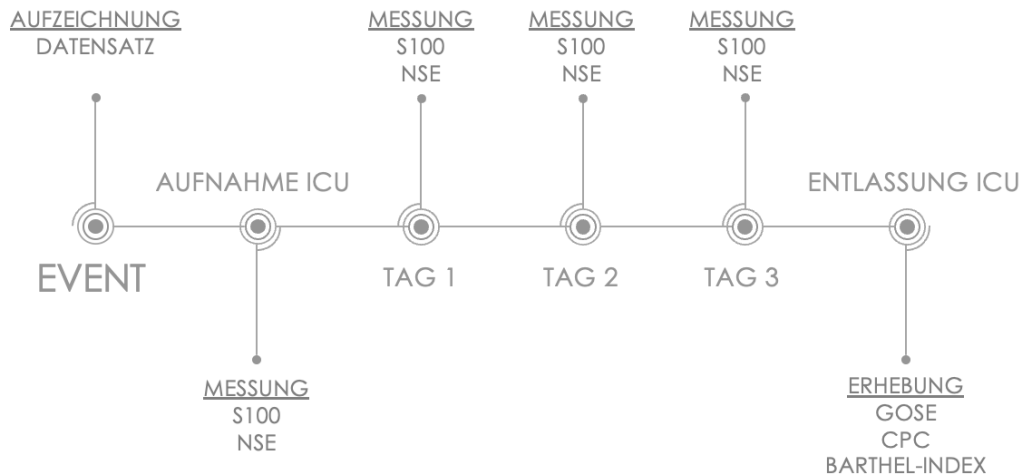


Abbildung 11: Zeitstrahl NICA-Studie

Bei Aufnahme in die Klinik erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase (NSE) sowie des kalziumbindenden Proteins S-100 B zur Bestimmung der Ausgangswerte nach ROSC. Eine erneute Bestimmung der Parameter zur Trendbeurteilung sollte jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgen; im allgemeinen Stationsablauf fand die Blutentnahme jedoch entgegen dem Studienprotokoll jeweils am frühen Vormittag (ca. gegen 8:00 Uhr) von Tag 1, 2 und 3 nach ROSC statt.

Am Tag der Entlassung der Intensivstation – auch bei Versterben des Patienten – fand eine Erhebung der Scores *Cerebral Performance Category* (CPC), *Glasgow Outcome Score Extended* (GOSE) und des *Barthel-Index* statt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Demografie

Im Rahmen der Erhebung wurden insgesamt 945 Patienten reanimiert, davon 297 männliche Personen und 648 weibliche. Die älteste Person war 100 Jahre alt, die Jüngste 18. Acht Patienten wurden aufgrund eines Lebensalters < 18 Jahren ausgeschlossen. Bei fünf Patienten war das Alter nicht herauszufinden. Weiterhin wurden 36 Patienten aufgrund einer traumatischen Ursache des Kreislaufstillstandes ausgeschlossen, davon 25 (69,5 %) männlich und 11 (30,5 %) weiblich.

Insgesamt wurden 205 Patienten 1 : 1 randomisiert eingeschlossen, davon 140 (68,3 %) männlich und 65 (31,7 %) weiblich. Der Interventionsgruppe wurden dabei 100 (73 männlich, 27 weiblich) zugeordnet, der Kontrollgruppe 105 (67 männlich, 38 weiblich). In der Subgruppenanalyse erfolgte der Einschluss von 141 Patienten nach OHCA, davon 95 männlich (67,4 %) und 46 weiblich (32,6 %). Nach IHCA wurden 64 Patienten, davon 45 männlich (70,3 %), und 19 weiblich (29,7 %) eingeschlossen. Bei einem einzelnen männlichen Patienten konnte kein Alter herausgefunden werden, so dass die Auswertung mit 204 eingeschlossene Patienten erstellt wurde. Wie in der Abbildung 12 dargestellt betrug das Durchschnittsalter insgesamt knapp 70 Jahre (mw 69,9, med 72, min 21, max 97 Jahre, SD 13,7); In der Subgruppe männlich knapp 69 Jahre (mw 69,3, med 70,0, min 21,5, max 96,7 Jahre, SD 13,8), in der Subgruppe weiblich 71 Jahre (mw 71,4, med 77,2, min 41,7, max 90,7 Jahre, SD 13,7). 95 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine helle Hautfarbe, knapp 5 % wiesen eine mittlere Hautfarbe auf und deutlich unter 1 % wiesen dunkle Hautfarbe auf.

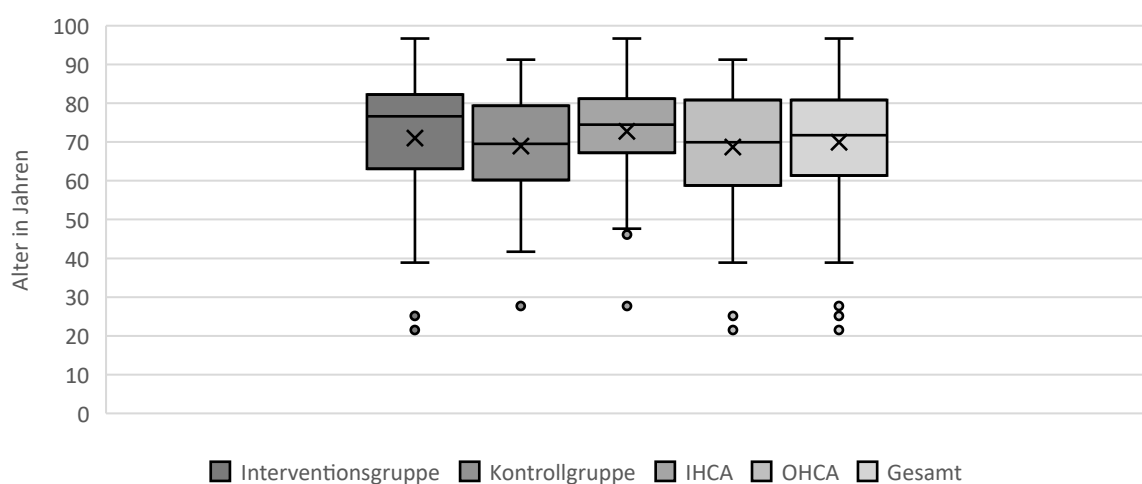


Abbildung 12: Altersverteilungen innerhalb der NICA-Studie

4.2 Primärer Endpunkt: Auswertung des Reanimationserfolges

Die Primäre Fragestellung dieser Studie ist der Einfluss der NIRS-Überwachung während der Wiederbelebensmaßnahmen auf die ROSC-Rate bei Patienten mit Herzkreislaufstillstand. Im Rahmen der Studierhebung kam es durch die vorgegebene Randomisierung (siehe Anhang 8.1 und 8.2) und der vorzeitigen Beendigung der Datenerhebung (vgl. Abschnitt 3.10) zu unterschiedlichen Anteilen von verdeckten Datensätzen innerhalb der Kontrollgruppe gegenüber den offenen Datensätzen der Interventionsgruppe.

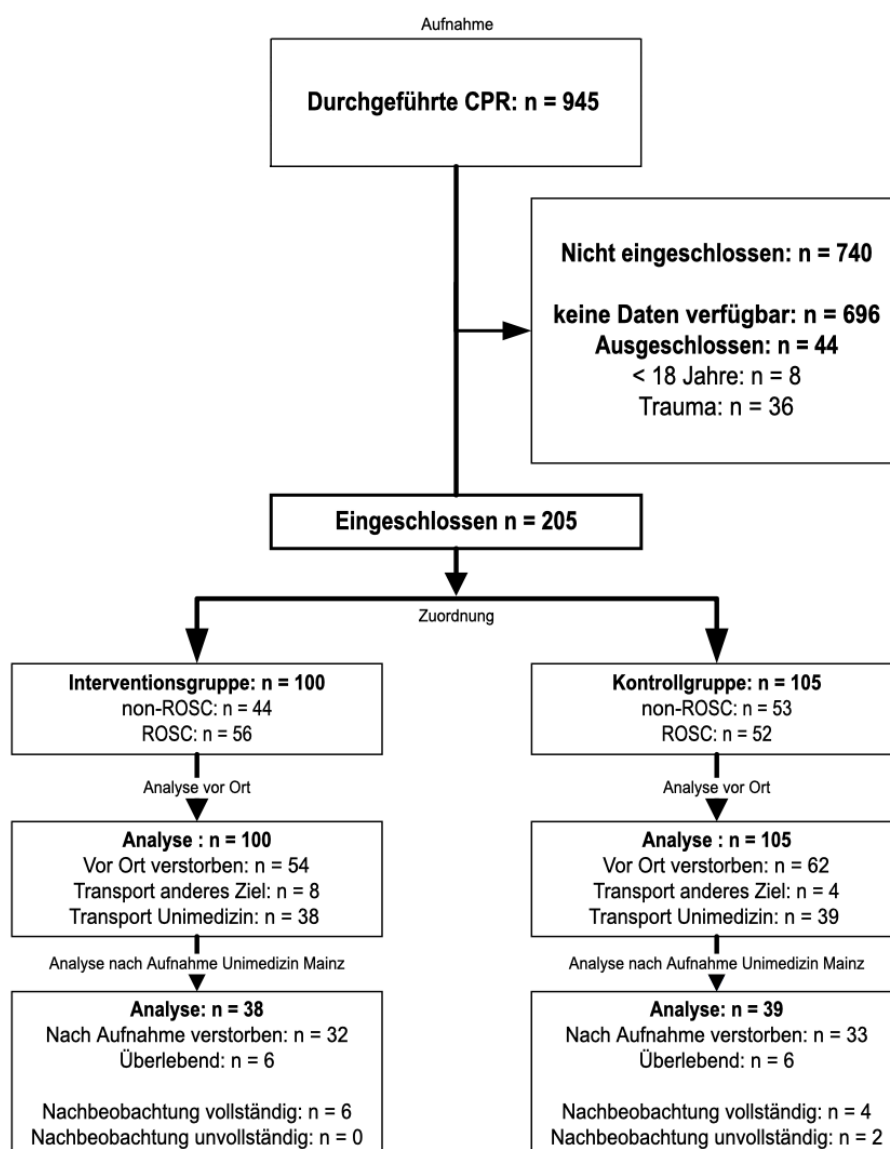


Abbildung 13: Übersicht NIRS nach Intervention und Kontrollgruppe

Im Zeitraum der Datenerhebung wurden 945 Patienten durch die Einsatzteams reanimiert. 44 (4,7 %) von ihnen wurden aktiv ausgeschlossen, 36 (3,8 %) durch Trauma und acht (0,85 %) durch ein Lebensalter von < 18 Jahren, so dass von einem

einzuschließenden Kollektiv von 901 Patienten ausgegangen werden kann. Bei 696 (77,2 %) dieser 901 Patienten erfolgte kein Ein- oder Ausschluss nach den vorgegebenen Kriterien. 238 (26,4 %) Patienten wurden nach IHCA wiederbelebt, von denen 64 (27,3 %) eingeschlossen werden konnten. Nach OHCA wurden 707 (78,5 %) Patienten reanimiert, davon erfolgte bei 141 (19,9 %) der Einschluss. Es erfolgte somit ein Gesamteinschluss von 205 (21,7 %) Patienten.

Wie in Abbildung 14 dargestellt zeigt sich für den Einsatz von NIRS nach Randomisierung eine Verteilung von 100 offen einsehbaren Datensätzen (Interventionsgruppe) zu 105 verdeckten Datensätzen (Kontrollgruppe). 108 Patienten (53 %) erreichten einen ROSC, 97 (47 %) erlangten niemals wieder einen eigenen Kreislauf (Kontrollgruppe n = 53 non-ROSC, n = 52 ROSC, Interventionsgruppe n = 44 non-ROSC, n = 56 ROSC). Es ergibt sich ein relatives Risiko von 1,131 sowie eine Odd's Ratio von 1,296. Mittels Boschloo's Test bestätigte sich die fehlende Signifikanz zur primären Fragestellung ($p = 0,2$).

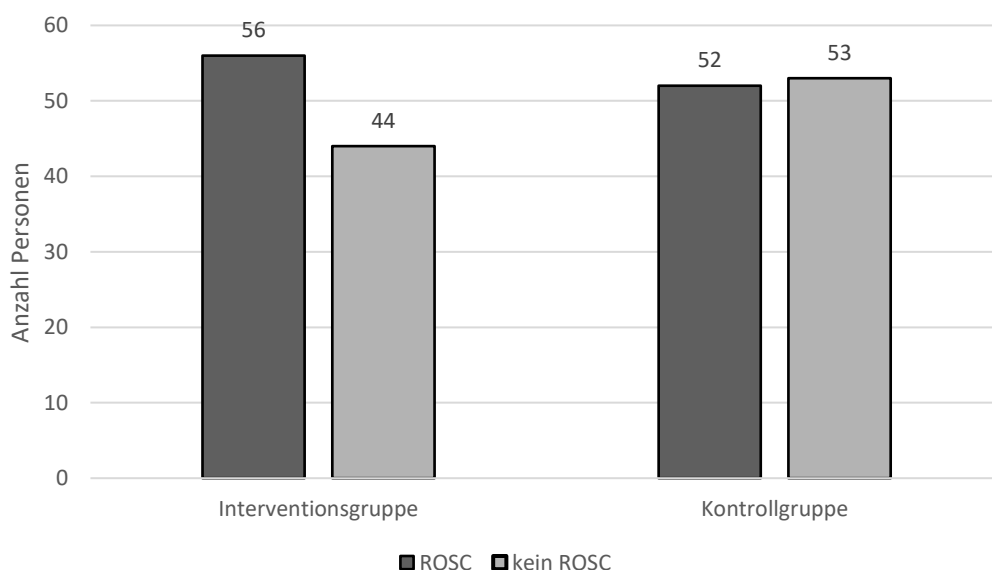


Abbildung 14: Ergebnisse der NIRS-Messung

Additiv wurde eine Subgruppenanalyse für die Gruppen IHCA (MET) und OHCA (RD) durchgeführt. Nach IHCA erfolgte wie in Abbildung 15 dargestellt die Auswertung von 64 Datensätzen, wobei insgesamt 33 verdeckte gegenüber 31 offenen Fällen ausgewertet werden konnten. In der Interventionsgruppe konnte ein ROSC in 22 Fällen (71 %) gegenüber neun Fällen (29 %) der nicht-ROSC Gruppe erreicht werden. In der Kontrollgruppe gelang ein ROSC in 17 Fällen (52 %). Keinen ROSC erlangten

dementsprechend 16 Patienten (48 %). Es ergibt sich ein relatives Risiko von 1,378 sowie eine Odds Ratio von 2,27. In der Analyse mittels Boschloo's-Test ergibt sich ein deutlicher Trend, eine statistische Signifikanz zeigte sich nicht ($p = 0,06$).

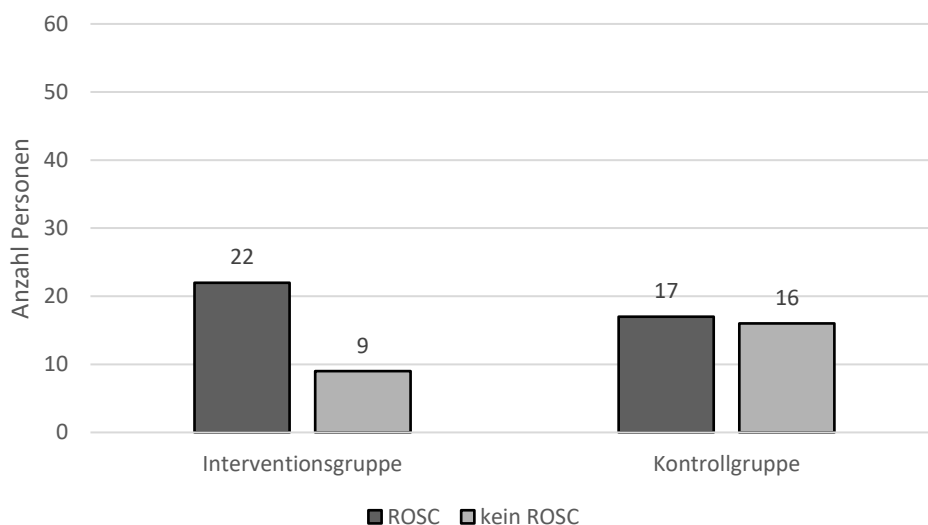


Abbildung 15: IHCA-Ergebnisse der NIRS-Messung

Für den präklinischen Teil ergaben sich 141 Datensätze nach OHCA. Hiervon wurden 72 verdeckt und 69 offen aufgezeichnet. Ein ROSC konnte in 34 Fällen (49 %) in der Interventionsgruppe erlangt werden, resultierend erreichten 35 Patienten (51 %) niemals ein ROSC. In der Kontrollgruppe gelang ein ROSC in 35 Fällen (48 %), 37 Patienten (52 %) erreichten niemals ein ROSC. Es ergibt sich ein relatives Risiko von 1,014 sowie eine Odds Ratio von 1,027. Die Analyse mittels Boschloo's-Test bestätigt den fehlenden Unterschied ($p = 0,5$).

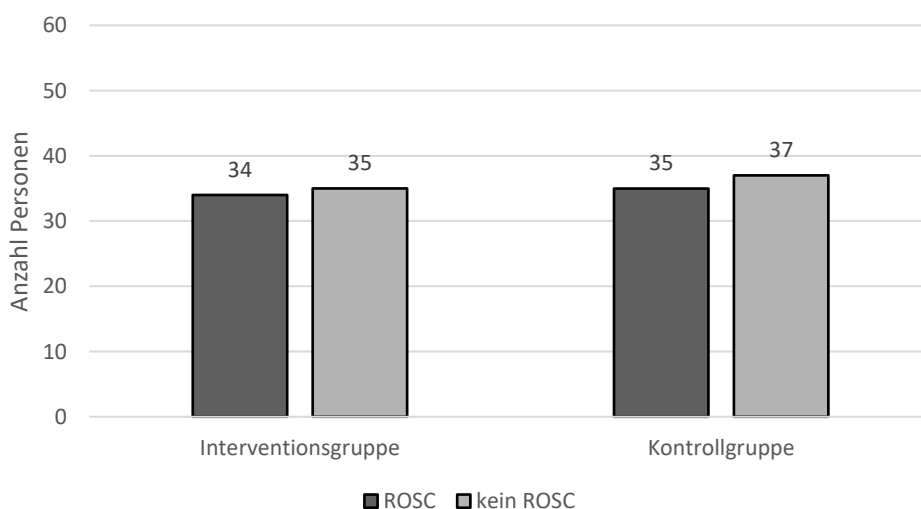


Abbildung 16: OHCA-Ergebnisse der NIRS-Messung

4.3 Sekundärer Endpunkt: Zeit bis ROSC

Bei der Auswertung der durchgeführten Messungen mit der sekundären Fragestellung „Zeit bis zum Eintreten von ROSC mit Tod als konkurrierendem Ereignis“ durch die konkurrierende Risikoregression zeigt sich ein nahezu homogener Verlauf beider Graphen innerhalb von Tod gegenüber ROSC. Sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe verlaufen nahezu identisch (vgl. Abbildung 17). Es konnte gezeigt werden, dass die NIRS-Messung keinen Einfluss auf die Dauer der Wiederbelebensmaßnahmen nimmt ($p = 0,57$).

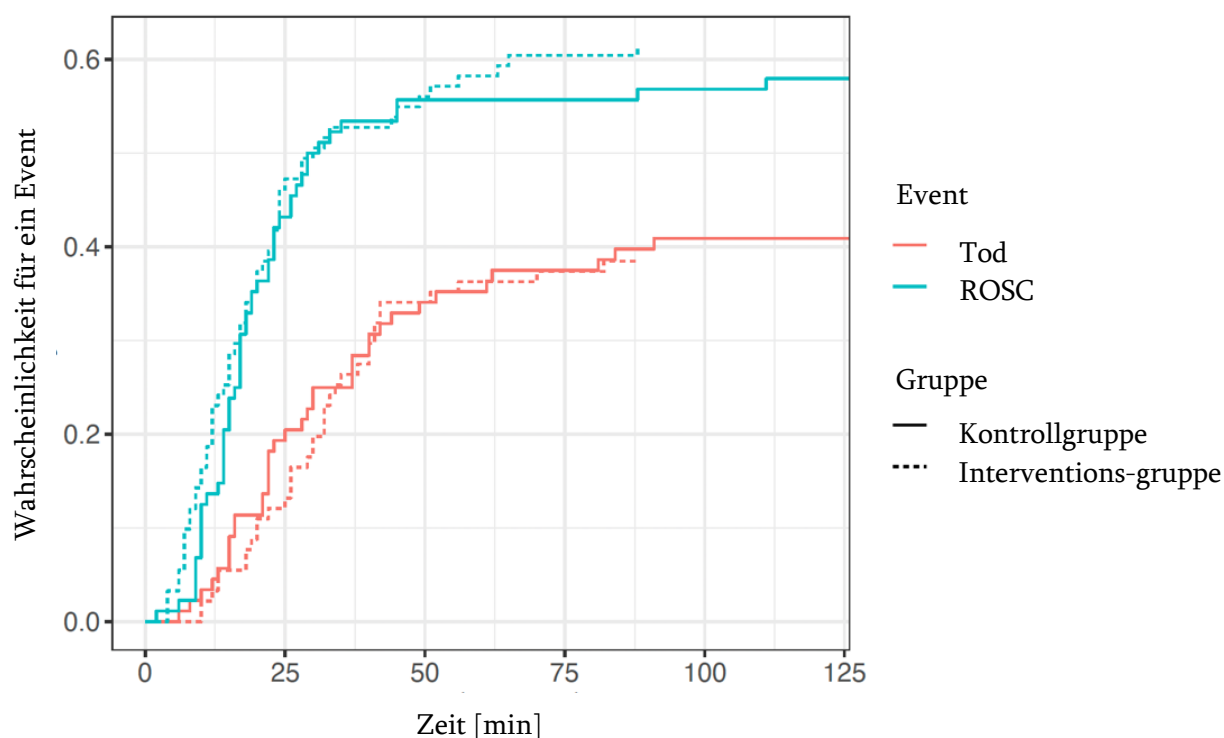


Abbildung 17: Zeit bis ROSC gesamt

In der sich anschließenden Subgruppenanalyse ergibt sich für den IHCA keine eindeutig homogene Verteilung. Bei Betrachtung der Graphen zeigt sich eine breitere Verteilung der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 18). Erkennbar sind die scheinbare Überlegenheit der Interventionsgruppe in Bezug auf ROSC in der kürzeren Zeitspanne von Beginn der CPR-Bemühungen bis hin zu ROSC oder Tod gegenüber der Kontrollgruppe. Es ergibt sich in der konkurrierenden Risikoregression ein nicht signifikanter Wert ($p = 0,12$).

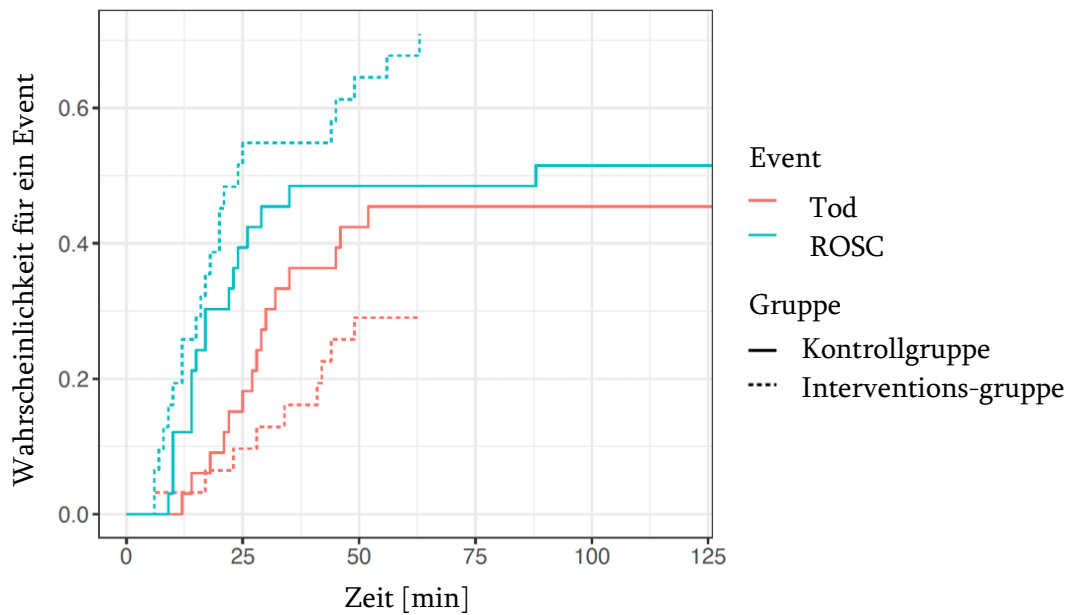


Abbildung 18: Zeit bis ROSC nach IHCA

Für die Auswertung der präklinischen Subgruppe ergibt sich eine deutliche Homogenität ohne besondere Auffälligkeiten. Sowohl die Graphen der Kontroll- als auch die Interventionsgruppe verlaufen nahezu parallel (vgl. Abbildung 19). Die Auswertung mittels konkurrierenden Risikoregression bestätigt die fehlende Signifikanz ($p = 0,81$).

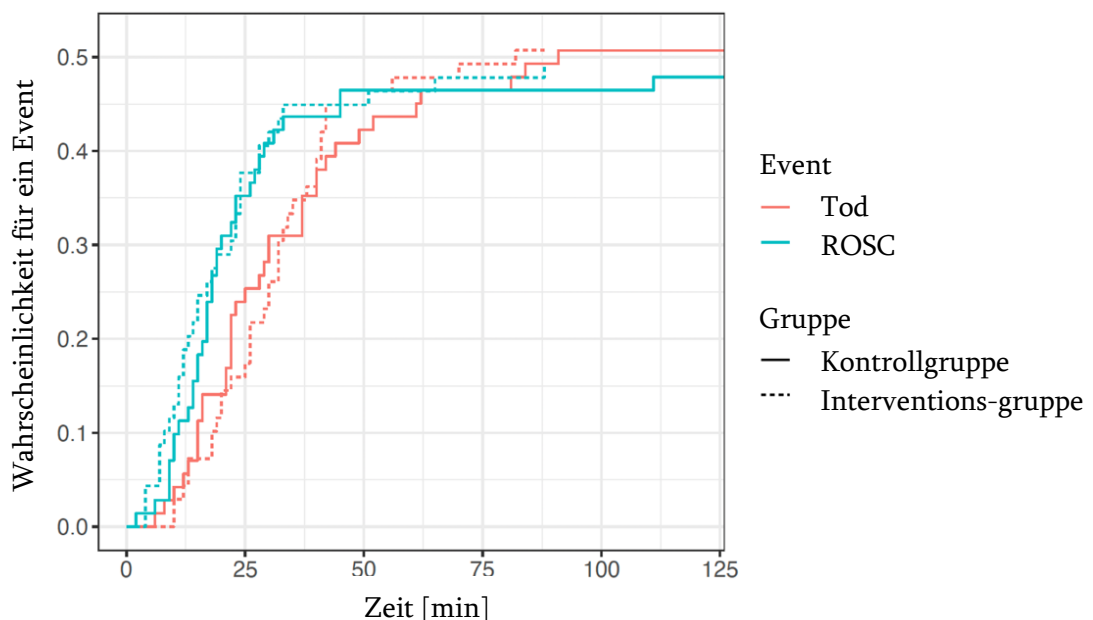


Abbildung 19: Zeit bis ROSC nach OHCA

Zusammenfassend ergibt sich weder in der Gesamtanalyse noch in der Subgruppenanalyse ein Vorteil der NIRS-Messung während der Reanimationsbemühungen zugunsten eines Wiedereinsetzens des Spontankreislaufs.

4.4 Sekundärer Endpunkt: Neurofunktionelle Erholung

Nach Reanimation erfolgte die Krankenhausaufnahme von 89 Patienten, davon 46 Patienten der Interventionsgruppe und 43 Patienten der Kontrollgruppe.

In der weiteren Subgruppenanalyse erfolgte in 26 Fällen der Interventionsgruppe ein Transport nach OHCA. Davon konnten 19 nach Aufnahme in die Unimedizin Mainz ausgewertet werden und sieben Patienten wurden anderen Versorgungseinrichtungen zugeführt. Innerhalb der Kontrollgruppe ergab sich eine Anzahl von 28 transportierten Patienten, von denen bei 24 die Aufnahme in die Universitätsmedizin erfolgte. Drei Patienten wurden nicht der Unimedizin Mainz zugeführt, eine Person wurde nach Stabilisierung in der Universitätsmedizin bei fehlender Versorgungskapazität direkt in eine andere Klinik weiterverlegt. Bei einer weiteren Person nach OHCA konnte keine Aufklärung eingeholt werden, so dass die Kontaktaufnahme zur neurofunktionelle Nachverfolgung zu den vorgesehenen Zeitpunkten nicht erlaubt war. Nach IHCA erfolgte die Übernahme von 20 Patienten der Interventionsgruppe und 15 Patienten der Kontrollgruppe auf eine der Intensivstationen zur Weiterbehandlung. Somit liegt das auszuwertende Kollektiv insgesamt bei 39 Patienten der Interventionsgruppe und 38 Patienten der Kontrollgruppe.

Von den aufgenommenen Patienten der Interventionsgruppe verstarben 16 Patienten noch am selben Tag. Von den aufgenommenen Patienten der Kontrollgruppe verstarben 11 noch am Tag der Aufnahme. Ein Versterben fand in dieser Gruppe im Mittel nach 3,8 Tagen statt (min 0 Tage, max 17 Tage). Alle Verstorbenen wurden mit CPC 5, GOSE 1 und Barthel 0 bewertet.

Die Verlegung von Intensiv- auf Normalstation erfolgte bei den Patienten der Interventionsgruppe nach frühestens zwei Tagen, in der Kontrollgruppe nach frühestens 3 Tagen. Sie erfolgte bei allen Patienten mit guter neurofunktioneller Erholung (CPC 1 - 2, GOSE 6 - 8). Der niedrigste erhobene Barthel-Index betrug 40, wobei dem Studienteam nicht bekannt ist, wie die abgeprüften Fähigkeiten und Funktionen der einzelnen Items vor Reanimation bei den untersuchten Patienten zu bewerten waren.

Die intensivmedizinische Diagnostik und Therapie der einzelnen beobachteten Patienten ist dem Studienteam nicht bekannt, so dass ein direkter Vergleich der neurofunktionellen Erholung gemessen an der Ursache des HKS und der entsprechend angepassten Therapie nicht möglich ist. Hierzu kann keine Aussage

getroffen werden, sondern lediglich der Faktor „neurofunktionelles Ergebnis nach stattgehabtem IHCA oder OHCA“ bewertet werden.

Neurofunktionelle Nachverfolgung der überlebenden Patienten		Tage Intensivstation	Tage Krankenhaus	CPC Ende ITS	GOSE Ende ITS	Barthel Ende ITS
IHCA	<i>Intervention</i>	10	28	3	3	-
	<i>Kontrolle</i>	4	18	1	5	100
	<i>Intervention</i>	3	10	1	6	40
	<i>Intervention</i>	2	8	1	8	100
	<i>Intervention</i>	9	27	2	7	70
	<i>Intervention</i>	13	28	2	7	75
OHCA	<i>Intervention</i>	5	18	1	8	100
	<i>Kontrolle</i>	10	17	1	7	95
	<i>Kontrolle</i>	8	17	1	7	65
	<i>Kontrolle</i>	4	18	-	-	-
	<i>Kontrolle</i>	9	14	1	8	90
	<i>Kontrolle</i>	3	43	1	7	75
Gesamtrückmeldungen				11	11	10

Tabelle 5: Neurofunktionelle Erholung CPC, GOSE und Barthel-Index

Anhand der dargestellten Tabelle 5 ist deutlich ersichtlich, dass alle nachverfolgbaren Patienten, welche die Intensivstation lebend verließen, bei guter neurofunktioneller Erholung blieben. Keiner der nachverfolgten Patienten verstarb - soweit nachverfolgbar - innerhalb der Nachbeobachtung. Weiterhin hat kein Patient die Nachverfolgung in der laufenden Studie abgebrochen. Zwei Patienten konnten nicht erreicht werden und wurden somit nicht vollständig erfasst.

Der Barthel-Index des Patienten der Interventionsgruppe nach IHCA wurde bei Entlassung nicht erhoben. Um keine Verfälschung oder Mutmaßungen in die Daten einfließen zu lassen, wurde dieser Wert nicht im Nachgang erhoben.

4.5 Eintreff- und Behandlungszeiten

Die Eintreffzeiten der einzelnen präklinischen Rettungsmittel und des MET wurden anhand des Reanimationsregisters bzw. der Aufzeichnung durch die Rettungsteams in dem CRF_Bogen erhoben. Bei nicht kongruenten Angaben wurden die Daten des Reanimations-registers dieser Aufstellung zugrunde gelegt. Es konnte je eine Zeit nach IHCA und OHCA nicht ermittelt werden, so dass nur 203 Zeiten einberechnet wurden.

Die durchschnittliche Eintreffzeit nach Alarmierung betrug 9:28 Minuten. In der Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Eintreffzeit 9:47 Minuten (min 2, max 28, SD 5:24 Minuten). In der Kontrollgruppe wurde der Patient im Mittel nach 9:10 Minuten erreicht (min 0, max 33, SD 5,15 Minuten).

Bei Auffälligkeit in der deutlich kürzeren Eintreffzeiten nach IHCA schloss sich eine Subgruppenanalyse getrennt nach MET und RD an.

Die Daten der präklinischen Rettungsmittel sind insgesamt bei Kenntnis über die zurückzulegenden Distanzen und den Radius des zu agierenden Einsatzbereiches erklärbar heterogener als die des klinischen Notfallteams. Hinzuzurechnen und nicht innerhalb dieser Daten erfasst sind die Zeiten von HKS bis Absetzen des Notrufes sowie die Zeit von Annahme des Gespräches bis hin zur endgültigen Disposition der Rettungsmittel. Weiterhin ist die Zeit von Erreichen des Notfallortes bis zum Eintreffen am Patienten nicht erfasst worden. Die mittlere Eintreffzeit nach OHCA betrug 11:33 Minuten (min 1, max 33, SD 4:56 Minuten).

Klinisch betrug die mittlere Eintreffzeit 4:51 Minuten (min 0, max 11, SD 2:15 Minuten).

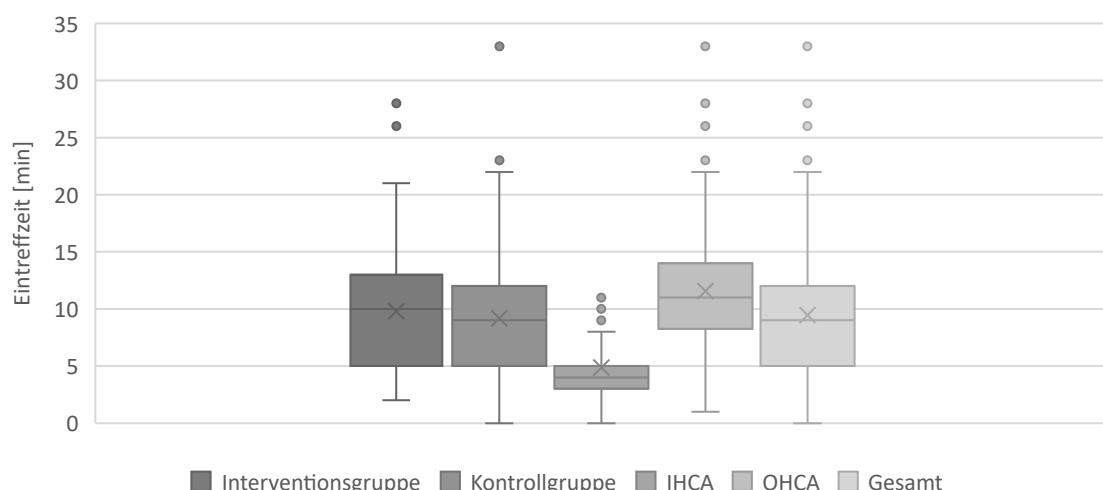


Abbildung 19: Eintreffzeit in Minuten

4.6 Laienreanimation und Erste- Hilfe

In der Interventionsgruppe wurden 67 Patienten (67 %) primär laienreanimiert, in der Kontrollgruppe 68 (64,7 %). Es erfolgten keine Maßnahmen 33 (33 %) gegenüber 37 (35,1 %) Patienten bis zum Eintreffen des Rettungsteams.

Im Rahmen des klinischen Notfallmanagements ist es schwierig von Laien zu sprechen, da hier in der Regel Pflegefachkräfte sowie deren Pflegehilfspersonal eingesetzt werden. Nichtsdestotrotz erfolgte auf peripheren Stationen in allen Fällen bis zum Eintreffen des Notfallteams oftmals nur eine BLS-Reanimation, in den meisten Fällen jedoch inkl. AED. In manchen Fällen wurden durch das Personal bereits eine Atemwegssicherung und - / oder eine Medikamentengabe durchgeführt. Diese bereits durchgeführten einzelnen Maßnahmen wurden in unserer Untersuchung nicht gesondert erfasst. Im präklinischen Setting bezieht sich die Laienhilfe auf Familienangehörige, Beobachter oder aber auch auf First-Responder-Kräfte von Sanitäts- oder Feuerwehreinheiten. Hier erfolgte die Laien-CPR in nur knapp der Hälfte (51,7 %) der Fälle.

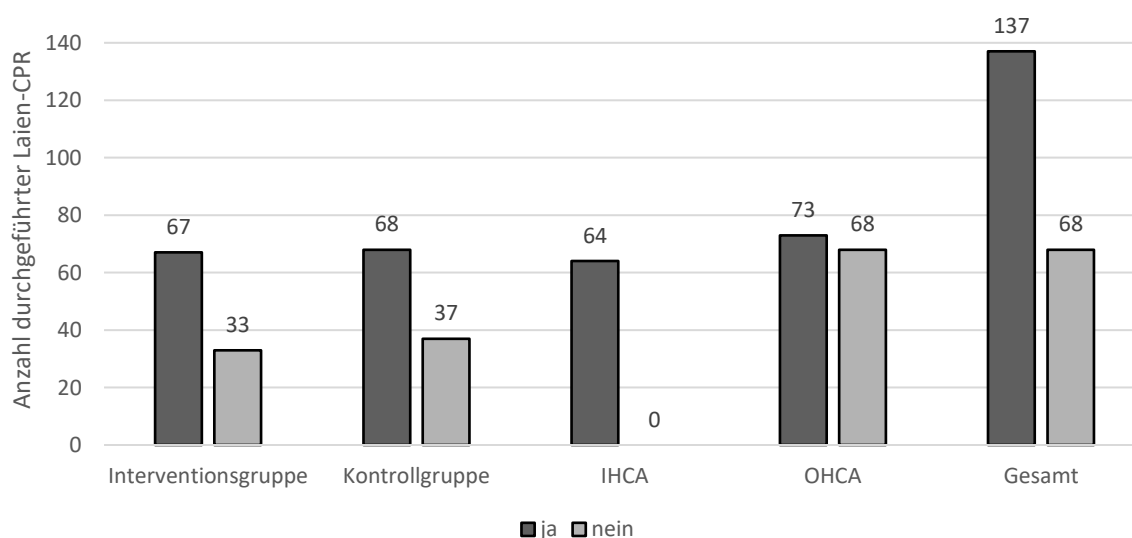


Abbildung 20: Erste-Hilfe und Laienreanimation

Ein Einsatz des AED erfolgte im präklinischen Setting in 10 von 141 Fällen (7 %). In vier Fällen zeigte sich ein VF (40 %), in vier Fällen eine PEA (40 %) und in zwei Fällen eine ASY (20 %) als zuerst ableitbarer Rhythmus. Ob bei den vier Patienten mit defibrillationswürdigem Rhythmus eine Schockabgabe (inkl. Anzahl) durch Laien erfolgte, wurde nicht erhoben.

4.7 Primärer Herzrhythmus im EKG

Der primär abgeleitete EKG-Rhythmus erfolgte durch das ersteintreffende Rettungsteam. Hier erfolgte die Analyse mittels manueller Beurteilung sowie entsprechende Therapie dem erhobenen Rhythmus folgend. Genutzte AED-Analysen und Defibrillationen durch Laien-helfer und Stationspersonal fanden in dieser Untersuchung keine Beachtung.

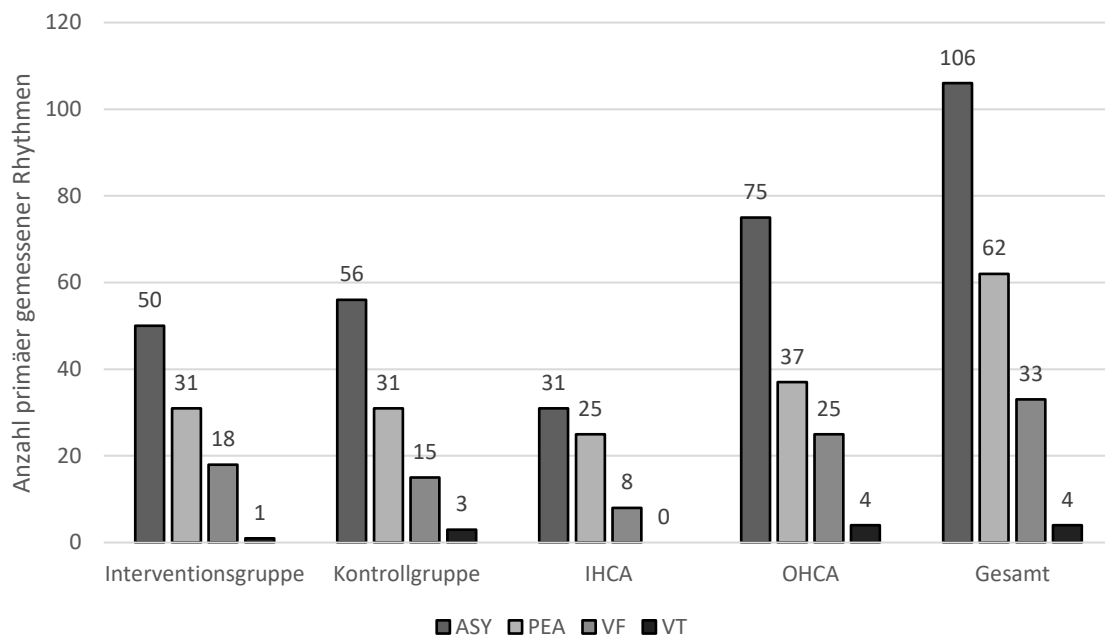


Abbildung 21: Primärer EKG-Rhythmus

Wie in Abbildung 21 dargestellt kann eindeutig gezeigt werden, dass sowohl im klinischen als auch vor allem im präklinischen Setting die hypodynamen Kreislaufstillstände dominieren und die hyperdynamen Kreislaufstillstände zum Zeitpunkt der ersten Rhythmus-analyse deutlich unter 20 % liegen. Führend ist im direkten Vergleich jeweils die ASY (Interventionsgruppe 50 %, Kontrollgruppe 53,3 %, IHCA 48,5 %, OHCA 53,2 %), direkt gefolgt von der PEA (Interventionsgruppe 31 %, Kontrollgruppe 29,5 %, IHCA 39 %, OHCA 26,2 %). Bei den hyperdynamen HKS dominiert die VF (Interventionsgruppe 18 %, Kontrollgruppe 14,2 %, IHCA 12,5 %, OHCA 17,7 %) und in den seltensten Fällen folgt die VT (Interventionsgruppe 1 %, Kontrollgruppe 2,85 %, IHCA 0 %, OHCA 2,9 %). Die Dynamik des Rhythmus wurde an dieser Stelle nicht weiter untersucht. Die aufgezeichneten Daten sowie die Einsatzdokumentation der Defibrillatoren stehen dem Studienteam jedoch zur Verfügung und können für weitere Fragestellungen und Analysen genutzt werden.

4.8 Primäre Ursache des Kreislaufstillstandes

Bei den primären Ursachen des Herzkreislaufstillstandes handelte es sich um die klinische Einschätzung und Verdachtsdiagnose durch das behandelnde Rettungsteam. Sie sind als Grundlage für die weitere Versorgung der Patienten nach ROSC herangezogen worden und bestimmten maßgeblich das Transportziel.

Eine Korrelation zwischen der (prä-)klinischen Arbeits- und der nach abgeschlossener Diagnostik klinischen Behandlungsdiagnose wurde nicht untersucht. An dieser Stelle wird auf die Daten des Reanimationsregisters verwiesen, in welchem genau diese Aufschlüsselung erfolgt und nachvollziehbar dargestellt wird.

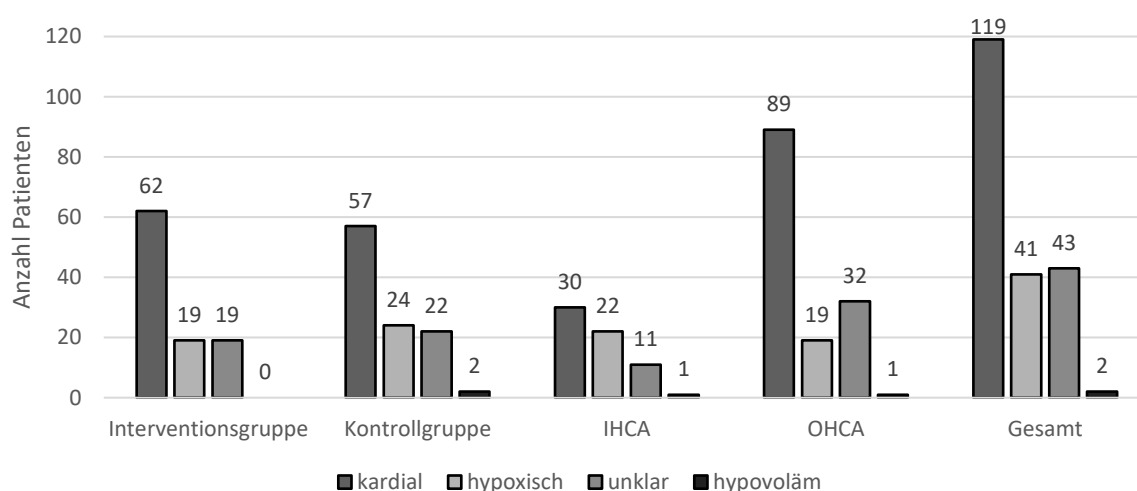


Abbildung 22: Primäre Ursache des Herzkreislaufstillstandes

Sowohl in der Kontroll- als auch der Interventionsgruppe sowie den sekundären Untersuchungen zu IHCA und OHCA ist die kardialen Ursachen wie in Abbildung 22 dargestellt für einen Herzkreislaufstillstand in über 78 % der Fälle dominierend. Hyperdynamie Herzkreislaufstillstände zeigten sich in weniger als 22 % der erhobenen Fälle.

Unklar bedeutet im Sinne der Analyse, dass die Ursache des HKS eine andere - dem Behandlungsteam möglicherweise bekannte - als kardial- oder hypoxisch sein konnte. Diese wurden im CRF_Bogen jedoch nicht weiter spezifiziert und entsprechend nicht ausgewertet.

Wie bereits beschrieben wurden die traumatischen HKS nicht weiter untersucht. Sie stellten in der Gesamtaufzeichnung nur knapp 3,8 % (36 von 945 Fälle) der gesamten Reanimationen dar.

4.9 Lysetherapie im Rahmen der Reanimation

Insgesamt ist die Verabreichung von lysierenden Medikamenten im Rahmen der Reanimation eine selten durchgeführte Maßnahme. Sie kommt vor allem und nahezu ausschließlich bei vermuteter Lungenarterienembolie notfallmäßig und ohne die Bestätigung der Verdachtsdiagnose durch bildgebende Verfahren zum Einsatz. Im Rahmen der NICA-Studie wurde eine Lysetherapie in vier (4 %) Fällen der Interventions- und neun (8,5 %) Fällen innerhalb der Kontrollgruppe durchgeführt. Die Subgruppenanalyse nach IHCA und OHCA zeigte zwei (1,3 %) klinische und 11 (15,5 %) präklinische Anwendungen. Klinisch kam es bei einem Patienten (50 %) der Kontrollgruppe zur Aufnahme auf einer Intensivstation. Der andere Patient verstarb vor Ort. Nach präklinischer Lysetherapie kam es in neun Fällen (73 %) zur Einstellung der Maßnahmen am Einsatzort mit Versterben des Patienten. In einem Fall (9 %) erfolgte der Transport eines Patienten der Interventions-gruppe unter Reanimationsbemühungen und ohne jemals einen ROSC zu erreichen in den Schockraum der Unimedizin Mainz; hier verstarb der Patient. Zweimalig (18 %) wurde der Transport von Patienten der Kontrollgruppe nach ROSC in ein externes Krankenhaus durchgeführt. Bei Einem erfolgte die Todesfeststellung noch im Herzkatheterlabor, der andere Patient wurde auf der Intensivstation übergeben und entzog sich der Nachverfolgung.

Der nach IHCA aufgenommene Patient verstarb nach 8 Tagen, der nach OHCA verstarb noch am selben Tag.

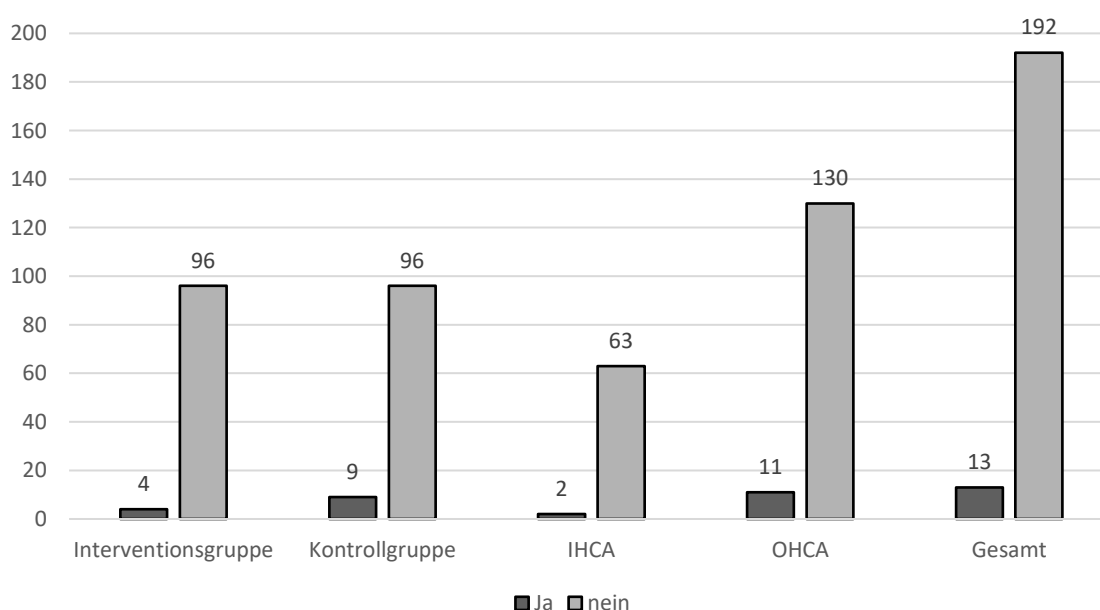


Abbildung 23: Lysetherapie im Rahmen der CPR

4.10 Transporte und Krankenhausaufnahme

Die Auswahl des Krankenhauses bzw. der primäre Übergabeort an eine andere klinische Versorgungseinheit (z.B. Herzkatheterlabor, Intensivstation oder Operationseinheit) erfolgte durch das klinische Behandlungsteam vor Ort, oder präklinisch nach Vorgabe der Rettungsleitstelle anhand der verfügbaren Versorgungskapazitäten. Das primär definierte Zielkrankenhaus - wann immer möglich - sollte bei Patienten mit etablierter NIRS-Messung die Universitätsmedizin Mainz sein, um eine Nachverfolgung im Sinne des Studiendesigns gewährleisten zu können.

In der Interventionsgruppe verstarben 54 Patienten (54 %) vor Ort, in 46 Fällen (46 %) erfolgte ein Transport (38 Transport in die Universitätsmedizin, 8 in eine andere Versorgungseinrichtung). Innerhalb der Kontrollgruppe wurde ein Transport in 43 Fällen (40,9 %) durchgeführt (39 Transport in die Universitätsmedizin, 4 in eine andere Versorgungseinrichtung) , 62 Patienten (59,1 %) verstarben vor Ort (vgl. Abbildung 13).

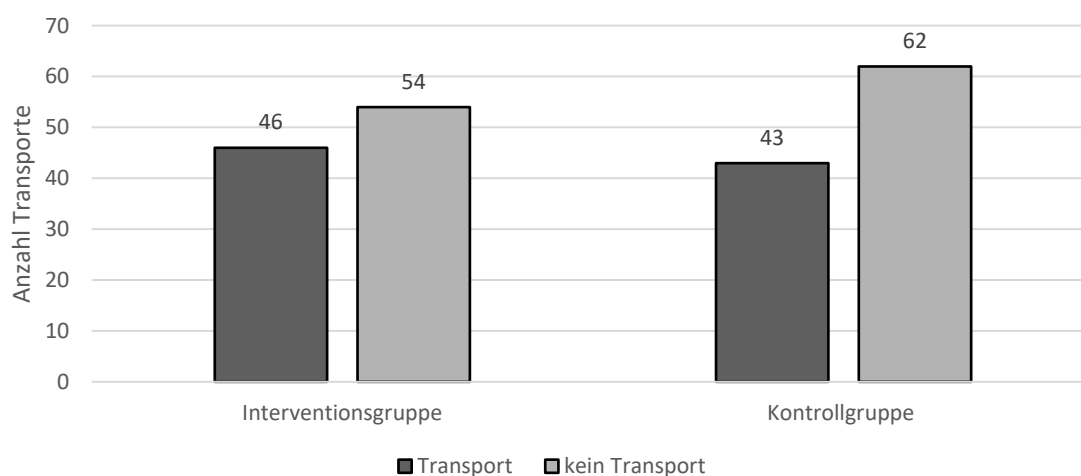


Abbildung 24: Durchgeführte Transporte

In der Subgruppenanalyse der 54 durchgeführten Transporte nach OHCA gelang in 42 Fällen (77 %) ein Transport in die Universitätsmedizin Mainz. Die 12 Patienten (23 %) welche in andere Krankenhäuser transportiert wurden, wurden im Folgenden nicht weiter nachverfolgt, so dass keine Aussagen über deren Verbleib und deren neurofunktionelles Ergebnis getroffen werden können.

Im klinischen Umfeld fanden Transporte ebenfalls ausschließlich innerhalb der Unimedizin Mainz statt. Eine Verlegung nach Extern erfolgte in keinem der Fälle.

5 DISKUSSION

5.1 Beurteilung Effekt der NIRS-Nutzung unter Reanimation

Der plötzliche Herz-Kreislauf-Stillstand zählt weiterhin zu den vorherrschenden Todesursachen auf globaler Ebene [1]. Das primäre Anliegen unserer Untersuchung war es, ein diagnostisches Instrument zu evaluieren, welches gemäß unserer Annahme das neurofunktionelle Ergebnis nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand verbessern könnte. In unserem Vorhaben wurde die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mithilfe des Gerätes INVOS™ S7100 der Firma MEDTRONIC bei der Reanimation von 205 Patienten angewendet. Es erfolgte die Aufzeichnung von 64 innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand-Fällen (IHCA) und 141 außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand-Fällen (OHCA) über einen Zeitraum von annähernd drei Jahren. Der Einschluss erfolgte bei einem Alter von > 18 Jahren, passenden Sensoren sowie einem nicht-traumatischen Herzkreislaufstillstand. Die Randomisierung und Anwendung der Datenerhebung erfolgten 1 : 1 gleich verteilt. Ohne vorherige Kenntnis über den Einschluss in Interventions- oder Kontrollgruppe wurde am Patienten eine Mappe geöffnet, die neben den Sensoren die Randomisierung beinhaltet. Die prospektiv gesammelten Daten umfassten neben den rSO₂-Werten auch Parameter des Elektrokardiogramms (EKG), Maßnahmen zur Sicherung der Atemwege, Angaben zum Patiententransport, die Zeit bis zur Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs (ROSC), die Überführung in Fachabteilungen sowie die nachfolgende Betreuung - beurteilt anhand den neurofunktionellen Bewertungsskalen Cerebral Performance Category (CPC), Glasgow Coma Scale Extended (GOSE) und dem Barthel Index.

Die durchschnittliche Eintreffzeit lag im Mittel bei 9,47 Minuten; in der Interventionsgruppe betrug sie 9,78 Minuten und in der Kontrollgruppe 9,17 Minuten. Nach OHCA lag sie bei knapp 11,6 Minuten und somit etwa 4 Minuten über dem europäischen Mittelwert. Im klinischen Einsatz betrug die Eintreffzeit 4,86 Minuten. Mangels Vergleichsdaten aus dem inner-klinischen Jahresbericht des Reanimationsregisters lässt sich lediglich vermuten, dass die ermittelten Zeiten im durchschnittlichen Bereich liegen. Über 95 % der behandelten Patienten waren hellhäutig und zu 68 % männlich, was den internationalen europäischen Daten zur Wiederbelebung (66 % männlich) entspricht. Die Erfassung der Hautfarbe erfolgte ausschließlich im Rahmen der NICA-Studie und fand in den verfügbaren Jahresberichten keine Berücksichtigung. Das Durchschnittsalter entsprach mit

annähernd 71 Jahren (70,2 Jahre) dem internationalen Durchschnitt. In 51,7 % der präklinischen Fälle wurde eine Laienreanimation durchgeführt, was ebenfalls in etwa denen des Reanimationsregisters entspricht (55,1 % Gesamtdaten). Für die IHCA-Fälle liegen keine internationalen Vergleichsdaten zur Häufigkeit der Basisreanimation vor; in unserer Studie erhielten jedoch alle Patienten ohne bestehende Anordnung zum Verzicht auf Wiederbelebung (DNR / DNI / DND) eine Basisreanimation bis zum Eintreffen des Notfallteams. Bei den Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstands wurden kardiale Gründe bei OHCA mit etwa 63 % und bei IHCA mit etwa 47 % angegeben, was in etwa den internationalen Werten (59,4 %) entspricht. In unseren Ergebnissen war Asystolie mit durchschnittlich knapp 52 % der Fälle der vorherrschende Herzrhythmus bei der Erstaufzeichnung des Herzrhythmus, was sich ebenfalls mit den internationalen Daten (56,8 %) deckt. Die Fälle mit defibrillationswürdigen Rhythmen lagen mit knapp 18 % ebenfalls im internationalen Durchschnitt. Anhand der dargestellten Studienpopulation lässt sich erkennen, dass die von uns erhobenen Daten des Patientenkollektivs allesamt nahezu identisch zu den internationalen Patientendaten sind, und somit grundsätzlich für einen Vergleich geeignet sind.

Wie im Ergebnisteil in den Abschnitten 3.7. und 4.1 beschrieben, wurde im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung eine Interventions- und eine Kontrollgruppe in nahezu gleicher Größe randomisiert. Durch die vorzeitige Beendigung der Datenaufnahme sind die beiden Gruppen nicht identisch, aber mit 105 vs. 100 Datensätzen vergleichbar.

Die primäre Fragestellung dieser Dissertationsschrift beschäftigt sich mit dem Erfolg der kardiopulmonalen Reanimation mittels der NIRS-Technologie. Das Studienteam ging davon aus, dass durch die Kenntnis der zerebralen rSO_2 -Werte eine Verbesserung des Erfolges der Reanimationsmaßnahmen zustande kommen würde. Die Annahme war, dass das neurofunktionelle Ergebnis entsprechend verbessert werden könnte, so wie es bereits Takegawa et. al. 2020 in ihrer Untersuchung zum Zusammenhang zwischen höheren rSO_2 -Werten und der Auftretenswahrscheinlichkeit von ROSC vermutet haben [14]. Unter der Annahme, dass ein ROSC bei Kenntnis der realen rSO_2 -Werte wahrscheinlicher wird und entsprechende Maßnahmen zur Verbesserung der Wiederbelebnungsmaßnahmen und zur Erhöhung der rSO_2 -Werte durchgeführt werden, konnte mittels Boschloo's Test zur primären Fragestellung keine Signifikanz gezeigt werden ($p = 0,2$). Die Ergebnisse belegen damit, dass auf

Grundlage der vorliegenden Daten dieser Studie die NIRS-Messung während der Reanimationsbemühungen keinen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Dadurch, dass die Kontroll- und die Interventionsgruppe nahezu gleiche Verteilungen innerhalb der Ergebnisse aufwiesen, wurde in einer nachgeschalteten Analyse die Effekte der NIRS-Messung unter Reanimation für die Subgruppen IHCA und OHCA untersucht.

Baschloo's Test ergibt für die NIRS-Messung während IHCA ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,06$). Berücksichtigt man die allgemeine Annahme einer Signifikanz von $p = < 0,05$ besteht jedoch ein deutlicher Trend, welcher in kommenden Studien und Forschungsvorhaben untersucht werden sollte. Idealerweise sollte dieses durch ein multizentrisches Vorgehen mit verschiedenen Reanimations- und Notfallteams erfolgen, so dass der Einfluss einer universitären Supramaximalversorgung mit insgesamt schwer und zum Teil an seltenen Erkrankungen erkrankten Patienten sowie einem Patientenkollektiv nach spezielleren Eingriffen eliminiert werden kann. Nach Analyse der Daten ist die Untersuchung mit 64 Patienten für diese Fragestellung nicht ausreichend, so dass auch die Gruppengrößen für kommende Studien angepasst werden sollten, um die derzeitig nicht ausreichende Stärke (Power) auszugleichen.

Nach OHCA ergibt sich weder ein Zusammenhang noch eine Näherung zwischen der Anwendung der NIRS-Messung und dem Auftreten eines ROSC ($p = 0,5$), so dass die Anwendung des Tools nicht geeignet ist ein positives Ergebnis zu erlangen - vielmehr müssten hier andere, von der NIRS-Messung unabhängige Maßnahmen und Faktoren (z.B. Reduktion der no- und minimal-Flow-time, frühzeitig effektive Basismaßnahmen und patientenadaptierte erweiterte Maßnahmen) einbezogen werden, die die Wahrscheinlichkeit für einen ROSC maximieren können.

Die Ursachen für die Unterschiede in den beiden Subgruppen bei sonst nahezu identischen Voraussetzungen sind nur zu vermuten. In der Annahme, dass die Zeit bis zum Eintreffen der Rettungskräfte sowie die bis dahin durchgeführten Basismaßnahmen durch Beobachter und Laien einen wesentlichen Einfluss auf die ROSC-Rate und das neurofunktionelle Ergebnis nehmen, ist die deutlich schnellere Eintreffzeit nach IHCA- gegenüber der OHCA-Gruppe zu nennen. Sie betrug im Mittel 4:53 gegenüber 11:36 Minuten, so dass hier allein ein Zeitvorteil von knapp 7 Minuten von Alarmierung bis zur ALS-Reanimation besteht. Wir gehen davon aus, dass diese

Zeit einen deutlichen Einfluss auf das Ergebnis der Reanimationsbemühungen nehmen dürfte.

In den Daten des Reanimationsregisters wird eine mittlere Eintreffzeit nach OHCA mit 7:36 (\pm 4:24) Minuten angegeben, was zwar knapp 4 Minuten schneller ist, aber zu insgesamt geringeren ROSC-Raten als der NICA-Studie (49 % jemals ROSC) führte [1]. Für den IHCA gibt's es aktuell nur schlecht nachvollziehbare und vor allem wenig Daten, da diese nur bedingt erfasst und in den wenigsten Fällen der Gemeinschaft zugänglich gemacht werden. Insgesamt ergibt sich eine deutlich über dem aktuellen Durchschnitt liegende Laienreanimationsquote von 66,8 %, wobei sich die Interventions- und Kontrollgruppe nur unwesentlich mit 67 % gegenüber 64 % unterschieden. In der Subgruppenanalyse unterscheiden sich die beiden Gruppen nach IHCA und OHCA hingegen deutlich: nach IHCA konnte eine Laienreanimationsquote innerhalb der Aufzeichnungen von 100 % verzeichnet werden, während nach OHCA in nur knapp 52 % der Fälle Basismaßnahmen ergriffen wurden. Ebenfalls zeigten sich die primär erhobenen Herzrhythmen gleichverteilt, bei denen insgesamt sowohl innerhalb der Interventions- oder Kontrollgruppe als auch in der Subgruppenanalyse für IHCA und OHCA die Asystolie mit ca. 50 % der Fälle dominierte, gefolgt von jeweils der pulslosen-elektrischen Aktivität mit knapp 30 % (Ausnahme: IHCA, 39 %). Ein primäres Kammerflimmern konnte nur in knapp 15 % der Fälle gesehen werden und eine pulslose ventrikuläre Tachykardie wurde in nur knapp 1,5 % der Fälle beobachtet.

Unklar bleibt bei Auffinden mit unbekannter Liegedauer die Zeit von Kollaps bis zum Beginn der Maßnahmen. Hierbei handelt es sich jedoch um jene Patienten, die sowohl in den internationalen als auch den eigenen Daten ein schlechtes neurofunktionelles Ergebnis aufweisen, und bei denen die prolongierte Zeit des Herzkreislaufstillstandes zu einem endgültigen Versagen der Vitalfunktionen mit konsekutivem Versterben der betroffenen Patienten geführt hat, unabhängig vom Grad der Intensität der durchgeführten Maßnahmen.

Eine Lysetherapie fand in wenigen Fällen statt (13 Fälle, 4 Interventionsgruppe, 9 Kontrollgruppe, 2 klinisch, 11 präklinisch). Innerhalb der Interventions- und der Kontrollgruppe erfolgte jeweils nur einmal die Aufnahme auf eine Intensivstation der Universitätsmedizin. Beide Patienten verstarben noch am Aufnahmetag. Nach Reanimation erfolgte die Hospitalisierung von 89 Patienten, davon wurden 46 der Interventionsgruppe und 43 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet.

Nachverfolgbar im Rahmen der Studie waren durch Transporte in die Unimedizin Mainz 39 Patienten der Interventions- und 38 Patienten der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 13). Hier verstarben jeweils 34 bzw. 33 Patienten. Jeweils sechs Patienten konnten mit guter neurofunktioneller Erholung entlassen werden. Bei zwei Patienten der Interventionsgruppe konnte keine weitere Nachverfolgung durchgeführt werden (vgl. Abschnitt 4.4, vgl. Tabelle 5).

Auch hier schloss sich eine Subgruppenanalyse an. Nach OHCA erfolgte die Versorgung von 42 Patienten auf einer Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz. Ein Verlassen der Intensivstation wurde in 10 Fällen erreicht, hiervon acht Patienten mit CPC 1 - 2 (zwei nicht nachverfolgbar) und neun mit GOSE 7-8 (einer nicht nachverfolgbar).

Nach IHCA wurden 35 Patienten auf die Intensivstation aufgenommen, zwei (5,7 %) von ihnen haben sie lebend und mit einem guten neurofunktionellen Ergebnis (CPC 1 - 2) verlassen können; Hier erfolgte eine Entlassung in knapp 25 % gegenüber der Vergleichsgruppe des Reanimationsregisters (lebend entlassen 19,1 %), jedoch mit deutlich besserem neurofunktionellen Ergebnis (100 % gegenüber 13,9 % CPC 1 - 2) [6]. Bei nur zwei beobachteten Patienten könnte diese Zahl jedoch auch rein zufällig sein.

Bei Betrachtung der Tabelle 5 fällt auf, dass je exakt 50 % der überlebenden Patienten nach OHCA und IHCA der Interventions- und 50 % der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, so dass hier kein Unterschied im Ergebnis besteht. Insgesamt zeigen die Zahlen jedoch eine hohe Anzahl an Patienten, die zwar ein primäres ROSC erleben, aber so schwere sekundäre Schädigungen oder eine so schwere Grunderkrankung haben, dass ein Überleben unmöglich oder aber nur mit schwersten neurofunktionellen Einschränkungen möglich wäre. Durch radiologische, interventionelle oder laborchemische Verfahren gewonnene Erkenntnisse werden mit dem klinischen Wissen der Behandlungsteams kombiniert. Diese Erkenntnisse werden in der Regel in Gespräche mit den nächsten Angehörigen besprochen. Oftmals führen diese Gespräche zu einer Palliation und einem Wechsel des Therapieziels. Neben den medizinischen Gründen sind auch die persönlich ursprünglich festgelegten Wünsche im Sinne von Patientenverfügung oder persönliche Äußerungen zu berücksichtigen, welche juristisch eine Limitation der Maßnahmen fordern. Es wurde nicht erhoben, wie und in welcher Form diese Gespräche zur Einstellung oder Veränderung der Maßnahmen führten. Es ist auch nicht bekannt, ob ein Überleben von eingeschlos-

senen Patienten mit maximalen Bemühungen, auch unter Inkaufnahme von schwersten neurofunktionellen Folgeschäden, sonst möglich gewesen wäre.

Nach Aufnahme auf eine Intensivstation - gegebenenfalls nach Intervention - erfolgte die bisher nicht international standardisierte Postreanimationsphase, welche nicht verfolgt oder untersucht wurde. Die laut Studienprotokoll definierten Blutentnahmen der NSE und von S100-B erfolgten nur zu Teilen. Entgegen der Annahme, dass die Erhebung dieser Werte mittlerweile zum allgemeinen Standard einer Postreanimationsversorgung und der Überwachung der Patienten gehören würden, wurden die Werte im intensivmedizinischen Kontext nicht oder nicht wie im Studienprotokoll beschrieben erhoben. Aus den genannten Gründen wird auf die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse verzichtet. Diese Fragestellung sollte in kommenden Studien beantwortet werden.

Grundsätzlich konnten die Daten zeigen, dass eine Verwendung der NIRS-Technologie nicht zur Verbesserung der neurofunktionellen Erholung nach Herz-Kreislaufstillstand beiträgt. In der vorliegenden Arbeit können jedoch zwei elementare Ergebnisse der nach-geschalteten Subgruppenanalysen IHCA und OHCA herausgestellt werden:

Die Anwendung der NIRS-Technologie nach OHCA trägt weder zur Verkürzung der Zeit bis ROSC bei, noch konnte eine Verbesserung der neurofunktionellen Erholung erreicht werden. Die Anwendung ist allenfalls als ein zusätzliches Tool und als zusätzliche Informationsquelle geeignet, um in der Zusammenschau aller klinischen Parameter und der bereits gesammelten Werte eine Entscheidung über das weitere Vorgehen zu treffen.

Anders sieht es hingegen nach klinischem HKS aus. Wenn die Technologie deutlich schneller verfügbar ist und eine schnelle Basis-Wiederbelebung durchgeführt wurde, könnte in Zusammenschau der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse ein Einsatz der beschriebenen Technologie zu einer Verkürzung der Reanimationsmaßnahmen und einer Verbesserung des neurofunktionellen Ergebnisses führen. Durch die weiter oben beschriebenen Gründe kann dieses aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden und es bedarf weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven sowie intensivierter und multizentrischer Studienvorhaben, um eine sichere Aussage über Nutzen oder Nichtnutzen der NIRS-Technologie während des IHCA treffen zu können.

5.2 Stärken der Studie

Eine Stärke dieser vorliegenden Arbeit ist das prospektive Studiendesign. In der aktuellen Literatur sind fast ausschließlich retrospektive Beobachtungen der Anwendung von NIRS während des HKS zu finden. Zwar wurden in der Vergangenheit kleine Studien durchgeführt, jedoch keine in dem Umfang der vorliegenden Arbeit. Damit handelt es sich um die aktuell einzige prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie in diesem Umfang (> 200 inkludierte Patienten). Außerdem handelt es sich aufgrund des noch sehr jungen Gerätes um eine der ersten Studien mit dem MEDTRONIC INVOS™ 7100.

5.3 Limitation der Studie

Notfälle und Reanimationen sind nicht identisch, auch wenn die Versorgung der Patienten ähnlich abläuft. Sie orientieren sich an den Leitlinien und folgen einem festen Schema. Bei jedem Patienten spielen jedoch die individuelle Situation und die allgemeinen Umstände eine Rolle. Nachfolgend sollen die limitierenden und einflussnehmenden Faktoren der NICA-Studie aufgezeigt werden.

Einige Patienten profitierten von guten Laienmaßnahmen und erzielten einen schnellen ROSC, andere hatten einen schwierigen Atemweg, Blut- oder Erbrochenes im Mund-Rachenraum und es dauerte Zeit dem Patienten die Sauerstoffversorgung zuteil werden zu lassen. Überforderte Angehörige und Störungen der Rettungsteams durch Beobachter, eine notwendige technische Rettung vor Beginn der Maßnahmen aber auch die Patienten, bei denen durch den Arzt nach nur kurzer Zeit der Wiederbelebung und nach Sichten der medizinischen Unterlagen der Tod festgestellt wurde, machen einen nicht unwesentlichen Anteil der behandelten Patienten aus. Durch diese nicht vorhersehbaren Einflüsse kam es wiederholt dazu, dass das Studiengerät nicht angebracht werden konnte, oder aber auch die Datenerhebung erst mit oder kurz nach Einsetzen des ROSC begonnen wurde. Diese Daten konnten nicht für die Fragestellung der Studie verwendet werden.

Anwenderbezogene Ursachen, weshalb einige Datensätze nicht aufgezeichnet werden konnten, spielten ebenfalls eine Rolle. Zwar wurden die Sensoren angebracht und das Gerät zeigte entsprechende rSO₂-Werte, jedoch kam es vor, dass das Erstellen eines *Neuen Datensatzes* vergessen wurde und so im Nachgang keine auslesefähige Datei zur Verfügung stand. Ableitungsfehler konnten ebenso detektiert

werden. Vor allem machten sich diese durch intermittierende Verluste der Aufzeichnung in einem oder beiden Channels bemerkbar. Bei schlechten rSO₂-Werten im Bereich um 15 % scheint die Messgenauigkeit des Gerätes nicht zuverlässig, so dass vor allem in diesen Datensätzen die Aufzeichnungsfehler und Channel-Verluste vorrangig zu beobachten sind. Unklar ist darüber hinaus, ob andere Geräte (andere Hersteller, andere Software-Version etc.) zu den gleichen Ergebnissen kommen würde. Bekannt ist, dass unterschiedliche Hersteller verschiedene Algorithmen zur Berechnung der NIRS-Werte verwenden, so dass ein Vergleich von den diversen Geräten zur gleichen Fragestellung notwendig wäre.

Mögliche Ursachen sind hier aber auch bei den patientenbedingten Ursachen zu suchen: bereits eingetretene Ödeme, mögliche Hirnblutungen mit Verdrängung des Hirngewebes und aber auch das Erliegen des Blutflusses können hier nach längerer Zeit des HKS eine wesentliche Rolle spielen.

Im Nachgang kam es außerdem zu Problemen in der Dokumentation der Datensätze: Durch Folgeeinsätze oder aber auch unbekannte Ursachen wurden durch das Rettungsteam nicht immer vollständige Mappen an das Studienteam zurückgeleitet, so dass in wenigen Fällen Daten fehlen. Hier sind vor allem Einsatzausdrucke aus den Defibrillatoren zu nennen, welche durch z.B. fehlende Speicherkarten im Gerät nicht mehr im Nachgang ausgedruckt werden konnten und dem Studienteam somit nicht vorliegen.

Ein weiterer limitierender Faktor, welcher vor allem die Analyse im Nachgang beeinflusst hat, war die fehlende zeitliche Synchronisation von Defibrillator und INVOS-Gerät - hier ist die zeitliche Übereinstimmung eher als Näherung zu sehen. Im Rahmen der Analyse wurden die Zeiten des CRF_Bogens, des Notarztprotokolls, des Defibrillatorausdruckes und des Reanimationsregisters mit denen des INVOS übereinandergelegt und stellen hier die Grundlage dar. Um einwandfreie Daten zu erhalten, müsste eine Koppelung der Geräte erfolgen, welche aber durch die unterschiedlichen Hersteller und die fehlende Korrespondenz durch nicht vorhandene Schnittstellen untereinander nur bedingt möglich ist. Somit ist eine genaue Analyse der Daten nur hinweisend.

Ein weiterer, nicht zu unterschätzender Faktor ist die intensivmedizinische Post-reanimationsphase, bei der wir als Studienteam vor allem auf die Mithilfe der Mitarbeiter der Intensivstationen angewiesen waren. Nicht alle Patienten, die der

Universitätsmedizin Mainz zugeführt wurden, konnten im Nachgang nachverfolgt werden. Hier kam es aufgrund von fehlender Mitteilung über den Einschluss in die NICA-Studie durch das Rettungsteam an die Intensivstation, durch betriebliche Abläufe der Stationen und durch Fehler bei der Abnahme der Blutparameter NSE und S100 zu Nichterhebung oder Verlusten von Daten, so dass diese Daten in Zukunft in deutlich größerer Zahl nachvalidiert und überprüft werden sollten und in die aktuelle Analyse nicht eingeflossen sind. Wir gingen davon aus, dass es Standard sei bei jedem Postreanimationspatienten die entsprechenden Werte zu erheben, so dass auch hier in Zukunft noch ein weiterer Fokus auf die Standardisierung der Postreanimationsversorgung gelegt werden sollte. Die Patientennachverfolgung gestaltete sich in den meisten Fällen einfach, es konnten jedoch nicht alle Patienten im Nachgang erreicht werden. Eine vollständige Nachverfolgung und Beurteilung der neurofunktionellen Erholung war somit nur in 10 von 12 Fällen möglich.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der plötzliche Herzkreislaufstillstand gehört zu den häufigsten Todesursachen weltweit. In der Annahme, dass die Nutzung der Nahinfrarotspektrometrie (NIRS) Technologie während der Reanimationsmaßnahmen zu einer Verbesserung des Reanimationserfolges und der neurofunktionellen Erholung führen könnte, wurde im Rahmen der monozentrisch prospektiv-randomisierten NIRS-in-cardiac-arrest (NICA-) Studie bei insgesamt 205 Patienten die bifrontalen rSO₂-Werte erhoben. Dies erfolgte mittels durch die Firma MEDTRONIC bereitgestellte INVOS™ 7100-Geräte, welche auf zwei Notarzteinsatzfahrzeugen (NEF), einem Rettungshubschrauber (RTH) und dem innerklinische Notfallteam (MET) der Universitätsmedizin Mainz verlastet wurden. Zusätzlich wurden verschlossene Studienmappen mit den entsprechenden rSO₂-Sensoren in einer 1 : 1 Randomisierung zugeordnet und zu den Geräten verteilt, so dass eine Zuweisung in entweder Interventions- oder Kontrollgruppe vor Beginn der Maßnahmen eindeutig definiert war. Ein Ausschluss erfolgte bei Patienten < 18 Jahren oder einem traumatischen Herzkreislaufstillstand. Dem Studienprotokoll folgend sollte der Einschluss von 360 Patienten stattfinden, davon 100 nach intrahospitalem Kreislaufstillstand (IHCA) und 260 nach präklinischem Herzkreislaufstillstand (OHCA). Nach der Hälfte der Patienten erfolgte die Zwischenanalyse. Hier zeigte sich jedoch die fehlende Signifikanz der bisher erhobenen Daten, welche auch bei Vollendung der Datenerhebung in der Primäraussage nicht signifikant geworden wäre. Außerdem gestaltete sich die Patientenrekrutierung schwierig. Die Datenerhebung wurde daraufhin dem Studienprotokoll entsprechend nach 205 Patienten beendet. Es wurden 100 Patienten in die Interventions- und 105 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Während der erweiterten Reanimationsmaßnahmen wurden zwei rSO₂-Sensoren schnellstmöglich bifrontal angebracht und die Messung erst bei Abbruch der Reanimationsmaßnahmen oder nach Übergabe im Krankenhaus beendet. Nach Wiedererlangen des Spontankreislaufes erfolgte der Transport in ein geeignetes Zentrum zur Postreanimations-behandlung. Eine Nachverfolgung erfolgte ausschließlich in der Universitätsmedizin Mainz mit den verfügbaren Intensivstationen. Eine Nachverfolgung in externen Versorgungseinrichtungen wurde nicht durchgeführt. Laut Studienprotokoll wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie nach 24, 48 und 72 Stunden die Blutwerte NSE und S100 erhoben. Zusätzlich erfolgte zum Endzeitpunkt der intensivmedizinischen Versorgung (Tod oder Entlassung von

Intensivstation) eine strukturierte Erhebung der Scores Barthel-Index, CPC und GOSE.

Die statistische Auswertung erfolgte zu der primären Fragestellung nach dem Einfluss der Intervention auf den Erfolg der Reanimationsbemühungen. Hier konnten gezeigt werden, dass die Verwendung der NIRS zu keiner Verkürzung der CPR-Maßnahmen führte ($p = 0,57$). In der weiteren Untersuchung zeigte sich jedoch, dass sich die Subgruppen „Intrahospitaler Kreislaufstillstand“ (IHCA) und „präklinischer Kreislaufstillstand“ (OHCA) unterschiedlich verhalten. In der Subgruppenanalyse OHCA konnte kein Vorteil der NIRS-Messung verzeichnet werden ($p = 0,5$). In der Subgruppenanalyse IHCA ergibt sich hingegen ein deutlicher Trend ($p = 0,06$), welcher auf einen möglichen Vorteil im klinischen Setting hindeuten könnte. Gründe hierfür könnten höhere Raten von frühzeitig begonnenen Laienreanimationen (100 % gegenüber 51,7 %) deutlich schnellere Eintreffzeiten der Reanimationsteams (4:51 gegenüber 11:33 Minuten) sowie schneller verfügbare erweiterte Versorgungskapazitäten im hospitalen Umfeld sein.

In der Untersuchung der neurofunktionellen Erholung konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die nachverfolgten Patienten (39 Patienten der Interventions- und 38 Patienten der Kontrollgruppe) zeigten eine hohe Zahl von nachträglichem Versterben auf der Intensivstation (34 Patienten der Interventions- und 33 Patienten der Kontrollgruppe). Eine Entlassung auf Normalstation war in jedem der nachuntersuchten 12 Fälle jedoch mit einer nachhaltig guten neurofunktionellen Erholung assoziiert (CPC 1 - 2, GOSE 5 - 7). Die 12 Patienten, welche die Intensivstation verließen, hatten - soweit nachverfolgbar (10 Patienten) - eine nachhaltig gute neurofunktionelle Erholung. Keiner von Ihnen verschlechterte sich oder erlitt während der Nachverfolgungszeit einen erneuten HKS.

Die im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung gesammelten Blutwerte NSE und S100-B wurden bei nicht regelmäßiger und teilweise unsachgemäßer Abnahme nicht untersucht und bleiben Gegenstand der weiteren Forschungsvorhaben.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der NIRS-Technologie in einem Gesamtkollektiv von innerklinischen und außerklinischen Patienten mit angepasstem Reanimationsalgorithmus zu keine Verbesserung der ROSC-Rate oder der neurofunktionellen Erholung nach Herzkreislaufstillstand führt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., Bein, B., Ristau, P., Bohn, A. & die teilnehmenden Rettungsdienste im Deutschen Reanimationsregister, *Öffentlicher Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2022*. www.reanimationsregister.de/berichte.html, 2023.
2. Gräsner, J.T., et al., *Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study*. Resuscitation, 2020. **148**: p. 218-226.
3. Perkins, G.D., et al., *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary*. Resuscitation, 2021. **161**: p. 1-60.
4. Seewald, S., Fischer, M., Gräsner, J.-T., Brenner, S., Wnent, J., Ramshorn-Zimmer, A., Bein, B. & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister, *Öffentlicher Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters: Cardiac Arrest Center 2022*. www.reanimationsregister.de/berichte.html, 2023.
5. Jan-Thorsten Gräsner, J.H., ngvild B. M. Tjelmeland, Jan Wnent, Siobhan Masterson, Gisela Lilja, Berthold Bein⁶, Bernd W. Böttiger, Fernando Rosell-Ortiz, Jerry P. Nolan, Leo Bossaert, Gavin D. Perkins, *Epidemiologie des Kreislaufstillstands in Europa Leitlinien des European Resuscitation Council 2021*. Notfall Rettungsmed 2021, 2021.
6. Seewald, S., Brenner, S., Fischer, M., Gräsner, J.-T., Wnent, J., Ristau, P., Bein, B., & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister. (2023), *Öffentlicher Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters: Innerklinische Reanimation 2022*. www.reanimationsregister.de/berichte.html, 2023.
7. van Alem, A.P., et al., *Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial*. Bmj, 2003. **327**(7427): p. 1312.
8. Herold, G., *Innere Medizin*. 2020. 294.
9. Landry, C.H., et al., *Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1943-1953.

10. Muller D., A.R., Arntz HR, *How sudden is cardiac death?* Circulation, 2006.
11. Moreano, B., *Plötzlicher Herzstillstand schickt Warnsignale vor.* MMW Fortschr Med, 2016. **158**(1): p. 3.
12. Jacobs, I., et al., *Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa).* Circulation, 2004. **110**(21): p. 3385-97.
13. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary.* Resuscitation, 2020. **153**: p. 45-55.
14. Takegawa, R., et al., *Near-Infrared Spectroscopy Assessments of Regional Cerebral Oxygen Saturation for the Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Cardiac Arrest: A Review of Clinical Impact, Evolution, and Future Directions.* Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 587930.
15. Brixius, S.J., *Extrakorporale Reanimation nach Herz-Kreislauf-Stillstand im realitäts-nahen Schweinemodell: Auswirkungen der kontrollierten, automatisierten Ganzkörperperfusion im Vergleich zur konventionellen extrakorporalen Zirkulation.* Dissertation, 2022.
16. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care.* Resuscitation, 2021. **161**: p. 220-269.
17. Ziegenfuß, T., *Notfallmedizin.* 2007: Springer.
18. Hunyadi-Antičević, S., et al., *[EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2015].* Lijec Vjesn, 2016. **138**(11-12): p. 305-21.
19. Panchal, A.R., et al., *2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An*

- Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* Circulation, 2019. **140**(24): p. e881-e894.
20. Waalewijn, R.A., et al., *Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest.* Resuscitation, 2002. **54**(1): p. 31-6.
21. Hoekstra, J.W., et al., *Effect of first-responder automated defibrillation on time to therapeutic interventions during out-of-hospital cardiac arrest. The Multicenter High Dose Epinephrine Study Group.* Ann Emerg Med, 1993. **22**(8): p. 1247-53.
22. Püttgen, H.A. and R. Geocadin, *Predicting neurological outcome following cardiac arrest.* J Neurol Sci, 2007. **261**(1-2): p. 108-17.
23. HC Pape, A.K., S Silbernagel et. al., *Physiologie.* 7. Auflage, 2014.
24. B. W. Böttiger, F.S., K.-H. Altemeyer, J. Breckwold, U. Kreimeier, G. Rücker, S. Wingen, *KIDS SAVE LIVES – Schülers Ausbildung in Wiederbelebung, Eine Erfolgsgeschichte für Deutschland und die Welt.* Notf Rett Med, 2017.
25. Soar, J., et al., *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support.* Resuscitation, 2021. **161**: p. 115-151.
26. Aune, S., J. Herlitz, and A. Bång, *Characteristics of patients who die in hospital with no attempt at resuscitation.* Resuscitation, 2005. **65**(3): p. 291-9.
27. Levine, R.L., M.A. Wayne, and C.C. Miller, *End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest.* N Engl J Med, 1997. **337**(5): p. 301-6.
28. Brinkrolf, P., et al., *Predicting ROSC in out-of-hospital cardiac arrest using expiratory carbon dioxide concentration: Is trend-detection instead of absolute threshold values the key?* Resuscitation, 2018. **122**: p. 19-24.
29. Jöbsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.* Science, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
30. Ferrari, M., et al., *Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy.* Adv Exp Med Biol, 1985. **191**: p. 873-82.
31. Müllner, M., et al., *Near infrared spectroscopy during and after cardiac arrest--preliminary results.* Clin Intensive Care, 1995. **6**(3): p. 107-11.

32. Newman, D.H., et al., *Cerebral oximetry in out-of-hospital cardiac arrest: standard CPR rarely provides detectable hemoglobin-oxygen saturation to the frontal cortex*. Resuscitation, 2004. **63**(2): p. 189-94.
33. Kim, M.B., et al., *Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia*. J Clin Monit Comput, 2000. **16**(3): p. 191-9.
34. Cournoyer, A., et al., *Near-infrared Spectroscopy Monitoring During Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis*. Acad Emerg Med, 2016. **23**(8): p. 851-62.
35. Schewe, J.-C., et al., *Monitoring of cerebral oxygen saturation during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study in a physician staffed emergency medical system*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2014. **22**(1): p. 58.
36. Parnia, S., et al., *A Feasibility Study of Cerebral Oximetry During In-Hospital Mechanical and Manual Cardiopulmonary Resuscitation**. Critical Care Medicine, 2014. **42**(4).
37. Storm, C., et al., *Good neurological outcome despite very low regional cerebral oxygen saturation during resuscitation--a prospective preclinical trial in 29 patients*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2016. **24**: p. 43.
38. Schnaubelt, S., et al., *Regional cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation as a predictor of return of spontaneous circulation and favourable neurological outcome – A review of the current literature*. Resuscitation, 2018. **125**: p. 39-47.
39. Takegawa, R., et al., *Usefulness of cerebral rSO monitoring during CPR to predict the probability of return of spontaneous circulation*. Resuscitation, 2019. **139**: p. 201-207.
40. Jakkula, P., et al., *Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 171.
41. Parker, J., T. Walenta, and K. Turner-Nelson, *Near-infrared Spectroscopy in Transport With a Patient in Multi-factorial Shock*. Air Med J, 2019. **38**(3): p. 235-238.

42. Frisch, A., et al., *Potential Utility of Near-Infrared Spectroscopy in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: An Illustrative Case Series*. Prehospital Emergency Care, 2012. **16**(4): p. 564-570.
43. Taniguchi, H., et al., *Temporal changes in peripheral regional oxygen saturation associated with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational cohort study in Japan*. Resuscitation, 2022.
44. Mongardon, N., et al., *Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome*. Annals of Intensive Care, 2011. **1**(1): p. 45.
45. Witten, L., *Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest*. 2019.
46. Böttiger, A.S.E.P.B.W., *Postreanimationstherapie – Therapiekonzepte und Prognosestellung*. Anästhesiologische Intensivmedizin Notfallmedizin und Schmerztherapie, 2007.
47. Lemiale, V., et al., *Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort*. Intensive Care Medicine, 2013. **39**(11): p. 1972-1980.
48. Sonnenberg, P., *Untersuchung der Gray-White-Matter Ratio als prognostischer Parameter nach kardiopulmonaler Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie*. Dissertation, 2015.
49. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care*. Intensive Care Med, 2015. **41**(12): p. 2039-56.
50. Oksanen, T., et al., *Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2009. **80**(2): p. 165-70.
51. Sandroni, C., et al., *Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2013. **84**(10): p. 1324-38.
52. Wiberg, S., et al., *Single versus Serial Measurements of Neuron-Specific Enolase and Prediction of Poor Neurological Outcome in Persistently Unconscious Patients*

-
- after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest – A TTM-Trial Substudy*. PLOS ONE, 2017. **12**(1): p. e0168894.
53. Stammet, P., et al., *Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(19): p. 2104-14.
54. Stammet, P., et al., *Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C*. Critical Care, 2017. **21**(1): p. 153.
55. Moseby-Knappe, M. and T. Cronberg, *Blood biomarkers of brain injury after cardiac arrest - A dynamic field*. Resuscitation, 2020. **156**: p. 273-276.
56. Deye, N., et al., *Protein S100B as a reliable tool for early prognostication after cardiac arrest*. Resuscitation, 2020. **156**: p. 251-259.
57. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX*. Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.
58. Hirlekar, G., et al., *Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2017. **118**: p. 101-106.
59. Heringlake, M., et al., *Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery*. Anesthesiology, 2011. **114**(1): p. 58-69.
60. Stockl, A., *Entwicklung und Erprobung eines Online-Messsystems für Biogasanlagen auf Basis der Nah-Infrarot-Reflexionsspektroskopie (NIRS)*. Dissertation, 2013.
61. Obrig, H., *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns*. Habilitationsschrift, 2002.
62. Hongo, K., et al., *Noninvasive cerebral optical spectroscopy: depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green*. Neurol Res, 1995. **17**(2): p. 89-93.
63. Bothma, P.A., et al., *Accuracy of pulse oximetry in pigmented patients*. S Afr Med J, 1996. **86**(5 Suppl): p. 594-6.

64. Bickler, P.E., J.R. Feiner, and J.W. Severinghaus, *Effects of skin pigmentation on pulse oximeter accuracy at low saturation*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(4): p. 715-9.
65. Sun, X., et al., *Skin pigmentation interferes with the clinical measurement of regional cerebral oxygen saturation*. *Br J Anaesth*, 2015. **114**(2): p. 276-80.
-

8 ANHANG

8.1 Randomisierungsliste RD

1 = offen, 2 = verdeckt

RD-1	1	RD-53	2	RD-105	1	RD-157	1	RD-209	2
RD-2	2	RD-54	1	RD-106	2	RD-158	2	RD-210	1
RD-3	2	RD-55	2	RD-107	1	RD-159	2	RD-211	2
RD-4	2	RD-56	2	RD-108	2	RD-160	2	RD-212	1
RD-5	2	RD-57	1	RD-109	2	RD-161	1	RD-213	1
RD-6	1	RD-58	2	RD-110	2	RD-162	1	RD-214	1
RD-7	2	RD-59	1	RD-111	1	RD-163	2	RD-215	1
RD-8	1	RD-60	1	RD-112	1	RD-164	1	RD-216	2
RD-9	2	RD-61	2	RD-113	1	RD-165	1	RD-217	2
RD-10	2	RD-62	1	RD-114	1	RD-166	1	RD-218	1
RD-11	1	RD-63	2	RD-115	2	RD-167	1	RD-219	2
RD-12	2	RD-64	1	RD-116	1	RD-168	1	RD-220	2
RD-13	2	RD-65	1	RD-117	1	RD-169	2	RD-221	2
RD-14	2	RD-66	2	RD-118	2	RD-170	2	RD-222	2
RD-15	2	RD-67	1	RD-119	2	RD-171	2	RD-223	2
RD-16	1	RD-68	1	RD-120	1	RD-172	2	RD-224	2
RD-17	2	RD-69	2	RD-121	1	RD-173	1	RD-225	1
RD-18	1	RD-70	1	RD-122	1	RD-174	2	RD-226	2
RD-19	1	RD-71	2	RD-123	2	RD-175	2	RD-227	2
RD-20	1	RD-72	1	RD-124	1	RD-176	2	RD-228	1
RD-21	2	RD-73	1	RD-125	1	RD-177	1	RD-229	2
RD-22	1	RD-74	1	RD-126	2	RD-178	1	RD-230	2
RD-23	1	RD-75	1	RD-127	2	RD-179	2	RD-231	1
RD-24	2	RD-76	1	RD-128	1	RD-180	2	RD-232	1
RD-25	2	RD-77	1	RD-129	2	RD-181	2	RD-233	1
RD-26	1	RD-78	2	RD-130	1	RD-182	1	RD-234	1
RD-27	2	RD-79	2	RD-131	2	RD-183	2	RD-235	1
RD-28	1	RD-80	2	RD-132	2	RD-184	2	RD-236	1
RD-29	2	RD-81	1	RD-133	1	RD-185	2	RD-237	1
RD-30	1	RD-82	1	RD-134	1	RD-186	1	RD-238	1
RD-31	2	RD-83	2	RD-135	1	RD-187	2	RD-239	2
RD-32	2	RD-84	1	RD-136	1	RD-188	2	RD-240	2
RD-33	2	RD-85	1	RD-137	2	RD-189	1	RD-241	2
RD-34	1	RD-86	2	RD-138	2	RD-190	2	RD-242	2
RD-35	1	RD-87	2	RD-139	1	RD-191	1	RD-243	1
RD-36	1	RD-88	2	RD-140	2	RD-192	1	RD-244	1
RD-37	2	RD-89	2	RD-141	1	RD-193	2	RD-245	1
RD-38	1	RD-90	1	RD-142	1	RD-194	2	RD-246	1
RD-39	1	RD-91	2	RD-143	2	RD-195	1	RD-247	1
RD-40	2	RD-92	2	RD-144	1	RD-196	2	RD-248	1

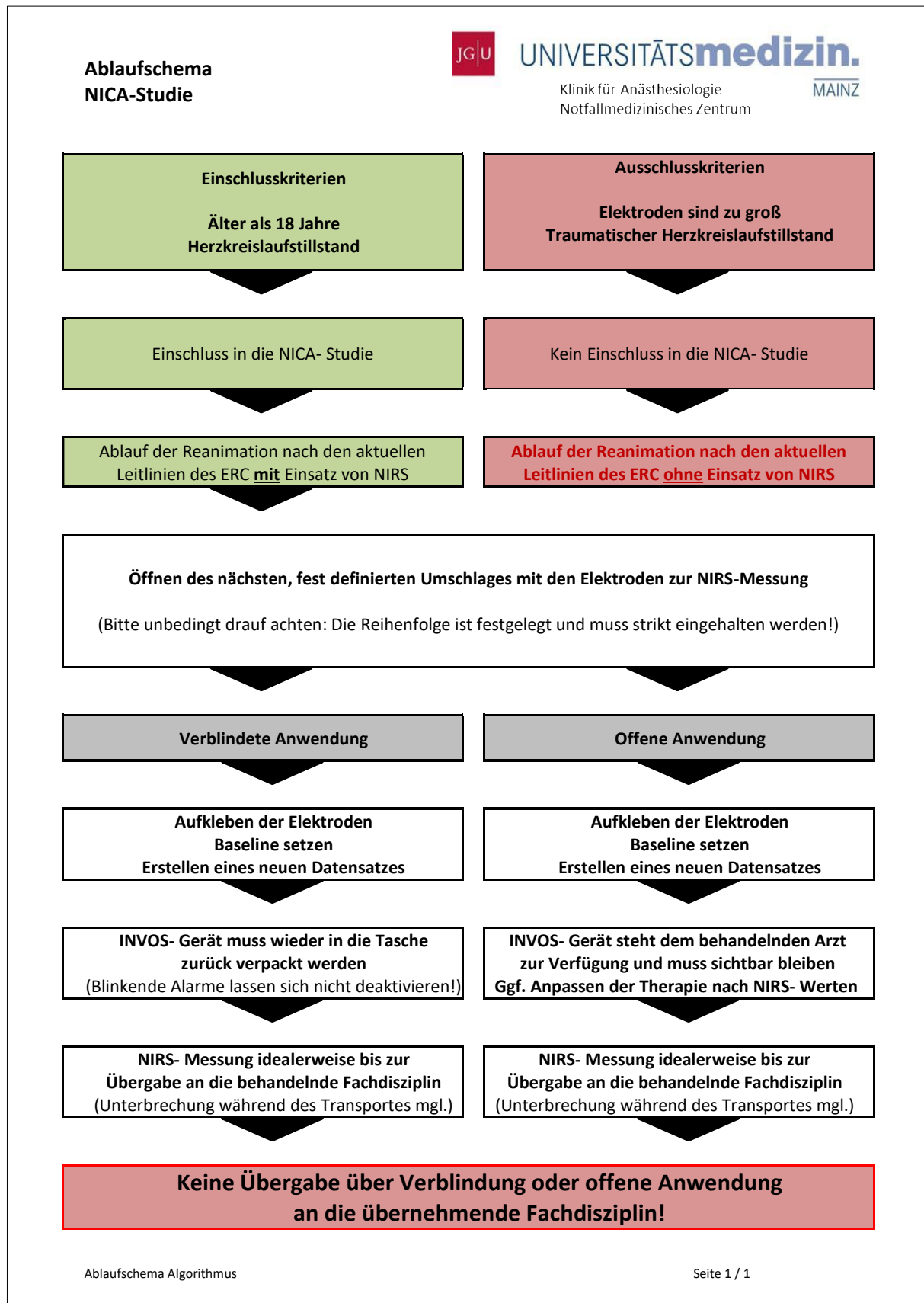
<i>RD-41</i>	1	<i>RD-93</i>	2	<i>RD-145</i>	1	<i>RD-197</i>	2	<i>RD-249</i>	2
<i>RD-42</i>	2	<i>RD-94</i>	1	<i>RD-146</i>	2	<i>RD-198</i>	1	<i>RD-250</i>	1
<i>RD-43</i>	2	<i>RD-95</i>	2	<i>RD-147</i>	2	<i>RD-199</i>	2	<i>RD-251</i>	1
<i>RD-44</i>	2	<i>RD-96</i>	1	<i>RD-148</i>	2	<i>RD-200</i>	2	<i>RD-252</i>	2
<i>RD-45</i>	2	<i>RD-97</i>	2	<i>RD-149</i>	1	<i>RD-201</i>	1	<i>RD-253</i>	1
<i>RD-46</i>	2	<i>RD-98</i>	2	<i>RD-150</i>	1	<i>RD-202</i>	2	<i>RD-254</i>	1
<i>RD-47</i>	1	<i>RD-99</i>	2	<i>RD-151</i>	1	<i>RD-203</i>	1	<i>RD-255</i>	2
<i>RD-48</i>	1	<i>RD-100</i>	1	<i>RD-152</i>	1	<i>RD-204</i>	2	<i>RD-256</i>	2
<i>RD-49</i>	1	<i>RD-101</i>	1	<i>RD-153</i>	1	<i>RD-205</i>	1	<i>RD-257</i>	2
<i>RD-50</i>	2	<i>RD-102</i>	2	<i>RD-154</i>	1	<i>RD-206</i>	1	<i>RD-258</i>	2
<i>RD-51</i>	1	<i>RD-103</i>	2	<i>RD-155</i>	1	<i>RD-207</i>	2	<i>RD-259</i>	1
<i>RD-52</i>	1	<i>RD-104</i>	1	<i>RD-156</i>	1	<i>RD-208</i>	1	<i>RD-260</i>	2

8.2 Randomisierungsliste MET

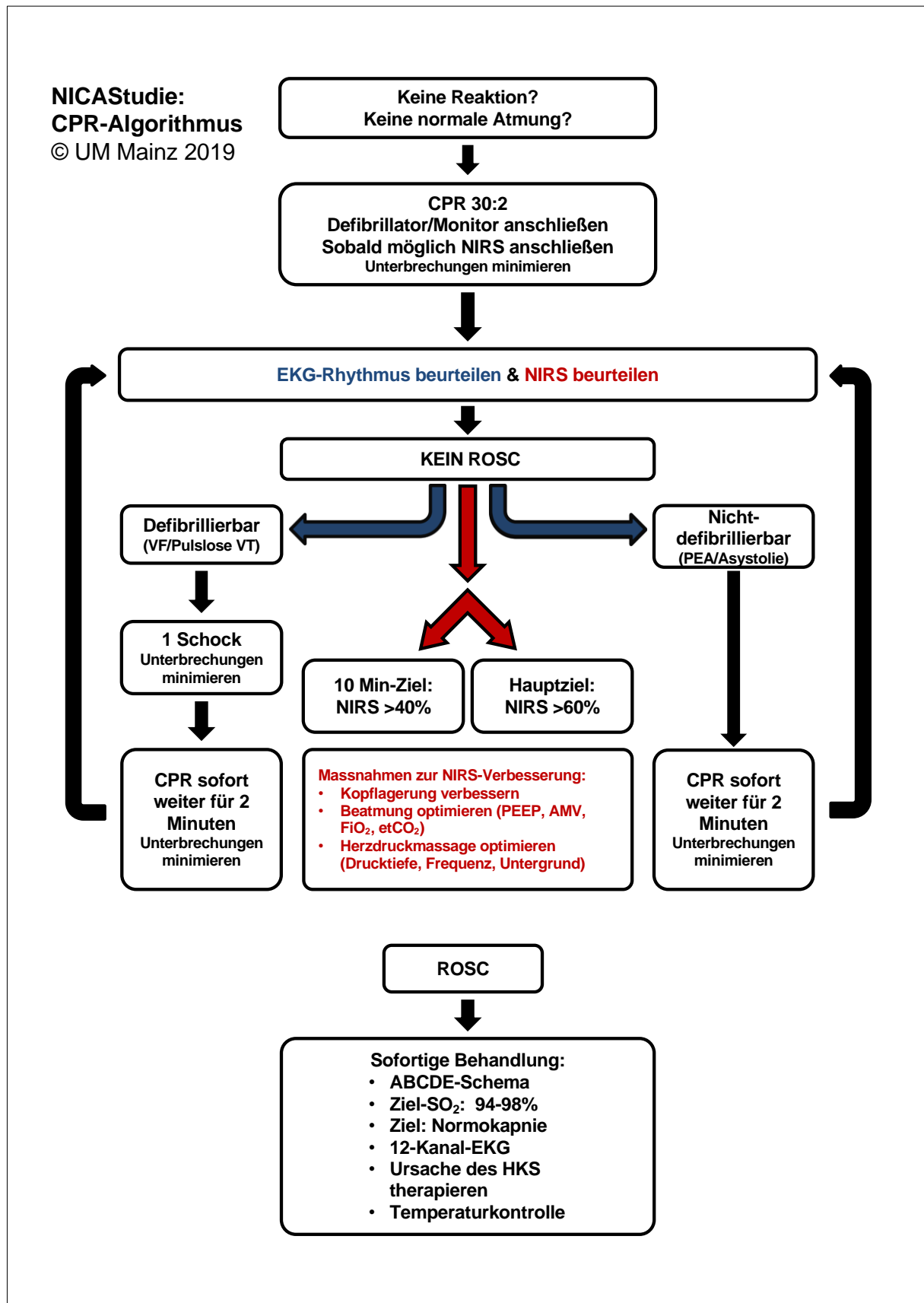
1 = offen, 2 = verdeckt

<i>MET-1</i>	1	<i>MET-21</i>	1	<i>MET-41</i>	1	<i>MET-61</i>	1	<i>MET-81</i>	1
<i>MET-2</i>	1	<i>MET-22</i>	1	<i>MET-42</i>	2	<i>MET-62</i>	2	<i>MET-82</i>	2
<i>MET-3</i>	1	<i>MET-23</i>	2	<i>MET-43</i>	1	<i>MET-63</i>	2	<i>MET-83</i>	2
<i>MET-4</i>	2	<i>MET-24</i>	1	<i>MET-44</i>	1	<i>MET-64</i>	1	<i>MET-84</i>	2
<i>MET-5</i>	2	<i>MET-25</i>	1	<i>MET-45</i>	2	<i>MET-65</i>	1	<i>MET-85</i>	2
<i>MET-6</i>	2	<i>MET-26</i>	1	<i>MET-46</i>	2	<i>MET-66</i>	2	<i>MET-86</i>	2
<i>MET-7</i>	1	<i>MET-27</i>	2	<i>MET-47</i>	2	<i>MET-67</i>	1	<i>MET-87</i>	2
<i>MET-8</i>	1	<i>MET-28</i>	2	<i>MET-48</i>	2	<i>MET-68</i>	2	<i>MET-88</i>	2
<i>MET-9</i>	2	<i>MET-29</i>	2	<i>MET-49</i>	2	<i>MET-69</i>	1	<i>MET-89</i>	2
<i>MET-10</i>	1	<i>MET-30</i>	1	<i>MET-50</i>	2	<i>MET-70</i>	2	<i>MET-90</i>	2
<i>MET-11</i>	1	<i>MET-31</i>	1	<i>MET-51</i>	2	<i>MET-71</i>	2	<i>MET-91</i>	2
<i>MET-12</i>	2	<i>MET-32</i>	2	<i>MET-52</i>	1	<i>MET-72</i>	2	<i>MET-92</i>	1
<i>MET-13</i>	1	<i>MET-33</i>	1	<i>MET-53</i>	1	<i>MET-73</i>	1	<i>MET-93</i>	1
<i>MET-14</i>	2	<i>MET-34</i>	1	<i>MET-54</i>	1	<i>MET-74</i>	1	<i>MET-94</i>	2
<i>MET-15</i>	2	<i>MET-35</i>	2	<i>MET-55</i>	1	<i>MET-75</i>	1	<i>MET-95</i>	1
<i>MET-16</i>	2	<i>MET-36</i>	1	<i>MET-56</i>	1	<i>MET-76</i>	1	<i>MET-96</i>	2
<i>MET-17</i>	1	<i>MET-37</i>	2	<i>MET-57</i>	2	<i>MET-77</i>	1	<i>MET-97</i>	2
<i>MET-18</i>	1	<i>MET-38</i>	2	<i>MET-58</i>	2	<i>MET-78</i>	1	<i>MET-98</i>	1
<i>MET-19</i>	2	<i>MET-39</i>	2	<i>MET-59</i>	2	<i>MET-79</i>	1	<i>MET-99</i>	2
<i>MET-20</i>	2	<i>MET-40</i>	2	<i>MET-60</i>	1	<i>MET-80</i>	1	<i>MET-100</i>	1



8.3 Ablaufschema_NICA_Studie




8.4 NICA_CPR-Algorithmus




8.5 CRF_Notfallbehandlung V1.0

CRF Notfallbehandlung Herz-Kreislauf-Stillstand		 UNIVERSITÄTSMEDIZIN. Klinik für Anästhesiologie Notfallmedizinisches Zentrum			
NICA-Studie					
Name des Patienten:	<input type="text"/>	Vorname des Patienten:	<input type="text"/>		
Geburtsdatum:	<input type="text"/>	Studien-ID: (nachträglich durch Studienleitung)	durch	<input type="text"/>	
Geschlecht:	<input type="text" value="m"/>	<input type="text" value="f"/>			
initialer Rhythmus:	<input type="text" value="VF/VT"/>	<input type="text" value="Asy/PEA"/>	Uhrzeit:	<input type="text"/>	
Initiale Atemwegssicherung:	<input type="text" value="ITN"/>	<input type="text" value="supraglottisch"/>	Maske	<input type="text"/>	
Temp. °C initial:	<input type="text"/>				
Medikamentenapplikation:	<input type="text" value="i.v."/>	<input type="text" value="i.o."/>			
Vermutete Genese:	<input type="text" value="kardial"/>	<input type="text" value="Hypoxie"/>	unklar	<input type="text"/>	
ROSC:	<input type="text" value="ja"/>	<input type="text" value="nein"/>	Uhrzeit:	<input type="text"/>	
Σ-Defibrillationen:	<input type="text"/>				
Σ-Supra:	<input type="text"/>				
Σ-Cordarex:	<input type="text"/>				
weitere Medikamente:	<input type="text"/>				
Untergrund:	<input type="text"/>				
Lyse:	<input type="text" value="ja"/>	<input type="text" value="nein"/>			
Hautfarbe:	<input type="text" value="hell"/>	<input type="text" value="mittel"/>	dunkel	<input type="text"/>	
NIRS:	<input type="text" value="offen"/>	<input type="text" value="verdeckt"/>			
NIRS initial:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
Pupillen initial:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
NIRS ROSC:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
Pupillen ROSC:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
NIRS Übergabe KH:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
Pupillen Übergabe KH:	<input type="text" value="L"/>	<input type="text" value="R"/>			
Blutentnahme erfolgt:	<input type="text" value="ja"/>	<input type="text" value="nein"/>	1 x Serum / 2 x EDTA		
Zielklinik / Anmerkungen:	<input type="text"/>				

8.6 CRF_Notfallbehandlung V2.0

CRF Notfallbehandlung Herz-Kreislauf-Stillstand	 UNIVERSITÄTSmedizin. Klinik für Anästhesiologie Notfallmedizinisches Zentrum	
NICA-Studie - Notarztbogen		MAINZ
Studien-ID: <input type="text"/>	Einsatzdatum: <input type="text"/>	FZG: <input type="text"/> 6/82-1 <input type="text"/> 6/82-2 <input type="text"/> 5/82-1 <input type="text"/> MET <input type="text"/> CHR77
Nachname: <input type="text"/>	Vorname: <input type="text"/>	
Geburtsdatum: <input type="text"/>	Geschlecht: <input type="text"/> m <input type="text"/> f	Hautfarbe: <input type="text"/> hell <input type="text"/> mittel <input type="text"/> dunkel
Bei Eintreffen		
Laienreanimation / FirstResponder:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Mit AED
initialer Rhythmus:	<input type="checkbox"/> VF <input type="checkbox"/> VT <input type="checkbox"/> ASY <input type="checkbox"/> PEA	Uhrzeit: <input type="text"/>
Initiale Atemwegsicherung:	<input type="checkbox"/> ITN <input type="checkbox"/> LAMA <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> Umintubation	<input type="checkbox"/> Beutel-Maske
Temp. °C initial: <input type="text"/> °C	Untergrund: <input type="text"/>	
Vermutete Genese:	<input type="checkbox"/> Kardial <input type="checkbox"/> Hypoxie	<input type="checkbox"/> Unklar
Pupille initial links: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	Rechts: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	
Lichtreaktion links: <input type="checkbox"/> Prompt <input type="checkbox"/> Verzögert <input type="checkbox"/> Keine	Rechts: <input type="checkbox"/> Prompt <input type="checkbox"/> Verzögert <input type="checkbox"/> keine	
Medikamente und Defibrillation		
Medikamentenapplikation: <input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> i.o.	Lyse: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
□-Supra: <input type="text"/> mg	□-Cordarex: <input type="text"/> mg	□-Defibrillationen: <input type="text"/>
weitere Medikamente:	<input type="text"/>	
NIRS <input type="checkbox"/> offen <input type="checkbox"/> verdeckt		
ROSC <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="text"/> Uhr Zeitpunkt (ROSC / Todeszeitpunkt)		
Pupille ROSC links: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	Rechts: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	
Lichtreaktion links: <input type="checkbox"/> prompt <input type="checkbox"/> verzögert <input type="checkbox"/> keine	Rechts: <input type="checkbox"/> prompt <input type="checkbox"/> verzögert <input type="checkbox"/> keine	
Transport / KH-Aufnahme <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Zielklinik / Station <input type="text"/>		
	Zeitpunkt <input type="text"/> Uhr	
Blutentnahme:	<input type="checkbox"/> ja (1x Serum + 2x EDTA)	<input type="checkbox"/> nein
Pupille KH links: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	Rechts: <input type="checkbox"/> weit <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> eng	
Lichtreaktion links: <input type="checkbox"/> prompt <input type="checkbox"/> verzögert <input type="checkbox"/> keine	Rechts: <input type="checkbox"/> prompt <input type="checkbox"/> verzögert <input type="checkbox"/> keine	
Anmerkungen (inkl. Laufrate der Katecholamine)	<input type="text"/>	
Bitte das rote Armband bei Transport in die UKM an den linken Arm des Patienten anbringen! Bitte die aufnehmende Station der UKM über den Einschluss in die NICA Studie informieren.		
NICA_CRF Notfallbehandlung V2.0_2019_11_06		Seite 1 / 1


8.7 NICA_Anweisung offen vs. verblindet

NICA - Studie  UNIVERSITÄTSmedizin.
Klinik für Anästhesiologie
 Notfallmedizinisches Zentrum MAINZ

**NIRS-Monitor
 (INVOS)**

VERDECKEN

Akustische Alarmer deaktivieren

NICA - Studie  UNIVERSITÄTSmedizin.
Klinik für Anästhesiologie
 Notfallmedizinisches Zentrum MAINZ

**NIRS-Monitor
 (INVOS)**

EINSEHBAR

Kopfposition?
 Beatmung (AMV, PEEP, FiO₂, ?)

8.8 NICA_Kennzeichnungsarmband



9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Erhebung der Daten, der Anfertigung sowie Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere allen Patienten, bei denen die Datenerhebung durchgeführt wurde, und die sich für die Nachbeurteilung zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Dr. med. Nicole Didion für die Betreuung sowie Herrn Prof. Dr. med. Serge C. Thal für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung in der Finalisierung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Rettungsdienstes (vor allem der Rettungswache 6 in Mainz), dem klinischen Notfallteam der Universitätsmedizin sowie den Intensivstationen der Universitätsmedizin Mainz bedanken, welche mir stets unterstützend und in der Übernahme der praktischen Aufzeichnung und Erhebung der Daten zur Seite gestanden haben. Ohne Euch / Sie alle wäre die Studiendurchführung in dieser Form nicht möglich gewesen! Danke!

Weiterhin gebührt Herrn Prof. Dr. Daniel Wollschläger vom IMBEI außerordentlicher Dank für die Betreuung der Datenverarbeitung und die schnellstmögliche statistische Auswertung.

Für die unverwechselbare und einmalige grafische Aufarbeitung der verwendeten Bilder gilt Frau Dr. med. Carlotta Ille ebenfalls ein ganz herzlicher Dank!

Weiterhin gilt meiner Familie ein großer Dank für das immer offene Ohr – auch über weite Entfernung hinweg.

Außerdem möchte ich Ayleen Kreuzer für die stets aufmunternden Worte und die liebevolle Unterstützung bei der Durchführung und Finalisierung der Arbeit danken!