

# Hypothermie und Reanimation

## Was können wir aus der akzidentellen Hypothermie für die (Post-)Reanimationsbehandlung lernen?

T. Speer<sup>1</sup>, S. Schröder<sup>2</sup> und C. Kill<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Notfallmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, <sup>2</sup>Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Krankenhaus Düren gem. GmbH

### Schlüsselwörter

Kreislaufstillstand – Hypothermie – Post-reanimationssyndrom – Temperaturmanagement

### Key words

cardiac arrest – hypothermia – post-cardiac arrest syndrome – temperature management

### Hypothermie und Reanimation. Was können wir aus der akzidentellen Hypothermie für die (Post-)Reanimationsbehandlung lernen?

Eine erhebliche Anzahl wiederbelebter Patienten stirbt nach einer primär erfolgreichen Reanimation an dem durch die Ischämie induzierten Hirnschaden als Teil des sog. Postreanimationssyndroms [18]. Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung dessen ist die therapeutische Hypothermie, die seit dem Jahr 2003 durch das International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) empfohlen wird [20]. Dennoch werden verschiedene Aspekte der therapeutischen Hypothermie nach wie vor kontrovers diskutiert. Dieser Artikel gibt einen Überblick über bisher gewonnene Erkenntnisse und thematisiert die Frage, welche Rückschlüsse aus der Versorgung verunglückter, hypothermer Patienten gezogen werden können.

### Hypothermia and resuscitation. What can accidental hypothermia teach us with regard to post-cardiac arrest treatment?

After successful resuscitation many patients die due to ischemic brain injury, which is a major component of the post-cardiac arrest syndrome [18]. In the treatment of comatose survivors after cardiac arrest therapeutic hypothermia has been recommended by the International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) since 2003 [20]. Nevertheless specific aspects of the treatment with therapeutic hypothermia are being controversially discussed. This article provides an overview of previous findings and focuses on the question, which conclusions can be drawn from the treatment of patients with accidental hypothermia.

### Einführung

Die Hypothermie bezeichnet eine Reduktion der Körpertemperatur zunächst unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Somit stellt sie zum einen ein eigenständiges Krankheitsbild dar, das überwiegend auf eine akzidentelle äußere Kälteeinwirkung zurückzuführen ist. Zum anderen wird die Hypothermie in der Medizin aber auch seit vielen Jahren als therapeutisches Verfahren eingesetzt. Die Hypothermie führt dabei zu einem veränderten physiologischen Zustand, der beim Menschen natürlich nicht vorkommt, dessen Auswirkungen aber medizinisch genutzt werden können. Hier ist insbesondere die Verringerung des Metabolismus in Abhängigkeit der Temperaturreduktion zu nennen. Dieser Effekt ist im Tierreich bei wechselwarmen Säugetieren zur Überlebenssicherung im Winter als Winterschlaf bekannt. Brown und Mitarbeiter [8] stellten 2012 dar, dass zwischen 47 und 63% der Patienten, die nach schwerer akzidenteller Hypothermie und Kreislaufstillstand mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt und langsam wieder erwärmt wurden, dieses Ereignis ohne neurologische Beeinträchtigung überleben. Die Beobachtungen aus der Behandlung dieser Patienten fließen in die therapeutische Hypothermie als medizinisches Verfahren ein.

### Definition

Die Hypothermie beschreibt das Absinken der Körperkerntemperatur unter 35 °C. Sie wird unterteilt in mild (35 – 32 °C), moderat (32 – 30 °C) und schwer (< 30 °C) [4].

Eine genauere Unterteilung in fünf Grade wurde 2003 von Durrer und Mitarbeitern [10] an Hand klinischer Symptome (Bewusstsein, Atmung, Kreislauf) vorgenommen. Nach der Ursache bzw. der Intention ist es üblich, zwischen akzidenteller und therapeutischer Hypothermie zu unterscheiden. Während die akzidentelle Hypothermie in der Regel spontan, unbeeinflusst und in Verbindung mit einem Unfall in kalter Umgebung (z.B. beim Skifahren oder beim Eintauchen in kaltes Wasser) geschieht, macht man sich die Wirkungen der Hypothermie auf den Körper bei der therapeutischen Hypothermie, z.B. in der Postreanimationsbehandlung, gezielt zu Nutzen.

## Kasuistiken

---

Es liegen verschiedene Einzelfallschilderungen zur Reanimation nach akzidenteller Hypothermie vor. Diese sind häufig geprägt von einer besonders niedrigen Körperkern-temperatur und langen Hypoxiezeiten. Gilbert und Mitarbeiter publizierten 2000 den Skiunfall der schwedischen Ärztin Anna Bågenholm, die in Folge dessen einen Kreislaufstillstand erlitt und deren Körperkern-temperatur während der Behandlung auf bis zu 13,7 °C absank [13]. Sie war insgesamt über einen Zeitraum von mehr als 3 Stunden klinisch tot. Nach einer 9-stündigen Reanimation, langsamer Wiedererwärmung und Stabilisierung wurde sie noch weitere 28 Tage auf der Intensivstation behandelt und nach insgesamt 60 Tagen nach Hause entlassen. Zunächst bestehende periphere Paresen bildeten sich im Verlauf zurück. Anna Bågenholm konnte ihre Tätigkeit als Ärztin wieder aufnehmen.

Eine weitere interessante Kasuistik spielte sich vor wenigen Jahren in Dänemark ab: Am 11. Februar 2011 kenterte ein mit 13 Jugendlichen und zwei Erwachsenen besetztes Drachenboot im Præstø Fjord des südlichen Dänemarks. Bei einer Außentemperatur von 4 °C und einer Wassertemperatur von 2 °C gingen alle Insassen über Bord. Zu diesem Zeitpunkt waren sie ungefähr 500 Meter vom rettenden Ufer entfernt. 80 Minuten nach dem Unfall ging der erste Notruf in der Rettungsleitstelle ein. Nach weiteren 30 Minuten erreichten die ersten Rettungskräfte

die Einsatzstelle. Sieben der 15 Personen hatten zu diesem Zeitpunkt (durchschnittlich 121 Minuten nach dem Unfall, 108 – 169 Minuten) bereits einen Kreislaufstillstand. Sie wurden bei einer Körperkerntemperatur von im Mittel 18,4 °C (15,5 – 20,2 °C) direkt aus dem Wasser geholt und mit Rettungshubschraubern, unter laufender Reanimation, in umliegende Krankenhäuser geflogen, wo sie auf der Intensivstation mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) langsam erwärmt wurden. Später, bei einer Körperkerntemperatur von 32 – 34 °C, wurden sie nach Dekanülierung der ECMO unter Analgosedierung weitere 24 Stunden hypotherm gehalten und nach weiteren 48 Stunden normotherm extubiert. Alle Jugendliche überlebten den Unfall, sechs der sieben ohne jeden neurologischen Langzeitschaden [26].

## Wirkung

---

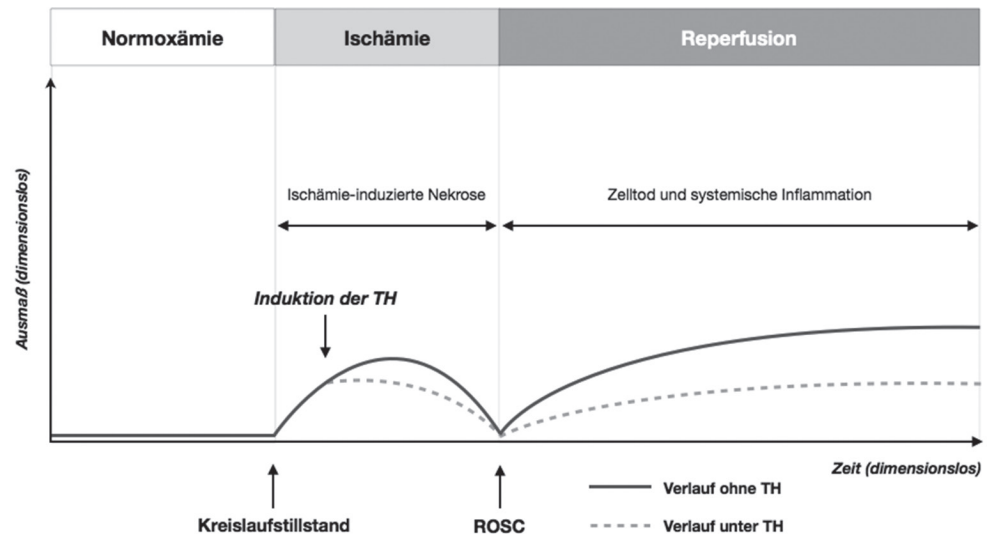
Die stark ausgeprägte Hypoxietoleranz des Gehirns bei Hypothermie lässt sich aus der Wirkung dieser auf den Körper ableiten. Ehrlich und Mitarbeiter zeigten 2012 an Hand tierexperimenteller Daten, dass die zerebrale Stoffwechselaktivität bei 28 °C nur noch 50% beträgt [11]. Eine Verringerung der Körperkerntemperatur um 1 °C geht demnach mit einer Verminderung des zerebralen Sauerstoffbedarfs um ca. 6% einher. Fink und Mitarbeiter führten 2014 darüber hinaus noch die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke und auf zellulärer Ebene die Reduktion inflammatorischer und apoptotischer Prozesse, geringere Bildungsrate reaktiver Sauerstoffradikale sowie eine intrazerebral verminderte Freisetzung von Ca<sup>2+</sup>-Ionen und exzitatorischer Aminosäuren an [12]. Darüber hinaus stellen sie dar, dass die Hypothermie eine erhöhte NO-Freisetzung bedingt, die am Myokard zu einer Steigerung der Kontraktilität und der linksventrikulären Ejektionsfraktion führt.

## (Milde) Therapeutische Hypothermie

---

Die o.g. Folgen der Hypothermie auf den zerebralen Stoffwechsel und auf inflam-

Abb. 1. Wirkung der therapeutischen Hypothermie (TH) – schematische Darstellung zum Verständnis des Ausmaßes der Schädigung durch die Ischämie induzierte Nekrose und des Reperfusionsschadens mit und ohne Anwendung der therapeutischen Hypothermie (TH) nach Kreislaufstillstand bzw. nach Wiederauftreten eines Spontankreislaufes (Return of Spontaneous Circulation, ROSC).



Abbildungsnachweis:  
In Anlehnung an Lyon R.  
Time to target – is fast  
good? Lecture,  
Resuscitation. 2012;  
European Resuscitation  
Council, Vienna 2012  
(illustrated by Sebastian  
Wachholz, London, UK).

matorische Prozesse legen einen Einsatz als Teil der Behandlung des Postreanimations-syndroms nahe. Nach Nolan und Mitarbeitern (ILCOR Consensus Statement, 2008) umfasst das Postreanimationssyndrom die komplexen pathophysiologischen Veränderungen verschiedener Organsysteme nach einem Kreislaufstillstand und primär erfolgreicher Reanimation [21]. Dazu gehören sowohl die Ischämie induzierte Nekrose (Schädigung des Gehirns, myokardiale Dysfunktion) als auch die systemische Entzündungsreaktion und die zugrunde liegende Pathologie. Es ist anzunehmen, dass die Ischämie induzierte Nekrose und die systemische Entzündungsreaktion durch den Einsatz der therapeutischen Hypothermie verringert werden können (Abb. 1).

Bereits in den 1950er Jahren versuchte man entsprechend, sich die positiven Aspekte der therapeutischen Hypothermie zu Nutze zu machen und auf diese Weise bei Patienten nach einer Reanimation eine erhöhte Überlebensrate sowie ein bestmögliches neurologisches Outcome zu erreichen. Die Arbeit von Benson und Mitarbeitern aus dem Jahr 1959 war eine der ersten zu diesem Thema [5]. Im Jahr 2002 stellten sowohl Bernard und Mitarbeiter [7] als auch die Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Group [24] Studienergebnisse vor, die für die Empfehlung der therapeutischen Hypothermie nach Wiederauftreten eines spontanen Kreislaufes (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) durch

das International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) maßgeblich waren [20]. Diese Empfehlung ist nicht zuletzt auf die sog. „number needed to treat (NNT)“ zurückzuführen, die hier 6 bzw. 7 betrug. Es müssen also vergleichsweise wenige Patienten mit der therapeutischen Hypothermie behandelt werden, damit einer von dieser Behandlung mit einem positiven neurologischen Outcome profitiert. Komatöse Patienten sollen nach Wiederauftreten eines Spontankreislaufes 12 – 24 Stunden bei 32 – 34 °C gekühlt werden. Nachdem sich die Empfehlungen anfangs nur auf Patienten mit Kammerflimmern bezogen, wurde die Patientengruppe im Rahmen der Leitlinienüberarbeitung im Jahr 2010 [22] auf alle anderen Rhythmen ausgeweitet. Dabei wurde eingeräumt, dass die Evidenz für nicht defibrillationswürdige Rhythmen geringer ist und weitere Studien erforderlich sind. Arrich und Mitarbeiter [3] sowie Kim und Mitarbeiter [17] bestätigten dies im Rahmen von Metaanalysen.

Die Klarheit dieser Empfehlungen täuscht jedoch darüber hinweg, dass es für einzelne Empfehlungen durchaus widersprüchliche Studienergebnisse gibt:

### Induktionszeitpunkt

Theoretische Überlegungen und tierexperimentelle Daten [1] legen nahe, dass ein möglichst frühzeitiger Beginn der Kühlung,

d.h. präklinisch durch den Rettungsdienst, anzustreben ist. Es liegen mehrere randomisiert kontrollierte Studien vor, die untersucht haben, ob eine präklinisch induzierte Kühlung Vorteile gegenüber einer erst im Krankenhaus begonnenen bietet [6, 9, 16]: Bernard und Mitarbeiter im Jahr 2010 [6] sowie Kim und Mitarbeiter im Jahr 2014 [16] verwendeten hierfür bis zu 2 Liter einer 4 °C kalten Infusionslösung. Dabei konnten sie zeigen, dass die Infusion kalter Elektrolytlösung (Ringer-Lösung bzw. NaCl 0,9%) die Körperkerntemperatur bis zur Krankenhausaufnahme um 0,8 – 1,3 °C reduziert und die Zieltemperatur der therapeutischen Hypothermie ca. 1 Stunde früher erreicht werden kann. Bei der Krankenhausesentlassungsrate und beim neurologischen Outcome gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede. Das Auftreten eines erneuten Kreislaufstillstandes auf dem Weg zum Krankenhaus sowie die Komplikation des Lungenödems war häufiger bei den Patienten zu beobachten, die präklinisch bereits gekühlt wurden [16]. Die “Italian Cooling Experience (ICE) Study Group” beobachtete 2012 auf der Intensivstation eine erhöhte Mortalität (47,4 vs. 23,8%) bei dem Patientenkollektiv, das früh (innerhalb von 2 Stunden) und nicht spät (Beginn der Kühlung mehr als 2 Stunden nach Kreislaufstillstand) gekühlt wurde [25].

Diese Ergebnisse stehen scheinbar im Widerspruch zu den o.g. Beobachtungen bei akzidenteller Hypothermie und legen vielleicht sogar nahe, dass der Zeitpunkt der Induktion in einem bestimmten Rahmen gar nicht so bedeutend ist bzw. eher später liegen sollte. An dieser Stelle lohnt sich ein etwas differenzierterer Blick auf die Bedingungen der akzidentellen Hypothermie. Jene Patienten profitierten von der Tatsache, dass die Hypothermie vor dem Kreislaufstillstand auftrat und so die Ischämie des Gehirns aufgrund der besseren Hypoxietoleranz deutlich reduziert ist. Diesen Gedanken folgend wurde das RhinoChill® (Bene-Chill International AG, Wallisellen, Schweiz) System entwickelt, das eine transnasale evaporative Kühlung sicherstellt. Die transnasale evaporative Kühlung ist zweifelsohne assoziiert mit einem schnelleren Erreichen der Zieltemperatur (102 vs. 282 Minuten in der Kontrollgruppe) und kann wie kein anderes System auch schon während der Reanima-

tion eingesetzt werden. Castren und Mitarbeiter stellten 2010 dar, dass die Anwendung sicher und komplikationsfrei erfolgen kann [9]. Hier zeigten sich Vorteile gegenüber der Infusion kalter Elektrolytlösungen – insbesondere hinsichtlich des Auftretens eines erneuten Kreislaufstillstandes und der Komplikation des Lungenödems, deren Einfluss auf die Mortalität nicht genau bekannt ist. Zwar war weder die Rate an ROSC unter RhinoChill® höher noch die Mortalität der gekühlten Patienten geringer, es war jedoch ein Trend zum besseren Outcome zu beobachten. In der Gruppe der Patienten, deren Reanimationsdauer < 10 Minuten betrug, war dieser Unterschied sogar signifikant (57 vs. 29%). Hier lässt sich vermuten, dass es ein bestimmtes (und sehr enges) Zeitfenster zur Induktion der Hypothermie gibt und eine bestimmte Gruppe an Patienten davon profitieren kann. Diese Ansätze sind Gegenstand aktueller Forschung [23].

### Optimale Temperatur

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die genaue Betrachtung der Temperaturen zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe: Wir wissen heute sehr genau, dass eine Hyperthermie (> 37,0 °C) in der Postreanimationsphase mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [27]. Unter diesem Gesichtspunkt ist kritisch anzumerken, dass im “HACA trial” [24] die Kontrollgruppe nicht durchgängig normotherm war, sondern teils Temperaturen > 37,0 °C auftraten. An dieser Stelle setzten Nielsen und Mitarbeiter [19] an. Sie verglichen eine Hypothermie-Gruppe (33,0 °C) mit einer, deren Körperkerntemperatur exakt auf 36,0 °C gehalten wurde. Der Induktionszeitpunkt der Kühlung lag bei beiden Gruppen nach Krankenhausaufnahme bis max. 4 Stunden nach Kreislaufstillstand. Zwischen diesen stellten die Autoren keinen signifikanten Vorteil für die Patienten fest, die gekühlt wurden. An dieser Stelle entstehen Zweifel, ob es überhaupt gerechtfertigt ist, die therapeutische Hypothermie anzuwenden. Es erscheint verwunderlich, dass sich die positiven Berichte aus der Versorgung der akzidentellen Hypothermie hier scheinbar nicht abbilden lassen. An der hier angeführten Studie ist auffällig, dass die Rate der beobachteten Kreislaufstillstände

mit 89 bzw. 90% und folgerichtig auch der Anteil der Laienreanimation sehr hoch ist (73%). Dabei war die Zeit vom Kreislaufstillstand bis zum Beginn der Reanimationsmaßnahmen mit einem Median von 1 Minute erstaunlich gering. Von diesen Zahlen sind wir in Deutschland weit entfernt. Gräsner und Mitarbeiter bezifferten 2012 den Anteil der Laienreanimation nach Auswertung von Registerdaten auf 16,3% [14]. ROSC war vergleichsweise spät zu beobachten (Median = 25 Minuten, 16 – 40 Minuten). Es ist anzunehmen, dass die Ischämie induzierte Nekrose hier trotz Laienreanimation sehr ausgeprägt ist und die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie dadurch limitiert ist. An dieser Stelle wäre der Einsatz der transnasalen evaporativen Kühlung und deren Einfluss höchst interessant.

Zuletzt ist auch fraglich, ob die intensivmedizinischen Maßnahmen von Nielsen und Mitarbeitern mit denen aus dem Jahr 2002 vergleichbar sind. Bezüglich der Analgosedierung gibt es zwischenzeitlich Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften von Midazolam und Propofol aus tierexperimentellen Versuchen [15], deren Bedeutung aktuell noch unklar ist.

## Wiedererwärmung

Aus der akzidentellen Hypothermie lässt sich noch eine weitere Beobachtung ableiten: Bei allen hypothermen Patienten, deren Körperkerntemperatur < 28 °C beträgt und die Zeichen einer kardialen Instabilität (Arrhythmien, Hypotonie, Z.n. Reanimation) aufweisen, ist eine extrakorporale Wiedererwärmung mittels ECMO empfohlen [8]. Dies ist mit der Tatsache zu begründen, dass insbesondere bei diesen Patienten ein zu schneller Anstieg der Körperkerntemperatur mit gravierenden Nebenwirkungen (v.a. Elektrolytverschiebungen, Hirnödem und Krampfanfälle) verbunden sein kann. Hier liegen jedoch noch nicht genügend evidenzbasierte Informationen vor, um eine optimale Wiedererwärmungsrate definieren zu können. Gleiches gilt auch für Patienten, die therapeutisch gekühlt wurden. Als Ansatzpunkt gilt hier eine Range von 0,25 – 0,5 °C/Stunde [2]. Dafür eignet sich ein intravasculäres System (z.B. IVTM™-Katheter, Fa. ZOLL

Medical, Köln, Deutschland) aufgrund der genauen Steuerbarkeit besonders gut.

## Fazit

Die therapeutische Hypothermie ist und bleibt ein fester Bestandteil der intensivmedizinischen und sehr wahrscheinlich auch der rettungsdienstlichen Postreanimationsbehandlung. Die kontrovers diskutierte Studienlage zeigt jedoch sehr deutlich, dass es aufgrund der Komplexität der pathophysiologischen Zusammenhänge und der unterschiedlichen Ausprägung des Postreanimationssyndroms sehr schwierig ist, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von der Behandlung profitieren. So ist davon auszugehen, dass diese Thematik auch weiterhin besonders im Fokus der intensiv- und notfallmedizinischen Forschung stehen wird. Unter Berücksichtigung der Beobachtungen aus der Versorgung von Patienten mit akzidenteller Hypothermie erscheint der Ansatz der frühestmöglichen Kühlung vielversprechend.

## Literatur

- [1] *Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vandenberg TL, Becker LB.* Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation.* 2004; *109*: 2786-2791.
- [2] *Arrich J, European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group.* Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2007; *35*: 1041-1047.
- [3] *Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M.* Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009; Issue 4.
- [4] *Avellanas ML, Ricart A, Botella J, Mengelle F, Soteras I, Veres T, Vidal M.* [Management of severe accidental hypothermia]. *Med Intensiva.* 2012; *36*: 200-212. . English Edition
- [5] *Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ.* The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1959; *38*: 423-428.
- [6] *Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly AM, Silvester W; Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators.* Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010; *122*: 737-742.

- [7] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 557-563.
- [8] Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1930-1938.
- [9] Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pacht J, Guérisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010; 122: 729-736.
- [10] Durrer B, Brugger H, Syme D; International Commission for Mountain Emergency Medicine. The medical on-site treatment of hypothermia: ICAR-MEDCOM recommendation. *High Alt Med Biol.* 2003; 4: 99-103.
- [11] Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, Griep RB. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 191-197.
- [12] Fink K, Busch HJ, Wengenmayer T. Update Postreanimationskrankung – neue Evidenz und Rolle der Inflammation. *Intensivmedizin up2date.* 2014; 10: 301-316.
- [13] Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet.* 2000; 355: 375-376.
- [14] Gräsner JT, Wnent J, Gräsner I, Seewald S, Fischer M, Jantzen T. Einfluss der Basisreanimationsmaßnahmen durch Laien auf das Überleben nach plötzlichem Herztod. *Notf Rettmed.* 2012; 15: 593-599.
- [15] Harman F, Hasturk AE, Yaman M, Arca T, Kilinc K, Sargon MF, Kaptanoglu E. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28: 1055-1062.
- [16] Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kundenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Olsufka M, Cobb LA. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311: 45-52.
- [17] Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms? A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation.* 2012; 83: 188-196.
- [18] Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 2126-2128.
- [19] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2197-2206.
- [20] Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW; Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 231-235.
- [21] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Resuscitation.* 2008; 79: 350-379.
- [22] Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Böttiger B; ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation.* 2010; 81: 1219-1276.
- [23] Nordberg P, Taccone FS, Castrén M, Truhlar A, Desruelles D, Forsberg S, Hollenberg J, Vincent JL, Svensson L. Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emerg Med.* 2013; 13: 21.
- [24] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346: 549-556.
- [25] Italian Cooling Experience (ICE) Study Group. Early- versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units. *Resuscitation.* 2012; 83: 823-828.
- [26] Wanscher M, AgerSnap L, Ravn J, Yndgaard S, Nielsen JF, Danielsen ER, Hassager C, Romner B, Thomsen C, Barnung S, Lorentzen AG, Høgenhaven H, Davis M, Møller JE. Outcome of accidental hypothermia with or without circulatory arrest: experience from the Danish Præstø Fjord boating accident. *Resuscitation.* 2012; 83: 1078-1084.
- [27] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2007-2012.

Tillmann Speer  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
 Zentrum für Notfallmedizin  
 Standort Marburg  
 Baldingerstraße  
 D-35043 Marburg  
 tillmann.r.speer@med.uni-giessen.de