

**Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response
after successful resuscitation from cardiac arrest**

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

vorgelegt von

Christian Stoppe

aus

Georgsmarienhütte

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rolf Rossaint

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Gernot Marx

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 2009

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

Veröffentlichungen

02/ 2007

Brücken D, Stoppe C, Rossaint R, Kuhlen R, Fries M:
**Influence of mild hypothermia on cytokine release
after CPR.**

*36th Critical Care Congress of the SCCM
(Orlando, Florida/ USA)*

03/ 2007

Stoppe C, Brücken D, Bickenbach J, Kuhlen R, Fries
M: **Procalcitonin is a powerful predictor of
outcome after cardiopulmonary resuscitation.**

*27th International Symposium on Intensive Care and
Emergency Medicine (Brussels/ Belgium)*

Zusammenfassung

Hintergrund:

Weltweit steht die ischämische Herzkrankheit auf Platz 1 der häufigsten Todesursachen. Der plötzliche Herztod ist in der westlichen Welt für 60% der Todesfälle verantwortlich und betrifft alleine in Europa jährlich 700.000 Menschen.

Die Einführung und stetige Verbesserung von Basis- und erweiterten Maßnahmen der kardiopulmonalen Wiederbelebung sowie standardisierter Therapie-Algorithmen nach einem Herzstillstand haben im Verlauf der letzten Jahre die primäre Überlebensrate betroffener Patienten deutlich gesteigert. Für Patienten, die einen Herzkreislaufstillstand (HKS) aufgrund eines Kammerflimmerns erleiden, gehört die milde therapeutische Hypothermie (MTH), mit Beginn 4-6 Stunden nach primär erfolgreicher Reanimation, zu den bisher wenigen wissenschaftlich bewiesenen Maßnahmen, die zu einer Steigerung der langfristigen Überlebensrate sowie einer Verbesserung des neurologischen Outcomes geführt hat.

Patienten nach einer erfolgreichen Reanimation durchlaufen eine systemische Immunantwort, dessen Muster dem Bild einer manifesten Sepsis gleicht. Darüber hinaus wurde in Tierexperimenten gezeigt, dass die MTH selbst auch ohne vorhergehende Reanimation mit einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine einhergeht. Es zeigte sich dabei eine deutliche Korrelation zwischen erhöhten Zytokinwerten im Serum und einem Anstieg der Morbidität und Mortalität.

Zielsetzung:

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, die Serumspiegel von Procalcitonin (PCT), C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und Tumor Nekrose Faktor- α

(TNF- α) bei Patienten nach erfolgreicher Reanimation im zeitlichen Verlauf zu untersuchen und den Einfluss der MTH auf diese Parameter zu analysieren. Hypothese: Wir vermuteten einen durch MTH induzierten Anstieg der proinflammatorischen Zytokine und Biomarker.

Methodik:

In diese prospektive, observationelle Multicenterstudie wurden insgesamt 71 Patienten eingeschlossen, die im Stadtgebiet Aachen einen präklinischen Herzkreislaufstillstand erlitten und primär erfolgreich reanimiert wurden. Die Patienten wurden nach wieder hergestelltem Kreislauf jeweils in eine Gruppe mit und ohne MTH Behandlung eingeteilt. Die Entscheidung zur Hypothermiebehandlung wurde dabei von den jeweils weiter behandelnden Fachabteilungen gemäß ihrer hausinternen Standards getroffen. Die Dokumentation allgemeiner klinischer Angaben sowie das Reanimationsereignis betreffender Daten erfolgte bei Krankenhausaufnahme, 6h, 24h und 120h nach den internationalen Richtlinien des "Utstein Styles" und einem standardisierten Protokoll, welches aktuell in dieser Form von der deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin zur Qualitätssicherung empfohlen wird. Zeitgleich wurden Blutentnahmen zur Messung der Serumwerte von IL-6, TNF- α , CRP und PCT durchgeführt. Die Bestimmung des neurologischen Outcomes der Patienten erfolgte am 14.Tag nach Reanimation anhand der "Cerebral Performance Categories" (CPC), wobei die Patienten in eine Gruppe mit gutem und eine Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome aufgeteilt wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Im Falle signifikanter Unterschiede erfolgte die post-hoc-Testung mittels t – Test und anschließender Bonferroni-Korrektur für multiple Messungen. Kategorische Daten wurden mit Hilfe des Chi–Quadrat–Vierfeldertests (χ^2 -Test) ausgewertet. Sensitivität und Spezifität sowie positive und negative

Vorhersagewerte aller Markern wurden mit Hilfe von "Receiver Operating Characteristics" (ROC-Kurven) ermittelt.

Ergebnisse und Resultate

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren unabhängig vom neurologischen Outcome einen deutlichen Anstieg der IL-6 Serumwerte in der Patientengruppe mit MTH. Darüber hinaus zeigten die Patienten in der Hypothermiegruppe eine signifikant erhöhte Infektionsrate (64.1 vs. 12.5 % mit $p < 0.001$) und einen deutlich erhöhten Katecholaminbedarf.

Interessanterweise zeigte sich entgegen der aktuellen Studienlage kein signifikant besseres neurologisches Ergebnis in der Patientengruppe mit MTH nach Reanimation. Demgegenüber fand sich jedoch eine deutliche Reduktion der Mortalität in der Hypothermiegruppe.

Unabhängig von dem Vorliegen einer Infektion konnten erhöhte PCT-Werte als Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome identifiziert werden. Trotz eines deutlich gedämpften Anstiegs in der Hypothermiegruppe präsentierte sich der maximale Anstieg der PCT-Werte nach 24h als bester Vorhersagewert für ein schlechtes neurologisches Outcome in beiden Gruppen. Mit Hilfe der ROC-Analyse liess sich zum Zeitpunkt 24h nach Reanimation eine Sensitivität von 81.5% und Spezifität von 82.1% errechnen, bei einer Fläche unter der Graphenkurve (AUC) von 0.89 und einem Anhaltewert von 0,9 µg/L.

Bei den uns vorliegenden Daten müssen mögliche Störvariablen diskutiert werden, wie die Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten unter Hypothermiebehandlung eine erhöhte Infektionsrate zeigten. Diese kann maßgeblich zu einem Anstieg der Zytokine und einer folgenden PCT-Induktion geführt haben. Als Ursache für die hohe Infektrate vermuten wir eine gestörte Immunabwehr und Zytokinbalance als Folge der systemischen Reaktion des Körpers auf die applizierte milde therapeutische Hypothermie. Darüber hinaus

zeigten die Patienten in der Hypothermiegruppe einen bedeutend höheren Katecholaminbedarf. Bereits früher durchgeführte in vivo und vitro Untersuchungen erbrachten den Nachweis, dass hohe Katecholamindosen zu einer deutlich reduzierten Expression von IL-6 und TNF- α führten und somit gleichfalls zur Reduktion der Immunantwort und damit zu einer gesteigerten Infektrate bei unseren Patienten beigetragen haben könnten.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich zusammenfassen, dass die milde therapeutische Hypothermie nur geringe Effekte auf der Ebene der inflammatorischen Marker ausübt. Die Bedeutung dieser inflammatorischen Prozesse für das finale Outcome bleibt aufgrund des nicht signifikant veränderten Verlaufs der Biomarker TNF- α , CRP und PCT unter Hypothermie weiter ungeklärt. Mögliche Unterschiede zwischen globalen und sich isoliert im Gehirn abspielenden inflammatorischen Prozessen unter MHT bieten dabei Erklärungsansätze und sollten Grundlage weiterer Untersuchungen sein.

Als ein weiteres wichtiges Ergebnis zeigte sich, dass die milde therapeutische Hypothermie nach Reanimation zu einem Anstieg der Infektionsrate führt. Diese beeinflusste in unsere Studie jedoch weder die Mortalität, noch das neurologische Outcome der betroffenen Patienten.

Weitere Studien werden benötigt, um die sich unter Hypothermiebehandlung abspielenden Prozesse weiter zu analysieren. Es müssen Risiken und unerwünschte Nebeneffekte erkannt werden, um in Zukunft genaue Zielgruppen zu definieren, für die eine Hypothermiebehandlung Vorteile bringt.



Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest[☆]

Michael Fries MD^{a,*},¹, Christian Stoppe MD^{a,1}, David Brücken MD^a,
Rolf Rossaint MD^a, Ralf Kuhlen MD^b

^aDepartment of Anesthesiology, University Hospital RWTH Aachen, 52074 Aachen, Germany

^bDepartment of Intensive Care Medicine, Helios-Klinikum Berlin-Buch, 13125 Berlin, Germany

Keywords:

Cardiac arrest;
Mild therapeutic
hypothermia;
Cytokines;
C-reactive protein;
Procalcitonin

Abstract

Purpose: Although animal studies document conflicting data on the influence of hypothermia on cytokine release in various settings, no data exist if hypothermia affects the inflammatory response after successful cardiopulmonary resuscitation.

Materials and Methods: Arrest- and treatment-related variables of 71 patients were documented, and serum samples were analyzed for levels of interleukin 6, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, and procalcitonin immediately after hospital admission and after 6, 24, and 120 hours. At day 14, patients were dichotomized in those with good and bad neurological outcome.

Results: Regardless of outcomes, interleukin 6 levels were significantly elevated by the use of hypothermia ($n = 39$). The rate of bacterial colonization was significantly higher in hypothermic patients (64.1 vs 12.5 %; $P < .001$). On the contrary, procalcitonin levels were, independent of the use of hypothermia, only significantly elevated in patients with bad neurological outcome. Hypothermic patients showed a strong trend to reduced mortality. However, there was no influence on neurological recovery.

Conclusions: In this observational study, hypothermia influenced the inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation and lead to a higher rate of bacterial colonization without altering ultimate neurologic recovery.

© 2009 Published by Elsevier Inc.

1. Introduction

After successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) from out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) in patients who have ventricular fibrillation (VF), the use of mild therapeutic hypothermia (MTH) is advocated to reduce neurologic dysfunction [1]. Although survivors of OHCA exhibit a systemic inflammatory response [2], some animal data

[☆] This study was supported by a grant to Dr Michael Fries from the Laerdal Foundation for Acute Medicine, Stavanger, Norway. Test kits for the determination of Procalcitonin and C-reactive protein serum levels were kindly provided by BRAHMS AG, Hennigsdorf, Berlin, Germany. Michael Fries has received honoraria as speaker by the same company.

* Corresponding author. Tel.: +49 241 80 88179; fax: +49 241 80 82406.

E-mail address: mfries@ukaachen.de (M. Fries).

¹ These authors contributed equally to this study.

suggest that MTH does not alter this cascade [3]. In settings other than CPR, the use of hypothermia yielded conflicting results, and experimentally, MTH is associated with a marked increase of proinflammatory cytokines, which is linked to brain and heart failure [4-6]. Although cytokine activation is essential for optimal immune response to microbial pathogens, excessive production can also induce shock and progression of organ failure leading to death [7,8]. In this preliminary study, we compared the time course of the inflammatory cytokines interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the biomarkers C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in patients resuscitated from OHCA and treated with or without MTH. We hypothesized that the use of MTH would result in increased serum cytokine and biomarker levels.

2. Material and methods

Seventy-one patients (>18 years) with nontraumatic arrest cause were enrolled in this observational study. Demographical and CPR-related data were collected at the emergency department immediately after hospital admission and after 6, 24, and 120 hours at the intensive care unit using a Web-based data entry system as part of a quality assurance initiative of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine [9]. At the same time, serum samples for the determination of IL-6, TNF- α , CRP, and PCT were taken from the supernatant of blood collected for routine laboratory analyses. All markers were quantified using commercially available automated systems (LIAison, DiaSorin, Dietzenbach, Germany, and KRYPTOR, Brahms AG, Hennigsdorf, Berlin, Germany). Because all personal data were anonymized and no additional blood samples

Table 1 Cerebral performance categories to evaluate neurological outcome after cardiac arrest

CPC 1	Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit
CPC 2	Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment
CPC 3	Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis
CPC 4	Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness
CPC 5	Brain death: apnea, areflexia, electroencephalogram silence, etc

Table 2 Demographical and clinical variables of patients treated with or without MTH

	MTH (n = 39)	No MTH (n = 31)	<i>P</i>
Age, y	63.1 \pm 15.4	66.7 \pm 14.0	.310
Sex, % male	64.1	71.9	.486
Survival time, h	133 \pm 127	112 \pm 82	.633
Survivors, %	74.4	53.1	.053
Good neurologic outcome, %	53.8	43.8	.477
Call response interval, minute:second	3:22 \pm 2:23	3:20 \pm 2:23	.946
Total epinephrine, mg	4.4 \pm 4.0	3.2 \pm 3.7	.227
Total shocks, n	3.3 \pm 2.7	3.7 \pm 5.7	.705
Arrest witnessed, %	43.6	53.1	.443
Initial rhythm VF, %	63.2	53.1	.312
Initial rhythm asystole, %	26.3	34.4	.443
Initial rhythm PEA, %	5.3	6.3	.765
Initial rhythm VT, %	5.3	0.0	.198
Cardiac origin of arrest, %	92.3	65.6	.049
Proof of any pathogen, %	64.1	12.5	.001
Catecholamines at any time, %	97.4	71.9	.001

VT indicates ventricular tachycardia; PEA, pulseless electrical activity.

were taken, the local ethical committee waived to obtain informed consent from each patient. At the corresponding time points, information about hemodynamic and metabolic parameters as well as the proof of microbiological pathogens and whether catecholamines were used were documented. Data about the time when MTH was started, how long MTH was maintained, and how fast the target temperature was reached were also collected. The decision to initiate MTH or any other intervention (ie, to administer fluids, catecholamines, antibiotics, etc) was solely at the discretion of the attending physician. Cooling was performed by placement of ice packs in the groin of the patients, with the aim to reach a target temperature of 34°C. Temperature was traced from a urinary catheter advanced transurethraly into the bladder. According to current guidelines, MTH was maintained for 24 hours, and patients were allowed to passively rewarm thereafter.

At day 14, neurological outcome was assessed using the cerebral performance categories (CPC) by a physician unaware of the study (Table 1) [10]. Cerebral performance categories 1 and 2 were regarded as good neurological outcome, whereas CPC 3 to 5 signified bad neurological outcome.

Data were analyzed using statistical software SPSS 14.0. All results are expressed as mean \pm SD. Analysis of variance was used and corrected for multiple comparisons (Bonferroni) in the case of continuous variables to establish differences between groups. Repeated measures analysis of variance was used and followed by pairwise *t* tests to detect changes over time. Categorical data were analyzed using χ^2 test. Sensitivity and specificity of all markers to predict a bad neurological outcome were computed using receiver operating characteristics curves. *P* < .05 indicated statistical significance.

3. Results

No differences between patients treated with or without MTH were found with regard to most of the demographical and arrest-related data (Table 2). Patients treated with MTH were significantly more prone to bacterial colonization and required significantly more often catecholamines to maintain arterial pressures (Fig. 1). Bacterial colonization was predominantly found in bronchoalveolar lavage (48.8% of all cases), blood cultures (30.2%), and urine (11.6%), with Gram-positive cocci (58.5%) and Gram-negative enterobacter and pseudomonas (18.9 %) being the most frequent pathogens. There was a strong trend to reduced mortality in patients treated with MTH. However, neurological outcome did not differ between groups (Table 2). Hemodynamic and metabolic changes were comparable between groups (Table 3). Mild therapeutic hypothermia was rapidly initiated after admission to the hospital (1:13 ± 2:09 hour:minute), and on average, maintained for 24:44 ± 4:52 hour:minute. Target temperature was reached within 3:30 ± 2:17 hour:minute.

In the early phase after CPR, TNF- α was already significantly elevated in patients with bad neurological outcome (Fig. 2). Induction of MTH did not seem affect the course of TNF- α . However, when MTH was stopped, we observed a significant drop in patients with bad neurological outcome. Regardless of outcomes, IL-6 levels approximately quintupled during MTH and were promptly reversed when patients were rewarmed. In all groups, CRP levels progressively rose over time, and no differences were found with regard to outcomes or the use of MTH. Dramatic increases in PCT levels were observed in the 24 hours after successful CPR in patients with bad

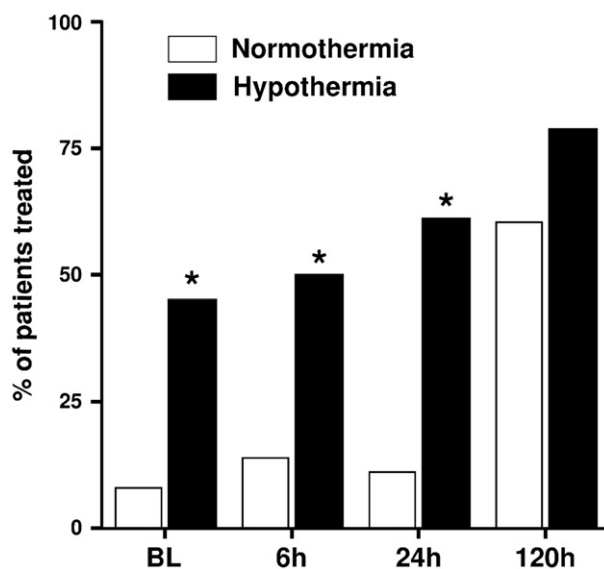


Fig. 1 Percentage of patients requiring catecholamines to maintain mean arterial pressure greater than 65 mm Hg after hospital admission (BL) and 6, 24, and 120 hours later. * $P < .05$ vs normothermia.

Table 3 Hemodynamic and metabolic parameters of patients treated with or without MTH

	BL	6 h	24 h	120 h
Heart rate (1/min)				
MTH	88 ± 21	72 ± 19*	78 ± 20	91 ± 18
No MTH	84 ± 19	88 ± 22	82 ± 24	86 ± 19
Glucose (mg/dL)				
MTH	237 ± 83	159 ± 89	127 ± 60	123 ± 30
No MTH	217 ± 81	172 ± 63	144 ± 90	134 ± 36
Lactate (mmol/L)				
MTH	5.7 ± 4.5	1.8 ± 1.2	1.3 ± 0.8	1.0 ± 0.3
No MTH	5.5 ± 3.5	2.6 ± 1.8	1.9 ± 1.6	1.4 ± 0.8
Mean arterial pressure (mm Hg)				
MTH	76 ± 15	80 ± 13	73 ± 11*	83 ± 16*
No MTH	84 ± 25	83 ± 19	85 ± 17	95 ± 15

* $P < .05$ vs no MTH.

neurological outcome. This increase was, although less pronounced, also observed in patients with bad neurological outcome and treated with MTH.

After 24 hours, PCT serum levels were the best predictor for a bad neurological outcome with an area under the curve of 0.89 (sensitivity, 81.5%; specificity, 82.1%; cutoff value, 0.9 $\mu\text{g/L}$).

4. Discussion

Survivors of OHCA exhibit a “sepsis like syndrome” including high levels of circulating cytokines, which are associated with dismal outcomes [2]. Our results are in accordance with this observation and extend our knowledge in that MTH per se results in significant alterations in IL-6, CRP, and PCT levels. In settings of regional ischemia/reperfusion injury in the central nervous system, that is, acute ischemic stroke, there is evidence that high IL-6 serum levels are associated with early neurological worsening [6]. Our study suggests that the inflammatory response after global ischemia might have a similar impact because IL-6 and TNF- α levels were significantly elevated in patients with bad neurological outcome. Selective increases in IL-6 as a result of MTH might have negatively influenced neurological recovery. However, this must be interpreted with caution because in our study, in contrast to previous studies [1], also patients with initial rhythms other than VF were treated with MTH.

Procalcitonin is increasingly used for the early and accurate detection of severe bacterial infections [11] but is also observed in patients with noninfectious diseases and after CPR [12]. The PCT levels were previously found to have a high specificity to predict neurological outcome after CPR [13]. In this study, elevated PCT levels were found to be massively increased in normothermic patients with bad outcome. Interestingly, PCT levels after 24 hours were the single best predictor for bad neurological outcome and might

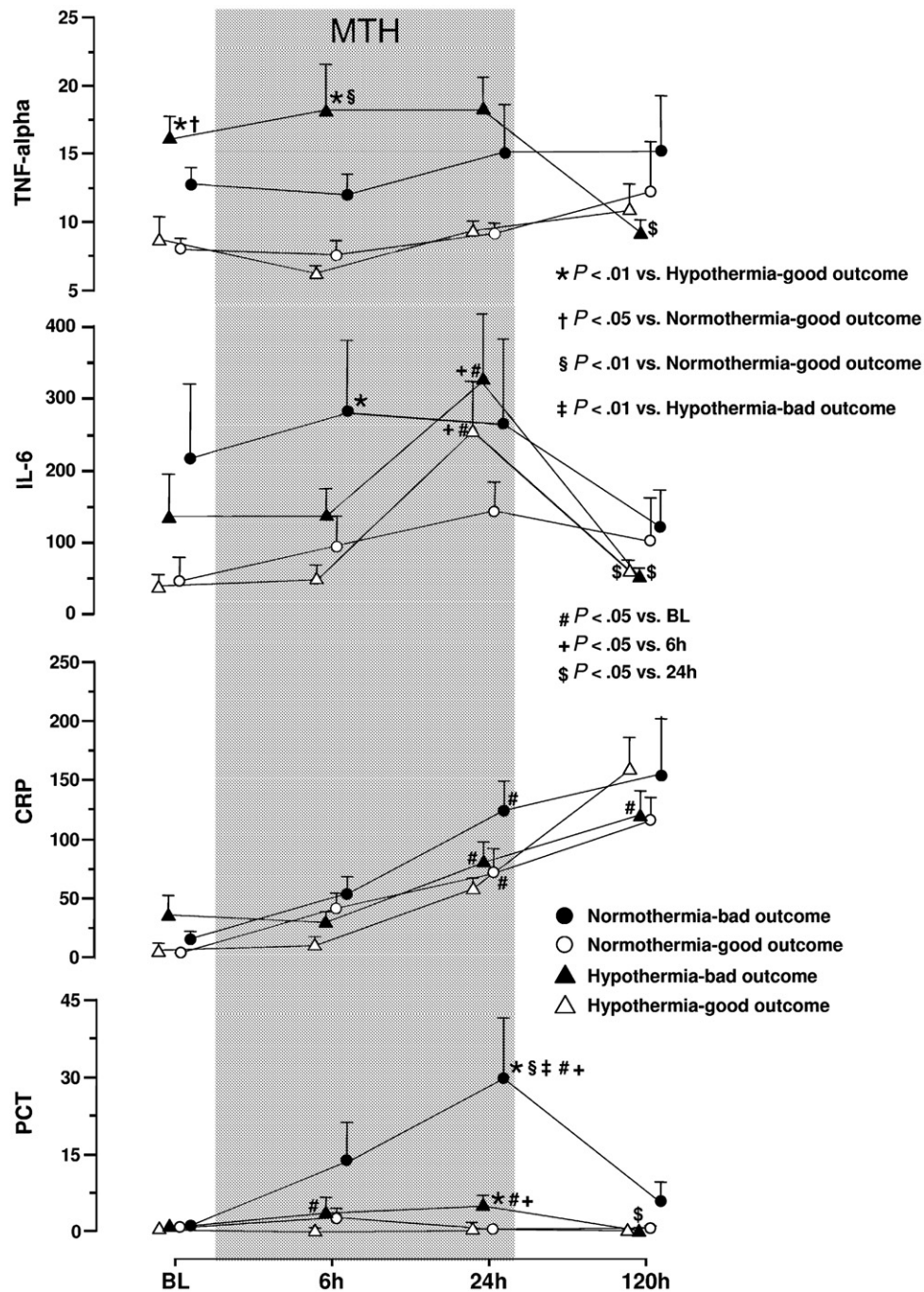


Fig. 2 Serum levels ($\mu\text{g/L}$) of TNF- α , IL-6, CRP, and PCT after hospital admission (BL) and 6, 24, and 120 hours later.

display an attractive surrogate marker for the severity of neurologic dysfunction after OHCA.

Our observations might be limited by the fact that the overwhelming majority of MTH patients had positive proof of pathogens suggesting infectious complications, which might have contributed to the increases in cytokine release and the induction of PCT. However, although infectious complications after CPR in general are frequently observed, they do not increase mortality [14]. This is in accordance with our findings where MTH-treated patients did not show

dismal outcomes despite a higher rate of bacterial colonization. On the contrary, the higher incidence of bacterial colonization, which has also been observed in other studies [15], might result from a disturbed cytokine balance and with it host defense as a result of MTH [16].

Remarkably, patients receiving MTH needed significantly more often catecholamines to maintain arterial pressures greater than 65 mm Hg, which has been attributed to cooling in other studies, too [17,18]. In vitro and in vivo studies suggest that the use of catecholamines is frequently associated

with decreased expression of IL-6 and TNF- α [19], which might have blunted the inflammatory response in our patients.

In conclusion, MTH seems to have a remarkable impact on the inflammatory response after OHCA, which may alter ultimate outcomes. Further studies are warranted to better understand the influence of MTH on the inflammatory response after CPR with the aim to recognize side effects of the treatment per se and, ultimately, to identify patient populations with maximum benefit from this potentially lifesaving treatment.

References

- [1] 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2005;112:III-25-III-54.
- [2] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
- [3] Callaway CW, Rittenberger JC, Logue ES, et al. Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers. *Crit Care Med* 2008;36:2607-12.
- [4] Niemann JT, Garner D, Lewis RJ. Tumor necrosis factor-alpha is associated with early postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2004;32:1753-8.
- [5] Caso JR, Lizasoain I, Lorenzo P, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in stress-induced worsening of cerebral ischemia in rats. *Neuroscience* 2006;142:59-69.
- [6] Vila N, Castillo J, Dávalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325-9.
- [7] Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167:1211-27.
- [8] Waage A, Espevik T. Interleukin 1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor alpha/cachectin in mice. *J Exp Med* 1988;167:1987-92.
- [9] Gräsner JT, Messelken M, Fischer M, et al. The DGAI CPR Registry: the Datasets "Hospital Care" and "Long-Term Process". *Anästhesiol Intensivmed* 2007;11:640-5.
- [10] Cummins RO, Chamberlain DA, Hazinski MF, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation; The in-hospital 'Utstein style'; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of South Africa. *Circulation* 1997;95:2213-39.
- [11] Mueller C, Huber P, Laifer G, et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1707-10.
- [12] Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, et al. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock* 2007;28:406-10.
- [13] Fries M, Kunz D, Gressner AM, Rossaint R, Kuhlen R. Procalcitonin serum levels after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;59:105-9.
- [14] Tsai MS, Chiang WC, Lee CC, et al. Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days. *Intensive Care Med* 2005;31:621-6.
- [15] Pichon N, Amiel JB, François B, et al. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.
- [16] Oddo M, Schaller MD, Feihl F, et al. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865-73.
- [17] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
- [18] HACA Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;346:549-56.
- [19] Izeboud CA, Monshouwer M, van Miert AS, et al. The beta-adrenoceptor agonist clenbuterol is a potent inhibitor of the LPS-induced production of TNF-alpha and IL-6 in vitro and in vivo. *Inflamm Res* 1999;48:497-502.

Danksagung

Es gibt viele Menschen die mich auf dem Weg meiner Doktorarbeit in Ihrer unterschiedlichen Art und Weise unterstützt haben - all Ihnen an dieser Stelle ein ganz besonderer Dank.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Michael Fries danke ich für die Überlassung des Themas. Er hat mich während des gesamten Verlaufs gefördert und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Sein Engagement hat mein Interesse geweckt, dass über die Doktorarbeit hinaus geht und mir darüber hinaus die Teilnahme an Kongressen, sowie erste Veröffentlichungen ermöglicht.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank meinem Kollegen und sehr geschätzten Freund Herrn David Brücken für den guten Austausch und die gute Zusammenarbeit während des gesamten Projektes.

Dem Klinikdirektor Herrn Univ.-Prof. Dr. R. Rossaint danke ich für die logistische Unterstützung, Vermittlung sowie hilfreiche Begleitung während dieser Arbeit. Ein weiterer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Marx und Herrn Univ.-Prof. Dr. L. Radbruch für die Bereitschaft die Begutachtung dieser Arbeit zu übernehmen.

Ebenso danken möchte ich Herrn PD Dr. med. S. Rex für seine klinische Hilfestellung und meine wissenschaftliche Förderung.

Wichtig darüber hinaus sind neben meinen Freunden und besonders meiner Familie, meine Eltern Margret und Karl-Heinz Stoppe, die mir das Medizinstudium erst ermöglicht und zu jeder Zeit in allen Phasen Verständnis und Unterstützung geschenkt haben. Meinem Bruder Michael Stoppe danke speziell für seine technische Unterstützung.

Außerdem gilt ein besonders großer Dank meiner Frau Arzu Stoppe für ihre Geduld und verständnisvolle Unterstützung.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- bei meinem Betreuer, **Dr. med. Michael Fries**, Klinik für Anästhesiologie, des Universitätsklinikums Aachen,

hinterlegt sind.

Lebenslauf

Christian Stoppe

geboren : 19. Mai 1981 in Georgsmarienhütte / Deutschland
Adresse : Neuenhoferweg 25 52074 Aachen / Deutschland
Telefon: +49 (0) 177 / 309 98 96
e-mail: christian.stoppe@gmail.com

verheiratet mit Frau Arzu Stoppe, Assistenzärztin Kinderklinik RWTH Aachen

Studium

10/ 2007 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der
Approbationsordnung für Ärzte
08/ 2003 Physikum
10/ 2001 - 10/2007 Studium der Medizin an der RWTH Aachen

Schul Ausbildung

10/ 1993 - 07/ 2000 Gymnasium Bad Iburg ("Europa Schule") / GER, Abitur
08/ 2000 - 07/ 2001 Zivildienst, Rettungsdienst als Rettungssanitäter DRK Osnabrück

Praktische Tätigkeiten

02/2008 – heute Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin , Universitätsklinikum Aachen
08/ 2006 - 07/ 2007 Praktisches Jahr (PJ):
1. Tertial: Chirurgie, Universitätsklinikum RWTH Aachen
2. Tertial: Anästhesie, Universitätsklinikum RWTH Aachen
(Wahlfach)
3a Tertial: Internal Medicin (Cardiology): Loma Linda University
of California/USA
3b Tertial: Innere Medizin: Universitätsklinikum RWTH Aachen
05/ 2004 - 12/ 2007 Praktische Tätigkeit in der chirurgischen und internistischen
Ambulanz
Luisenhospital Aachen (akademische Lehrkrankenkassenhaus der
RWTH)
10/ 2004 - 03/ 2005 Teilnahme am Chirurgisch Anatomisch Topografischen Kursus
unter der Leitung von Prof. Prescher und Prof. Schumpelick.
10/ 2003 - 01/ 2004 Praktische Tätigkeit als POL-Tutor im Institut für Anatomie RWTH
Aachen
06/ 2000 - 12/ 2004 Praktische Tätigkeit als „Sanitäter vor Ort“ (First Responder) DRK
Bad Iburg
02/ 2002 - 04/ 2002 Krankenpflegepraktikum Gefäßchirurgie Marienhospital Aachen

Famulaturen

02/ 2006 Kardiologische Intensivstation
Medizinische Klinik I der RWTH Aachen
09/ 2005 Herzthoraxchirurgie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
02/ 2005 Anästhesiologie
Loma Linda University of California/ USA
08/ 2004 Internistische Praxis mit Schwerpunkt für Gastroenterologie

02/ 2004 *Dr. Petersmann, Bad Iburg*
Kinder und Jugendklinik,
Friedrichshain, akademische Lehrkrankenhaus der Charite Berlin

Veröffentlichungen / Dissertation

02/ 2005 Beginn der Doktorarbeit in der Anästhesiologie RWTH Aachen
Grundlage des Themas - Pilotstudie: „ *Time course, relationship
and predictive value of PCT levels and proinflammatory
cytokines after successful resuscitation from cardiac arrest.*“

02/ 2007 Posterpräsentation auf dem
*36th Critical Care Congress of the SCCM
(Orlando/ Florida, USA)*

03/ 2007 Posterpräsentation (1.Autor) auf dem
*27th International Symposium on Intensive Care and Emergency
Medicine (Brussels/ Belgium).*

Ehrenamtliches Engagement

06/ 2006 - 06/ 2007 Vertreter im erweiterten Senat der RWTH Aachen.
06/ 2005 - 06/ 2006 Vertreter im Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät der
RWTH Aachen.
06/ 2005 - 06/ 2006 Ratsmitglied der Fachschaft Medizin.
10/ 2003 - 06/ 2005 Vertretungsmitglied der Fachschaft Medizin Aachen
07/ 2004 - 06/ 2005 Ratsmitglied der Fachschaft Medizin
10/ 2004 - 06/ 2006 Mitglied des Fachbereichsrates der Medizinischen Fakultät RWTH
Aachen
10/ 2002 - 07/ 2006 Stimmberechtigtes Vertretungsmitglied der Fachschaft Medizin
Aachen
08/ 1996 - 07/ 2007 Tätigkeit als Jugendgruppenleiter der Kolping Jugend Glane
(Organisation von Jugendevents, Zeltlager, Ferienwochen etc.)
10/ 1997 - 10/ 1999 Vorstandsmitglied des Kolpingvereins Glane

Sprachen

Englisch: sehr gut in Schrift und Wort (diverse Auslandsaufenthalte, z.B.
Kalifornien, USA)
Französisch: gut in Schrift und Wort
Türkisch Grundlagen

Interessen

Mitglied:
- Member of the Society of Critical Care Medicine (SCCM)
- BDA – Bund Deutscher Anästhesisten
Freizeit:
- Marathonlaufen (z.B. Köln Marathon 2006, Platz 43; Los Angeles Marathon 2005, 73 Platz v +25.000, etc.)
- Musik (klassisches Horn)
- Reisen

Referenzen

OA Dr. med. A. Freese Luisenhospital Aachen Tel. +49 241 4142673 andre.freese@luisenhospital.de
OA Dr. med. J. Ontyd Luisenhospital Aachen Tel. +49 241 4142201 jürgen.ontyd@luisenhospital.de
PhD Robert J. Marsa MD LL Univ.-Medical Center Cal/ USA Tel +1 909 558 4206

Aachen, den 8.Juli 2009

gez. Christian Stoppe