

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

Fazilitierte Hypothermie
durch Dopamin- und Serotonin-Agonisten
nach Herz-Kreislauf-Stillstand im Rattenmodell

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Andreas Schneider
aus Bad Friedrichshall

promoviert am 30. Juli 2012

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. P. Teschendorf

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Y.-H. Choi

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Privatdozent Dr. med. Peter Teschendorf, Privatdozent Dr. med. Erik Popp.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 15. Februar 2012

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'W' followed by a flourish.

Die ursprüngliche Idee zu dieser Arbeit hatte Herr Privatdozent Dr. med. Erik Popp. Das endgültige Studiendesign wurde von ihm zusammen mit Herrn Privatdozent Dr. med. Peter Teschendorf, Herrn Dr. rer. medic. Peter Vogel und mir selbst ausgearbeitet.

Sämtliche Tierversuche habe ich nach einer Einarbeitung durch Herrn Dr. Popp und Herrn Dr. Teschendorf selbstständig zusammen mit dem medizinisch-technischen Assistenten Herrn Roland Galmbacher durchgeführt. Das Tiermodell des elektrisch induzierten Herz-Kreislauf-Stillstands war in der Arbeitsgruppe bereits etabliert. Neu war die längerfristige telemetrische Temperaturüberwachung sowie die feedback-gesteuerte Wärmung der Tiere. Dieses System wurde von mir aufgebaut.

Die histologischen Präparate wurden vom medizinisch-technischen Assistenten Herrn Klaus Stefan angefertigt. Die Auswertung dieser Präparate erfolgte durch mich.

Sämtliche gewonnenen Rohdaten wurden durch mich ausgewertet und zusammengefasst.

Ich danke

Herrn Privatdozent Dr. med. Peter Teschendorf für die ausgezeichnete Betreuung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung,

Herrn Privatdozent Dr. med. Erik Popp für die theoretische und praktische Anleitung während ungezählter Stunden im Labor,

Herrn Dr. rer. medic. Peter Vogel für die konstruktiven Beiträge zu dieser Arbeit,

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bernd W. Böttiger für das Vertrauen, das er mir von Anfang an entgegengebracht hat,

Herrn Roland Galmbacher für den unermüdlichen Einsatz im Labor, ohne den diese Arbeit ganz sicher nicht hätte stattfinden können,

Herrn Klaus Stefan für die hervorragende Arbeit bei der Herstellung der histologischen Präparate,

Frau Professor Dr. med. vet. Anja Sterner-Kock, Ph.D. für das Mikroskop in ihrem Büro, das ich freundlicherweise benutzen durfte,

allen bereits erwähnten Personen für die unheimlich nette Atmosphäre im Team und den Spaß bei der Arbeit,

meinen Eltern für die Unterstützung während meiner Ausbildung, ohne die ich heute nicht dort wäre, wo ich bin.

1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie, Klinik und Pathophysiologie des Herz-Kreislauf-Stillstands	6
1.2. Therapeutische Hypothermie	7
1.3. Aspekte der Thermoregulation.....	8
1.4. Experimentelle Modelle des Herz-Kreislauf-Stillstands	9
1.5. Fragestellung dieser Arbeit	10
2. Publikation	12
3. Diskussion	24
3.1. Überblick	24
3.2. Spontane Hypothermie und kontrollierte Normothermie.....	24
3.3. Mechanismen der spontanen Hypothermie	26
3.4. D ₂ - und 5-HT _{1A} -faziliterte Hypothermie	28
3.5. Regulierte und fazilitierte Hypothermie beim Menschen.....	30
3.6. Outcome der Tiere	31
3.7. Methodische Einschränkungen	34
3.8. Schlussfolgerungen dieser Arbeit.....	34
4. Zusammenfassung	36
5. Literaturverzeichnis	37
6. Lebenslauf	55

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, Klinik und Pathophysiologie des Herz-Kreislauf-Stillstands

Bei schätzungsweise 300 000 Menschen werden jedes Jahr in der Europäischen Union aufgrund eines außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstands Wiederbelebungsmaßnahmen eingeleitet (9, 15, 22). Bei optimaler Versorgung kann bei 40–50 % der Patienten ein Spontankreislauf wiederhergestellt werden. Von diesen initial stabilisierten Patienten versterben jedoch nochmals bis zu 75 % in den folgenden Tagen.

Ursächlich für die hohe Mortalität sind Schäden an verschiedenen Organsystemen bedingt durch die globale Ischämie und anschließende Reperfusion. Besonders empfindlich ist dabei das Gehirn, in dem sich nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand in sog. selektiv vulnerablen Regionen ein verzögerter Untergang von Neuronen beobachten lässt, etwa im CA-1-Sektor des Hippokampus, im Nucleus reticularis thalami oder in bestimmten Schichten des Kortex (26, 34, 51, 95, 101, 146). Tatsächlich kann auch klinisch zumindest nach außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand die hohe Letalität in erster Linie der zerebralen Schädigung zugeschrieben werden (90), nach innerklinischem Stillstand dominiert ein Multiorganversagen. Bei überlebenden Patienten lassen sich durch neuropsychologische Tests in immerhin 40–50 % der Fälle dauerhafte Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekution nachweisen (93, 129, 149).

Neben der zerebralen Schädigung lässt sich nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand eine reversible systolische und diastolische myokardiale Dysfunktion (33, 80, 89, 104, 130), eine Aktivierung von Leukozyten und Komplementsystem mit vermehrter Zytokinfreisetzung (2, 25, 105, 143) sowie eine Aktivierung der Blutgerinnung ohne gleichzeitige Stimulation der endogenen Fibrinolyse (3, 24) nachweisen. Negovsky prägte in den 1960-er Jahren für die Gesamtschau dieser sich gegenseitig beeinflussenden Phänomene den Begriff der Postre-

animationskrankheit (106), die neuere Literatur spricht vom Post-Kreislaufstillstands-Syndrom (108).

1.2. Therapeutische Hypothermie

Die therapeutische Hypothermie wurde bereits in den späten 1950-er Jahren als neuroprotektive Strategie nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand angedacht (14, 126, 154), aufgrund der damals noch vergleichsweise eingeschränkten Möglichkeiten der Intensivmedizin aber wieder verlassen.

In den 1980-er Jahren wurden dann zunächst die tierexperimentelle (30, 31, 70, 91), später auch die klinische Erforschung der therapeutischen Hypothermie (19, 44, 156, 159) wieder aufgenommen. Inzwischen liegen zwei randomisierte klinische Studien vor: Bei komatösen erwachsenen Patienten nach einem außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand mit Kammerflimmern verbessert eine Hypothermie von 32–34 °C Körpertemperatur über 12–24 Stunden sowohl das Überleben wie auch das neurologische Outcome (18, 73). Seit 2003 wird der Einsatz der therapeutischen Hypothermie daher von den internationalen Reanimationsleitlinien klar empfohlen (42, 43, 107). Beobachtende Datenerhebungen aus dem Zeitraum seit der Einführung, gewissermaßen „Phase-IV-Studien“ zur Hypothermie, konnten deren Nutzen weiter untermauern (55, 111, 150).

Die therapeutische Hypothermie wirkt über ein ganzes Potpourri an physiologischen Effekten. Zunächst einmal vermindert eine Temperaturreduktion die Stoffwechselrate und damit den zerebralen Sauerstoffbedarf (59). Desweiteren findet sich unter Hypothermie eine Abnahme reaktiver Sauerstoffspezies (69) und exzitatorischer Aminosäuren (16, 58). Die Hemmung von Gerinnungskaskaden (155) und Entzündungsreaktionen (4) könnte die zerebrale Reperfusion verbessern. Schließlich beeinflusst die Hypothermie die Genexpression in komplexer Weise, so werden etwa der Wachstumsfaktor Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) oder das antiapoptotische Protein Bcl-2 vermehrt exprimiert (39, 41), während

das proapoptotische Protein Bax oder die Matrixmetalloproteinase 9 supprimiert werden (41, 139).

1.3. Aspekte der Thermoregulation

Zur Einleitung einer therapeutischen Hypothermie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, deren wichtigste die Oberflächenkühlung des Patienten (18, 73), die Gabe kalter Infusionen (17, 82, 151) sowie die Anwendung endovaskulärer Kühlkatheter sind (68). Alle diese Methoden interferieren jedoch naturgemäß mit der physiologischen Temperaturregulation des Patienten. Sie verändern ausschließlich den Istwert der Körpertemperatur, nicht den Sollwert. Gordon führte hierfür den Begriff der forcierten Hypothermie ein (53).

Unter forciertem Hypothermie werden physiologische Gegenregulationsmechanismen aktiviert. Als eine der frühesten Reaktionen kommt es zu einem unangenehmen Kälteempfinden („Frieren“), das zu willkürlichem Gegensteuern des Organismus führt (behaviorale Thermoregulation). So kann etwa durch körperliche Bewegung Wärme erzeugt werden, das Aufsuchen einer warmen Umgebung oder das Anlegen von Kleidung vermindert die Abgabe von Körperwärme an die Umgebung.

Gleichzeitig werden auch vegetative Mechanismen der Thermoregulation aktiviert. Zunächst konstringieren subkutane Blutgefäße, wodurch Wärme im Körperkern zurückgehalten wird. Bei größeren Abweichungen der Körpertemperatur vom Sollwert kommt es zum Muskelzittern (Shivering), bei dem infolge des stark gesteigerten Stoffwechsels der Skelettmuskulatur Wärme produziert wird (71).

Die Gegenregulation wirkt einerseits der therapeutisch gewünschten Reduktion der Körpertemperatur entgegen, andererseits könnte sie aufgrund von Katecholaminfreisetzung (Vasokonstriktion) und erhöhtem Sauerstoffbedarf (Shivering) für kardiovaskuläre Risikopatienten sogar ein Risiko darstellen (46). Um die Gegenregulation zu unterdrücken, kommt gegenwärtig ausschließlich die tiefe Sedierung des Patienten in Frage, ggf. ergänzt um eine Muskelrelaxation bei Shivering. Die Allgemeinanästhesie hemmt völlig unspezifisch neuro-

nale Aktivität im gesamten Zentralnervensystem, einschließlich der Temperaturregulation (7, 99).

Demgegenüber steht das Konzept, das Gordon als regulierte Hypothermie bezeichnete (53). Gelingt es, den Temperatursollwert gezielt nach unten zu verstellen, führt dies zu einem „freiwilligen“ Abkühlen des Organismus. Es ist davon auszugehen, dass eine solche regulierte Hypothermie auch vom wachen Patienten ohne Nebenwirkungen toleriert wird. Im Tierversuch kann eine regulierte Hypothermie durch eine ganze Reihe von Medikamenten induziert werden, unter anderem durch Dopamin-D₂-Agonisten (8, 35, 36, 94, 110, 114, 132, 138) und Serotonin-5-HT_{1A}-Agonisten (10, 37, 56, 63, 65, 66, 110, 113, 160).

1.4. Experimentelle Modelle des Herz-Kreislauf-Stillstands

Zur Untersuchung der globalen zerebralen Ischämie wurden in der Vergangenheit verschiedene Tiermodelle entwickelt. Häufig angewandt wird die 4-Gefäß-Okklusion mit Verschluss der Arteriae carotides communes sowie der Arteriae vertebrales (124, 125). Durch zusätzliche Induktion einer arteriellen Hypotension lassen sich auch residuelle Blutflüsse über die Arteria spinalis anterior verhindern, sodass eine vollständige Ischämie des Gehirns resultiert (47).

Der Herz-Kreislauf-Stillstand stellt allerdings eine Ganzkörperischämie dar. Systemische Einflüsse auf die Erholung des Gehirns in der Reperfusionphase bleiben im Modell der 4-Gefäß-Okklusion grundsätzlich unberücksichtigt, wie etwa instabile Kreislaufverhältnisse oder zirkulierende Mediatoren.

Einen größeren Bezug zur klinischen Realität zeigen daher Tiermodelle mit Herz-Kreislauf-Stillstand und anschließender Reanimation. Die Induktion kann durch elektrischen Stromfluss durch das Herz (23, 72, 153), intravenöse Kaliumapplikation (1), Kompression der herznahen Gefäße (119), Ausbluten (148) oder Asphyxie (77) erfolgen. Während Großtiermodellen (z.B. Hunde, Schweine) eine größere klinische Relevanz bescheinigt wird, bieten

Kleintiermodelle (z.B. Ratten) den Vorteil, dass größere Tierzahlen und genetisch veränderte Tiere eingesetzt werden können (74).

In unserem Labor ist seit über 10 Jahren ein Ratten- und Mausmodell des Herz-Kreislauf-Stillstands durch elektrisch induziertes Kammerflimmern etabliert (5, 23, 26, 27, 83, 115, 116, 120, 121, 122, 123, 130, 143, 144, 145, 146, 147, 152). In diesem Modell wird sicher und schnell, d.h. innerhalb von Sekunden, ein Herz-Kreislauf-Stillstand erzeugt. Als Stillstandsdauer wurde in der Vergangenheit 6 Minuten gewählt, wodurch sich reproduzierbar ein definierter submaximaler Schaden in selektiv vulnerablen Bereichen des Gehirns wie dem CA-1-Sektor des Hippokampus erzeugen ließ.

Ratten zeigen nach Herz-Kreislauf-Stillstand jedoch eine wichtige Besonderheit: Die Tiere entwickeln in den ersten Stunden der Reperfusionphase spontan eine Hypothermie mit Reduktion der Körpertemperatur um mehrere Grad über bis zu 24 Stunden (64). Eigene sporadische Temperaturmessungen konnten dies auch für unser eigenes Modell bestätigen. Die Ursachen dieser Hypothermie sind bislang ungeklärt, möglicherweise ist sie schlicht Folge einer passiven Auskühlung der Tiere.

Das Auftreten dieser spontanen Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand bedeutet jedoch, dass in diesem Fall die Gabe von D₂- oder 5-HT_{1A}-Agonisten nicht zu einer Reinform der regulierten Hypothermie führen kann. Für die Sollwertverstellung bei gleichzeitiger Auskühlung schlagen wir den Begriff der „fazilitierten Hypothermie“ vor.

1.5. Fragestellung dieser Arbeit

Zunächst soll der Verlauf der spontanen Hypothermie in unserem Tiermodell charakterisiert und der Einfluss einer forcierten Normothermie auf das Outcome ermittelt werden. Dabei soll auch erstmals in unserem Labor ein System zur längerfristigen Temperaturmessung und -kontrolle nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand etabliert werden.

Desweiteren soll untersucht werden, ob sich durch Applikation von D₂- oder 5-HT_{1A}-Agonisten die spontane Hypothermie verstärken lässt (fazilitierte Hypothermie) und dies

das Outcome günstig beeinflusst.

Schließlich soll geklärt werden, welchen Einfluss D_2 - und $5-HT_{1A}$ -Antagonisten auf den Temperaturverlauf haben, d.h., ob die spontane Hypothermie durch endogenes Dopamin oder Serotonin vermittelt wird.

2. Publikation

Schneider A, Teschendorf P, Vogel P, Russ N, Knapp J, Böttiger BW, Popp E (2012).
Facilitation of hypothermia by quinpirole and 8-OH-DPAT in a rat model of cardiac arrest.
Resuscitation. 83 (2): 232–237.
DOI 10.1016/j.resuscitation.2011.07.023.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.



Experimental paper

Facilitation of hypothermia by quinpirole and 8-OH-DPAT in a rat model of cardiac arrest[☆]Andreas Schneider^{a,*,e}, Peter Teschendorf^{a,e}, Peter Vogel^b, Nicolai Russ^c, Jürgen Knapp^d, Bernd W. Böttiger^a, Erik Popp^d^a Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Germany^b Haeselerstraße 14, 14050 Berlin, Germany^c Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Worms, Gabriel-von-Seidel-Straße 81, 67550 Worms, Germany^d Department of Anaesthesiology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, Heidelberg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 January 2011

Received in revised form 20 June 2011

Accepted 18 July 2011

Keywords:

Cardiac arrest

Hypothermia

Neurological dysfunction

ABSTRACT

Aim of the study: Therapeutic hypothermia improves outcome after cardiac arrest. Dopamine D₂ agonists and serotonin 5-HT_{1A} agonists lower body temperature by decreasing the set-point. We investigated the effect of these drugs on temperature and cerebral recovery of rats after cardiac arrest.

Methods: Male Wistar-Han rats were subjected to 6 min of cardiac arrest due to ventricular fibrillation. Following restoration of circulation, 1 mg quinpirole, 1 mg 8-OH-DPAT or vehicle were injected subcutaneously. Body temperature was monitored for 48 h. One additional group was kept normothermic. Animals were neurologically tested by a tape removal test. After 7 days, histology of hippocampal CA-1 sector was analysed with Nissl and TUNEL staining.

Results: Rats became spontaneously hypothermic after cardiac arrest. Induction of hypothermia was facilitated by both quinpirole (-0.033 ± 0.008 °C/min) and 8-OH-DPAT (-0.029 ± 0.010 °C/min) when compared to vehicle (-0.020 ± 0.005 °C/min). Total 'dose' of hypothermia (area under the curve) was not different. All animals showed a neurological deficit, which improved with time; after 7 days, test results of the normothermic group (30 [11–88] s) still tended to be worse than those of the hypothermic groups (vehicle 8 [6–14] s, quinpirole 9 [4–17] s, 8-OH-DPAT 10 [8–22] s). There were no clear differences in Nissl or TUNEL histology after 7 days.

Conclusion: Both quinpirole and 8-OH-DPAT led to faster induction of hypothermia. However, the outcome was not different from spontaneous hypothermia, probably because the total 'dose' of hypothermia was not influenced.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Every year, an estimated 300,000 individuals in the European Union undergo cardiopulmonary resuscitation (CPR) due to out-of-hospital cardiac arrest (CA).¹ Restoration of spontaneous circulation (ROSC) can be achieved in up to 50% of these patients. However, only about 10% are discharged alive from hospital. Most of these deaths can be attributed to neuronal damage,² which develops as a consequence of global cerebral ischemia during CA and reperfusion after ROSC. 40–50% of surviving patients suffer from permanent impairment of cognitive functions such as memory, attention and executive functioning.³

Two large randomised clinical trials have shown that therapeutic hypothermia improves both survival and neurological outcome when it is applied after ROSC.^{4,5} Therapeutic hypothermia has, therefore, been implemented into international CPR guidelines in 2003. Hypothermia can be induced by a variety of methods, such as surface cooling, ice-cold infusions or endovascular cooling catheters.

One certain drawback of these methods is their inability to influence the physiological temperature set-point. Physical cooling will thus result in counter-regulation by means of vasoconstriction (heat conservation) or shivering (heat production). To suppress counter-regulation, clinicians use anaesthetics, i.e. drugs which unspecifically inhibit neuronal activity all over the brain, including thermoregulation.⁶ Induced hypothermia irrespective of the set-point has been termed "forced hypothermia" by Gordon 30 years ago.⁷

A different concept is what Gordon called "regulated hypothermia". When the physiological temperature set-point is lowered specifically, this leads to 'voluntary' decrease of body temperature.

[☆] A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at doi:10.1016/j.resuscitation.2011.07.023.

* Corresponding author. Tel.: +49 221 478 6283; fax: +49 221 478 6093.

E-mail address: andreas.schneider@uk-koeln.de (A. Schneider).

^e These authors contributed equally to this work.

Table 1
Study groups.

	Drug administration	Forced temperature regulation
Spontaneous hypothermia	Vehicle	None
Normothermia	Vehicle	>37 °C for 36 h
D ₂ facilitated hypothermia	1 mg quinpirole	None
5-HT _{1A} facilitated hypothermia	1 mg 8-OH-DPAT	None

Regulated hypothermia can be induced in animal experiments by different drugs, such as dopamine D₂ agonists or serotonin 5-HT_{1A} agonists.^{8,9} Hypothermia response to these drugs is pronounced in small animals, probably because their low body mass to surface ratio abets cooling.

Our aim was to investigate whether drug-induced regulated hypothermia improves outcome in a rat model of CA when compared to forced hypothermia or normothermia. However, it is important to know that rats amongst other small animals develop spontaneous hypothermia after CA.¹⁰ We believe that this is caused by passive cooling under 'general anaesthesia like effects' of global cerebral ischemia. It might thus serve as a model of forced hypothermia. Application of D₂ or 5-HT_{1A} agonists, therefore, would not cause pure regulated hypothermia, but rather a mixed form, which one might call "facilitated hypothermia". We hypothesised that D₂ or 5-HT_{1A} agonists would lead to more rapid or more pronounced cooling under otherwise identical conditions. Through this, as well as by avoiding counter-regulation, facilitated hypothermia might improve the outcome.

2. Methods

Animal experiments were approved by the governmental animal care committee and were carried out in accordance with the European Council Directive 86/609/EEC. In a blinded setting, male Wistar-Han rats (330–380 g) were subjected to 6 min of CA with subsequent CPR and randomised into 4 treatment groups (Table 1). Enrolment was performed until 14 animals in each group were available for histological analysis after 7 days of reperfusion, but a maximum of 20 animals per group was used. A timeline of the experiments can be found in the online supplement.

2.1. Animal preparation

Under general anaesthesia (halothane 2–3% and nitrous oxide 70% in oxygen) the tracheas of the animals were intubated (Braunüle MT 14 G, B. Braun, Melsungen, Germany) and mechanically ventilated with a small animal ventilator (KTR 4, Hugo Sachs Electronic, March, Germany) at a frequency of 60 breaths per minute. Telemetric temperature probes (VitalView Series 4000 G2 E-Mitter, Mini Mitter, Bend, OR, USA) were implanted into the rats' abdominal cavities and fixed to the abdominal fat to prevent dislocation. (Note: The E-Mitter probe was developed for recording temperatures within the 'physiological' range of 33–41 °C, but does work properly down to 20 °C (personal communication with the manufacturer).) Polyethylene catheters (PE 50) were inserted into the left femoral artery and vein. Tidal volumes were adjusted according to blood gas analyses to ensure normocapnia. The arterial catheter was connected to a pressure transducer (TruWave Disposable Pressure Transducer, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) and electrocardiographic recordings were performed using two subcutaneous needle electrodes. An oesophageal electrode was placed for transoesophageal induction of ventricular fibrillation. Tympanic temperature of the animals was maintained within a range of 37.0–37.5 °C by a heating plate and fan throughout the whole procedure.

CA was initiated by ventricular fibrillation using 12 V/50 Hz alternating current and confirmed by an abrupt decrease in mean arterial pressure to less than 25 mmHg. Ventilation was stopped. After 6 min of CA, advanced cardiac life support including mechanical ventilation (100% oxygen), chest compressions (approx. 300 per min) and the application of adrenaline (epinephrine, 20 µg/kg) was started. After 2 min of CPR, external defibrillation (monophasic, 5J, Defiport SCP 912, Hellige, Freiburg, Germany) was performed. If ROSC was not achieved immediately, CPR was continued, defibrillation procedures were repeated and application of adrenaline was repeated after 30–60 s. ROSC was confirmed by spontaneous cardiac rhythm in conjunction with a rise in mean arterial pressure to greater than 60 mmHg for at least 10 min. Blood gas analyses were performed 5 and 20 min after ROSC and ventilation was adjusted if necessary. Sodium bicarbonate was administered until metabolic acidosis was neutralised. If ROSC could not be achieved within 5 min of CPR, resuscitation efforts were stopped. Successfully resuscitated animals were weaned from the ventilator about 10 min after ROSC and extubated. Catheters were removed and wounds closed. Animals were transferred back to their cages.

2.2. Study drugs

(±)-Quinpirole (Sigma–Aldrich–Chemie, Steinheim, Germany) and (±)-8-OH-DPAT (Sigma–Aldrich–Chemie, Steinheim, Germany) were dissolved in DMSO and the stock solutions then diluted with normal saline. Animals were randomised after ROSC to receive a subcutaneous 1 ml bolus containing 1 mg quinpirole, 1 mg 8-OH-DPAT or vehicle (DMSO 2% in normal saline). Pilot experiments in rats without CA had shown these doses of quinpirole or 8-OH-DPAT yielded a maximum hypothermic response.

2.3. Temperature control

Body temperature of the animals was recorded every minute during the first 48 h after ROSC (VitalView Data Acquisition System, Mini Mitter). Animals of the normothermia group were heated with ceramic infrared heaters (Exo Terra Heat Wave Lamp 100 W, Rolf C. Hagen, Montreal, Canada) during the first 36 h when their body temperature dropped below 37.3 °C. Pilot experiments had shown that this setup was able to hold body temperature within the range of approximately 37.0–37.5 °C. Ambient temperature was 21–23 °C.

2.4. Tape removal test (TRT)

To evaluate the neurological state in all successfully resuscitated animals, the TRT was assessed at 1, 3 and 7 days after CA. The TRT was performed as described previously.¹¹ This test evaluates sensorimotor integration. In brief, self adhesive tapes were affixed to each of the animals' front paws in the distal region of the wrist. The period until removal of both tapes by the animals using their teeth was recorded in order to quantify neurological damage. The test was truncated at 180 s, i.e. all times greater than 179 s were recorded as '180 s', because preliminary experiments had shown that most unimpaired animals would remove the tapes in less than 20 s. To detect a deficit it was neither relevant nor practical to wait for more than 180 s.

2.5. Brain histology

7 days after CA, the rats were re-anaesthetised and decapitated. Brains were removed and cryofixed prior to embedding and sectioning. At the hippocampal level (approx. at bregma –3.5 mm), coronal 10 µm sections were cut and placed on poly-L-lysine-coated glass slides.

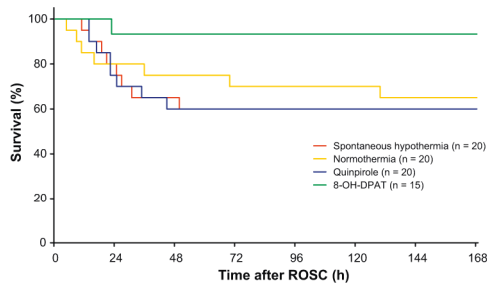


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves. Survival did not differ significantly between groups (log rank test, $p=0.19$).

Cresylviolet staining (Nissl staining) was used for detection of living neurons, and terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL staining) for in situ staining of DNA fragmentation of apoptotic bodies. Nissl-positive and TUNEL-positive cells of the hippocampal CA-1 sector were counted at a magnification of 400-fold. Digital photographs of the hippocampus were used to determine the length of the CA-1 sector (cell[^]D software, version 3.3, Olympus, Hamburg, Germany) in order to normalise the raw cell counts (number of cells per 1 mm).

2.6. Statistical analysis

Physiological data, temperature data and cell counts are expressed as mean \pm standard deviation. Data were tested for normality by Kolmogorov–Smirnov test. Statistical analysis was done by ANOVA, followed by Bonferroni-adjusted t -tests for intergroup comparisons. Results from the tape removal test are considered ordinal due to truncation of the test at 180 s; data are thus shown as median [1st–3rd quartile]. Statistical analysis was done by Kruskal–Wallis test, followed by Bonferroni-adjusted Mann–Whitney U -test. Survival was analysed by the log rank test, dose–response relationship between hypothermia and neuronal survival was analysed by the Pearson correlation test. SPSS software version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used.

3. Results

75 animals were randomised to four groups, of which 51 survived until 7 days after CA. A flow diagram illustrating animal numbers can be found in the online supplement. Physiological or resuscitation procedure parameters, such as body weight, resuscitation time, number of defibrillation attempts, arterial blood pressure, body temperature or arterial blood gas analyses, were not different between the study groups before randomisation. More detailed data can be found in the online supplement.

3.1. Survival

Seven-day survival was between 60.0 and 93.3% (Fig. 1), the differences between the groups were not significant. In most cases, death occurred during the first two days after CA.

3.2. Time course of body temperature during recovery from CA

Animals from the normothermia group were kept strictly normothermic, while animals from the other groups all developed hypothermia during the first 24 h after CA (Fig. 2, raw data can be found in the online supplement). There was a bimodal fall of

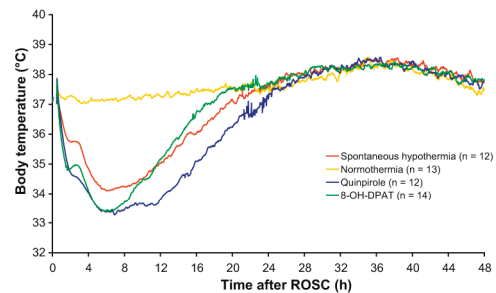


Fig. 2. Time course of body temperature after ROSC. Results are expressed as means. Further analysis of the temperature curves, based on individual animal data, is presented in Table 2.

body temperature during the first 4–8 h. Different parameters were derived from the raw temperature data, including decline of body temperature (slope, calculated by linear regression), temperature minima and the area under the curve (AUC, calculated by trapezoidal rule) (Table 2). In both the quinpirole and the 8-OH-DPAT group, initial decline of temperature was more rapid than in the vehicle group. Total 'dose' of hypothermia (AUC relative to normal body temperature; time spent below 34 °C) did not differ between the groups.

3.3. Tape removal test

Before CA, all animals removed the tapes within seconds (Fig. 3). 1 day after ROSC, the test had to be cancelled after 180 s in all but four animals. In the following days, the time needed for tape removal decreased. There was a trend towards worse results in the normothermia group, but differences between the groups were not significant.

3.4. Cell count in hippocampal CA-1 sector

The number of Nissl-positive, i.e. viable neurons in hippocampal CA1 sector was between 15.5 and 34.0 cells per 1 mm (Fig. 4a). The number of TUNEL-positive, i.e. apoptotic neurons was between 121.3 and 139.7 cells per 1 mm (Fig. 4b). The differences between the groups were not significant.

In an additional analysis, histological outcome was compared with the degree of hypothermia, irrespective of group allocation

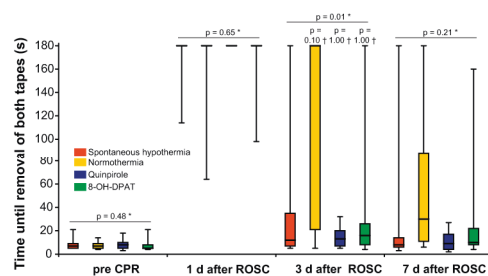


Fig. 3. Results from the tape removal test before and after CPR. Results are expressed as median, 1st/3rd quartile (boxes), minimum/maximum (whiskers). * Kruskal–Wallis test. † Compared with spontaneous hypothermia, Bonferroni-adjusted Mann–Whitney U -test.

Table 2
Analysis of the time course of body temperature after ROSC.

	Spontaneous hypothermia (n = 12)	Normothermia (n = 13)	Quinpirole (n = 12)	8-OH-DPAT (n = 14)	
Slope between 30 and 120 min (°C/min)	-0.020 ± 0.005	Not determined	-0.033 ± 0.008 <i>p</i> < 0.001 ^a	-0.029 ± 0.010 <i>p</i> = 0.04 ^a	<i>p</i> < 0.001 ^b
1st minimum (°C)	35.7 ± 0.6	Not determined	34.4 ± 1.0 <i>p</i> = 0.005 ^a	34.6 ± 0.7 <i>p</i> = 0.001 ^a	<i>p</i> < 0.001 ^b
Time of 1st minimum (min)	123 ± 24	Not determined	160 ± 58 <i>p</i> = 0.21 ^a	116 ± 29 <i>p</i> = 1.00 ^a	<i>p</i> = 0.03 ^b
2nd minimum (°C)	33.6 ± 0.8	Not determined	32.6 ± 1.0 <i>p</i> = 0.04 ^a	33.0 ± 1.1 <i>p</i> = 0.53 ^a	<i>p</i> = 0.001 ^b
Time of 2nd minimum (min)	417 ± 152	Not determined	515 ± 256	400 ± 165	<i>p</i> = 0.52 ^b
Time of reaching normothermia (min)	1101 ± 252	Not determined	1223 ± 329	1008 ± 297	<i>p</i> = 0.12 ^b
Area under the curve between 0 and 48 h (°C × min)	-2448 ± 1338	-464 ± 820	-3829 ± 2495	-2643 ± 2185	<i>p</i> = 0.21 ^b
Time below 34°C (min)	250 ± 253	Not determined	577 ± 439 <i>p</i> = 0.14 ^a	299 ± 324 <i>p</i> = 1.00 ^a	<i>p</i> = 0.006 ^b

Data are expressed as mean ± standard deviation. Pilot experiments in rats without cardiac arrest had shown that their body temperature was 37.0–38.5 °C; normothermia was thus defined as >37.0 °C, the area under the curve was calculated relative to 37.8 °C.

^a Compared with spontaneous hypothermia, Bonferroni-adjusted *t*-test.
^b ANOVA.

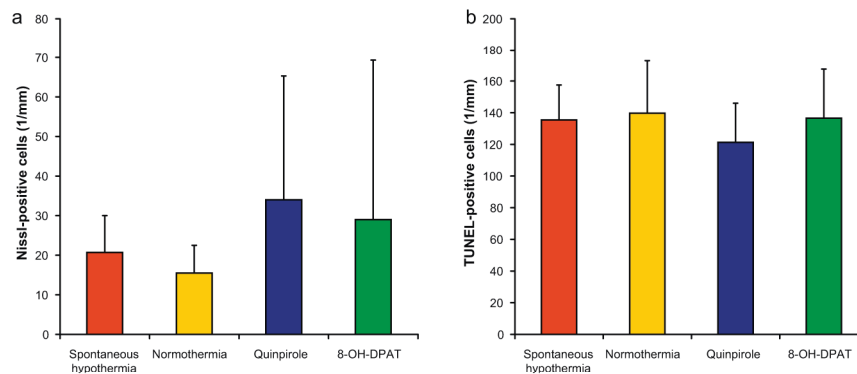


Fig. 4. Results from histological analysis of hippocampal CA-1 sector, including Nissl (a) and TUNEL stain (b). Results are expressed as mean, standard deviation. Cell counts did not differ significantly between groups (ANOVA, Nissl *p* = 0.34, TUNEL *p* = 0.43).

(Fig. 5). For both Nissl and TUNEL histology, there was a clear correlation between increasing 'dose' of hypothermia (i.e. AUC more negative) and neuronal survival.

4. Discussion

Our study shows that the D₂ agonist quinpirole as well as the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT facilitate hypothermia after CA in rats.

Induction of hypothermia by D₂ agonists has been demonstrated in different species, including rats,^{8,12–15} mice,¹⁶ cats,¹⁷ rhesus monkeys¹⁸ and humans.¹⁹ The effect is mediated by the anterior hypothalamus⁸ and is indeed associated with a downward shift of the thermoregulatory setpoint (regulated hypothermia). Rats treated with D₂ agonists actively choose lower ambient temperatures,⁸ i.e. they enhance heat loss by means of behavioural thermoregulation. Vegetative thermoregulatory mechanisms induced by D₂ agonists include vasodilation^{12,13} and decreased metabolism.¹³ The hypothermia inducing effect of D₂ agonists seems to mirror the role of endogenous dopamine in thermoregulation. Heat exposure as well as increased endogenous heat

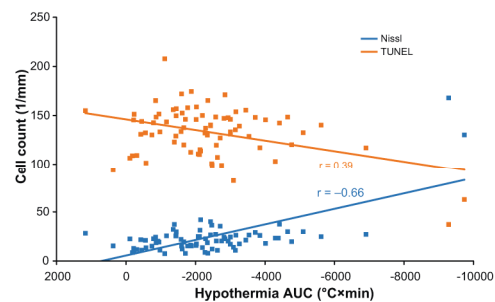


Fig. 5. Comparison between the 'dose' of hypothermia (AUC relative to normal body temperature) and neuronal survival, based on individual animal data from all groups. Dose-response analysis was done with Pearson correlation test.

production during exercise increase extracellular dopamine in the hypothalamus,^{17,20} which might then promote heat loss.¹²

5-HT_{1A} agonists are also capable of inducing hypothermia amongst various species, including rats,^{9,21,22} mice,²¹ rabbits,²³ piglets²⁴ and humans.²⁵ They act through the brain²⁴ and lead to vasodilation^{23,24} and decreased heat production.²⁴ Yet, the physiological role of serotonin is more controversial.

Our study shows that both quinpirole and 8-OH-DPAT are capable of facilitating hypothermia after CA in rats. With both agents, body temperature declined significantly faster when compared with the vehicle group. Furthermore, minimum temperature in the quinpirole group was lower than in the vehicle group, while such an effect could not be shown in the 8-OH-DPAT group. However, facilitation of hypothermia was transient after both quinpirole and 8-OH-DPAT. We calculated the area under the curve to describe the total 'dose' of hypothermia and did not find any significant differences between the groups. These observations can most possibly be explained by the fact that we had chosen single bolus application of the study drugs. When quinpirole is given to healthy rats, hypothermia lasts for 4–6 h (own pilot experiments and Ref. 14); hypothermia induced by 8-OH-DPAT lasts for 1–2 h (own pilot experiments and Ref. 9,21). However, our pilot experiments had shown that simple infusion setups were not able to sufficiently maintain hypothermia for longer periods. Repeated application of both quinpirole and 8-OH-DPAT leads to rapid development of tolerance against the hypothermia inducing effect.^{15,26} Even if 8-OH-DPAT is administered via target-controlled infusion systems to maintain stable plasma concentrations, there is a gradual increase of body temperature over time.²² For practical reasons, we decided to investigate the effect of a single bolus of quinpirole or 8-OH-DPAT on hypothermia after CA. This approach seemed justified in regard to clinical practice since it is easy to maintain hypothermia for 24 h after rapid induction.

Neither quinpirole nor 8-OH-DPAT improved neuronal outcome in our study when compared to the vehicle group. One possible explanation might be the limited effect of these drugs on the time course of body temperature after CA. It seems reasonable that there is a 'dose-response relationship' between the extent of hypothermia and neuroprotection; actual data are, however, scarce. In one study, outcome after CA in rats was improved by both hypothermia of 35 and 33 °C for 24 h when compared to normothermia (37 °C), but there was no difference between 35 and 33 °C.²⁷ When newborn piglets were subjected to bilateral carotid artery occlusion and hypoxia, both 33 and 35 °C hypothermia for 24 h improved neuronal survival when compared to normothermia (38.5–39 °C), yet 33 °C was more effective in cortical neurons, 35 °C in basal ganglia neurons.²⁸ In rats subjected to middle cerebral artery occlusion, there was a U-shaped curve of effectiveness: while 33 and 34 °C hypothermia reduced stroke volume and neurological deficit when compared to normothermia (37 °C), 36, 35 and 32 °C did not.²⁹ With constant temperature, duration of hypothermia seems to determine the outcome. When gerbils were subjected to bilateral carotid artery occlusion, the efficacy of 28–32 °C hypothermia to avoid neuronal death increased continuously with longer duration of hypothermia (30 min, 1 h, 2 h, 4 h, no additional benefit of 6 h).³⁰ When both degree and duration of hypothermia are constant, the outcome improves when hypothermia is induced earlier after reperfusion.^{30,31} As discussed above, both quinpirole and 8-OH-DPAT led to more rapid development of hypothermia in our study, but did not influence the area under the curve, which we calculated as a measure of total hypothermia 'dose'. It seems possible that the subtle differences were insufficient to alter neuronal survival.

However, we were surprised to find that the hypothermia groups did not differ clearly from those animals which were kept normothermic. Only at the tape removal test, there was a remark-

able trend towards worse results in the normothermia group. Neuronal survival as determined by hippocampus histology was also worst in the normothermia group, but this was far from being statistically significant. These results are opposed by an older study in which spontaneous hypothermia after asphyxial CA in rats had been shown to improve body weight, neurological deficits and neuronal death.¹⁰ Body temperature of both the hypothermia and the normothermia group was within the same range as in our study. To further assess our results, we have correlated histological outcome with the degree of hypothermia. The results are well in line with a dose-response relationship as discussed above. Looking at the details of this analysis, two animals stand out which have had remarkably little neuronal damage (those two animals on the far right in Fig. 5); one animal had received quinpirole, one 8-OH-DPAT. Even if those two animals were considered outliers, the correlation between more hypothermia and better outcome would persist. However, in those two animals, hypothermia was by far the most pronounced. Since other CA and CPR parameters were unremarkable in these animals, it is tempting to speculate that the seeming lack of neuroprotection by hypothermia as compared to normothermia in our study was due to the fact that hypothermia had not been pronounced enough.

This study was based on the assumption that regulated hypothermia (or facilitated hypothermia) provided better neuroprotection than forced hypothermia. Even if the time course of body temperature was identical, avoidance of counter-regulation should be beneficial. However, we cannot exclude the possibility that there had not been noticeable counter-regulation in the vehicle group which was considered as a model of forced hypothermia. Although spontaneous hypothermia after CA in rats has been described before,¹⁰ the physiology underlying this phenomenon remains presently unknown. In our model of 6 minutes of CA due to ventricular fibrillation, the animals are unconscious for 12–24 h after ROSC. We therefore hypothesised that hypothermia was a consequence of 'general anaesthesia like effects', i.e. lack of motor activity and general cerebral dysfunction including thermoregulation.⁶ However, we cannot exclude the possibility that spontaneous hypothermia after CA in rats represents a type of endogenous regulated hypothermia. It has been shown that conscious rats develop hypothermia after severe haemorrhage as well as during hypoxia.^{32,33} In both cases, the rats actively choose cooler ambient temperatures, which proves regulated hypothermia. Hypothermia might here serve as an evolutionary protector against cerebral damage. Hypoxia-induced hypothermia is attenuated by pretreatment with D₂ or 5-HT_{1A} antagonists.^{34,35} In contrast, haloperidol (D₂ antagonist) or WAY 100635 (5-HT_{1A} antagonist) did not influence the time course of body temperature in our model (data not shown).

A different explanation for the lack of additional protection by quinpirole or 8-OH-DPAT might be that a possible benefit from their action on thermoregulation was counteracted by pharmacological side-effects. In particular, both quinpirole and 8-OH-DPAT cause hypotension and bradycardia.^{36,37} CA per se leads to haemodynamic instability due to myocardial dysfunction, arrhythmias and peripheral vasodilation.³⁸ Since autoregulation of cerebral blood flow is often defective after CA,³⁹ any decrease in arterial blood pressure might lead to critical cerebral hypoperfusion. On the other hand, although both quinpirole and 8-OH-DPAT failed to improve neuronal outcome, survival seemed to be higher in the 8-OH-DPAT group. Such a benefit, unless it was random, could only be explained by other systemic side-effects of 8-OH-DPAT, e.g. platelet inhibition.⁴⁰ However, this remains highly speculative.

Finally, the apparent lack of neuroprotection by facilitated hypothermia in our study might be explained by methodological limitations. First, the number of animals might have been too

small to reach statistical significance, particularly as we have had included more than two groups in our study. Second, neurological deficits of rats 7 days after CA are quite subtle even when compared to healthy individuals¹¹; comparing different CA groups by neurological tests is thus challenging.

5. Conclusions

Our study confirmed that rats develop spontaneous hypothermia after CA. Administration of the D₂ agonist quinpirole or the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT facilitated hypothermia induction, but failed to alter the overall 'dose' of hypothermia. Neurological and histological outcome was not different from spontaneous hypothermia. Although the theoretical concept of regulated hypothermia after CA seems promising, it proves difficult to be investigated in the rat model. Since spontaneous hypothermia is thus pronounced, it should be difficult to find additional effects by hypothermia-facilitating drugs. On the other hand, spontaneous hypothermia might even be important in CA studies in rats which do not focus on body temperature. To avoid possible confounding, prolonged temperature control should strictly be established.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank Roland Galmbacher and Klaus Stefan for excellent technical assistance, as well as Anja Sterner-Kock for providing access to the digital microscopy tools used in her lab.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.resuscitation.2011.07.023.

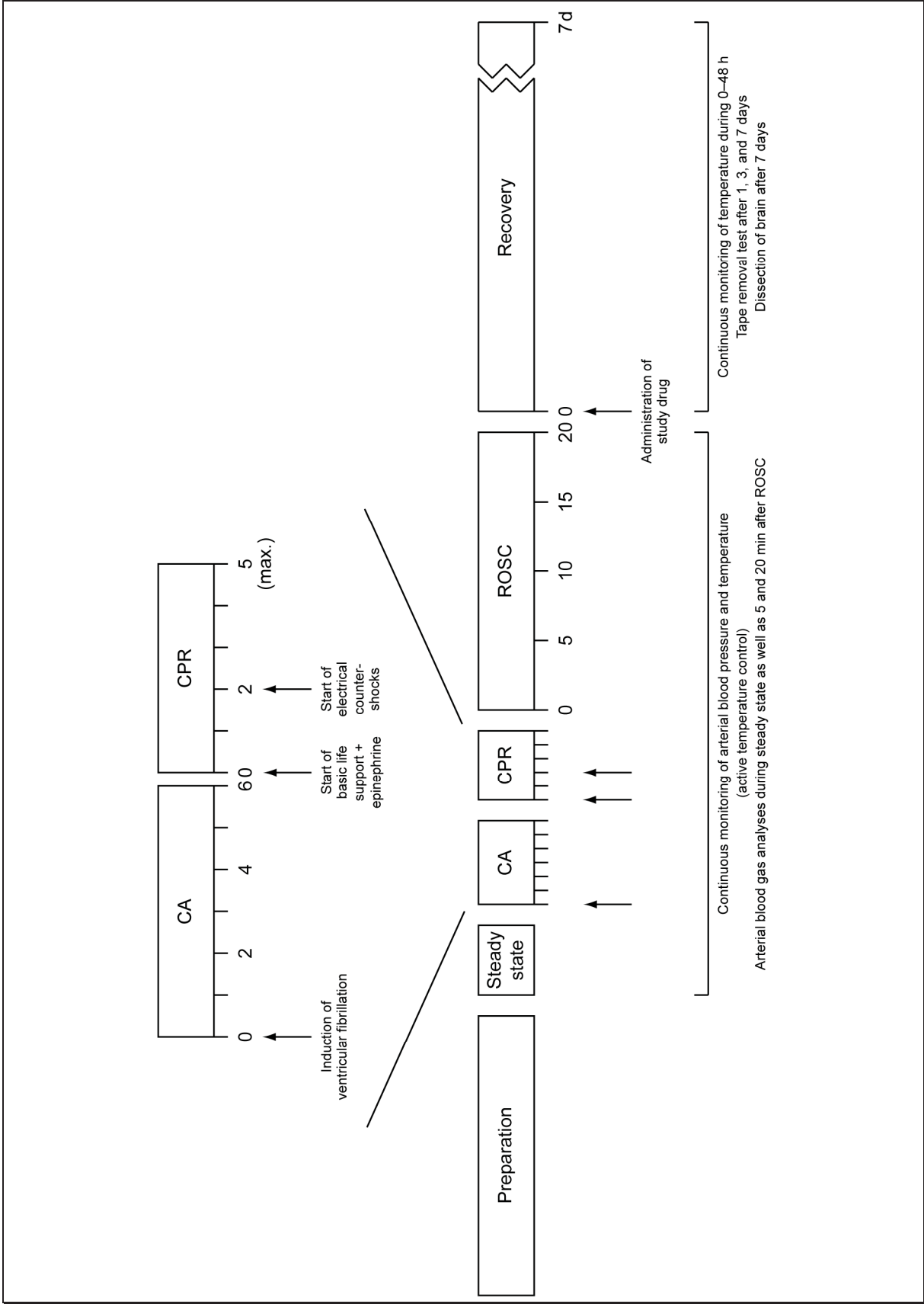
References

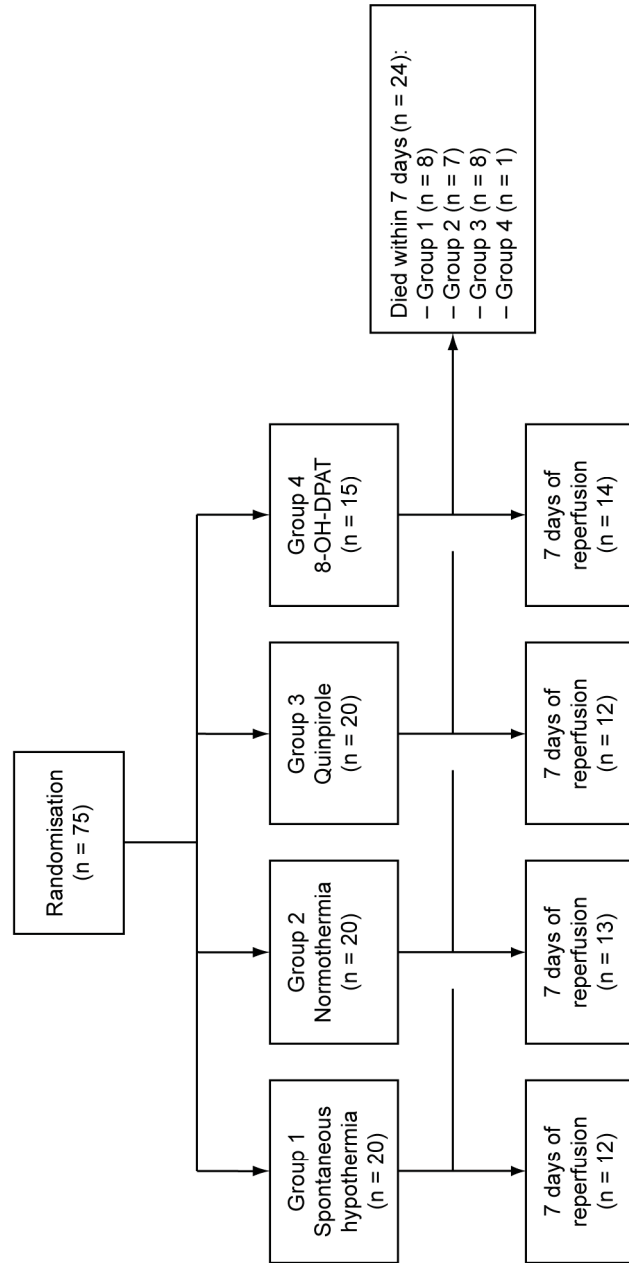
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126–8.
- Van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2004;148:416–21.
- 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.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
- Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;83:1205–11.
- Gordon CJ. A review of terms for regulated vs. forced, neurochemical-induced changes in body temperature. *Life Sci* 1983;32:1285–95.
- Ary M, Lomax P, Cox B. Apomorphine hypothermia in the rat: central sites and mechanisms. *Neuropharmacology* 1977;16:731–5.
- Hjorth S. Hypothermia in the rat induced by the potent serotonergic agent 8-OH-DPAT. *J Neural Transm* 1985;61:131–5.
- Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, et al. Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2000;28:3511–6.
- Albertsmeier M, Teschendorf P, Popp E, Galmbacher R, Vogel P, Böttiger BW. Evaluation of a tape removal test to assess neurological deficit after cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2007;74:552–8.
- Cox B, Kerwin R, Lee TF. Dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat. *J Physiol* 1978;282:471–83.
- Lin MT, Chandra A, Tsay BL, Chern YF. Hypothalamic and striatal dopamine receptor activation inhibits heat production in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1982;242:R471–81.
- Salmi P, Jimenez P, Ahlenius S. Evidence for specific involvement of dopamine D₁ and D₂ receptors in the regulation of body temperature in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993;236:395–400.
- Subramaniam S, Lucki I, McGonigle P. Effects of chronic treatment with selective agonists on the subtypes of dopamine receptors. *Brain Res* 1992;571:313–22.
- Sánchez C. The effects of dopamine D-1 and D-2 receptor agonists on body temperature in male mice. *Eur J Pharmacol* 1989;171:201–6.
- Ruwe WD, Myers RD. Dopamine in the hypothalamus of the cat: pharmacological characterization and push-pull perfusion analysis of sites mediating hypothermia. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;9:65–80.
- Gisolfi CV, Mora F, Wall PT. Dopamine and temperature regulation in the primate: effects of apomorphine and pimozide. *Brain Res Bull* 1980;5:349–52.
- Schwartz PJ, Erk SD. Regulation of central dopamine-2 receptor sensitivity by a proportional control thermostat in humans. *Psychiatry Res* 2004;127:19–26.
- Hasegawa H, Yazawa T, Yasumatsu M, Otokawa M, Aihara Y. Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neurosci Lett* 2000;289:161–4.
- Hedlund PB, Kelly L, Mazur C, Lovenberg T, Sutcliffe JG, Bonaventure P. 8-OH-DPAT acts on both 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors to induce hypothermia in rodents. *Eur J Pharmacol* 2004;487:125–32.
- Zuideveld KP, Van der Graaf PH, Newgreen D, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-HT_{1A} receptor agonists: estimation of in vivo affinity and intrinsic efficacy on body temperature in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:1012–20.
- Ootsuka Y, Blessing WW. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors inhibit cold-induced sympathetically mediated cutaneous vasoconstriction in rabbits. *J Physiol* 2003;552:303–14.
- Brown JW, Sirlin EA, Benoit AM, Hoffman JM, Darnall RA. Activation of 5-HT_{1A} receptors in medullary raphe disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R884–94.
- Lesch KP, Poten B, Söhnle K, Schulte HM. Pharmacology of the hypothermic response to 5-HT_{1A} receptor activation in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:17–9.
- Johansson CE, Meyerson BJ. The effects of long-term treatment with 8-OH-DPAT on the lordosis response and hypothermia in female rats. *Eur J Pharmacol* 1991;196:143–7.
- Logue ES, McMichael MJ, Callaway CW. Comparison of the effects of hypothermia at 33 °C or 35 °C after cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med* 2007;14:293–300.
- Iwata O, Thornton JS, Sellwood MW, et al. Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia. *Ann Neurol* 2005;58:75–87.
- Kollmar R, Blank T, Han JL, Georgiadis D, Schwab S. Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short- and long-term outcome. *Stroke* 2007;38:1585–9.
- Carroll M, Beek O. Protection against hippocampal CA₁ cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis* 1992;7:45–50.
- Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitated cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348–58.
- Brown JW, Whitehurst ME, Gordon CJ, Carroll RG. Thermoregulatory set point decreases after hemorrhage in rats. *Shock* 2005;23:239–42.
- Gordon CJ, Fogelson L. Comparative effects of hypoxia on behavioral thermoregulation in rats, hamsters, and mice. *Am J Physiol* 1991;260:R120–5.
- Barros RCH, Branco LGS. Central dopamine modulates anapnoea but not hyperventilation induced by hypoxia. *J Appl Physiol* 2002;92:975–81.
- Gargaglioni LH, Steiner AA, Branco LGS. Involvement of serotonergic receptors in the anteroventral preoptic region on hypoxia-induced hypothermia. *Brain Res* 2005;1044:16–24.
- Dabire H, Cherqui C, Fournier B, Schmitt H. Comparison of effects of some 5-HT₁ agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1987;140:259–66.
- Lahlou S. Involvement of spinal dopamine receptors in mediation of the hypotensive and bradycardic effects of systemic quinpirole in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1998;353:227–37.
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110–6.
- Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128–32.
- Bellido I, Delange L, Gomez-Luque A. The platelet of the patients with ischemic cardiopathy and cardiac valve disease showed a reduction of 8OH-DPAT binding sites. *Thromb Res* 2008;121:555–65.

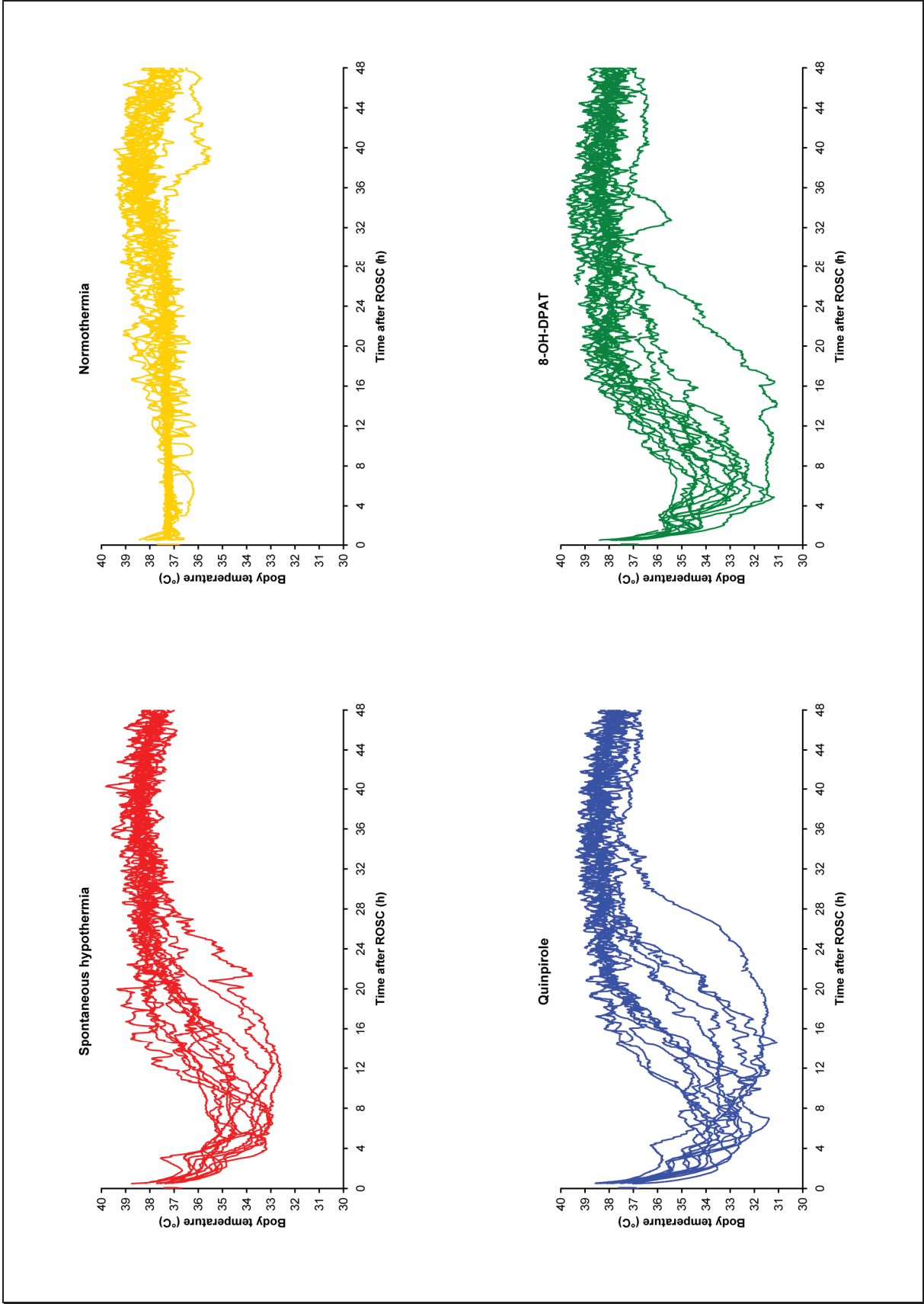
Physiological variables before and after cardiac arrest

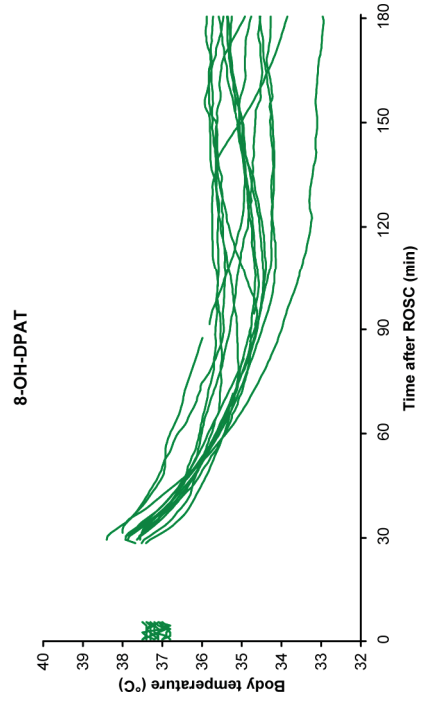
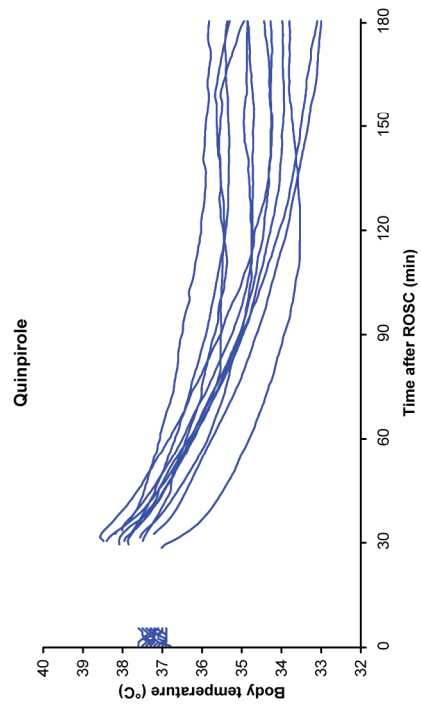
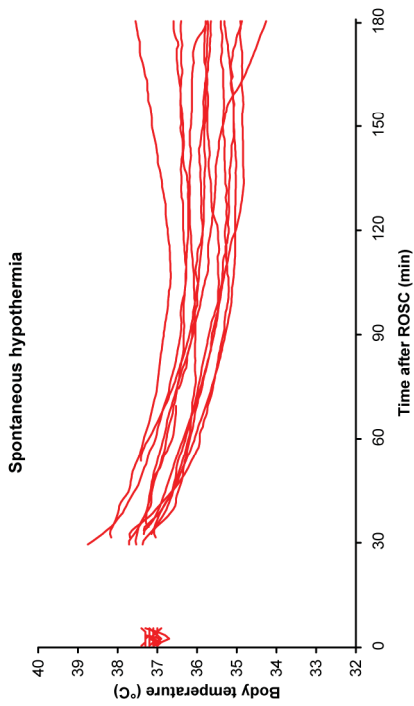
	Spontaneous hypothermia (n = 12)	Normothermia (n = 13)	Quinpirole (n = 12)	8-OH-DPAT (n = 14)
Before cardiac arrest				
Weight (g)	362 ± 23	354 ± 24	355 ± 19	355 ± 22
Mean arterial pressure (mmHg)	60 ± 11	58 ± 8	58 ± 8	56 ± 9
Temperature (°C)	37.4 ± 0.2	37.4 ± 0.2	37.4 ± 0.2	37.3 ± 0.2
O ₂ tension (mmHg)	257 ± 62	257 ± 50	254 ± 47	259 ± 33
CO ₂ tension (mmHg)	38 ± 3	37 ± 3	37 ± 3	37 ± 3
pH	7.41 ± 0.05	7.41 ± 0.05	7.39 ± 0.06	7.40 ± 0.04
Base excess (mmol/l)	-0.8 ± 3.1	-1.9 ± 2.8	-2.8 ± 3.0	-2.1 ± 2.6
Haemoglobin (g/dl)	12.3 ± 0.9	12.4 ± 0.9	12.2 ± 0.4	12.3 ± 0.9
5 min after ROSC				
Mean arterial pressure (mmHg)	65 ± 13	76 ± 21	65 ± 12	66 ± 15
Temperature (°C)	37.2 ± 0.2	37.3 ± 0.2	37.2 ± 0.2	37.2 ± 0.2
O ₂ tension (mmHg)	439 ± 55	450 ± 48	425 ± 66	451 ± 38
CO ₂ tension (mmHg)	33 ± 5	34 ± 5	36 ± 7	33 ± 4
pH	7.22 ± 0.05	7.23 ± 0.05	7.17 ± 0.06	7.21 ± 0.04
Base excess (mmol/l)	-14.6 ± 2.3	-13.6 ± 2.5	-15.4 ± 3.0	-14.9 ± 2.2
Haemoglobin (g/dl)	12.9 ± 0.8	13.5 ± 1.2	13.3 ± 0.5	13.2 ± 1.3
20 min after ROSC				
Mean arterial pressure (mmHg)	85 ± 7	88 ± 9	87 ± 9	89 ± 8
Temperature (°C)	37.4 ± 0.2	37.5 ± 0.2	37.5 ± 0.2	37.4 ± 0.2
O ₂ tension (mmHg)	382 ± 72	389 ± 67	392 ± 100	398 ± 80
CO ₂ tension (mmHg)	47 ± 6	47 ± 5	49 ± 7	47 ± 3
pH	7.31 ± 0.04	7.32 ± 0.04	7.30 ± 0.07	7.31 ± 0.03
Base excess (mmol/l)	-3.2 ± 3.7	-2.1 ± 3.5	-3.3 ± 4.0	-3.0 ± 2.5
Haemoglobin (g/dl)	15.5 ± 0.9	15.6 ± 1.0	15.4 ± 0.7	15.3 ± 0.9

Data are expressed as mean ± standard deviation. Results did not differ significantly between groups (ANOVA).









3. Diskussion

3.1. Überblick

Sowohl Quinpirol als auch 8-OH-DPAT beschleunigten in der vorliegenden Studie die Induktion einer Hypothermie bei Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Jedoch kam es auch ohne diese Substanzen zu einer spontanen Hypothermie, die wir durch eine längerfristige Temperaturmessung detailliert beschreiben. Eine Verbesserung des Outcomes durch Quinpirol oder 8-OH-DPAT fand sich nicht.

3.2. Spontane Hypothermie und kontrollierte Normothermie

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum ersten Mal in unserem Labor ein System zur längerfristigen Temperaturmessung in Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand etabliert. Das verwendete VitalView-System basiert auf 15,5 × 6,5 mm großen sowie 1,05 g schweren Sonden, die problemlos in die Bauchhöhle der Tiere implantiert werden können. Grundlage der Sonde ist ein Oszillator, der Radiowellen mit temperaturabhängiger Frequenz aussendet (bei 37 °C ca. 800 Hz). Diese werden von einer Empfangseinheit unter dem Käfig registriert, durch eine entsprechende Software wird die Frequenz der Radiowellen in eine Temperatur umgerechnet.

Während sonst im Kleintierlabor die rektale Temperaturmessung häufig als Standard angesehen wird, besitzt das VitalView-System demgegenüber zwei entscheidende Vorteile (60): Zum einen können sich die Tiere während der Messung frei bewegen und frei verhalten, es ist kein stressbehaftetes Handling durch den Experimentator erforderlich. Zum anderen können beliebig viele Messungen zeitlich eng aufeinanderfolgen, sodass ein quasi kontinuierlicher Temperaturverlauf aufgezeichnet werden kann. Dabei stimmt die durch das Vital-

View-System ermittelte Körpertemperatur mit der Rektaltemperatur hervorragend überein.

Im Rahmen der Vorarbeiten für die vorliegende Studie bestimmten wir zunächst die Körpertemperatur nicht-reanimierter Ratten. Diese schwankte zwischen 37,0 °C und 38,5 °C mit dem Maximum gegen 00:00 Uhr und dem Minimum gegen 12:00 Uhr. Die ermittelten Werte stimmen gut mit Angaben zur normalen Körpertemperatur von Ratten aus der Literatur überein (127, 128). Sie dienten im Weiteren als Ausgangspunkt für die kontrollierte Normothermie und für die mathematische Analyse des Temperaturverlaufs nach Herz-Kreislauf-Stillstand.

Nach Herz-Kreislauf-Stillstand entwickelten die Tiere ohne weitere Intervention innerhalb der ersten 24 Stunden der Erholungsphase eine ausgeprägte Hypothermie mit variablem Verlauf und einem Minimalwert der Körpertemperatur von 32,6–35,0 °C (Mittelwert 33,6 °C). Unsere Daten stimmen gut mit dem Temperaturverlauf überein, den Hickey et al. bei Ratten nach asphyktischem Herz-Kreislauf-Stillstand beobachtet haben (64).

Neben der reinen Messung der Körpertemperatur konnte im Rahmen dieser Studie zudem erstmals in unserem Labor ein System etabliert werden, um die spontane Hypothermie zu verhindern und die Tiere kontrolliert normotherm zu halten. Hierfür wurden über die VitalView-Software Halbleiterrelais angesteuert, mit Hilfe derer Infrarotstrahler an- bzw. ausgeschaltet wurden.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde dabei auf den unteren physiologischen Bereich eingereguliert, etwa 37,0–37,5 °C. Dadurch wurde zum einen eine Hypothermie sicher vermieden, zum anderen aber auch endogene Rhythmen normwertiger Körpertemperaturen ermöglicht ohne die Gefahr einer akzidentellen Überhitzung. Dabei zeigte sich, dass in der Regel 16–24 Stunden nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand keine Wärmung mehr erforderlich war. Der in dieser Studie gewählte Überwachungsbereich von 36 Stunden erscheint damit gut geeignet, um eine spontane Hypothermie in jedem Fall auszuschließen.

Es erscheint plausibel, dass die spontane Hypothermie das Outcome in Studien, in denen bei Ratten ein experimenteller Herz-Kreislauf-Stillstand erzeugt wird, beeinflussen könnte (64).

In Anbetracht der interindividuellen Variabilität des Temperaturverlaufs dürfte die Hypothermie eine nicht unerhebliche Störgröße darstellen, die in früheren Arbeiten unserer Gruppe möglicherweise nicht hinreichend berücksichtigt wurde. Das in dieser Arbeit erstmals etablierte System zur kontrollierten Normothermie nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand wurde deshalb als Standard in alle anschließenden Studien übernommen (121, 144).

3.3. Mechanismen der spontanen Hypothermie

Obwohl die spontane Hypothermie von Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand bereits vor 10 Jahren in der Literatur beschrieben wurde (64), sind die ihr zugrunde liegenden Mechanismen unklar.

Erfahrungsgemäß sind in unserem Modell des sechsminütigen Herz-Kreislauf-Stillstands mit anschließender Reanimation die Tiere für etwa 12–24 Stunden tief bewusstlos. Es erscheint naheliegend, dass eine sehr umfassende Störung der Gehirnfunktion vorliegt, die möglicherweise die Thermoregulation miteinschließt. In diesem Fall wäre die Hypothermie Folge einer passiven Auskühlung, verstärkt dadurch, dass die Tiere sich nicht bewegen. Dies wäre vergleichbar mit der bekannten Hypothermieneigung während einer Allgemeinanästhesie (100). Alle klinisch gebräuchlichen eine Allgemeinanästhesie induzierenden Substanzen wirken ebenfalls über eine breite und unspezifische Hemmung des Zentralnervensystems. Abhängig von der Dosierung dieser Substanzen verbreitert sich der Bereich der Körpertemperatur, in dem es zu keiner aktiven Gegenregulation kommt. Mechanismen, die einer Hypothermie entgegenwirken (Vasokonstriktion, Muskelzittern), werden ebenso gehemmt wie diejenigen, die bei Hyperthermie gegensteuern (Schwitzen) (7, 99). Die Hypothermie während einer Allgemeinanästhesie ist also nicht Ausdruck einer Sollwertverstellung, sondern einer „partiellen Poikilothermie“.

Interessanterweise findet sich auch beim Menschen nach Reanimation eine Phase der Hypothermie (18, 57, 73, 97). Auch hier scheint es naheliegend, von einer allgemeinen Fehl-

funktion des Zentralnervensystems unmittelbar nach der Ischämie auszugehen. Diese Annahme wird untermauert durch retrospektive Analysen von Patienten, die mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt wurden. Patienten mit schlechtem Outcome erreichen die Zieltemperatur üblicherweise früher (62, 157), oder anders ausgedrückt: Je stärker der Schaden durch den Herz-Kreislauf-Stillstand, desto größer die Hypothermieneigung.

Insgesamt ist die spontane Hypothermie beim Menschen mit Körpertemperaturen um 34–35 °C deutlich weniger ausgeprägt als bei der Ratte. Dies scheint dadurch erklärlich, dass bei kleineren Tieren Körperwärme sehr viel leichter abgegeben wird, da ihre Körperoberfläche im Verhältnis zur Körpermasse erheblich größer ist. Beim Menschen ist die Phase der Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand außerdem kurz und geht nach wenigen Stunden häufig in eine Hyperthermie über (50, 73, 142). Diese könnte Folge einer systemischen Entzündungsreaktion in der Reperfusionphase sein, in der es durch zirkulierende Zytokine zu einer Verstellung des Temperatursollwerts nach oben kommt (2, 105, 136, 143). Ein ähnlicher biphasischer Temperaturverlauf mit initialer Hypo- und anschließender Hyperthermie ist auch von Patienten nach Subarachnoidalblutung bekannt (141).

Eine zweite mögliche Erklärung für die Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand könnte eine endogene regulierte Hypothermie sein, also eine aktive Verstellung des Temperatursollwerts nach unten. Tatsächlich konnte bei Ratten nach hämorrhagischem Schock sowie während Hypoxie die Entstehung einer regulierten Hypothermie gezeigt werden (29, 54). In beiden Fällen suchen die Ratten bei vollem Bewusstsein aktiv kühlere Umgebungstemperaturen auf (behaviorale Thermoregulation), was die Sollwertverstellung beweist. Möglicherweise hat sich die Hypothermie hier im Rahmen der Evolution als endogener Schutzmechanismus vor zerebraler Schädigung entwickelt. Die Hypoxie-induzierte Hypothermie kann dabei durch Vorbehandlung mit dem D₂-Antagonisten Haloperidol oder dem 5-HT_{1A}-Antagonisten WAY 100635 gehemmt werden (11, 12, 49, 137).

Um zu überprüfen, ob ähnliche Effekte auch nach Herz-Kreislauf-Stillstand eine Rolle spielen, verabreichten wir Ratten nach Reanimation 0,25 mg Haloperidol bzw. 0,5 mg WAY 100635. Die Dosierung leiteten wir aus Vorversuchen an nicht-reanimierten Tieren ab. Da 1

mg Quinpirol bzw. 1 mg 8-OH-DPAT eine maximale Hypothermieantwort induzierten und 0,25 mg Haloperidol bzw. 0,5 mg WAY 100635 diesen Effekt vollständig blockierten, erschien plausibel, dass auch die Wirkung von endogenem Dopamin bzw. Serotonin komplett aufgehoben werden sollte. Verglichen mit Placebo, wurden jedoch nach Herz-Kreislauf-Stillstand Temperaturabfall, -minimum und -erholung durch Haloperidol oder WAY 100635 nicht beeinflusst.

Es zeigt sich, dass unterschiedliche Formen der zerebralen Schädigung nicht unbedingt zu gleichartigen Reaktionen des Organismus führen. Unklar bleibt jedoch, inwiefern es sich um einen qualitativen oder einen quantitativen Unterschied handelt. Unsere Beobachtungen schließen eine endogene regulierte Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand nicht zwangsläufig aus. Es könnte auch sein, dass ein solches „Programm“ aufgrund der umfassenderen zerebralen Schädigung, wie sie durch die Bewusstlosigkeit der Tiere belegt wird, nicht mehr aktiviert werden kann. Oder es könnte aktiviert werden, durch passive Auskühlung aber überlagert werden.

3.4. D₂- und 5-HT_{1A}-faziliterte Hypothermie

Die Induktion einer Hypothermie durch D₂-Agonisten ist in der Literatur für zahlreiche Spezies dokumentiert, darunter Ratten (8, 35, 36, 94, 110, 114, 132, 138), Mäuse (35, 133), Katzen (131), Rhesusaffen (52) und Menschen (38, 117, 134). Die Wirkung wird dabei durch den anterioren Hypothalamus (8) vermittelt und ist mit einer Sollwertverstellung nach unten assoziiert (regulierte Hypothermie). Ratten suchen nach Gabe eines D₂-Agonisten aktiv kältere Umgebungstemperaturen auf (8, 98), d.h., sie fördern die Wärmeabgabe durch behaviorale Thermoregulation. Vegetative thermoregulatorische Mechanismen durch D₂-Agonisten umfassen eine Vasodilatation (36, 94, 110) sowie einen verminderten Stoffwechsel (94, 114). Die Hypothermie-induzierende Wirkung von D₂-Agonisten scheint dabei die Rolle von Dopamin im Rahmen der endogenen Thermoregulation widerzuspiegeln. Wärmeexposition ebenso wie eine vermehrte endogene Wärmeproduktion während körperlicher Arbeit erhöhen die

extrazellulären Dopaminspiegel im Hypothalamus (61, 79, 131), wodurch eine vermehrte Wärmeabgabe gefördert werden könnte (36).

5-HT_{1A}-Agonisten induzieren ebenfalls eine Hypothermie über Speziesgrenzen hinweg, so in Ratten (10, 37, 56, 63, 65, 66, 110, 113, 160), Mäusen (63), Kaninchen (112), Schweinen (28, 67) und Menschen (20, 92, 103, 118, 135, 158). Die Wirkung wird durch das Gehirn vermittelt (10, 28, 65, 67), es kommt zu Vasodilatation (28, 110, 112, 113) und verminderter Wärmeproduktion (28, 67, 113). Die physiologische Rolle von Serotonin ist jedoch weniger eindeutig.

In unserer Studie verstärkten (fazilitierten) sowohl Quinpirol wie auch 8-OH-DPAT die spontane Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand bei Ratten. Als Maß für den Geschwindigkeitsabfall berechneten wir die mittlere Steigung der Temperaturkurve. Sowohl Quinpirol wie auch 8-OH-DPAT führten zu einem schnelleren Temperaturabfall im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Desweiteren war auch die minimale Körpertemperatur in der Quinpirol-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe; für 8-OH-DPAT war dies nicht der Fall.

Der fazilitierende Effekt auf die spontane Hypothermie war jedoch sowohl bei Quinpirol wie auch bei 8-OH-DPAT nur vorübergehend. Wir berechneten die Fläche unter der Temperaturkurve (bezogen auf 37,8 °C als Mittelwert der Normothermie) als Maß für die „Gesamtdosis“ der Hypothermie. Diesbezüglich gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die wahrscheinlichste Erklärung besteht darin, dass wir die Testsubstanzen als einmaligen Bolus nach Reanimation verabreicht haben. In Vorversuchen an nicht-reanimierten Tieren hielt die Hypothermie nach Quinpirol ca. 4–6 Stunden an, nach 8-OH-DPAT 1–2 Stunden. Dies entspricht den Erfahrungen aus der Literatur (37, 56, 63, 66, 132). Gleichzeitig hatten unsere Vorversuche jedoch auch gezeigt, dass auch unter kontinuierlicher Infusion der Testsubstanzen kaum eine Verlängerung der Hypothermie zu verzeichnen war. Es wurde gezeigt, dass es bei repetitiver Gabe von Quinpirol oder 8-OH-DPAT zu einer raschen Toleranzentwicklung kommt (76, 78, 88, 102, 138). Selbst wenn die Plasmakonzentration von 8-OH-DPAT durch technisch anspruchsvolle „Target-controlled infusion“-

Systeme konstant gehalten wird, findet sich ein stetiger Temperaturanstieg mit fortlaufender Dauer des Versuchs (160).

Wir haben uns daher aus praktischen Gründen bewusst entschieden, den Effekt der einmaligen Bolusgabe von Quinpirol oder 8-OH-DPAT auf die Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand zu untersuchen. Klinisch ist dieser Ansatz zu rechtfertigen, da es nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand von größter Bedeutung ist, dass die Temperatur möglichst rasch und nebenwirkungsfrei gesenkt wird (31, 85). Dies ist mit einer ausschließlich physikalischen Kühlung des Patienten nicht immer zu gewährleisten. Die Aufrechterhaltung einer Hypothermie nach erfolgreicher Einleitung gelingt jedoch in fast allen Fällen problemlos.

3.5. Regulierte und fazilitierte Hypothermie beim Menschen

Die Wahl auf D_2 - und 5-HT_{1A} -Agonisten bei der Planung dieser Studie fiel nicht zuletzt deshalb, weil entsprechende Substanzen auch klinisch angewandt werden. D_2 -Agonisten wie Bromocriptin und Cabergolin sind zugelassen für die Therapie des Morbus Parkinson sowie zur Hemmung der Prolaktinsekretion, der 5-HT_{1A} -Agonist Bupropion ist ein Anxiolytikum.

In der Tat bewirken D_2 - und 5-HT_{1A} -Agonisten auch beim Menschen eine Hypothermie (20, 38, 92, 103, 117, 118, 134, 135, 158). Allerdings beträgt die Abnahme der Körpertemperatur in der Regel nur wenige Zehntelgrade. Hierfür lassen sich zwei Ursachen ausmachen. Wie bereits erwähnt haben Kleintiere aufgrund des ungünstigeren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Körpermasse grundsätzlich eine größere Neigung, Körperwärme an die Umgebung abzugeben. Zum anderen ist festzustellen, dass Quinpirol bzw. 8-OH-DPAT als die Prototypen voller Agonisten am D_2 - bzw. 5-HT_{1A} -Rezeptor gelten. Die am Menschen getesteten Substanzen sind dagegen nur partielle Agonisten, d.h. auch bei maximaler Dosierung bleibt die Effektstärke hinter der des jeweiligen vollen Agonisten zurück.

Nichtsdestotrotz zeigen diese Daten, dass die Induktion einer regulierten Hypothermie auch beim Menschen grundsätzlich möglich ist. Klinisch könnte man sich vorstellen, entspre-

chende Substanzen mit einer physikalischen Kühlung zu kombinieren (fazilitierte Hypothermie), um eine therapeutische Hypothermie schneller und effektiver einzuleiten.

3.6. Outcome der Tiere

Die Gabe von Quinpirol oder 8-OH-DPAT führte in dieser Untersuchung nicht zu einer Verbesserung von neurologischer Funktion oder Histologie im Vergleich zu Placebo.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass beide Substanzen nur einen geringen Effekt auf den Verlauf der Körpertemperatur nach Herz-Kreislauf-Stillstand hatten. Es erscheint plausibel, dass es für den neuroprotektiven Effekt der Hypothermie eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ gibt. Diesbezüglich harte Daten sind jedoch rar. In einer Untersuchung an Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand verbesserte sowohl eine Hypothermie mit 35 °C Körpertemperatur als auch mit 33 °C für jeweils 24 Stunden das Outcome im Vergleich zu Normothermie (37 °C), es gab jedoch keinen Unterschied zwischen 35 °C und 33 °C (96). Bei neugeborenen Schweinen, die einer beidseitigen Okklusion der Arteria carotis bei gleichzeitiger Hypoxie unterzogen wurden, verbesserten sowohl eine Hypothermie von 33 °C als auch von 35 °C für jeweils 24 Stunden das neuronale Überleben im Vergleich zur Normothermie (38,5–39 °C), 33 °C war jedoch effektiver in kortikalen Neuronen, 35 °C in Neuronen der Basalganglien (75). Bei Ratten nach Verschluss der Arteria cerebri media fand sich eine U-förmige Wirkungskurve: Während eine Hypothermie von 33 °C und 34 °C Infarktgröße und neurologisches Defizit im Vergleich zur Normothermie (37 °C) verkleinerten, war dies bei 36 °C, 35 °C und 32 °C nicht der Fall (84).

Ist die Temperatur konstant, scheint die Dauer der Hypothermie maßgeblich für das Outcome zu sein. Bei Rennmäusen nach beidseitigem Verschluss der Arteria carotis verminderte eine Hypothermie von 28–32 °C den Untergang von Neuronen umso effektiver, je länger die Hypothermie andauerte (30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, kein zusätzlicher Nutzen nach 6 Stunden) (31). Wenn sowohl die Temperatur als auch die Zeitdauer der Hy-

pothermie konstant sind, verbessert sich das Outcome, je früher die Hypothermie nach der Reperfusion eingeleitet wird (31, 85).

Sowohl Quinpirol als auch 8-OH-DPAT führten in unserer Studie zu einer schnelleren Einleitung der Hypothermie, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fläche unter der Kurve, die wir als Maß für die „Gesamtdosis“ der Hypothermie ermittelt haben. Es könnte sein, dass diese Unterschiede zu gering waren, um das neuronale Überleben zu beeinflussen.

Wir waren jedoch überrascht, dass sich die Tiere in den Hypothermie-Gruppen nicht klar von denjenigen Tieren unterschieden, die normotherm gehalten worden waren. Lediglich beim Tape-Removal-Test fand sich ein markanter Trend zu schlechteren Ergebnissen in der Normothermie-Gruppe. Das neuronale Überleben, gemessen an der Histologie des hippocampalen CA-1-Sektors, war ebenfalls am schlechtesten in der Normothermie-Gruppe, der Unterschied war jedoch weit entfernt von statistischer Signifikanz. Unsere Ergebnisse stehen damit denen einer früheren Untersuchung gegenüber, in der sich bei Ratten nach asphyktischem Herz-Kreislauf-Stillstand durch die spontane Hypothermie Körpergewicht, neurologischer Schaden und neuronales Überleben verbessert hatten (64). Die Körpertemperatur sowohl der Hypothermie- wie auch der Normothermie-Gruppe war dabei in derselben Größenordnung wie in unserer Studie.

Um unsere Ergebnisse weiter zu analysieren, haben wir das histologische Outcome mit dem Ausmaß der Hypothermie, gemessen an der Fläche unter der Kurve, korreliert. Die Ergebnisse sind dabei gut mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in Einklang zu bringen, wie sie oben diskutiert wurde. Betrachtet man die Analyse genauer, fallen zwei Tiere mit auffallend niedrigem neuronalen Schaden auf. Eines dieser Tiere hatte Quinpirol erhalten, das andere 8-OH-DPAT. Selbst wenn man diese beiden Tiere als Ausreißer betrachtet, bleibt die positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypothermie und dem neuronalen Überleben bestehen. Es ist jedoch festzustellen, dass bei diesen beiden Tieren die Hypothermie mit Abstand am stärksten ausgeprägt war. Da die anderen Parameter bezüglich Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiopulmonaler Reanimation unauffällig waren, verleitet dies zur Spekulation, dass die scheinbar nicht vorhandene Neuroprotektion durch die Hypothermie im Ver-

gleich zur Normothermie dadurch bedingt sein könnte, dass die Hypothermie zu gering bzw. zu variabel ausgeprägt war.

Grundlage dieser Untersuchung war die Annahme, dass die regulierte (oder fazilitierte) Hypothermie stärker neuroprotektiv wirksam wäre als die forcierte Hypothermie. Selbst bei gleichem Zeitverlauf der Körpertemperatur, sollte das Ausbleiben von Gegenregulation von Vorteil sein. Wir können jedoch nicht ausschließen, dass auch in der Placebo-Gruppe, die wir als Modell für eine forcierte Hypothermie geplant hatten, gar keine Gegenregulation vorhanden war. Wie beschrieben, könnten durch eine allgemeine Fehlfunktion der Thermoregulation Gegenregulationsmechanismen ausbleiben, zum anderen können wir nicht völlig ausschließen, dass die spontane Hypothermie von Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand eine Form der regulierten Hypothermie darstellt.

Eine andere Erklärung für die fehlende zusätzliche Protektion durch Quinpirol oder 8-OH-DPAT könnte darin liegen, dass ihre Wirkung auf die Thermoregulation durch pharmakologische Nebenwirkungen überdeckt wird. Insbesondere bewirken sowohl Quinpirol als auch 8-OH-DPAT eine arterielle Hypotonie und eine Bradykardie (32, 40, 86, 109). Nach Herz-Kreislauf-Stillstand liegt typischerweise eine hämodynamische Instabilität vor, bedingt durch myokardiale Dysfunktion, Arrhythmien und periphere Vasodilatation (33, 89, 104). Da die Autoregulation des zerebralen Blutflusses nach Herz-Kreislauf-Stillstand häufig nicht intakt ist (140), kann prinzipiell jede Abnahme des arteriellen Blutdrucks zu einer kritischen zerebralen Minderperfusion führen. Tatsächlich war in epidemiologischen Studien das Auftreten hypotensiver Episoden nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (87).

Andererseits ist festzustellen, dass trotz des fehlenden Einflusses von Quinpirol oder 8-OH-DPAT auf neuronale Outcome das Überleben in der 8-OH-DPAT-Gruppe am höchsten zu sein schien. Falls dieser scheinbare Effekt nicht zufällig ist, kann er eigentlich nur durch andere systemische Nebenwirkungen von 8-OH-DPAT erklärt werden. Hier käme insbesondere eine Thrombozytenaggregationshemmung durch 8-OH-DPAT in Betracht (13). Neben der plasmatischen Gerinnung (3, 24) werden nach Herz-Kreislauf-Stillstand auch thrombozytäre

Kaskaden aktiviert (21, 48), in der Folge kommt es zu regionalen Reperfusionstörungen in der Mikrozirkulation (No-Reflow-Phänomen) (6, 45). Thrombozytenaggregationshemmer geraten daher nach Herz-Kreislauf-Stillstand zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit (81). Inwiefern diese Erklärung für den scheinbaren Überlebensvorteil in der 8-OH-DPAT-Gruppe in unserer Studie zutrifft, ist jedoch höchst spekulativ.

3.7. Methodische Einschränkungen

Es ist nicht auszuschließen, dass eine zu geringe Tierzahl dazu beigetragen hat, dass kein Unterschied im Outcome zwischen den Gruppen, insbesondere der Normothermie im Vergleich zur Hypothermie, nachgewiesen werden konnte.

Desweiteren ist festzustellen, dass es ganz grundsätzlich schwierig ist, mit neurologischen Tests Schäden bei Ratten 7 Tage nach Herz-Kreislauf-Stillstand nachzuweisen. Die Unterschiede auch zu gesunden Tieren sind ausgesprochen subtil (5), sodass es umso schwieriger ist, Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen reanimierter Tiere zu finden.

Schließlich ist anzumerken, dass unsere Studie keine nicht-ischämische, „schein-operierte“ Kontrollgruppe enthielt. Der Verlauf und das Ausmaß der Schädigung kann daher nur mit historischen Kontrollen verglichen werden, entspricht jedoch den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe (5, 23, 26, 83, 115, 116, 120, 121, 122, 123, 130, 143, 144, 145, 146, 147, 152).

3.8. Schlussfolgerungen dieser Arbeit

Unsere Arbeit bestätigt die Erfahrung, dass Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand eine spontane Hypothermie entwickeln. Diese wird durch Gabe des D_2 -Agonisten Quinpirol wie auch des 5-HT_{1A} -Agonisten 8-OH-DPAT fasilitiert, wenngleich die „Gesamtdosis“ der Hypothermie durch die Bolusgabe nicht beeinflusst wird. Neurologisches und histologisches Outcome zeigten keinen Unterschied zur Placebogruppe.

Das Konzept der regulierten Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand erscheint grundsätzlich vielversprechend, die experimentelle Untersuchung im Rattenmodell stößt hier jedoch an Grenzen. Aufgrund der ausgeprägten spontanen Hypothermie ist es schwierig, einen zusätzlichen Effekt durch Hypothermie-induzierende bzw. -fazilitierende Substanzen zu finden.

Gleichzeitig ist die spontane Hypothermie ein wichtiger Faktor, der grundsätzlich bei allen Untersuchungen bei Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand beachtet werden muss, auch wenn nicht primär die Körpertemperatur untersucht wird. Um eine Beeinflussung der Studie durch möglicherweise unterschiedliche Temperaturverläufe zu vermeiden, sollte immer ein prolongiertes Temperaturmanagement nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand etabliert werden.

4. Zusammenfassung

Hintergrund: Die therapeutische Hypothermie reduziert Mortalität wie Morbidität nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{1A}-Agonisten senken die Körpertemperatur durch Verstellung des Sollwerts. Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkung des D₂-Agonisten Quinpirol und des 5-HT_{1A}-Agonisten 8-OH-DPAT auf die Körpertemperatur und den zerebralen Schaden von Ratten nach Herz-Kreislauf-Stillstand.

Methoden: Männliche Wistar-Han-Ratten wurden einem 6-minütigen Herz-Kreislauf-Stillstand durch Kammerflimmern ausgesetzt. Nach Wiederherstellung eines Spontankreislaufs wurden 1 mg Quinpirol, 1 mg 8-OH-DPAT oder Placebo subkutan verabreicht. Die Körpertemperatur wurde für 48 Stunden kontinuierlich aufgezeichnet. Eine zusätzliche Gruppe von Tieren wurde nach der Reanimation streng normotherm gehalten. Die Tiere wurden vor dem Herz-Kreislauf-Stillstand sowie nach 1, 3 und 7 Tagen mittels Tape-Removal-Test neurologisch untersucht. Nach 7 Tagen wurden histologische Schnitte des hippocampalen CA-1-Sektors angefertigt und in Nissl- und TUNEL-Färbung ausgewertet.

Ergebnisse: Nach Herz-Kreislauf-Stillstand fand sich bei allen Tieren eine spontane Hypothermieneigung. Die Einleitung der Hypothermie wurde durch Quinpirol wie auch durch 8-OH-DPAT beschleunigt. Die „Gesamtdosis“ der Hypothermie, ausgedrückt durch die Fläche unter der Kurve, unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Alle Tiere zeigten einen neurologischen Schaden im Tape-Removal-Test, der sich im Verlauf wieder zurückbildete; die Ergebnisse der Normothermie-Gruppe blieben nach 7 Tagen tendenziell schlechter als die der Gruppen mit Hypothermie. Es gab keine klaren Unterschiede in der Histologie nach 7 Tagen.

Schlussfolgerung: Quinpirol und 8-OH-DPAT führten beide zu einer schnelleren Einleitung der Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Das Outcome unterschied sich jedoch nicht von dem nach spontaner Hypothermie, wahrscheinlich weil die „Gesamtdosis“ der Hypothermie nicht beeinflusst wurde.

5. Literaturverzeichnis

1. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB (2004). Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*. 109 (22): 2786-2791.
2. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraise F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM (2002). Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation*. 106 (5): 562-568.
3. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J, Dhainaut JF (2005). Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 46 (1): 21-28.
4. Akriotis V, Biggar WD (1985). The effects of hypothermia on neutrophil function in vitro. *J Leukoc Biol*. 37 (1): 51-61.
5. Albertsmeier M, Teschendorf P, Popp E, Galmbacher R, Vogel P, Böttiger BW (2007). Evaluation of a tape removal test to assess neurological deficit after cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 74 (3): 552-558.
6. Ames A, III, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G (1968). Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol*. 52 (2): 437-453.
7. Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M (1995). Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 83 (6): 1205-1211.
8. Ary M, Lomax P, Cox B (1977). Apomorphine hypothermia in the rat: central sites and mechanisms. *Neuropharmacology*. 16 (11): 731-735.
9. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD (2005). Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 67 (1): 75-80.

10. Bagdy G, To CT (1997). Comparison of relative potencies of i.v. and i.c.v. administered 8-OH-DPAT gives evidence of different sites of action for hypothermia, lower lip retraction and tail flicks. *Eur J Pharmacol.* 323 (1): 53-58.
11. Barros RCH, Branco LGS (2002). Central dopamine modulates anapyrexia but not hyperventilation induced by hypoxia. *J Appl Physiol.* 92 (3): 975-981.
12. Barros RCH, Branco LGS, Cárnio EC (2004). Evidence for thermoregulation by dopamine D1 and D2 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *Brain Res.* 1030 (2): 165-171.
13. Bellido I, Delange L, Gomez-Luque A (2008). The platelet of the patients with ischemic cardiopathy and cardiac valve disease showed a reduction of 8OH-DPAT binding sites. *Thromb Res.* 121 (4): 555-565.
14. Benson DW, Williams GR, Jr., Spencer FC, Yates AJ (1959). The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 38 (6): 423-428.
15. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW (2010). Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation.* 81 (11): 1479-1487.
16. Berger C, Schäbitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S (2002). Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. *Stroke.* 33 (2): 519-524.
17. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K (2003). Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation.* 56 (1): 9-13.
18. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 346 (8): 557-563.
19. Bernard SA, Jones BM, Horne MK (1997). Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 30 (2): 146-153.

20. Blier P, Seletti B, Gilbert F, Young SN, Benkelfat C (2002). Serotonin _{1A} receptor activation and hypothermia in humans: lack of evidence for a presynaptic mediation. *Neuropsychopharmacology*. 27 (2): 301-308.
21. Böttiger BW, Böhrer H, Böker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E (1996). Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation – can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand*. 40 (5): 631-635.
22. Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, Martin E (1999). Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a mid-sized urban/suburban area. *Heart*. 82 (6): 674-679.
23. Böttiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, Motsch J, Martin E (1997). The cerebral ‘no-reflow’ phenomenon after cardiac arrest in rats – influence of low-flow reperfusion. *Resuscitation*. 34 (1): 79-87.
24. Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E (1995). Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 92 (9): 2572-2578.
25. Böttiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M (2002). Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med*. 30 (11): 2473-2480.
26. Böttiger BW, Schmitz B, Wiessner C, Vogel P, Hossmann KA (1998). Neuronal stress response and neuronal cell damage after cardiocirculatory arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 18 (10): 1077-1087.
27. Böttiger BW, Teschendorf P, Krumnikl JJ, Vogel P, Galmbacher R, Schmitz B, Motsch J, Martin E, Gass P (1999). Global cerebral ischemia due to cardiocirculatory arrest in mice causes neuronal degeneration and early induction of transcription factor genes in the hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 65 (2): 135-142.

28. Brown JW, Sirlin EA, Benoit AM, Hoffman JM, Darnall RA (2008). Activation of 5-HT_{1A} receptors in medullary raphé disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 294 (3): R884-R894.
29. Brown JW, Whitehurst ME, Gordon CJ, Carroll RG (2005). Thermoregulatory set point decreases after hemorrhage in rats. *Shock*. 23 (3): 239-242.
30. Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Ginsberg MD (1989). Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett*. 101 (3): 299-304.
31. Carroll M, Beek O (1992). Protection against hippocampal CA₁ cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis*. 7 (1): 45-50.
32. Cavero I, Thiry C, Pratz J, Lawson K (1987). Cardiovascular characterization of DA-1 and DA-2 dopamine receptor agonists in anesthetized rats. *Clin Exp Hypertens A*. 9 (5-6): 931-952.
33. Chang WT, Ma MHM, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, Yuan A, Tsai KC, Lin FY, Lee YT, Chen WJ (2007). Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med*. 33 (1): 88-95.
34. Chen J, Nagayama T, Jin K, Stetler RA, Zhu RL, Graham SH, Simon RP (1998). Induction of caspase-3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia. *J Neurosci*. 18 (13): 4914-4928.
35. Chipkin RE (1988). Effects of D1 and D2 antagonists on basal and apomorphine decreased body temperature in mice and rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 30 (3): 683-686.
36. Cox B, Kerwin R, Lee TF (1978). Dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat. *J Physiol*. 282 (1): 471-483.
37. Cryan JF, Kelliher P, Kelly JP, Leonard BE (1999). Comparative effects of serotonergic agonists with varying efficacy at the 5-HT_{1A} receptor on core body temperature:

- modification by the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100635. *J Psychopharmacol.* 13 (3): 278-283.
38. Cutler NR, Post RM, Bunney WE, Jr. (1979). Apomorphine hypothermia: an index of central dopamine receptor function in man. *Commun Psychopharmacol.* 3 (5): 375-382.
 39. D'Cruz BJ, Fertig KC, Filiano AJ, Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW (2002). Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22 (7): 843-851.
 40. Dabire H, Cherqui C, Fournier B, Schmitt H (1987). Comparison of effects of some 5-HT₁ agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol.* 140 (3): 259-266.
 41. Eberspächer E, Werner C, Engelhard K, Pape M, Laacke L, Winner D, Hollweck R, Hutzler P, Kochs E (2005). Long-term effects of hypothermia on neuronal cell death and the concentration of apoptotic proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Acta Anaesthesiol Scand.* 49 (4): 477-487.
 42. European Resuscitation Council (2005). European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation.* 67 (Suppl 1): S1-S189.
 43. European Resuscitation Council (2010). European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. *Resuscitation.* 81 (10): 1219-1451.
 44. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC (2001). Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation.* 104 (15): 1799-1804.
 45. Fischer M, Hossmann KA (1995). No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 21 (2): 132-141.
 46. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C (1997). Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 277 (14): 1127-1134.

47. Furlow TW, Jr. (1982). Cerebral ischemia produced by four-vessel occlusion in the rat: a quantitative evaluation of cerebral blood flow. *Stroke*. 13 (6): 852-855.
48. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Igarashi M, Nakanishi Y (1997). Platelet activation with massive formation of thromboxane A₂ during and after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 23 (1): 71-76.
49. Gargaglioni LH, Steiner AA, Branco LGS (2005). Involvement of serotonergic receptors in the anteroventral preoptic region on hypoxia-induced hypothermia. *Brain Res*. 1044 (1): 16-24.
50. Geppert A, Zorn G, Delle Karth G, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, Heinz G, Huber K, Siostrzonek P (2000). Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 28 (7): 2360-2365.
51. Gillardon F, Böttiger B, Schmitz B, Zimmermann M, Hossmann KA (1997). Activation of CPP-32 protease in hippocampal neurons following ischemia and epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res*. 50 (1-2): 16-22.
52. Gisolfi CV, Mora F, Wall PT (1980). Dopamine and temperature regulation in the primate: effects of apomorphine and pimozide. *Brain Res Bull*. 5 (4): 349-352.
53. Gordon CJ (1983). A review of terms for regulated vs. forced, neurochemical-induced changes in body temperature. *Life Sci*. 32 (12): 1285-1295.
54. Gordon CJ, Fogelson L (1991). Comparative effects of hypoxia on behavioral thermoregulation in rats, hamsters, and mice. *Am J Physiol*. 260 (1): R120-R125.
55. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, Böttiger BW, Wnent J, Messelken M, Jantzen T, Zeng T, Strickmann B, Bohn A, Fischer H, Scholz J, Fischer M (2011). Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care*. 15 (1): R61.

56. Gudelsky GA, Koenig JI, Meltzer HY (1986). Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*. 25 (12): 1307-1313.
57. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L (2001). Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. 51 (3): 275-281.
58. Hachimi-Idrissi S, Van Hemelrijck A, Michotte A, Smolders I, Sarre S, Ebinger G, Huyghens L, Michotte Y (2004). Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res*. 1019 (1-2): 217-225.
59. Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK (1975). The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem*. 24 (2): 311-316.
60. Harkin A, O'Donnell JM, Kelly JP (2002). A study of VitalView™ for behavioural and physiological monitoring in laboratory rats. *Physiol Behav*. 77 (1): 65-77.
61. Hasegawa H, Yazawa T, Yasumatsu M, Otokawa M, Aihara Y (2000). Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neurosci Lett*. 289 (3): 161-164.
62. Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, Herkner H (2011). Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*. 15 (2): R101.
63. Hedlund PB, Kelly L, Mazur C, Lovenberg T, Sutcliffe JG, Bonaventure P (2004). 8-OH-DPAT acts on both 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors to induce hypothermia in rodents. *Eur J Pharmacol*. 487 (1-3): 125-132.
64. Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Callaway CW, Hicks S, Safar P, Graham SH, Kochanek PM (2000). Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*. 28 (10): 3511-3516.

65. Hillegaart V (1991). Effects of local application of 5-HT and 8-OH-DPAT into the dorsal and median raphe nuclei on core temperature in the rat. *Psychopharmacology*. 103 (3): 291-296.
66. Hjorth S (1985). Hypothermia in the rat induced by the potent serotonergic agent 8-OH-DPAT. *J Neural Transm*. 61 (1-2): 131-135.
67. Hoffman JM, Brown JW, Sirlin EA, Benoit AM, Gill WH, Harris MB, Darnall RA (2007). Activation of 5-HT_{1A} receptors in the paraventricular nucleus decreases shivering during cooling in the conscious piglet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 293 (1): R518-R527.
68. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN (2006). Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke*. 37 (7): 1792-1797.
69. Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T (2003). Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J Neurotrauma*. 20 (5): 511-520.
70. Horn M, Schlote W, Henrich HA (1991). Global cerebral ischemia and subsequent selective hypothermia. A neuropathological and morphometrical study on ischemic neuronal damage in cat. *Acta Neuropathol*. 81 (4): 443-449.
71. Horvath SM, Spurr GB, Hutt BK, Hamilton LH (1956). Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol*. 8 (6): 595-602.
72. Hossmann V, Hossmann KA (1973). Return of neuronal functions after prolonged cardiac arrest. *Brain Res*. 60 (2): 423-438.
73. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 346 (8): 549-556.
74. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, Cummins RO, Dick W, Ebmeyer U, Halperin HR, Hazinski MF, Kerber RE, Kern KB, Safar P, Steen PA, Swindle MM, Tsitlik JE, von Planta I, von Planta M, Wears RL, Weil MH (1996). Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for

- healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation*. 33 (1): 69-84.
75. Iwata O, Thornton JS, Sellwood MW, Iwata S, Sakata Y, Noone MA, O'Brien FE, Bainbridge A, De Vita E, Raivich G, Peebles D, Scaravilli F, Cady EB, Ordidge R, Wyatt JS, Robertson NJ (2005). Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia. *Ann Neurol*. 58 (1): 75-87.
 76. Johansson CE, Meyerson BJ (1991). The effects of long-term treatment with 8-OH-DPAT on the lordosis response and hypothermia in female rats. *Eur J Pharmacol*. 196 (2): 143-147.
 77. Katz L, Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Neumar R (1995). Outcome model of asphyxial cardiac arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 15 (6): 1032-1039.
 78. Kelder D, Ross SB (2002). Counteraction of the rapid tolerance to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin-induced hypothermia in rats by activation of the GABA_A receptor-chloride channel complex. *Pharmacol Toxicol*. 90 (1): 14-19.
 79. Kendrick KM, de la Riva C, Hinton M, Baldwin BA (1989). Microdialysis measurement of monoamine and amino acid release from the medial preoptic region of the sheep in response to heat exposure. *Brain Res Bull*. 22 (3): 541-544.
 80. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA (1996). Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 28 (1): 232-240.
 81. Kern KB, Sasaoka T, Higashi H, Hilwig RW, Berg RA, Zuercher M (2011). Post-resuscitation myocardial microcirculatory dysfunction is ameliorated with eptifibatide. *Resuscitation*. 82 (1): 85-89.
 82. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA (2007). Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of

- mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4°C normal saline. *Circulation*. 115 (24): 3064-3070.
83. Knapp J, Heinzmann A, Schneider A, Padosch SA, Böttiger BW, Teschendorf P, Popp E (2011). Hypothermia and neuroprotection by sulfide after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 82 (8): 1076-1080.
 84. Kollmar R, Blank T, Han JL, Georgiadis D, Schwab S (2007). Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short- and long-term outcome. *Stroke*. 38 (5): 1585-1589.
 85. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H (1993). Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 21 (9): 1348-1358.
 86. Lahlou S (1998). Involvement of spinal dopamine receptors in mediation of the hypotensive and bradycardic effects of systemic quinpirole in anaesthetised rats. *Eur J Pharmacol*. 353 (2-3): 227-237.
 87. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA (2003). In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation*. 56 (3): 247-263.
 88. Larsson LG, Rényi L, Ross SB, Svensson B, Ängeby-Möller K (1990). Different effects on the responses of functional pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors by repeated treatment of rats with the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT. *Neuropharmacology*. 29 (2): 86-91.
 89. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF (2002). Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 40 (12): 2110-2116.
 90. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J (2004). Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 30 (11): 2126-2128.

91. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW (1990). Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 10 (1): 57-70.
92. Lesch KP, Poten B, Söhnle K, Schulte HM (1990). Pharmacology of the hypothermic response to 5-HT_{1A} receptor activation in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 39 (1): 17-19.
93. Lim C, Alexander MP, LaFleche G, Schnyer DM, Verfaellie M (2004). The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology.* 63 (10): 1774-1778.
94. Lin MT, Chandra A, Tsay BL, Chern YF (1982). Hypothalamic and striatal dopamine receptor activation inhibits heat production in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 242 (5): R471-R481.
95. Lindvall O, Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Smith ML, Siesjö BK, Persson H (1992). Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycemic coma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89 (2): 648-652.
96. Logue ES, McMichael MJ, Callaway CW (2007). Comparison of the effects of hypothermia at 33°C or 35°C after cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med.* 14 (4): 293-300.
97. Lyon RM, Richardson SE, Hay AW, Andrews PJD, Robertson CE, Clegg GR (2010). Esophageal temperature after out-of-hospital cardiac arrest: an observational study. *Resuscitation.* 81 (7): 867-871.
98. Marques PR, Spencer RL, Burks TF, McDougal JN (1984). Behavioral thermoregulation, core temperature, and motor activity: simultaneous quantitative assessment in rats after dopamine and prostaglandin E1. *Behav Neurosci.* 98 (5): 858-867.
99. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C (1995). Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* 82 (5): 1169-1180.

100. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C (1995). Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 82 (3): 662-673.
101. McGahan L, Hakim AM, Robertson GS (1998). Hippocampal Myc and p53 expression following transient global ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*. 56 (1-2): 133-145.
102. Meller E, Chalfin M, Bohmaker K (1992). Serotonin 5-HT_{1A} receptor-mediated hypothermia in mice: absence of spare receptors and rapid induction of tolerance. *Pharmacol Biochem Behav*. 43 (2): 405-411.
103. Mokhtarani M, Mahgoub AN, Morioka N, Doufas AG, Dae M, Shaughnessy TE, Bjorksten AR, Sessler DI (2001). Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. *Anesth Analg*. 93 (5): 1233-1239.
104. Müllner M, Domanovits H, Sterz F, Herkner H, Gamper G, Kürkciyan I, Laggner AN (1998). Measurement of myocardial contractility following successful resuscitation: quantitated left ventricular systolic function utilising non-invasive wall stress analysis. *Resuscitation*. 39 (1-2): 51-59.
105. Mussack T, Biberthaler P, Gippner-Steppert C, Kanz KG, Wiedemann E, Mutschler W, Jochum M (2001). Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms. *Resuscitation*. 49 (2): 193-199.
106. Negovsky VA (1988). Postresuscitation disease. *Crit Care Med*. 16 (10): 942-946.
107. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW (2003). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 57 (3): 231-235.
108. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, 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, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T (2008). Post-cardiac arrest syndrome:

- epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 79 (3): 350-379.
109. Nosjean A, Guyenet PG (1991). Role of ventrolateral medulla in sympatholytic effect of 8-OHDPAT in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 260 (3): R600-R609.
 110. Oerther S (2000). Temperature set-point changes induced by DA $D_{2/3}$ and 5-HT $_{1A}$ receptor agonists in the rat. *Neuroreport*. 11 (18): 3949-3951.
 111. Olasveengen TM, Vik E, Kuzovlev A, Sunde K (2009). Effect of implementation of new resuscitation guidelines on quality of cardiopulmonary resuscitation and survival. *Resuscitation*. 80 (4): 407-411.
 112. Ootsuka Y, Blessing WW (2003). 5-Hydroxytryptamine 1A receptors inhibit cold-induced sympathetically mediated cutaneous vasoconstriction in rabbits. *J Physiol*. 552 (Pt 1): 303-314.
 113. Ootsuka Y, Blessing WW (2006). Thermogenesis in brown adipose tissue: increase by 5-HT $_{2A}$ receptor activation and decrease by 5-HT $_{1A}$ receptor activation in conscious rats. *Neurosci Lett*. 395 (2): 170-174.
 114. Ootsuka Y, Heidbreder CA, Hagan JJ, Blessing WW (2007). Dopamine D_2 receptor stimulation inhibits cold-initiated thermogenesis in brown adipose tissue in conscious rats. *Neuroscience*. 147 (1): 127-135.
 115. Padosch SA, Popp E, Vogel P, Böttiger BW (2003). Altered protein expression levels of Fas/CD95 and Fas ligand in differentially vulnerable brain areas in rats after global cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 338 (3): 247-251.
 116. Padosch SA, Teschendorf P, Fuchs A, del Valle y Fuentes D, Peter C, Popp E, Schneider A, Böttiger BW, Walther A (2010). Effects of abciximab on postresuscitation

- microcirculatory dysfunction after experimental cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 81 (2): 255-259.
117. Pfeiffer RF (1990). Bromocriptine-induced hypothermia. *Neurology*. 40 (2): 383.
 118. Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM (1999). The effects of the novel anxiolytic drug lesopitron, a full and selective 5-HT_{1A} receptor agonist, on pupil diameter and oral temperature in man: comparison with buspirone. *J Psychopharmacol*. 13 (4): 391-397.
 119. Pluta R, Lossinsky AS, Mossakowski MJ, Faso L, Wisniewski HM (1991). Reassessment of a new model of complete cerebral ischemia in rats. Method of induction of clinical death, pathophysiology and cerebrovascular pathology. *Acta Neuropathol*. 83 (1): 1-11.
 120. Popp E, Padosch SA, Vogel P, Schäbitz WR, Schwab S, Böttiger BW (2004). Effects of intracerebroventricular application of brain-derived neurotrophic factor on cerebral recovery after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*. 32 (9 Suppl): S359-S365.
 121. Popp E, Rabsahl T, Schneider A, Russ N, Spöhr F, Vogel P, Böttiger BW, Teschendorf P (2009). Intracerebroventricular application of granulocyte colony-stimulating factor after cardiac arrest does not promote beneficial effects on cerebral recovery after cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 80 (4): 478-483.
 122. Popp E, Vogel P, Teschendorf P, Böttiger BW (2007). Effects of the application of erythropoietin on cerebral recovery after cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 74 (2): 344-351.
 123. Popp E, Vogel P, Teschendorf P, Böttiger BW (2007). Vasopressors are essential during cardiopulmonary resuscitation in rats: Is vasopressin superior to adrenaline? *Resuscitation*. 72 (1): 137-144.
 124. Pulsinelli WA, Brierley JB (1979). A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke*. 10 (3): 267-272.
 125. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F (1982). Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol*. 11 (5): 491-498.

126. Ravitch MM, Lane R, Safar P, Steichen FM, Knowles P (1961). Lightning stroke. Report of a case with recovery after cardiac massage and prolonged artificial respiration. *N Engl J Med.* 264 (1): 36-38.
127. Ray B, Mallick HN, Kumar VM (2004). Changes in thermal preference, sleep-wakefulness, body temperature and locomotor activity of rats during continuous recording for 24 hours. *Behav Brain Res.* 154 (2): 519-526.
128. Refinetti R (1996). Comparison of the body temperature rhythms of diurnal and nocturnal rodents. *J Exp Zool.* 275 (1): 67-70.
129. Roine RO, Kajaste S, Kaste M (1993). Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA.* 269 (2): 237-242.
130. Russ N, Popp E, Schneider A, Heiser F, Böttiger BW, Teschendorf P (2008). Sevofluran verringert die myokardiale Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation an der Ratte. *Anästh Intensivmed.* 49 (7-8): 395.
131. Ruwe WD, Myers RD (1978). Dopamine in the hypothalamus of the cat: pharmacological characterization and push-pull perfusion analysis of sites mediating hypothermia. *Pharmacol Biochem Behav.* 9 (1): 65-80.
132. Salmi P, Jimenez P, Ahlenius S (1993). Evidence for specific involvement of dopamine D₁ and D₂ receptors in the regulation of body temperature in the rat. *Eur J Pharmacol.* 236 (3): 395-400.
133. Sánchez C (1989). The effects of dopamine D-1 and D-2 receptor agonists on body temperature in male mice. *Eur J Pharmacol.* 171 (2-3): 201-206.
134. Schwartz PJ, Erk SD (2004). Regulation of central dopamine-2 receptor sensitivity by a proportional control thermostat in humans. *Psychiatry Res.* 127 (1-2): 19-26.
135. Seletti B, Benkelfat C, Blier P, Annable L, Gilbert F, de Montigny C (1995). Serotonin_{1A} receptor activation by flesinoxan in humans. Body temperature and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology.* 13 (2): 93-104.

136. Shyu KG, Chang H, Lin CC, Huang FY, Hung CR (1997). Concentrations of serum interleukin-8 after successful cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiopulmonary arrest. *Am Heart J.* 134 (3): 551-556.
137. Steiner AA, Rocha MJA, Branco LGS (2002). A neurochemical mechanism for hypoxia-induced anapyrexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 283 (6): R1412-R1422.
138. Subramaniam S, Lucki I, McGonigle P (1992). Effects of chronic treatment with selective agonists on the subtypes of dopamine receptors. *Brain Res.* 571 (2): 313-322.
139. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, Fujii M, Yamashita S, Maekawa T, Suzuki M (2004). Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma.* 21 (12): 1706-1711.
140. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J (2001). Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke.* 32 (1): 128-132.
141. Takagi K, Tsuchiya Y, Okinaga K, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A (2003). Natural hypothermia immediately after transient global cerebral ischemia induced by spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 98 (1): 50-56.
142. Takino M, Okada Y (1991). Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 17 (7): 419-420.
143. Teschendorf P, Albertsmeier M, Vogel P, Padosch SA, Spöhr F, Kirschfink M, Schwaninger M, Böttiger BW, Popp E (2008). Neurological outcome and inflammation after cardiac arrest – Effects of protein C in rats. *Resuscitation.* 79 (2): 316-324.
144. Teschendorf P, Heiser F, Popp E, Böttiger BW, Plaschke K (2009). Effects of curcuma and curcumin on the neurological outcome after cardiac arrest in rats. *ASA Proceedings.* A415.
145. Teschendorf P, Padosch SA, del Valle y Fuentes D, Peter C, Fuchs A, Popp E, Spöhr F, Böttiger BW, Walther A (2009). Effects of activated protein C on post cardiac arrest microcirculation: an in vivo microscopy study. *Resuscitation.* 80 (8): 940-945.

146. Teschendorf P, Padosch SA, Spöhr F, Albertsmeier M, Schneider A, Vogel P, Choi YH, Böttiger BW, Popp E (2008). Time course of caspase activation in selectively vulnerable brain areas following global cerebral ischemia due to cardiac arrest in rats. *Neurosci Lett.* 448 (2): 194-199.
147. Teschendorf P, Vogel P, Wippel A, Krumnikl JJ, Spöhr F, Böttiger BW, Popp E (2008). The effect of intracerebroventricular application of the caspase-3 inhibitor zDEVD-FMK on neurological outcome and neuronal cell death after global cerebral ischaemia due to cardiac arrest in rats. *Resuscitation.* 78 (1): 85-91.
148. Tisherman SA, Safar P, Radovsky A, Peitzman A, Sterz F, Kuboyama K (1990). Therapeutic deep hypothermic circulatory arrest in dogs: a resuscitation modality for hemorrhagic shock with 'irreparable' injury. *J Trauma.* 30 (7): 836-847.
149. Van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW (2004). Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J.* 148 (3): 416-421.
150. Van der Wal G, Brinkman S, Bisschops LLA, Hoedemaekers CW, van der Hoeven JG, de Lange DW, de Keizer NF, Pickkers P (2011). Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med.* 39 (1): 84-88.
151. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T (2004). Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation.* 62 (3): 299-302.
152. Vogel P, van der Putten H, Popp E, Krumnikl JJ, Teschendorf P, Galmbacher R, Kisielow M, Wiessner C, Schmitz A, Tomaselli KJ, Schmitz B, Martin E, Böttiger BW (2003). Improved resuscitation after cardiac arrest in rats expressing the baculovirus caspase inhibitor protein p35 in central neurons. *Anesthesiology.* 99 (1): 112-121.
153. Von Planta I, Weil MH, von Planta M, Bisera J, Bruno S, Gazmuri RJ, Rackow EC (1988). Cardiopulmonary resuscitation in the rat. *J Appl Physiol.* 65 (6): 2641-2647.
154. Williams GR, Jr., Spencer FC (1958). The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg.* 148 (3): 462-468.

155. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG (2002). Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22 (1): 21-28.
156. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okada Y (1998). Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation.* 39 (1-2): 61-66.
157. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, Kashiwase K, Sawano H, Yasuga Y, Kuroda Y, Kasaoka S, Shirai S, Yonemoto N, Nonogi H (2011). Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J.* 75 (5): 1063-1070.
158. Young AH, McShane R, Park SB, Cowen PJ (1993). Buspirone-induced hypothermia in normal male volunteers. *Biol Psychiatry.* 34 (9): 665-666.
159. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN (2000). Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Stroke.* 31 (1): 86-94.
160. Zuideveld KP, Van der Graaf PH, Newgreen D, Thurlow R, Petty N, Jordan P, Peletier LA, Danhof M (2004). Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of 5-HT_{1A} receptor agonists: estimation of in vivo affinity and intrinsic efficacy on body temperature in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 308 (3): 1012-1020.

6. Lebenslauf

Name	Andreas Schneider
Geburtsdatum	1. Dezember 1980
Geburtsort	Bad Friedrichshall
Eltern	Martin Schneider Doris Schneider, geb. Heger

Schulischer Werdegang

1987–1991	Neubergschule Neckarsulm
1991–2000	Albert-Schweitzer-Gymnasium Neckarsulm
21.06.2000	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

2000–2001	Kreiskrankenhaus am Plattenwald Bad Friedrichshall
-----------	--

Universitärer Werdegang

2001–2007	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
01.09.2003	Ärztliche Vorprüfung
04.12.2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.12.2007	Approbation

Ärztlicher Werdegang

seit 2008	Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Universitätsklinikum Köln
18.01.2012	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin