

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des Zieltemperaturmanagements auf klinischen
Verlauf und neurologisches Outcome bei Patienten nach
kardiopulmonaler Reanimation unter besonderer
Berücksichtigung der Leberfunktion

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Vornholt

aus Bad Wildungen

Datum der Promotion: 06. März 2020

Widmung

Diese Arbeit ist Ilse und Karl-Heinz Vornholt gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	11
1. Einleitung.....	13
1.1 Der reanimierte Patient.....	13
1.1.1 Grundlagen der Versorgung von Patienten mit Herzkreislaufstillstand.....	13
1.1.2 Das Postreanimationssyndrom.....	14
1.1.3 Das neurologische Outcome nach Herzkreislaufstillstand.....	20
1.2 Targeted Temperature Management nach Herzkreislaufstillstand.....	23
1.2.1 Einführung Targeted Temperature Management.....	23
1.2.2 Neuroprotektive Effekte des TTM.....	26
1.2.3 Aktueller Forschungsstand und offene Fragen zum TTM.....	27
1.3 Grundlagen der Leberphysiologie.....	30
1.4 Einfluss des TTM auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	32
1.5 Fragestellung und Zielsetzung.....	35
2. Material und Methoden.....	36
2.1 Geräte und Software.....	36
2.1.1 Geräte.....	36
2.1.2 Software.....	37
2.2 Ethik.....	37
2.3 Studienprotokoll.....	38
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.5 Targeted Temperature Management nach kardiopulmonaler Reanimation.....	42
2.6 Statische Leberdiagnostik.....	45
2.7 Dynamische Leberdiagnostik.....	49
2.8 Statistik.....	55
2.8.1 p-Wert und Konfidenzintervall.....	55
3. Ergebnisse.....	56
3.1 Studienkollektiv.....	56

3.2 Einfluss des Targeted Temperature Managements auf die Leberfunktion	57
3.2.1 Körperkerntemperaturen zum Zeitpunkt der LiMAx-Messungen	57
3.2.2 Dynamischer Leberfunktionstest in Abhängigkeit von der Temperatur	58
3.2.3 Laborparameter in Abhängigkeit von der Temperatur	66
3.3 Einfluss der Leberfunktion auf den klinischen Verlauf	72
3.3.1 Zusammenhang von Leberfunktion und extrinsischer Gerinnung	72
3.3.2 Zusammenhang von Leberfunktion und Beatmungsdauer	74
3.3.3 Zusammenhang von Leberfunktion und APACHE-II-Score	77
3.4 Einfluss der Leberfunktion auf neurologisches Outcome	78
3.4.1 Zusammenhang von Leberfunktion und CPC-Scale	78
4. Diskussion	80
4.1 Diskussion der Ergebnisse	80
4.1.1 Diskussion zur ersten Fragestellung	82
4.1.2 Diskussion zur zweiten Fragestellung	83
4.1.3 Diskussion zur dritten Fragestellung	84
4.1.4 Diskussion zur vierten Fragestellung	86
4.2 Limitationen	88
4.3 Abschließende Zusammenfassung und Ausblick	93
6. Literaturverzeichnis	95
Eidesstattliche Versicherung	99
Tabellarischer Lebenslauf	100
Danksagung	102

In der vorliegenden Dissertation wird unter Zielsetzung einer flüssigeren Lesbarkeit auf die simultane Verwendung von männlichen und weiblichen Sprachformen verzichtet. Die verwendeten Personenbezeichnungen stehen stellvertretend für alle Geschlechtsformen.

Abkürzungsverzeichnis

ACLS	Advanced Cardiac Life Support
ACS	Acute Coronary Syndrome
AE	Adverse Event
AHA	American Heart Association
ALAT	Alaninaminotransferase
AnaConDa®	Anaesthetic Conserving Device
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II - Score
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARC	Australian and New Zealand Committee on Resuscitation
ASAT	Aspartataminotransferase
AT-3	Antithrombin
BIS™	Bispectral Index™
BLS	Basic Life Support
BZ	Blutzucker
CK-MB	Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ
CPC	Cerebral Performance Categories Scale
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P-450-Enzyme

DOB	Delta Over Baseline
ECLS	Extracorporeal Life Support
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (-acid)
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
ERC	European Resuscitation Council
γGT	γ-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HACA	Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group
HD / HF	Hämodialyse / Hämofiltration
HDL	High Density Lipoprotein
HK	Herzkatheter
HSFC	Heart and Stroke Foundation of Canada
HWZ	Halbwertszeit / Plasmahalbwertszeit
IAHF	Inter American Heart Foundation
IHCA	In-hospital cardiac arrest
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IQR	Interquartile Range / Interquartilsabstand
KIS	Krankenhausinformationssystem
L(A)E	Lungen(arterien)embolie
LiMAx	Liver Maximum Capacity
LDL	Low Density Lipoprotein
LVAD	Left Ventricular Assist Device

MEGX-Test	Monoethylglycinxyloidid-Test
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome / Multiorganversagen
MTH	Mild Therapeutic Hypothermia
NDIRS	Nichtdispersive isotopenselektive Infratrospektroskopie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
PDMS	Patienten Daten Management System
PDR _{ICG}	Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
POCT	Point-Of-Care-Testing
RASS	Richmond Agitation And Sedation Scale
RCA	Resuscitation Council of Asia
RCSA	Resuscitation Councils of Southern Africa
Redox-Reaktion	Reduktions-Oxidationsreaktion
ROS	Reaktive Sauerstoffradikale
ROSC	Return of spontaneous circulation
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SEP	Somatosensorische evozierte Potenziale
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TEE	Transösophageale Echokardiographie
(M)TH	(Mild) Therapeutic Hypothermia
TCI	Target Controlled Infusion

TPZ	Thromboplastinzeit (Quick / INR)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTM	Targeted Temperature Management
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VF	Ventricular Fibrillation, Kammerflimmern
VT	Ventricular Tachycardia, ventrikuläre Tachykardie
pVT	pulseless Ventricular Tachycardia, pulslose ventrikuläre Tachykardie
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mechanismen des apoptotischen Zelltodes bei Neuronen.....	27
Abbildung 2	Reaktionsmechanismus der CYP-Monooxygenasen	31
Abbildung 3	Temperaturabhängiger Verlauf der CYP-Aktivität	33
Abbildung 4	Effekt von TTM auf Pharmakodynamik und -kinetik	34
Abbildung 5	Zeitlicher Verlauf des TTM in Abhängigkeit von der Temperatur .	43
Abbildung 6	Strukturformel Methacetin.....	50
Abbildung 7	Metabolisierung von Methacetin	50
Abbildung 8	LiMAX-Test	51
Abbildung 9	Messpunkte bei der LiMAX-Messung	52
Abbildung 10	Formel zur Berechnung des LiMAX-Wertes	53
Abbildung 11	Stratifikation der Leberfunktion anhand des LiMAX-Wertes	54
Abbildung 12	Box-Whisker-Plot LiMAX-Verlauf des Gesamtkollektivs	58
Abbildung 13	Leberfunktion und Temperatur im Verlauf der LiMAX-Messreihe .	60
Abbildung 14	Box-Whisker-Plot LiMAX-Verlauf normale Leberfunktion.....	62
Abbildung 15	Box-Whisker-Plot LiMAX-Verlauf eingeschränkte Leberfunktion .	64
Abbildung 16	Verlauf der Leberfunktion der drei Subgruppen.....	66
Abbildung 17	Box-Whisker-Plot GLDH-Verlauf	67
Abbildung 18	Box-Whisker-Plot PCHE-Verlauf	69
Abbildung 19	Box-Whisker-Plot Verlauf De-Ritis-Quotient	71
Abbildung 20	Box-Whisker-Plot Verlauf Thromboplastinzeit	73
Abbildung 21	Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. initialem LiMAX-Wert ..	75
Abbildung 22	Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. zweitem LiMAX-Wert...	76
Abbildung 23	Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. Δ LiMAX _{1/2}	77
Abbildung 24	Streudiagramm von APACHE-II-Score vs. Initialem LiMAX-Wert ..	78
Abbildung 25	Prognoseerstellung zerebraler Hypoxie nach CPR	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Komponenten des Postreanimationssyndroms.....	16
Tabelle 2	Übersicht der Todesursachen post CPR	18
Tabelle 3	Die Cerebral Performance Categories Scale (CPC Scale).....	22
Tabelle 4	Neurologisches Outcome der HACA-Studie.....	24
Tabelle 5	Neurologisches Outcome bei Bernard et al.....	25
Tabelle 6	Messreihe der Leberfunktionsmessungen	39
Tabelle 7	Nicht-leberspezifische Laborparameter	40
Tabelle 8	Richmond-Agitation-And-Sedation-Scale (RASS)	44
Tabelle 9	Laborchemische Leberparameter und Aussagekraft	47
Tabelle 10	Basischarakteristika Patientenkollektiv	56
Tabelle 11	Körperkerntemperaturen zu LiMax-Messzeitpunkten.....	57
Tabelle 12	Signifikanz-Test von LiMax-Wert und Messzeitpunkt.....	59
Tabelle 13	Subgruppen nach LiMax-Wert	61
Tabelle 14	Signifikanz-Test-1 von LiMax-Wert und Messzeitpunkt.....	63
Tabelle 15	Signifikanz-Test-2 von LiMax-Wert und Messzeitpunkt.....	65
Tabelle 16	Signifikanz-Test von GLDH-Konzentration und Messzeitpunkt	68
Tabelle 17	Signifikanz-Test von PCHE-Konzentration und Messzeitpunkt.....	70
Tabelle 18	Signifikanz-Test von De-Ritis-Quotient und Messzeitpunkt	72
Tabelle 19	Signifikanz-Test von Thromboplastinzeit und Messzeitpunkt.....	74
Tabelle 20	Übersicht des neurologischen Outcomes.....	79

Zusammenfassung

Einleitung: Über den Einfluss des Zieltemperaturmanagements (TTM) auf die Leberfunktion bei Z.n. erfolgreicher Wiederbelebung gibt es bislang nur eingeschränkte Erkenntnisse. Im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie wird der Einfluss des TTM auf klinischen Verlauf und neurologisches Outcome unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktion und pharmakologischer Aspekte untersucht.

Methodik: Von April 2014 bis Januar 2015 wurden 23 Patienten mit Z.n. erfolgreicher Reanimation (CPR) und nachfolgender intensivmedizinischer Betreuung in die klinische Pilotstudie eingeschlossen. Bei den Patienten erfolgten bis zu fünf Messungen der dynamischen Leberfunktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten der TTM-Therapie sowie zeitgleich die Erhebung statischer Leberfunktionsparameter. Die dynamische Leberfunktionsmessung erfolgte mittels eines innovativen C₁₃-Atemgastests, dem Liver Maximum Capacity Test (LiMAX-Test). Die Einschlusskriterien waren Alter \geq 18 Jahre sowie eine standardisierte TTM-Therapie bei Zustand nach erfolgreicher CPR. Als Ausschlusskriterien wurden vorbekannte Erkrankungen der Leber sowie bekannte Methacetin-Allergien definiert.

Ergebnisse: Bei allen Patienten (n=23) wurde nach Erreichen der Zieltemperatur (33°C) eine initiale LiMAX-Messung durchgeführt. Weitere Messungen erfolgten nach Wiedererwärmung (37°C, n=23), am 5. Tag (n=22), am 10. Tag (n=10) bzw. am 15. Tag (n=3). Im Gesamtkollektiv ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der dynamischen Leberfunktion im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten ($p < 0,001$), der zweiten und der dritten ($p = 0,001$) sowie der dritten und der vierten ($p = 0,03$) LiMAX-Messung. Die Ergebnisse der statischen Leberfunktionsparameter zeigten abweichend hingegen eher den klassischen Enzymanstieg im Rahmen einer möglichen hypoxischen Hepatitis.

Schlussfolgerung: Im Rahmen dieser Pilotstudie konnte erstmalig ein zeitabhängiger Verlauf der dynamischen Leberfunktion unter TTM-Therapie bei Zustand nach erfolgreicher CPR gezeigt werden. Entgegen vorheriger theoretischer Überlegungen einer eingeschränkten dynamischen Leberfunktion zum Zeitpunkt der Hypothermie

(Messung 1), besteht eine signifikant herabgesetzte dynamische Leberfunktion bei der zweiten Messung (Erreichen der Normothermie). Darauffolgend zeigte sich eine Erholung der dynamischen Leberfunktion. Inwiefern dieser charakteristische Verlauf der dynamischen Leberfunktion einen relevanten Einfluss auf pharmakologische Aspekte kritisch kranker Patienten nach CPR auf der Intensivstation hat, gilt es im Rahmen weiterer klinischer Studien zu untersuchen.

Im Vergleich zu der on-demand mittels LiMAx erhobenen dynamischen Leberfunktion, lassen die statischen Leberfunktionsparameter keine adäquate Aussage bezüglich der aktuellen dynamischen Leberfunktion der TTM-Patienten zu. Dort zeigen sich lediglich milde Erhöhungen der leberspezifischen Enzyme, welche als Hinweise auf eine beginnende hypoxische Hepatitis interpretiert werden könnten.

Zwischen der dynamischen Leberfunktion und der Beatmungsdauer einerseits sowie dem neurologischen Outcome andererseits zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation im Sinne einer prolongierten Analgosedierung bzw. einer möglichen Prädiktion des neurologischen Outcomes.

In Folgestudien sollte der Einfluss einer herabgesetzten dynamischen Leberfunktion auf Plasmakonzentrationen relevanter Medikamente untersucht werden.

Abstract

Introduction: Little is known about influence of targeted-temperature-management (TTM) on liver function of patients after successful resuscitation (CPR). This clinical study examines the influence of TTM on clinical process and neurological outcome putting focus on liver-function and pharmacological aspects.

Scientific method: From April 2014 until January 2015, 23 patients took part in this study after history of successful CPR and subsequent intensive-care treatment. Each patient underwent up to five dynamic liver-function-measurements at different times during TTM while static liver-function-parameters were collected. The dynamic liver-function-measurements were carried out by means of a Methacetin-based C₁₃-breath-test, the Liver-Maximum-Capacity-Test (LiMAx-Test). Test-criteria of the participants were age ≥ 18 as well as history of standardized TTM-therapy after successful CPR. Exclusion-criteria were pre-existing disfunctions of the liver as well as history of Methacetin-based allergies.

Results: After reaching target temperature (33°C), all study-participants (n=23) underwent an initial LiMAx-measurement. The next measurement was performed after patients had reached a temperature of 37°C (n=23), on day five (n=22), and on day 10 (n=10), respectively on day 15 (n=3) after admission. There are significant statistical deviations of the dynamic liver-function between first and second ($p < 0,001$), second and third ($p = 0,001$) as well as third and fourth ($p = 0,03$) LiMAx-measurement. Unlike the evaluated dynamic test-parameters, the static liver-function-parameters showed the well-known enzyme-increase within the limits of a hypoxic hepatitis.

Conclusion: For the first time, a time-depending process of the dynamic liver-function under TTM after successful CPR could be demonstrated. In contrast to previous theoretical considerations/expectations, - i.e. a significant reduction of the dynamic liver-function is given during hypothermic states (33°C) -, a significant reduction of the dynamic liver-function can be determined at the normothermic state (37°C). After that, values showed a steady normalization of the dynamic liver-function. Further clinical studies will

still have to verify whether this characteristic process of dynamic liver-function has a relevant impact on pharmacological aspects of patients after CPR.

Compared to dynamic liver-function-evaluations by means of LiMAx, static liver-parameters do not allow verifiable statements as to the effective dynamic liver-function of TTM patients – they rather show the beginning development of a hypoxic hepatitis.

In terms of an extended analgosedation or the future neurological outcome no significant correlation between dynamic liver-function and the duration of mechanical ventilation or the Cerebral Performance Category Scale (CPC) can be determined.

Future studies should assess a possible influence of a reduced dynamic liver-function on plasma-concentrations of relevant medications.

1. Einleitung

1.1 Der reanimierte Patient

1.1.1 Grundlagen der Versorgung von Patienten mit HerzKreislaufstillstand

Erleidet ein Patient einen präklinischen Out of Hospital Cardiac Arrest (OHCA) oder innerklinischen In-Hospital Cardiac Arrest (IHCA), erfolgt im Idealfall eine effektive kardiopulmonale Reanimation (CPR). Hierbei wird zwischen dem Vorgehen des Basic Life Support (BLS) und dem Advanced Cardiac Life Support (ACLS) unterschieden. Der BLS kann durch alle in Erster Hilfe geschulten Personen vorgenommen werden. Er besteht im Falle eines HerzKreislaufstillstandes im Wesentlichen aus dem Erkennen der Notfallsituation, dem Herbeirufen von professioneller Hilfe, der Herzdruckmassage und der Beatmung. Der ACLS durch professionelle Helfer mit entsprechender technisch-medizinischer Ausrüstung baut auf dem BLS auf und stellt die erweiterten Maßnahmen zur CPR entsprechend der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften dar. Hierbei stehen die EKG-Diagnostik zur Unterscheidung zwischen defibrillierbaren und nicht-defibrillierbaren Primärrhythmen, die eventuelle elektrische Defibrillation, die Atemwegssicherung, der Zugang zum Gefäßsystem und die Gabe von Medikamenten im Vordergrund. (1)

Im Falle einer primär erfolgreichen CPR kommt es bei dem Patienten zu einem Auftreten eines Spontankreislaufes (ROSC = Return Of Spontaneous Circulation). Die weitere Versorgung des reanimierten Patienten erfolgt nach den Grundsätzen der Intensivmedizin mittels invasivem Monitoring, bedarfsorientierter Analgosedierung, differenzierter Kreislauftherapie und lungenprotektiver Beatmung. Im weiteren Verlauf erfolgt die Ursachenabklärung und eine dementsprechende weitere Diagnostik und Therapie. Den aktuellen Leitlinien für die Versorgung nach Herz-Kreislaufstillstand entsprechend, ist im Rahmen der erweiterten Therapie das Targeted Temperature Management (TTM) anzuwenden (1). Das Erreichen eines ROSC und die nachfolgende hämodynamische Stabilisierung sowie die Beseitigung potenziell reversibler Ursachen für den HerzKreislaufstillstand stellen jedoch nur den ersten notwendigen Schritt im Rahmen der Versorgung eines Patienten mit Zustand nach CPR dar. Das angestrebte Ziel der Therapie ist stets in einer vollständigen Genesung im Sinne einer neurologischen *Restitutio ad integrum* zu sehen. Das Ziel ist es, mit allen der modernen Medizin zur

Verfügung stehenden Möglichkeiten, ein möglichst günstiges neurologisches Outcome zu erreichen. Zur qualitativen Einschätzung und wissenschaftlichen Quantifizierung des neurologischen Status bei Patienten mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation siehe Abschnitt 1.1.3.

1.1.2 Das Postreanimationssyndrom

Bei der interdisziplinären Versorgung des reanimierten Patienten auf einer Intensivstation manifestieren sich nach der Wiederherstellung eines Spontankreislaufes (ROSC) und der Stabilisierung der hämodynamischen Parameter, sowie einer suffizienten Ventilation im weiteren klinischen Verlauf in der Regel mehrere Probleme, die im direkten Zusammenhang mit der während des Herzkreislaufstillstandes aufgetretenen globalen Ischämie zu sehen sind. Somit ergibt sich, dass bei der Therapie dieser Patienten nicht ausschließlich die Pathologien, welche zum Herzkreislaufstillstand geführt haben behandelt werden müssen, sondern ebenso diejenigen, welche als Folge der globalen Ischämie auftreten. Dieser besondere Symptomkomplex wird als Postreanimationssyndrom bezeichnet und wurde in den 1960er und 1970er Jahren durch den ukrainischen Arzt Vladimir Negovsky geprägt („postresuscitation disease“). Es stellt die systemischen Auswirkungen eines Herz-Kreislaufstillstandes mit Zusammenbruch der zellulären Homöostase und Dysregulation mehrerer Organsysteme im Sinne einer systemischen entzündungsähnlichen Reaktion („Systemic Inflammatory Response Syndrome“ = SIRS) dar (2). Seine Ausprägung ist abhängig von der Dauer zwischen dem Herzkreislaufstillstand und dem Erreichen des ROSC (3). Die Kenntnisse über die vielschichtigen Pathologien bilden die Grundvoraussetzung für eine adäquate intensivmedizinische Versorgung der Patienten mit ROSC nach CPR und stellen einen wichtigen Angriffspunkt für die Therapie mittels TTM dar. (3)

Das Postreanimationssyndrom besteht aus den vier Kernkomponenten (1) Hirnschädigung, (2) Dysfunktion des Myokards, (3) systemische Antwort auf die Reperfusion nach globaler Ischämie und (4) mögliches Fortbestehen der den Herzkreislaufstillstand auslösenden Pathologien (siehe ab Seite 17). (3) Die Schwere der Ausprägung der einzelnen Komponenten ist dabei nicht einheitlich und es zeigen sich zwischen den einzelnen Patienten große Unterschiede. Diese hohe interindividuelle Variabilität basiert u.a. auf der Dauer zwischen Herzkreislaufstillstand und ROSC, dem Grund für das Eintreten des Herzkreislaufstillstandes und dem gesundheitlichen Zustand des Patienten vor dem Ereignis. Patienten, bei denen der ROSC unmittelbar nach

HerzKreislaufstillstand erreicht werden kann, entwickeln in der Regel kein, oder lediglich ein mildes Postreanimationssyndrom. (3) Im Folgenden werden die wichtigsten Pathologien der vier Kernkomponenten des Postreanimationssyndroms zusammenfassend ausgeführt. Tabelle 1 bietet weiterhin einen Überblick über Pathophysiologien, klinische Manifestationen sowie mögliche Ansatzpunkte in der Therapie.

Tabelle 1 Komponenten des Postreanimationssyndroms

Komponente	Pathologie	Klinik	Therapieansätze
Hirnschädigung nach Reanimation	Eingeschränkte zerebrovaskuläre Autoregulation Hirnödem Postischämische Neurodegeneration	Koma Krampfanfälle Myoklonien Status reaktionsloser Wachheit Hirntod	Targeted Temperature Management Frühe hämodynamische Stabilisierung Adäquate maschinelle Ventilation Kontrollierte Reoxygenierung (S _a O ₂ 94%-96%) Ggf. antikonvulsive Therapie
Myokardiale Dysfunktion nach Reanimation	Kardiale Hypokinesien Global eingeschränkte kardiale Ejektionsfraktion Akutes Koronarsyndrom	Hypotension Arrhythmien Schock	Frühe hämodynamische Stabilisierung Optimierte Volumentherapie Inotropika LVAD ECLS
Reperfusionsschäden nach globaler Ischämie	SIRS Eingeschränkte Vasoregulation Gestörte Gerinnung Eingeschränkte Sauerstoffutilisation Abnehmende Resistenz ggü. Infektionen	Gewebehypoxie Hypotension Schock Fieber Hyperglykämie Infektionen Multiorganversagen	Targeted Temperature Management Frühe hämodynamische Stabilisierung Optimierte Volumentherapie Vasopressoren HD / HF Engmaschige Blutzucker-Einstellung Antimikrobielle Therapie
Persistenz Herzkreislaufstillstand- verursachender Pathologien	ACS LE Hypoxie Intoxikation Sepsis Hämorrhagie	Klinik der Ätiologie entsprechend jedoch verkompliziert durch Postreanimationssyndrom	Therapie der Ätiologie entsprechend
<i>LVAD</i> Left Ventricular Assist Device, <i>ECLS</i> Extracorporeal life support, <i>SIRS</i> Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, <i>HD</i> Hämodialyse, <i>HF</i> Hämofiltration, <i>ACS</i> Akutes Koronarsyndrom, <i>LE</i> Lungenembolie			

Übersicht der einzelnen Komponenten des Postreanimationssyndroms mit entsprechenden Pathologien, der sich möglicherweise manifestierenden Klinik und den potenziellen Therapieansätzen (modifiziert nach (3)).

(1) Hirnschädigung nach Reanimation:

Die ausgeprägte Vulnerabilität des Gehirns lässt sich auf eine verminderte Toleranz gegenüber einer Ischämie sowie einer ausgeprägten Reaktion nach Reperfusion zurückführen. Die ausgeprägte Hirnschädigung nach Reanimation, z.B. in Form des Syndroms reaktionsloser Wachheit (ehemals „apallisches Syndrom“), ist ein häufiger Grund für eine Limitierung der intensivmedizinischen Therapie mit konsekutivem Exitus des Patienten. Laver *et al.* zeigen in ihrer Studie, dass 68% der Todesfälle nach OHCA-Reanimation sowie 23% der Todesfälle nach IHCA-Reanimation mit primärem ROSC auf einem Hirnschaden beruhen (4). Die Mechanismen der sekundären Hirnschädigung nach Reperfusion sind komplex und beinhalten Exzitotoxizität (Schädigung von Neuronen durch exzitatorische Neurotransmitter), eine gestörte Kalziumhomöostase, eine Bildung hyperreaktiver freier Sauerstoffradikale, pathologische Caspasen-Aktivierung und eine gestörte Inhibition von apoptoseinduzierenden Signalwegen. (3) Es kommt zu einer Apoptose von Neuronen. Die Hirnschädigung nach Reanimation ist der Hauptgrund für ein eingeschränktes neurologisches Outcome und der wichtigste Ansatzpunkt für eine Verbesserung der Therapie mittels TTM. In Kapitel 1.2.2 werden die neuroprotektiven Effekte des TTM genauer dargestellt. Neben den o.g. Effekten, welche vor allem in der Reperfusionsphase auftreten, besteht weiterhin die Gefahr einer sekundären Schädigung binnen Stunden bis Tage nach dem Herzkreislaufstillstand. Zu diesen gehören insbesondere Phasen ausgeprägter Hypotension, Hypoxämie, eine gestörte zerebrale Autoregulation und Hirnödem.

(2) Myokardiale Dysfunktion nach Reanimation:

Die myokardiale Dysfunktion nach CPR ist ein weiterer wichtiger limitierender Faktor hinsichtlich des Überlebens nach Herzkreislaufstillstand. Kardiovaskuläre Dysfunktionen sind bezogen auf OHCA reanimierte Patienten in 23% und bei IHCA reanimierten Patienten in 26% aller Fälle als Todesursache vor Entlassung zu nennen (4). Kurze Zeit nach ROSC sind hämodynamische Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz sehr variabel. Die Erkenntnis, dass normale bzw. erhöhte hämodynamische Parameter in dem Zeitraum kurz nach ROSC häufig durch schwankende Katecholaminkonzentrationen hervorgerufen werden können, ist von hoher klinischer Bedeutung (5). Ein, nur kurze Zeit nach ROSC, erhobener Vitalparameter wie der systolische Blutdruck, hat **keine** Aussagekraft bezüglich der tatsächlichen hämodynamischen Funktion des Herzens.

Folglich ist nicht davon auszugehen, dass eine primär stabil erscheinende Hämodynamik durch körpereigene Regulationsmechanismen, sondern vielmehr durch pharmakologische Einflüsse bedingt wird. Kern *et al.* konnten am Tiermodell (Schwein) zeigen, dass innerhalb der ersten 30 Minuten nach ROSC die Ejektionsfraktion (EF) von 55% auf 20% abgefallen sowie der linksventrikuläre enddiastolische Blutdruck von 8-10 mmHg auf 20-22 mmHg angestiegen ist und somit eine ausgeprägte nicht-ischämisch bedingte Depression der Herzkraft vorliegen kann. Diese globale kardiale Dysfunktion (= "myocardial stunning") ist, wenn frühzeitig erkannt und behandelt, als transient zu werten. Für den Fall, dass keine anderweitigen morphologischen oder ischämischen kardialen Pathologien vorliegen, ist mit einer Erholung der Herzfunktion nach 24 bis 48 Stunden zu rechnen. (6) Tabelle 2 zeigt einen erweiterten Überblick über die Epidemiologie der Todesfälle von Patienten nach CPR und differenziert dabei in Ort des Herzkreislaufstillstandes (OHCA / IHCA), Primärrhythmus (defibrillierbar / nicht-defibrillierbar) und die zum Tode führenden Ursachen.

Tabelle 2 Übersicht der Todesursachen post CPR

	Anzahl		Todesfälle Todesursachen n (%)		
	n (%)	n (%)	MODS	neurologisch	kardiovaskulär
Insgesamt	205 (100)	126 (61.5)	37 (29.4)	58 (46.0)	31 (24.6)
OHCA	113 (55.1)	65 (51.6)	6 (16.2)	44 (75.9)	15 (48.4)
VF/VT	83 (73.5)	38 (58.5)	0 (0)	24 (54.5)	14 (93.0)
PEA/Asystolie	30 (26.5)	27 (41.5)	6 (100)	20 (45.5)	1 (7.0)
IHCA	92 (44.9)	61 (48.4)	31 (83.8)	14 (24.1)	16 (51.6)
VF/VT	32 (34.8)	17 (27.9)	10 (32.3)	6 (42.9)	1 (6.3)
PEA/Asystolie	60 (65.2)	44 (72.1)	21 (67.7)	8 (57.1)	15 (93.7)

OHCA Out-of-hospital cardiac arrest, *VF/VT* Kammerflimmern / Ventrikuläre Tachykardie, *PEA* Pulslose elektrische Aktivität, *IHCA* In-hospital cardiac arrest, *MODS* Multiorganversagen

Laver *et al.*, retrospektive Datenbankanalyse am Royal United Hospital, Bath, United Kingdom: Übersicht der Örtlichkeit (*OHCA/IHCA*), in welcher der Herzkreislaufstillstand aufgetreten ist, den Primärrhythmus, die Anzahl der Todesfälle und die zum Tod führenden Ursachen der nicht Überlebenden (modifiziert nach (4)).

(3) Reperfusionsschäden nach globaler Ischämie:

Der Herzkreislaufstillstand stellt die schwerste Schockform dar. Die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Substraten des Metabolismus werden abrupt gestoppt (= „no-flow time“). Die CPR ist nur teilweise in der Lage, diese Prozesse zu reversieren und liefert nur einen kleinen Teil des normalerweise vorliegenden physiologischen Herzzeitvolumens und systemischen Sauerstoffangebots (= „low-flow time“). Daher liegt während einer CPR und auch bei eingeschränkter Herzleistung nach ROSC eine kompensatorisch erhöhte systemische Sauerstoffextraktion mit signifikant erniedrigter gemischt-venöser Sauerstoffsättigung vor (7). Die systemische Ischämie bei Herzkreislaufstillstand und die anschließende Reperfusion nach ROSC in Verbindung mit der oben beschriebenen globalen Sauerstoffschuld führen über ein Ansprechen von Zytokinen, Endotoxinen und löslichen Entzündungsmediatoren zu einer generalisierten Reaktion des Immunsystems und der Aktivierung der Gerinnungskaskade mit konsekutiv erhöhter Gefahr eines Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) sowie eines Multiorganversagens (8).

Die klinischen Manifestationen der systemischen Reperfusionsschäden nach CPR beinhalten einen relativen Volumenmangel bei Schrankenstörung, eine eingeschränkte Autoregulation des Gefäßtonus, ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot und eine erhöhte Prädisposition gegenüber Infekten. Auch bei diesem Kernpunkt des Postreanimationssyndroms sind die Pathologien potenziell reversibel und analog zu der Therapie eines SIRS / einer Sepsis sind gezielte sowie möglichst frühe, symptomorientierte Therapieansätze obligat.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gilt ein besonderes Augenmerk auf die hypoxische Hepatitis, auch „Schockleber“ genannt. Hierbei handelt es sich um einen diffusen Schaden von Lebergewebe, aufgrund eines hypoxischen Zustandes. Eine solche Hypoxie kann beispielsweise durch einen Herz-Kreislaufstillstand („no-flow time“) bzw. durch eine CPR („low-flow time“) bedingt sein. Das Auftreten einer hypoxischen Hepatitis bei kritisch kranken Patienten gilt unabhängig von anderweitigen Organdysfunktionen als Prädiktor für ein schlechtes Outcome (9). Als pathogenetische Faktoren werden ein reduzierter hepatischer Blutfluss, eine Lebervenenstauung, eine reduzierte zelluläre Sauerstoffextraktion sowie Zustände einer systemischen Hypoxie wie im Falle eines Herz-Kreislaufstillstandes angenommen (10). Die hypoxische Hepatitis ist charakterisiert durch einen Anstieg leberspezifischer Enzyme, wie beispielsweise ASAT/ALAT, sowie

deren Normalisierung binnen weniger Tage. Somit stellt sich die hypoxische Hepatitis als eine mögliche Einflussgröße der Leberfunktion bei Patienten mit Zustand nach CPR dar.

(4) Persistenz Herzkreislaufstillstand-verursachender Pathologien:

Das Auftreten eines Postreanimationssyndroms wird häufig unterhalten oder verkompliziert durch die Pathologien, welche initial zu dem Herzkreislaufstillstand geführt haben. Diagnose und Therapie persistierender Pathologien wie zum Beispiel akute Koronarsyndrome (ACS), Lungenarterienembolien (LE), pulmonale Hypoxien, Hämorrhagien, Sepsis oder Intoxikationen können in Wechselwirkung mit den klassischen drei Pathologien des Postreanimationssyndroms (1-3) deutlich erschwert sein. Beispielhaft sei die erschwerte Diagnostik eines ACS bei Zustand nach CPR angeführt, bei der die klassischen und diagnoseweisenden Herzenzyme wie Troponin und CK-MB durch eine Herzdruckmassage falsch positiv ausfallen können. Somit besteht die Gefahr, dass diese Laborparameter im Rahmen der anschließenden Diagnostik als Folge der mechanischen Belastung des Herzens, statt als Ischämie-Zeichen gewertet werden. Die Durchführung einer notwendigen Herzkatheter-Untersuchung könnte somit zeitlich einer falschen Priorisierung nach hinten unterliegen. Dieser Umstand zeigt gleichwohl, dass eine intensivmedizinische Behandlung von Patienten nach Herzkreislaufstillstand in spezialisierten Zentren favorisiert werden sollte. Der Vorteil solcher Zentren ist in einer höheren Expertise, einer größeren Routine und in erweiterten technischen Möglichkeiten, wie zum Beispiel dem Extracorporeal Life Support (ECLS) zu sehen. Diesen Umständen wird auch die aktuelle Leitlinie von 2015 der AHA gerecht und empfiehlt eine Versorgung in spezialisierten Zentren (11, 12).

1.1.3 Das neurologische Outcome nach Herzkreislaufstillstand

Bei Patienten, die einen Herzkreislaufstillstand primär überlebt haben, erstrecken sich die Folgen dieses schweren Krankheitsbildes über ein weites Feld von einer kompletten *Restitutio ad integrum* über vegetative Wachkoma-Zustände mit Therapielimitierung bis hin zu einem Hirntod in seltenen Fällen. Bei einer klinischen Beurteilung dieser Folgen bedarf es eines Bewertungsmaßstabes, bei welchem sowohl die neurologischen, als auch die physischen Residuen erfasst werden. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, hat sich innerhalb klinischer Studien die Cerebral Performance Categories Scale (CPC) durchgesetzt.

Die CPC wurde ursprünglich 1971 durch Jennett und Bond als „Clinical Performance Score“ zur Beurteilung des neurologischen Outcomes bei Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma entwickelt. Seit 1981 wird die CPC-Scale darüber hinaus vornehmlich im Zusammenhang mit Targeted Temperature Management (TTM) zunehmend in klinischen Studien als Werkzeug zur Beurteilung des neurologischen Outcomes nach CPR genutzt. Bei der CPC handelt es sich um eine fünfstufige Skala, welche den neurologischen, psychischen und physischen Zustand des Patienten anhand vorgegebener klinischer Kriterien unter besonderer Berücksichtigung seiner Fähigkeit zum Bestreiten des Alltags einstuft (Tabelle 3). Dabei handelt es sich bei einer CPC von 1 um das beste neurologische Outcome. Der Patient ist bei Bewusstsein, ansprechbar, arbeitsfähig und leidet unter milden neurologischen oder psychischen Defiziten bzw. weist keinerlei messbare Residuen auf. Eine CPC von 5 stellt das schlechteste erreichbare Ergebnis dar. Der Patient ist defacto Hirntod (Apnoe, fehlende Reflexe, Null-Linien-Elektroenzephalogramm (EEG)).

Um im Rahmen klinischer Studien eine vereinfachte Einteilung des neurologischen Outcomes zu erhalten, wird die CPC häufig dichotom betrachtet. Hierbei erfolgt eine Einteilung in günstiges neurologisches Outcome einerseits und ungünstiges neurologisches Outcome andererseits. CPC 1 (leichtes neurologisches Defizit) und CPC 2 (moderates neurologisches Defizit) bilden hierbei die Gruppe des günstigen Outcomes. Die CPC 3-5 (schweres neurologisches Defizit, Syndrom reaktionsloser Wachheit, Hirntod) hingegen begründen die Gruppe des ungünstigen Outcomes. (13)

Die Erhebung der CPC-Werte, der in dieser klinischen Studie eingeschlossenen Patienten, erfolgte durch telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten bzw. deren Angehörigen. Diese Kontaktaufnahme erfolgte für Patienten, welche nicht im Rahmen des primären intensivstationären Aufenthaltes verstorben sind (CPC 5), circa 6 Monate nach Entlassung bzw. Verlegung von der Intensivstation.

Tabelle 3 Die Cerebral Performance Categories Scale (CPC Scale)

<p>CPC 1 Gute neurologische Leistung: Fähig zu normalem Leben</p>	<p>Der Patient ist bei Bewusstsein, aufmerksam, fähig zu arbeiten, weist höchstens milde neurologische oder psychische Defizite auf.</p>
<p>CPC 2 Mäßiges neurologisches Defizit: Eingeschränktes aber unabhängiges Leben</p>	<p>Der Patient ist bei Bewusstsein, genügend neurologische Leistung für Aktivitäten des täglichen Lebens, fähig unter Begleitung zu arbeiten.</p>
<p>CPC 3 Schweres neurologisches Defizit: Körperliche Behinderung und fortdauernde Abhängigkeit</p>	<p>Der Patient ist bei Bewusstsein, abhängig von Dritten zur Bewältigung des täglichen Lebens, weite Bandbreite an Einschränkungen von ambulanter Pflegebedürftigkeit bis hin zum Locked-In-Syndrom.</p>
<p>CPC 4 Koma / Wachkoma: Syndrom reaktionsloser Wachheit (ehemals: Apallisches Syndrom)</p>	<p>Der Patient ist nicht bei Bewusstsein, keine erkennbare Fremdwahrnehmung, keine Interaktion mit der Umwelt, verbleibt im vegetativen Status, spontanes Augenöffnen möglich.</p>
<p>CPC 5 Hirntod Tod nach klassischen Kriterien</p>	<p>Diagnostisch nachgewiesener Hirntod mit Koma, Areflexie des Hirnstammes, Apnoe. Alternativ Tod nach klassischen Kriterien.</p>

Vollständige Einteilung der CPC-Scale mit den entsprechenden klinischen Kriterien. CPC 1 stellt das beste, CPC 5 das schlechteste neurologische Outcome dar. Die grüne Schraffierung markiert einen als günstiges neurologisches Outcome gewerteten Bereich (CPC 1 und CPC 2), die rote Schraffierung dementsprechend einen als ungünstiges neurologisches Outcome gewerteten Bereich (CPC 3-5). (Modifiziert nach (13)).

1.2 Targeted Temperature Management nach Herzkreislaufstillstand

1.2.1 Einführung Targeted Temperature Management

Als Targeted Temperature Management (TTM) wird die zielgesteuerte Temperaturkontrolle eines Patienten nach erfolgreicher CPR im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung bezeichnet. TTM wird seit 2003 vom International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) sowohl zur präklinischen, als auch insbesondere zur klinischen Therapie in der Postreanimationsphase empfohlen (11). Diese Empfehlung findet sich seitdem in den Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation der europäischen, amerikanischen, asiatischen, australischen (inkl. Neuseeland) sowie afrikanischen Fachgesellschaften wieder.

Der, wie oben beschriebene, Einzug des TTM in die internationalen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation 2003 beruht maßgeblich auf zwei großen, 2002 veröffentlichten, Studien zur Anwendung von Hypothermie bei Patienten nach CPR. „The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group“ (HACA trial) um Michael Holzer *et al.* untersuchte in einer randomisierten, klinischen Multicenterstudie mit verblindeter Auswertung das neurologische Outcome nach 6 Monaten von Patienten nach CPR bei primärem Kammerflimmern ohne therapeutische Hypothermie einerseits und mit therapeutischer Hypothermie andererseits. Als primärer Endpunkt der Studie mit insgesamt 9 Zentren aus 5 europäischen Ländern wurde auf ein günstiges neurologisches Outcome sechs Monate *post reanimationem* untersucht. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwischen März 1996 und Januar 2001 insgesamt 275 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 137 Patienten in die Hypothermie- und 138 Patienten in die Normothermie-Gruppe randomisiert wurden. Während die Patienten aus der Normothermie-Gruppe eine zu diesem Zeitpunkt klassische intensivmedizinische Versorgung erhalten haben, wurden die Patienten aus der Hypothermie-Gruppe für 24 Stunden auf 32°C – 34°C gekühlt. Bei der Untersuchung des primären Endpunktes nach 6 Monaten zeigte sich, wie aus Tabelle 4 ersichtlich, dass verglichen mit 54 von 137 Patienten aus der Normothermie-Gruppe 75 von 136 Patienten der Hypothermie-Gruppe ein günstiges neurologisches Outcome aufwiesen (definiert als CPC 1 und CPC 2, siehe Kapitel 1.1.3). Holzer *et al.* hielten in ihrer Studie zusammenfassend fest, dass bei, aufgrund eines Kammerflimmerns reanimierten Patienten, der Einsatz einer therapeutischen Hypothermie zu einer signifikant erhöhten

Rate an günstigen Outcomes ($p=0,01$) sowie einer signifikant reduzierten Mortalität ($p=0,02$) führt. (14)

Tabelle 4 Neurologisches Outcome der HACA-Studie

Neurologisches Outcome und Mortalität nach 6 Monaten			
Neurologisches Outcome	Normothermie	Hypothermie	P-Wert
	n / total (%)	n / total (%)	
Günstig (CPC 1-2)	54 / 137 (39.4)	75 / 136 (55.1)	0,01
Tod (CPC 5)	76 / 138 (55.1)	56 / 137 (40.9)	0,02
CPC Cerebral Performance Category			

Ergebnisse der Studie von Holzer et al. beim Vergleich der therapeutischen Hypothermie mit klassischer Normothermie bei Patienten mit Zustand nach CPR. Es wird ein günstiges neurologisches Outcome (CPC 1-2) einerseits und die Todesfälle (CPC 5) andererseits betrachtet. Beim neurologischen Follow-Up ließen sich in jedem Studienarm jeweils bei einem Patienten keine Daten erheben (*Lost to follow-up*) (modifiziert nach (14)).

Die zweite Studiengruppe um Stephen Bernard *et al.* untersuchte insgesamt 77 Patienten auf ihr neurologisches Outcome bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation. In die Hypothermie-Gruppe wurden insgesamt 43, in die Normothermie-Gruppe 34 Patienten randomisiert. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, konnten aus der Hypothermie-Gruppe 21 Patienten (49%) mit einem günstigen neurologischen Outcome in die Häuslichkeit bzw. in eine neurologische Frührehabilitation aus der klinischen Versorgung entlassen werden, während in der Normothermie-Gruppe 9 Patienten (26%) mit vergleichbarem neurologischen Outcome die Klinik verließen. Zusammenfassend kommt das Studienteam um Bernard *et al.* zu dem Ergebnis, dass der Einsatz einer therapeutischen Hypothermie scheinbar zu einem verbesserten neurologischen Outcome bei Patienten nach OHCA-Reanimation führe. (15)

Tabelle 5 Neurologisches Outcome bei Bernard *et al.*

Neurologisches Outcome bei Entlassung		
Neurologisches Outcome	Hypothermie	Normothermie
	n = 43	n = 34
CPC 1 Normale Gesundheit oder minimale Einschränkungen (Entlassung nach Hause)	15	7
CPC 2 Moderate Einschränkungen (Entlassung in neurologische Rehabilitation)	6	2
CPC 3 Wacher Patient mit schweren Einschränkungen (Entlassung in Langzeitpflege)	0	1
CPC 4 Bewusstloser Patient mit schweren Einschränkungen (Entlassung in Langzeitpflege)	0	1
CPC 5 Tod	22	23
<i>CPC Cerebral Performance Category</i>		

Ergebnisse von Bernard *et al.* beim Vergleich des neurologischen Outcomes von therapeutischer Hypothermie mit klassischer Normothermie (modifiziert nach (15)).

Während der initialen Implementierungen dieser Therapiestrategie in die offiziellen Leitlinien wurde noch der Begriff „Mild Therapeutic Hypothermia“ (MTH), bzw. zu Deutsch „Milde Therapeutische Hypothermie“ verwendet. Inzwischen wird zunehmend häufiger statt MTH der Begriff TTM verwendet, was dem Therapieprinzip der zielgenauen Temperatursteuerung im Vergleich zu einer einfachen Kühlung des Patienten Rechnung tragen soll. Auch in den 2015 veröffentlichten Leitlinien der Fachgesellschaften findet das TTM weiterhin einen festen Platz. Hierbei wird nach aktuell gültigen Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) eine Zieltemperatur von 32°C – 36°C (Evidenzklasse 1b) für eine Dauer von mindestens 24 Stunden (Evidenzklasse 2c) empfohlen. (1)

1.2.2 Neuroprotektive Effekte des TTM

Primäres therapeutisches Ziel des TTM ist ein verbessertes neurologisches Outcome der reanimierten Patienten durch unterschiedliche, im nachfolgenden genannte, neuroprotektive Effekte.

Die Reduzierung der Körperkerntemperatur führt über eine Herabsetzung des neuronalen Stoffwechsels zu einem niedrigeren Glukose- und Sauerstoffmetabolismus. Infolge dessen entsteht im Vergleich zu einem Zustand normaler oder erhöhter Metabolisierung ein niedrigerer Lactat- und Pyruvatspiegel. Weiterhin wird die Entstehung hochreaktiver freier Sauerstoffradikale (ROS) wie Superoxiden (O_2^-), Wasserstoffsupperoxid (H_2O_2), Peroxynitrit (NO_2^-) und Hydroxylradikalen (OH^-) gehemmt, welche über unspezifische Oxidationsvorgänge zu Zellschäden führen können. Apoptoseinduzierende Enzyme (Caspasen) werden inhibiert und konsekutiv Neuronen stabilisiert. Die postischämische Reperfusion führt zu einer Aktivierung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), wodurch die Zellmembran destabilisiert wird. Auch dieser Mechanismus wird durch die Anwendung von TTM verlangsamt. (16)

Ein weiterer, für die neuronalen Zellschäden maßgeblicher Mechanismus, ist die rezeptorvermittelte Freisetzung von Kalzium durch exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat, welche unter physiologischen Normalbedingungen durch eine permanente Inaktivierung nur kurzzeitig im synaptischen Spalt aktiv sind. Ist diese energieaufwendige Inaktivierung infolge einer Ischämie gestört, kommt es zu einer Kumulation exzitatorischer Transmitter und nachfolgend zu einer neuronalen Kalziumüberladung, welche wiederum aktivierend auf Caspasen wirkt und mitochondriale Dysfunktionen begünstigt (17).

Durch eine Inhibition dieser Kumulativeffekte kann ein fortschreitender Zelluntergang des postischämischen Hirngewebes abgeschwächt und das neurologische Outcome verbessert werden (Abbildung 1).

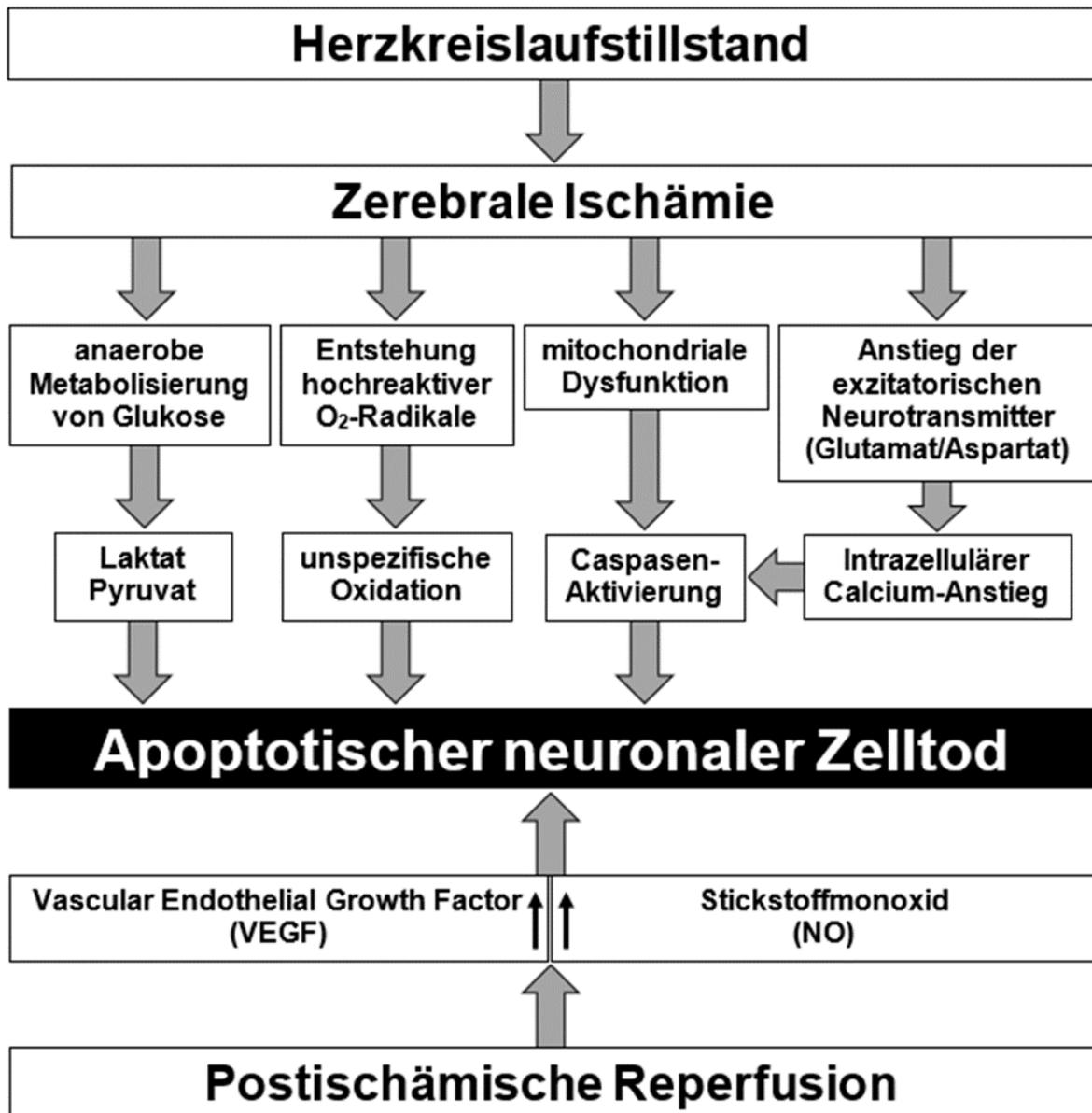


Abbildung 1 Mechanismen des apoptotischen Zelltodes bei Neuronen

Dargestellt sind die wichtigsten Mechanismen, die im Rahmen des zerebralen Postreanimationssyndroms zum Zelltod von Neuronen führen.

1.2.3 Aktueller Forschungsstand und offene Fragen zum TTM

Seit annähernd 15 Jahren ist mit steigender Häufigkeit und Ausbreitung das TTM als Routine in der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten nach CPR anzutreffen. Die Studien der HACA-Gruppe und von Bernard *et al.* 2002 (siehe Kapitel 1.2.1) bilden die Basis dieser Entwicklung und zahlreiche weitere klinische Studien erweitern seither das Wissen um diese Basistherapie der Postreanimationsphase. Nichtsdestotrotz gibt es noch viele offene Fragen und teilweise gegensätzliche Ergebnisse einzelner Studien. Im

Folgendes wird der aktuelle Stand der Forschung und die sich daraus ergebenden offenen Fragen für den klinischen Einsatz des TTM vorgestellt.

a) Indikationen für TTM:

Im Zuge der Veröffentlichung der ersten ILCOR-Leitlinien 2003 wurde das TTM, welches zu dieser Zeit noch überwiegend als milde therapeutische Hypothermie (MTH) bezeichnet wurde, für komatöse Patienten mit ROSC nach OHCA und VF bzw. pVT als initialen Rhythmus empfohlen (11). Somit bezieht sich die Empfehlung der Leitlinie ausschließlich auf Patienten, welche nicht im Krankenhaus reanimiert wurden und einen defibrillierbaren Primärrhythmus aufwiesen. Gegenstand zahlreicher klinischer Studien und Diskussionen war die Frage, ob das TTM auch für diejenigen Patienten, welche im Krankenhaus reanimiert werden (IHCA) und solche die einen nicht-defibrillierbaren Primärrhythmus (Asystolie, PEA) aufweisen von Nutzen ist. Dumas *et al.* (2011) und Mader *et al.* (2014) analysierten zwei Datenbanken mit insgesamt 7514 (1145 + 6369) Datensätzen und kamen zu dem Ergebnis, dass kein Nutzen des TTM für Patienten mit zugrundeliegendem nicht-defibrillierbarem Primärrhythmus gezeigt werden konnte (18, 19). Kim *et al.* untersuchten 2012 im Rahmen ihrer Metaanalyse zwei randomisierte und 12 nicht-randomisierte Studien und kamen anders als Dumas *et al.* und Mader *et al.* zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von TTM bei Patienten mit nicht-defibrillierbarem Primärrhythmus zu einer niedrigeren innerklinischen Mortalität führt und somit einen Nutzen nachweisen kann (20). Die aktuellen Leitlinien (2015) empfehlen mit unterschiedlichem Evidenzgrad die Anwendung von TTM sowohl für Patienten mit ROSC nach defibrillierbaren als auch nicht-defibrillierbaren Ereignissen sowie nach ROSC bei IHCA (1). Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass weitere große randomisierte Studien zur Erfassung der Indikation für Patienten mit ROSC nach nicht-defibrillierbaren Ereignissen notwendig sind.

b) Beginn des TTM:

Auch über den Zeitpunkt, wann mit dem TTM begonnen werden soll, herrscht Uneinigkeit. Der präklinische Beginn einer Kühlung wird von den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Die Autoren beziehen sich hierbei auf die klinischen Untersuchungen von Bernard *et al.* (2010) und Kim *et al.* (2014). Beide Studiengruppen kommen zu dem Ergebnis, dass eine präklinische Kühlung mit kalten Infusionen hinsichtlich einer reduzierten Mortalität oder einer Verbesserung des neurologischen Outcomes keinen Nutzen erbringen (21, 22).

Über den Beginn des TTM in der Klinik gibt es differierende Ergebnisse. Die drei Beobachtungsstudien von Mooney *et al.* (2011), Wolff *et al.* (2009) und Chiota *et al.* (2011) kommen zu dem Ergebnis, dass eine Verzögerung des TTM zu einem verschlechterten neurologischen Outcome führen kann (23-25). Die Gruppe um Haugk *et al.* (2011) hingegen kommt zu dem Ergebnis, dass ein sehr schnelles Erreichen der Zieltemperatur zu einem verschlechterten neurologischen Outcome führen kann (26). Die aktuelle Leitlinie trifft dahingehend keine Aussage und es bleibt festzuhalten, dass auch bei der Frage nach dem idealen Zeitpunkt des TTM-Beginns weitere groß angelegte Studien notwendig sind.

c) Zieltemperatur:

Den meist diskutierten Punkt bei der Frage nach dem optimalen TTM stellt die Ermittlung der Zieltemperatur dar. Die 2002 veröffentlichten Studien der HACA-Gruppe und von Bernard *et al.* zeigten, wie bereits erwähnt, einen Nutzen des TTM auf die Mortalität und das neurologische Outcome. Die bei diesen Studien zur Anwendung gekommenen Zieltemperaturen belaufen sich auf 32°C – 34°C (HACA-Studie) bzw. 33°C (Bernard *et al.*) und somit empfiehlt auch die ILCOR-Leitlinie von 2003 diesen Bereich als Zieltemperatur (11). Zehn Jahre später veröffentlichten 2013 Nielsen *et al.* die Ergebnisse der bisher größten randomisierten klinischen Studie zur optimalen Zieltemperatur bei komatösen Patienten mit ROSC nach OHCA. In dieser als TTM-trial bezeichneten Studie wurden insgesamt 939 Patienten aus 12 Ländern mit OHCA bei vermuteter kardialer Genese in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Zieltemperatur (33°C vs. 36°C) randomisiert. Nielsen *et al.* konnten zeigen, dass bezogen auf die Mortalität und das neurologische Outcome kein signifikanter Unterschied zwischen 33°C Zieltemperatur einerseits und 36°C Zieltemperatur andererseits besteht (27).

Diese Ergebnisse führten stellenweise zu der Fehlinterpretation, dass bei einer annähernd normothermen Zieltemperatur von 36°C kein TTM nötig sei. Wichtig bei dieser Betrachtung ist jedoch, dass es sich auch bei einer Zieltemperatur von 36°C um eine aktive Kontrolle der Körperkerntemperatur handelt und es sich bei 36°C nicht um eine physiologische Körpertemperatur handelt. Zudem ist das, zum weitaus größten Teil aus Skandinavien stammende, Patientenkollektiv nur eingeschränkt auf andere Länder übertragbar. Skandinavien hat mit 73% im Vergleich zu Deutschland mit 16% eine sehr hohe Rate an Bystander-CPR. Weiterhin benötigte der 33°C-Studienarms in der Studie

von Nielsen *et al.* mit >8 Stunden überdurchschnittlich lange für das Erreichen der Zieltemperatur, was als möglicher Störfaktor infrage kommt. (28)

Die aktuelle ILCOR-Leitlinie wird diesen Umständen gerecht und nennt als mögliche Zieltemperatur nun 32°C – 36°C, wobei weiterhin zu einer Zieltemperatur von 33°C geraten wird (29). Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass auch in Bezug auf die optimale Zieltemperatur weitere umfangreiche klinische Studien vonnöten sind. Weiterhin gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass ein individualisiertes TTM für die Bedürfnisse der einzelnen Patienten den größten Nutzen erbringen kann.

1.3 Grundlagen der Leberphysiologie

Die Leber ist Zentrum zahlreicher lebenswichtiger Stoffwechselforgänge. Dazu zählen unter anderem die Verwertung von Nahrungsbestandteilen, die Speicherung von Lipoproteinen, Glykogen, zahlreichen Vitaminen und Eisen, die Biosynthese zahlreicher Proteine wie Albumin und fast alle Gerinnungsfaktoren, die Synthese der Gallensäuren, der Abbau von Hämoglobin zu Bilirubin, die Verstoffwechslung von Ammoniak zu Harnstoff sowie die Metabolisierung und Entgiftung von Medikamenten im Rahmen der hepatischen Biotransformation. (30)

Nachfolgend eine Übersicht zu grundlegenden hepatischen Stoffwechselforgängen.

a) Hepatische Proteinbiosynthese:

Die Leber produziert in den Hepatozyten täglich bedarfsabhängig 15-50g an Proteinen, welche größtenteils in das Serum abgegeben werden. Bei diesen Serumproteinen handelt es sich neben Albumin vor allem um die Proteine des Komplementsystems, welche eine wichtige Säule des humoralen Immunsystems darstellen. Auch ein großer Teil der Gerinnungsfaktoren entstammen der Leber. So werden beispielsweise Fibrinogen (I), Prothrombin (II), die Faktoren V, VII, IX, X, XI, XII, XIII sowie Antithrombin 3 (AT-3), Protein C und Protein S hepatisch synthetisiert. Demzufolge kann es bei einer Einschränkung der Leberfunktion unter anderem zu einem Abfall des kolloidosmotischen Druckes mit Ödembildung, Anasarka und Aszites sowie zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. (30)

b) Hepatische Biotransformation:

Bei der hepatischen Biotransformation handelt es sich im Wesentlichen um enzymatisch katalysierte Reaktionen, welche überwiegend dazu dienen, Fremdstoffe die nicht

unmittelbar als Nahrungsstoffe verwendet werden können wasserlöslich zu machen, um damit deren Sekretion und Elimination über Galle und Nieren zu ermöglichen. Dabei wird zwischen der Phase-I-Reaktion (Umwandlungsreaktion) und der Phase-II-Reaktion (Bildung von Konjugaten) unterschieden. Bei der Phase-I-Reaktion werden durch Oxidationen, Reduktionen und Hydrolyse-Reaktionen funktionelle Gruppen der Ausgangssubstanz eingeführt oder freigelegt um eine Polarität und somit eine Hydrophilität zu erzeugen. In den meisten Fällen ist eine Phase-I-Reaktion die Grundvoraussetzung für eine anschließende Phase-II-Reaktion, bei welcher durch Konjugationsreaktionen mit Glucuronsäure, Glutathion, Glycin, Glutamin, Acetyl-, Sulfat- oder Methylgruppen die Substrate mit zusätzlichen chemischen Gruppen verbunden werden. Dies ermöglicht eine weitere Entgiftung sowie eine verbesserte Wasserlöslichkeit der Ausgangssubstrate. (30)

Diese Entgiftungs- und Ausscheidungsreaktionen spielen eine entscheidende Rolle im Rahmen der Pharmakokinetik vieler Medikamente. Sowohl Metabolismus, als auch Elimination vieler Substanzen durchlaufen Phase-I und -II-Reaktionen. Während der Phase-I-Reaktion kommt der Oxidation durch Monooxygenasen eine zentrale Bedeutung zuteil, da sie quantitativ den größten Anteil an der Gesamtheit der Phase-I-Reaktionen ausmacht. Monooxygenasen sind eine Gruppe von Enzymen, welche molekularen Sauerstoff (O_2) binden und eines der beiden Sauerstoffatome unter Bildung von Wasser (H_2O) auf das jeweilige Substrat übertragen (Abbildung 2). Bei den meisten dieser Monooxygenasen handelt es sich um Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP). (31)

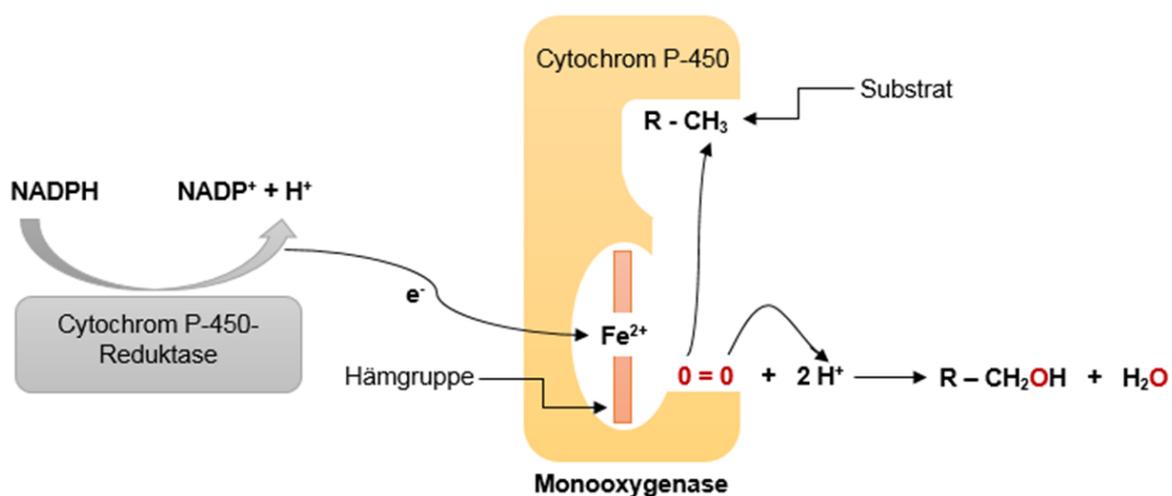


Abbildung 2 Reaktionsmechanismus der CYP-Monooxygenasen

Molekularer Sauerstoff (O_2) wird von der Monooxygenase gebunden, wobei ein einzelnes O_2 -Atom unter Bildung von Wasser (H_2O) auf das Substrat übertragen wird (modifiziert nach (31)).

Im menschlichen Gewebe konnten bislang ca. 60 verschiedene CYP-Enzyme identifiziert werden, welche sich vor allem in ihrer Substratspezifität unterscheiden. Somit kann eine entsprechend hohe Vielfältigkeit an Substraten in die Phase-I-Reaktion einbezogen werden. Zwei Vertreter der CYP-Isoenzyme werden aufgrund ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit genannt. Einerseits CYP 3A4, welches den häufigsten Vertreter der CYP-Familie darstellt und bei 60% aller therapeutisch eingesetzten Wirkstoffe eine Substratspezifität aufweist und vornehmlich in der Leber vorkommt. (30)

Andererseits das CYP 1A2, welches für eine immer größer werdende Anzahl von Medikamenten eine Substratspezifität aufweist und ausschließlich in der Leber vorkommt. Somit ist es für die in Kapitel 2.7 beschriebene Leberfunktionsdiagnostik mittels LiMAX von herausragender Bedeutung.

Zur Beurteilung der Leberfunktion wird eine Vielzahl unterschiedlicher Testmethoden verwendet. Konventionelle, statische laborchemische Tests (siehe Kapitel 2.6) wie die Bestimmung leberspezifischer Enzyme oder Syntheseparameter stehen den dynamischen Tests (siehe Kapitel 2.7) mit der Messung der spezifischen Stoffwechsel- oder Exkretionsleistung gegenüber.

1.4 Einfluss des TTM auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Implementierung in internationale Leitlinien und stetige Reevaluation im Rahmen der Behandlung kritisch kranker Patienten nach CPR zeigt, dass TTM zum Standard der modernen Intensivmedizin geworden ist. Es besteht ein großes Wissen um Anwendungssicherheit, Nutzen und physiologische Mechanismen des TTM. Dennoch gibt es offene Fragen, welche insbesondere den Effekt von TTM auf die Pharmakotherapie betreffen: Welchen Einfluss hat das TTM auf den Metabolismus der Leber und somit auch auf den Metabolismus und die Pharmakokinetik eingesetzter Medikamente?

Theoretische Überlegungen implizieren, dass durch eine verminderte Leberperfusion einerseits und eine temperaturbedingt abnehmende Enzymaktivität des CYP-Systems andererseits, der Stoffwechsel vieler Medikamente im Rahmen des TTM verändert sein könnte. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die bisherige Studienlage und die bereits gewonnenen Erkenntnisse. Es besteht ein breiter Konsens bezüglich der Tatsache, dass weitere Studien auf diesem Gebiet erforderlich sind, um TTM in optimierter Form an Patienten anpassen zu können. Es werden die Ergebnisse von insgesamt vier in den letzten Jahren publizierten systematischen Reviews näher

betrachtet: Es handelt sich um die Arbeiten von Tortorici *et al.* (2007) (32), Zhou *et al.* (2011) (33), Šunjić *et al.* (2015) (34) und Riker *et al.* (2015) (35), welche ihr besonderes Augenmerk auf die Interaktion von häufig applizierten Medikamenten auf der Intensivstation mit der therapeutischen Hypothermie im Rahmen des TTM richten. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die therapeutische Hypothermie im Rahmen des TTM eine komplexe Wechselwirkung mit dem Metabolismus sowie der Elimination von vielen häufig verwendeten Medikamenten aufweist. Es zeigt sich eine reduzierte Metabolisierung während der Kühlung und es wird empfohlen, die Dosierungen der entsprechenden Medikamente zur Vermeidung toxischer Plasmaspiegel zu verringern und entsprechende laborchemische Spiegelkontrollen durchzuführen (32). Beispielhaft sei an dieser Stelle das häufig zur Analgosedierung bei Patienten mit ROSC nach CPR und nachfolgendem TTM genutzte und über CYP3A4 metabolisierte Opioid Fentanyl genannt. Im Tiermodell konnten drei unabhängig voneinander durchgeführte Studien zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fentanyl unter Kühlung im Vergleich zu normothermen Bedingungen erhöht waren (36-38). Auch das über CYP2B6 metabolisierte Narkotikum Propofol wird häufig in diesem Zusammenhang genutzt. In klinischen Studien konnten Leslie *et al.* erhöhte Plasmaspiegel von Propofol bei gekühlten Patienten nachweisen (39, 40). Tortorici *et al.* entwickelten auf Basis ihrer Erkenntnisse einen theoretischen Zeitverlauf der hypothermie-induzierten CYP-Aktivität (Abbildung 3).

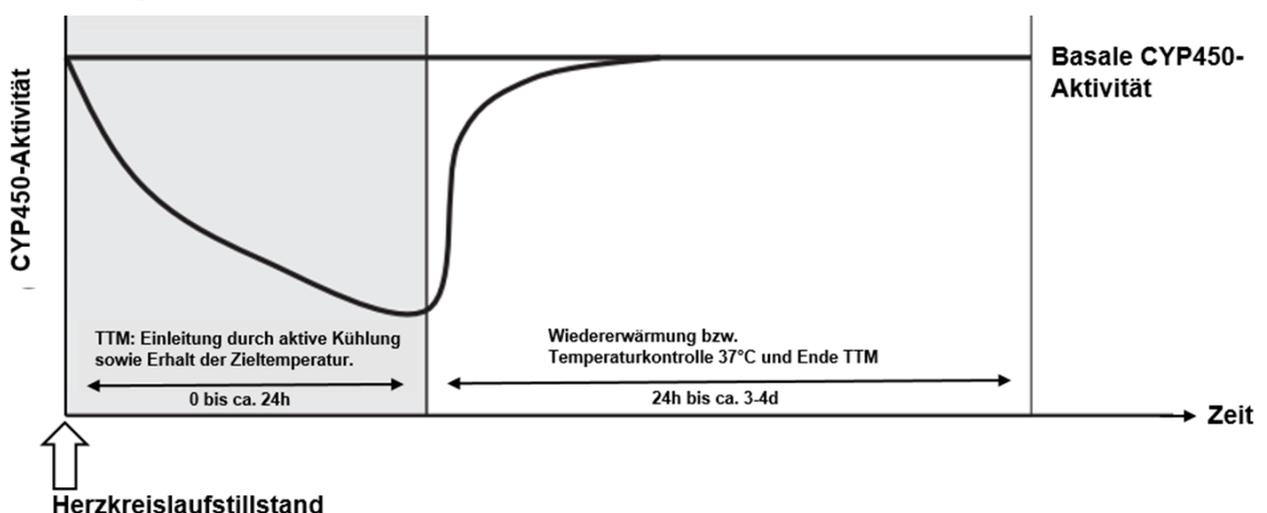


Abbildung 3 Temperaturabhängiger Verlauf der CYP-Aktivität

Theoretischer Verlauf der Cytochrom-P-450-Aktivität (CYP450-Aktivität) während des Target Temperature Management (TTM). Während der hypothermen Phase zeigt sich ein Abfall der CYP450-Aktivität, welcher sich kurz nach Wiedererwärmung wieder normalisiert (modifiziert nach (32)).

Die genauen Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Hypothermie und Medikamentenmetabolisierung und -elimination sind bis heute unklar. Es wird vermutet, dass es sich um ein komplexes Zusammenspiel von abfallender CYP-Aktivität im Rahmen der hepatischen Biotransformation, eingeschränkter GFR der Nieren, Hypoperfusion von Leber und Nieren, eingeschränkter intestinaler Transportkapazität sowie weiterer unspezifischer enzymatischer Reaktionen handelt (Abbildung 4).

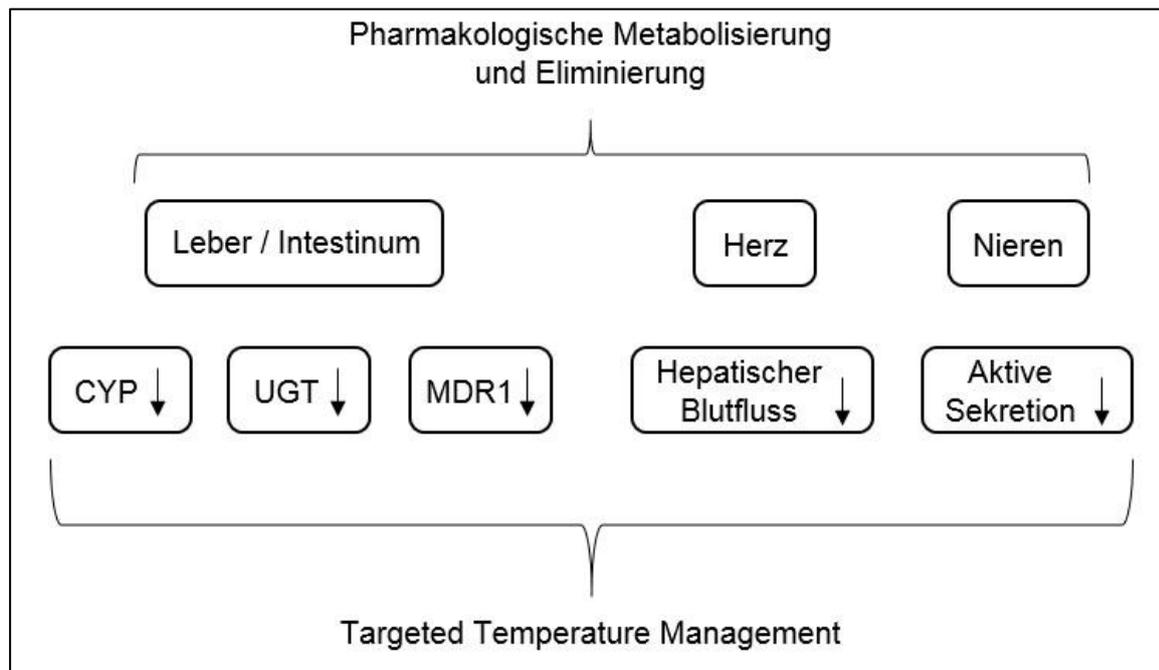


Abbildung 4 Effekt von TTM auf Pharmakodynamik und -kinetik

Darstellung des Einflusses von TTM (Targeted Temperature Management) auf die Metabolisierung und Elimination von Medikamenten. So zeigen sich eine verringerte hepatische Cytochrom-P-Aktivität (CYP), eine verringerte intestinale Transportkapazitäten (UGT = Uridindiphospho-Glucuronosyl-Tansferase), eine supprimierte Aktivität des Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1), ein verringerter hepatischer Blutfluss sowie eine verringerte renale aktive Sekretion (modifiziert nach (33)).

Der Einfluss des CYP-Systems scheint in diesem Zusammenhang eine übergeordnete Rolle zu spielen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Hypothermie die Aktivität enzymatischer Funktionen verändert. Es konnte ein Modell entwickelt werden, welches eine abnehmende Substratbindungskapazität unter Hypothermie zeigt. Bei CYP-Isoformen konnte eine verringerte Substrataffinität aufgrund veränderter Substratbindungsstellen gezeigt werden sowie eine verringerte Rate an Reduktions- und Oxidationsreaktionen (Redox-Reaktionen) (32).

In conclusio zeigt sich, dass das CYP-System zur weiteren Untersuchung und zum verbesserten Verständnis der zeitlichen Komponente bei hypothermie-induzierter verringerter Medikamentenmetabolisierung ein geeigneter Parameter ist.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die Frage nach dem Einfluss des TTM auf den Metabolismus der Leber und somit auch auf Pharmakodynamik und -kinetik wichtiger Medikamente wurde bis zum heutigen Tag nicht in gleicher Intensität erforscht, wie es bei anderen Aspekten der modernen Postreanimationstherapie der Fall ist. Die aktuelle Studienlage bietet bisher wenig valide Erkenntnisse diesbezüglich und eine adäquate Diskussionsgrundlage scheint zu fehlen. In der vorliegenden Arbeit werden grundlegende physiologische Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Körpertemperatur im Rahmen des TTM und dem Metabolismus der Leber, welcher in direktem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel vieler Medikamente steht, dargestellt. Ein besseres Verständnis der Pharmakodynamik und -kinetik in der, für den Patienten sehr vulnerablen Phase *post reanimationem*, kann im klinischen Kontext helfen, fehlerhafte Dosierungen hochpotenter Medikamente mit teilweise schmaler therapeutischer Breite zu verhindern und somit die Patientensicherheit zu erhöhen. Auf Basis der vorliegenden Daten soll der Zusammenhang zwischen der Leberfunktion bei TTM-Patienten und dem klinischen Verlauf auf der Intensivstation betrachtet werden. Dabei gilt es nach Möglichkeit folgende Fragen zu klären:

1. Kommt es bei TTM-Patienten zu einer Einschränkung der Leberfunktion und falls sich ein solcher Effekt zeigt, zu welchem Zeitpunkt?
2. Gibt es statische Laborparameter, welche bei Nichtverfügbarkeit einer dynamischen Leberfunktionsmessung, einen adäquaten Aussagewert zu der aktuellen Leberfunktion zulassen?
3. Besteht ein messbarer und relevanter Zusammenhang zwischen der Leberfunktion und der Beatmungsdauer im Sinne einer veränderten Tiefe der Analgosedierung einerseits bzw. zwischen der Leberfunktion und dem initial erhobenen APACHE-II-Score im Sinne einer Risikostratifikation der Mortalität andererseits?
4. Ist anhand der Leberfunktion eine valide Beurteilung des neurologischen Outcomes nach zerebralen Hypoxiezuständen möglich und kann die Leberfunktion als Prädiktor für das neurologische Outcome herangezogen werden?

2. Material und Methoden

2.1 Geräte und Software

2.1.1 Geräte

Die nachfolgend genannten Geräte wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation verwendet.

a) Humedics LiMAx[®]-Device

Gerät zur Ermittlung des LiMAx-Wertes im Rahmen der dynamischen Leberfunktionsdiagnostik (siehe Kapitel 2.7).

b) BARD ARCTIC SUN[®] 5000 Temperature Management System

Noninvasives Kühl-Device zur Durchführung eines TTM. Vollautomatisch temperiertes Wasser durchfließt Klebepads, welche großflächig auf dem Körper des Patienten angebracht werden (siehe Kapitel 2.5).

c) Zoll medical Thermogard XP[®] (TGXP)

Invasives Kühl-Device zum intravaskulären Temperaturmanagement. Die Hypothermie wird durch zentralvenöses Einführen eines Kühlkatheters in die Vena femoralis, Vena subclavia oder Vena jugularis interna realisiert (siehe Kapitel 2.5).

d) Dräger Evita 4 Beatmungsgerät

Langzeitbeatmungsgerät für Intensivstationen. Die Ausatemluft für den LiMAx-Test wird über den Expirationsschenkel gewonnen (siehe Kapitel 2.7).

2.1.2 Software

Die nachfolgend genannten Softwareapplikationen wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation verwendet.

- a) COPRA System GmbH - COPRA Patienten Daten Management System (PDMS)
PDMS im Sinne einer digitalen Patientenkurve auf der Intensivstation. Erfassung von u.a. Liegedauer, Medikamentenapplikation, Beatmungsdauer und Vitalparametern.

- b) SAP Krankenhausinformationssystem (KIS)
KIS an der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Sinne einer digitalen Patientenakte. Erfassung der konsiliarischen Befunde sowie der Laborwerte zur statischen Leberfunktionsdiagnostik (siehe Kapitel 2.6).

- c) GraphPad PRISM 6
Kommerzielle Statistiksoftware zur Durchführung der statistischen Analyse.

- d) Microsoft Word 2016
Kommerzielle Textverarbeitungssoftware der vorliegenden Dissertationsschrift.

- e) Microsoft Excel 2016
Kommerzielle Software zur Tabellenerstellung und -gestaltung.

- f) Clarivate Analytics EndNote X7
Kommerzielles Literaturverwaltungsprogramm.

2.2 Ethik

Im Rahmen der Vorbereitungen der vorliegenden klinischen Studie wurde bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein entsprechender Ethikantrag eingereicht und nach Beratung unter der Nummer EA1/002/13 bewilligt.

2.3 Studienprotokoll

Entsprechend der unter Kapitel 2.4 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien konnten im Zeitraum von April 2014 bis Januar 2015 insgesamt 23 Patienten in die vorliegende klinische Pilotstudie eingeschlossen werden.

Im Zeitraum der Erfassung wurden weiterhin insgesamt 6 Patienten primär erfolgreich auf einen Studieneinschluss gescreent, sind jedoch im weiteren Verlauf aufgrund unterschiedlicher Umstände vor Beendigung der eigentlichen Studienphase aus dieser ausgeschieden. Folglich sind diese Patienten als Drop-Out-Patienten zu werten. Im Folgenden sind die Drop-Out-Patienten bzw. der Grund des Studienausschlusses im Konkreten dargelegt. Bei insgesamt zwei Patienten kam es aufgrund technischer Probleme mit dem LiMAx-Device nicht zu einer initialen Erhebung der Leberfunktion. Bei zwei weiteren kritisch kranken Patienten kam es während der jeweils ersten Messung zu massiven Instabilitäten der Vitalparameter, welche ein sofortiges ärztliches Handeln erforderten und folglich die Messungen abgebrochen werden mussten. In einem Fall wurde, durch die als Betreuer eingesetzte Person, eine primär erteilte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie im weiteren Verlauf widerrufen. In einem weiteren Fall stellte sich erst im weiteren klinischen Verlauf im Rahmen der Anamnese und Diagnostik eine vorher nicht bekannte schwere Leberzirrhose und somit ein eindeutiges Ausschlusskriterium dar (siehe Kapitel 2.4).

Aufgrund des Pilotcharakters der vorliegenden klinischen Studie, wird eine genaue statistische Fallzahlbestimmung erst für Folgestudien ermöglicht.

Nach Aufnahme sowie primärer Stabilisierung der Vitalparameter auf einer der zwei angeschlossenen internistisch interdisziplinären Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum (Station 43 und Station 47) bei Zustand nach CPR, erfolgte eine zeitnahe Benachrichtigung des Studienkoordinators zur Einleitung aller weiteren Maßnahmen. Dies diente, gemeinsam mit einem im Vorfeld durch den Promovierenden ausgearbeiteten und festgelegten Workflow, einer Erhöhung der Compliance der diensthabenden ärztlichen sowie pflegerischen Kollegen. Die Zahl der zwar theoretisch in die Studie einzuschließenden, jedoch durch mangelhafte Kommunikation aufgrund fehlender Benachrichtigung des Studienkoordinators nicht eingeschlossenen Patienten, konnte dadurch auf ein Minimum reduziert werden.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die entsprechende Zuweisung bzw. der Ausschluss der Patienten für die vorliegende Studie. Um eine möglichst zeitnahe erste Messung der Leberwertfunktion nach Aufnahme zu ermöglichen, erfolgte

unabhängig von der Uhrzeit eine sofortige Benachrichtigung des Promovierenden und konsekutiv die erste Leberfunktionsmessung (siehe Kapitel 2.7) nach Erreichen der Zielkörperkerntemperatur von 33°C (siehe Kapitel 2.5). Die zweite Leberfunktionsmessung erfolgte ebenso zeitkritisch nach Beendigung der Temperaturregulation der Patienten auf 33°C und bei Erreichen von 37°C Körperkerntemperatur, zwei bis drei Tage nach Aufnahme. Die dritte, vierte und fünfte Messung erfolgte entsprechend am 5. Tag, 10. Tag und 15. Tag *post reanimationem*. Eine sechste Messung war für den 30. Tag post CPR vorgesehen. Aufgrund des individuellen klinischen Verlaufs der Patienten, konnte nicht bei allen Patienten eine komplette Messreihe durchgeführt werden (siehe Diskussion). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über Messnummer, Zeitpunkt und Anzahl der gemessenen Patienten.

Tabelle 6 Messreihe der Leberfunktionsmessungen

Messung	Zeitpunkt	Anzahl gemessener Patienten
1	Erreichen 33°C	23
2	Ende TTM - Erreichen 37°C	23
3	Tag 5 post CPR	22
4	Tag 10 post CPR	10
5	Tag 15 post CPR	3
6	Tag 30 post CPR	0

Die vorgesehene Messreihe laut Studienprotokoll mit Zeitpunkt und Anzahl der gemessenen Punkte.

Der zeitliche Aufwand für eine Leberfunktionsmessung betrug hierbei im Schnitt circa 3 Stunden. Hierbei fielen im Mittel 30 Minuten für die Vorbereitung, 90 Minuten für die eigentliche Messung sowie weitere 60 Minuten für die Nachbereitung der erhobenen Daten an. Da es sich bei der ersten Leberfunktionsmessung zum Erlangen valider und vergleichbarer Daten um einen zeitkritischen Vorgang handelt, musste eine Messbereitschaft über 24 Stunden an 7 Tagen in der Woche bereitgestellt werden. Weiterhin musste für jeden Patienten bei Aufnahme eine Dokumentation der Baselinecharakteristika erfolgen sowie eine gesetzliche Betreuung und ein nachfolgendes Aufklärungsgespräch initiiert werden. Insgesamt wurden im Rahmen der

vorliegenden Arbeit an 23 Patienten in Summe 81 Leberfunktionsmessungen durchgeführt.

Parallel zu den Leberfunktionsmessungen mittels LiMAX erfolgten Blutentnahmen zur laborchemischen Untersuchung. Kapitel 2.6 bespricht die leberspezifischen Laborparameter im Rahmen der statischen Leberdiagnostik. Tabelle 7 zeigt weitere, nicht direkt leberspezifische, erhobene relevante Laborbefunde.

Tabelle 7 Nicht-leberspezifische Laborparameter

Laborparameter	Laborchemische Aussagekraft
Kreatinin	Nierenfunktion: Marker zu Abschätzung der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren.
Harnstoff	Protein-Metabolismus: Hauptentgiftungsprodukt von Ammoniak
Bilirubin (direkt/indirekt)	Marker für sekundäre Störungen des Bilirubinstoffwechsels wie z.B. Leberparenchym-Schäden
Cholesterin, Triglyceride, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL)	Marker für Fettstoffwechselstörungen; hier insbesondere sekundäre Hypercholesterinämie bei chronischen Leber- und Gallenwegserkrankungen
C-reaktives Protein (CRP)	Entzündungsparameter mit hoher Spezifität sowie Sensitivität für akute und chronische Entzündungsreaktionen
Thromboplastinzeit (TPZ) / Quick	Beurteilung der Synthesefunktion bei schweren Leberparenchymerkrankungen; Screeninguntersuchung auf Koagulopathien
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	Marker für Defekte des endogenen Gerinnungssystems; Kontrolle einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin

Faktor II	Gerinnungsfaktor; Untersuchung auf Lebersynthesestörungen
Faktor VII	Gerinnungsfaktor; Untersuchung auf Lebersynthesestörungen

Übersicht der nicht-leberspezifischen aber im Zusammenhang mit der vorliegenden klinischen Pilotstudie relevanten erhobenen Laborparameter und deren klinische Bedeutung.

Weiterhin wurden im Rahmen der vorliegenden Studie im Verlauf zur Protokollierung der Basischarakteristika (siehe Kapitel 3.1) u.a. die Liegedauer der Patienten auf der ITS, die Dauer am Beatmungsgerät, der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II – Score (APACHE-II-Score) bei Aufnahme, der primäre Herzrhythmus, die Zeitdauer vom Start der CPR bis zum primären ROSC sowie die Dosierungen des im Rahmen der CPR verabreichten Adrenalins erhoben. Beim APACHE-II-Score handelt es sich um ein 1985 von Knaus *et al.* vorgestelltes Scoring-Verfahren zur Einschätzung der Schwere einer Erkrankung und folglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten von intensivmedizinisch betreuten Patienten. Die Berechnung erfolgt auf Grundlage von 12 physiologischen Routineparametern (Acute Physiology Score), dem Patientenalter (Age Points) und relevanten Vorfällen aus der Patientenanamnese (Chronic Health Score). Der Acute Physiology Score besteht aus den Routineparametern Körpertemperatur, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierungsindex, pH, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozytenzahl sowie dem Glasgow Coma Scale. Das Minimum der zu erreichenden Punkte ist null und geht mit einer geringen Krankheitsschwere und Mortalitätserwartung einher. Dementsprechend ergibt sich bei einem Maximalwert von 71 Punkten ein schwerstes Krankheitsbild mit hoher Mortalitätserwartung. (41) Der APACHE-II-Score gilt als Goldstandard bei der Abschätzung der Krankheitsschwere und Mortalitätserwartung.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. Männliche oder weibliche Patienten mit Zustand nach CPR und primär erfolgreichem ROSC.
2. Patientenalter mindestens 18 Jahre.

Ausschlusskriterien:

1. Vorbekannte Erkrankungen der Leber oder der ableitenden Gallenwege.
2. Bekannte Allergie gegen Paracetamol oder Methacetin.

2.5 Targeted Temperature Management nach kardiopulmonaler Reanimation

Eine Einführung in die grundlegende Thematik des TTM mit Erläuterung der Funktionsweise der neuroprotektiven Effekte, einem historischen Rückblick sowie dem aktuellen Stand der Forschung wurde in Kapitel 1.2 beschrieben. Im nachfolgenden wird das klinische Vorgehen bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit Zustand nach CPR und primärem ROSC ausgeführt.

In der klinischen Praxis wird das TTM in die vier Phasen Einleitung (a), Erhaltung (b), Wiedererwärmung (c) und Temperaturkontrolle (d) untergliedert. Während der Einleitungsphase wird durch externe Oberflächenkühlung oder intravasale Kühlkatheter die Körperkerntemperatur des Patienten nach Wiederkehr des Spontankreislaufes und anhaltender Bewusstlosigkeit auf die Zieltemperatur abgesenkt und für die Zieldauer (Erhaltungsphase) beibehalten. Die optimale Geschwindigkeit der Wiedererwärmung ist derzeit nicht bekannt. Als breiter Konsens gilt jedoch eine Temperaturerhöhung um 0,25°C - 0,5°C pro Stunde (42). Im weiteren Verlauf wird vor dem Beenden des TTM im Sinne einer Temperaturkontrolle (d) zunächst eine Normothermie angestrebt (Abbildung 5).

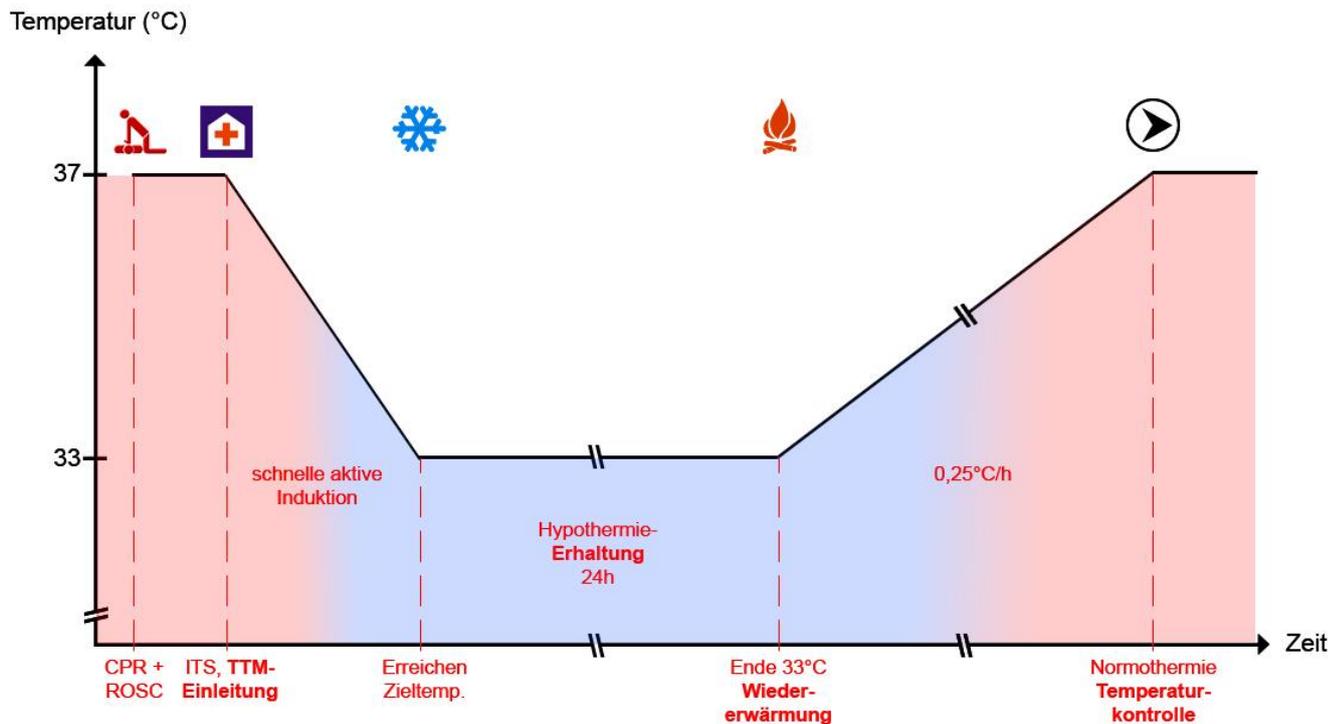


Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf des TTM in Abhängigkeit von der Temperatur

Abgebildet ist der zeitliche Verlauf (x-Achse) des TTM in Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur (y-Achse). Nach Eintritt des ROSC beginnt eine rasche aktive Kühlung bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Diese wird für 24 Stunden erhalten und es folgt die Wiedererwärmung mit 0,25°C pro Stunde.

a) Einleitung

Nach Aufnahme der Patienten mit Zustand nach CPR und primärem ROSC sowie gegebenenfalls vorheriger primärer Diagnostik und / oder Therapie (z.B. CT, Linksherzkatheteruntersuchung) erfolgt die umgehende Induktion des TTM mittels eines noninvasiven Kühlsystems (siehe 2.1.1). Die Induktion der Hypothermie-Phase auf eine Zieltemperatur von 33°C Körperkerntemperatur wird in der Regel innerhalb von 2-4 Stunden erreicht. Abweichend von diesem Protokoll können grundsätzlich differierende Zieltemperaturen von 1-3°C über dem Standard von 33°C bei etwaigen Nebenwirkungen der Hypothermie, wie z.B. therapieresistente Bradykardien oder Koagulopathien, angestrebt werden. Die Analgosedierung der Patienten erfolgt in der Regel mittels Propofol, Midazolam oder Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa®) in Kombination mit einer intravenösen Opiattherapie (Remifentanyl). Bei dem AnaConDa®-System handelt es sich um eine Narkose mittels eines volatilen Anästhetikums (Isofluran) auf der Intensivstation. Als Zieltiefe der Analgosedierung während der Hypothermiephase

sollte ein Wert von -4 entsprechend der Richmond Agitation And Sedation Scale (RASS) angestrebt werden. Bei der RASS handelt es sich um eine zehnstufige Skala zur Beurteilung der Sedierungstiefe beatmeter Patienten auf der Intensivstation (Tabelle 8), welche als medizinischer Goldstandard gilt und hervorragend validiert ist (43).

Tabelle 8 Richmond-Agitation-And-Sedation-Scale (RASS)

RASS-Score	Zustand	Beschreibung
+4	Aggressiv	Offen kampflustiger Patient, unmittelbare Gefährdung für Dritte.
+3	Stark agitiert	Manipulationen an (non)invasiven Kathetern und Leitungen, aggressives Verhalten gegenüber Dritter.
+2	Agitiert	Häufige nicht-zielgerichtete Bewegungen oder mit dem Respirator asynchrone Eigenatmung.
+1	Unruhig	Ängstlicher, nervöser Patient jedoch ohne Aggressivität.
0	Wach und ruhig	Patient wach und ruhig, tolerant gegenüber etwaiger leichter Manipulationen, Kommunikation möglich.
-1	Schläfrig	Nicht wacher Patient, der bei Ansprache mind. 10 Sekunden Augenkontakt halten kann.
-2	Leicht sediert	Nicht wacher Patient, Augenkontakt möglich, jedoch weniger als 10 Sekunden.
-3	Mäßig sediert	Kein Augenkontakt auf Ansprache möglich, aber regelhafte Bewegungen.
-4	Tief sediert	Keine Reaktion auf Ansprache, Bewegung auf physische Reize auslösbar.
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physische Reize.

Richmond-Agitation-And-Sedation-Scale mit entsprechendem Score, Zustand sowie der genaueren Beschreibung des vegetativen Zustandes der Patienten (modifiziert nach (43)).

b) Erhaltung

Nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C wird diese, sofern wie oben beschrieben keine relevanten Nebenwirkungen auftreten, über 24 Stunden

gehalten. Hierbei gilt es, die Analgosedierung mit einem Ziel-RASS von -4 aufrecht zu erhalten und potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen und gegebenenfalls zu therapieren. Hierbei sind insbesondere Elektrolytverschiebungen, Gerinnungsstörungen, kardiale Arrhythmien und Shivering zu berücksichtigen.

c) Wiedererwärmung

Nach der 24-stündigen Erhaltungsphase folgt die Phase der Wiedererwärmung. Die Zieltemperatur an dem TTM-Device wird entsprechend dem Ziel eine kontrollierte Normothermie zu erreichen, auf 37°C Körperkerntemperatur eingestellt. Zusätzlich wird eine feste Steigerungsrate der Temperatur mit maximal 0,25°C pro Stunde festgelegt. Die Wiedererwärmung dauert somit im Schnitt ca. 16 Stunden. Ab einer Körperkerntemperatur von 36°C wird damit begonnen, die Analgosedierung langsam und kontrolliert zu reduzieren. Auch in dieser Phase ist ein engmaschiges Monitoring potenzieller Nebenwirkungen von großer Bedeutung.

d) Temperaturkontrolle

Liegt die Körperkerntemperatur des Patienten nach passiver Wiedererwärmung bei 37°C, wird diese für weitere 48 Stunden mithilfe des TTM-Device aufrechterhalten. Dies dient in erster Linie der Prophylaxe eines entweder reaktiven oder Infekt-bedingten Anstiegs der Körperkerntemperatur nach Wiedererwärmung. Ein unkontrollierter Fieberanstieg könnte das neurologische Outcome nach den in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Mechanismen ggf. negativ beeinflussen.

2.6 Statische Leberdiagnostik

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, werden die leberspezifischen laborchemischen Parameter als statische Leberdiagnostik bezeichnet. Nachfolgend werden die, für diese Arbeit relevanten, Parameter näher betrachtet. Eine Übersicht ist Tabelle 9 zu entnehmen.

a) Leberenzyme:

Bei der laborchemischen Bestimmung mehr oder weniger leberspezifischer Enzyme lassen sich im Wesentlichen diejenigen, die als Indikatoren für das Ausmaß einer

hepatozellulären Schädigung und solche, die für eine Cholestase stehen unterscheiden. Als Cholestaseparameter werden vor allem die alkalische Phosphatase (AP) und die γ -Glutamyl-Transferase (γ GT) herangezogen. Sie geben wenig Aufschluss über die Leberfunktion oder eine hepatozelluläre Schädigung und sind in dem hier behandelten Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung. Die Transaminasen Alaninaminotransferase (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT) sind bereits unter physiologischen Bedingungen im Serum laborchemisch nachweisbar. Hohe Konzentrationen der ALAT kommen nur in der Leber vor, während ASAT neben der Leber auch in den Geweben von Herz, Niere, Lunge, Gehirn, Pankreas, Erythrozyten und Leukozyten vorkommt. Die Serumaktivität von ALAT und ASAT ist bei vielen Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitiden, Zirrhosen sowie bei Leberischämien erhöht, wobei die absolute Höhe der Plasmaspiegel eine geringe prognostische Aussagekraft besitzt. Der De-Ritis-Quotient spiegelt das Verhältnis von ASAT zu ALAT wider (De-Ritis-Quotient=ASAT/ALAT) und erlaubt es, die Schwere einer Schädigung von Hepatozyten abzuschätzen. Die ASAT ist zwar nicht spezifisch für Hepatozyten, jedoch vornehmlich in den hepatozellulären Mitochondrien lokalisiert. Die leberspezifische ALAT befindet sich hingegen vornehmlich im Zytoplasma der Leberzellen. Da bei einer Leberschädigung mit steigendem Ausmaß auch mehr mitochondriale Enzyme freigesetzt werden, beschreibt ein erhöhter De-Ritis-Quotient (hohes ASAT/ALAT-Verhältnis) eine größere Leberzellschädigung. (44)

Neben den Transaminasen eignet sich die Glutamatdehydrogenase (GLDH) in der vorliegenden Arbeit in besonderem Maße zur Einschätzung einer hepatozellulären Schädigung. Die GLDH ist vornehmlich mitochondrial in den Hepatozyten der Perizentralregion lokalisiert und besonders anfällig für hypoxische / ischämische Zellschädigungen (Prinzip der „letzten Wiese“). Es handelt sich hierbei um ein weitgehend leberspezifisches Enzym zur primären Ammoniakelimination im Organismus.

b) Bilirubin:

Bilirubin stammt zum größten Teil aus dem Abbau von Häm und wird gebunden an Albumin als indirektes Bilirubin zur Leber transportiert und dort glukuroniert und somit als direktes Bilirubin wasserlöslich gemacht und schließlich in die Galle sezerniert. Eine Hyperbilirubinämie kann prähepatisch (z.B. bei Hämolyse), intrahepatisch (z.B. durch Parenchymschäden) oder posthepatisch (z.B. durch Cholestase) entstehen. Die Quantifizierung der relativen Anteile von direktem und indirektem Bilirubin kann hierbei

zur weiteren Differenzierung nötig sein. Zur Beurteilung der Leberleistung kritisch Kranker auf der Intensivstation ist Bilirubin aufgrund der Trägheit seiner Veränderungen und der damit einhergehenden späten Erhöhung im Serum nur sehr eingeschränkt geeignet. (44)

c) Syntheseparameter:

Die Syntheseleistung der Leber ist eng verbunden mit der Leberfunktion und die entsprechenden Parameter eignen sich dazu, das Ausmaß des Verlustes der funktionellen Hepatozytenmasse zu erfassen. Als Syntheseparameter eignen sich in diesem Zusammenhang vor allem die Pseudocholinesterase sowie die in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Faktoren der Blutgerinnung, die Thromboplastinzeit (Quick/INR) und Antithrombin (AT-3). (44)

Tabelle 9 Laborchemische Leberparameter und Aussagekraft

Parameter (Abk.)	HWZ	Laborchemische Aussagekraft	Normwerte
Alkalische Phosphatase (AP)	~1 Woche (45)	Primärer Cholestaseparameter	35 – 130 U/l (alters- und geschlechtsabhängig)
γ-Glutamyl-Transferase (γGT)	14-26 Tage (46)	Primärer Cholestaseparameter	<60 (m) U/l <40 (w) U/l geschlechtsabhängig
Alaninamino-transferase (ALAT)	47 ± 10 h (47)	Leberzellnekrose-Parameter - 85% gelöst in Zytoplasma der Hepatozyten (48) - 15% mitochondrial in den Hepatozyten gebunden (48)	<50 (m) U/l <35 (w) U/l geschlechtsabhängig
Aspartatamino-transferase (ASAT)	17 ± 5 h (47)	Leberzellnekrose-Parameter - 20% gelöst in Zytoplasma der Hepatozyten (49)	<50 (m) U/l <35 (w) U/l geschlechtsabhängig

		- 80% mitochondrial in den Hepatozyten gebunden (49)	
Glutamatdehydrogenase (GLDH)	18 ± 1 h (50)	Primäre Ammoniakelimination, weitgehend leberspezifisch	<7 (m) U/l <5 (w) U/l geschlechtsabhängig
Gesamtes Bilirubin Direktes Bilirubin Indirektes Bilirubin	Freies Bilirubin 4h, delta-konjugiertes Bilirubin 21 Tage (51)	Je nach Konfiguration unspezifischer Parameter für z.B. Hämolyse, Leberparenchymschäden oder Cholestase.	<1.1 mg/dl (Gesamt-Bilirubin)
Pseudocholesterase (PCHE)	~10 Tage (52)	Vermindert u.a. bei Verminderung der Lebersyntheseleistung	3.5 - 8.5 kU/l
Antithrombin-III (AT-III)	61,3 ± 12,5 h (53)	Unspezifischer Parameter, Vermindert u.a. bei Verminderung der Lebersyntheseleistung	70 - 120%
Thromboplastinzeit (TPZ / Quick-Wert)	Keine singuläre Betrachtung möglich, da abhängig von Vitamin-K-Gerinnungsfaktoren	Beurteilung der Synthesefunktion bei schweren Leberparenchymerkrankungen	70 – 100%

Übersicht über die unter 2.6 behandelten laborchemischen Leberparameter im Rahmen der statischen Leberfunktionsdiagnostik mit Abkürzung (Abk.) Halbwertszeit im Serum (HWZ), laborchemischer Aussagekraft und Normwerten.

2.7 Dynamische Leberdiagnostik

Der statischen Leberdiagnostik (siehe Kapitel 2.6) steht die dynamische Leberdiagnostik gegenüber. An dieser Stelle wird ein Überblick über verschiedene dynamische Verfahren sowie insbesondere den für diese klinische Pilotstudie verwendeten LiMAX-Test gegeben.

Der Nachteil der in Kapitel 2.6 beschriebenen statischen Leberdiagnostik besteht in einer eingeschränkten Spezifität, sowie in einer schwer vorhersehbaren Latenz zwischen Eintritt einer verminderten Leberfunktion und signifikanten Veränderungen der laborchemisch gemessenen Parameter. Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation mit ROSC nach CPR bedarf es im Idealfall einer dynamischen Leberfunktionsmessung im Sinne eines Point-Of-Care-Testing (POCT). Dynamische Tests zur Beurteilung der Leberfunktion zeigen den aktuellen funktionellen Status der Leber ohne nennenswerte Latenz zwischen Messung und Testergebnis. Besonders bei der Erfassung der Dynamik in den Veränderungen der Leberleistung während bzw. kurz nach der Kühlung eines Patienten im Rahmen des TTM ist eine vergleichbare und schnell durchführbare Echtzeitmessung der Leberfunktion von großer Bedeutung und der statischen laborchemischen Leberdiagnostik überlegen.

Die am weitesten verbreiteten dynamischen Testverfahren sind die Bestimmung der Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (PDR_{ICG}) und der Monoethylglycinoxylidid-Test (MEGX-Test). Der PDR_{ICG} -Test ist praktikabel und schnell durchführbar. Jedoch bietet er nur eine eingeschränkte Leberspezifität und in Studien abweichende Testergebnisse (54). Bei dem MEGX-Test wird als Substrat der Natriumkanalblocker Lidocain verwendet, welches aufgrund seines Nebenwirkungsprofils insbesondere bei Patienten mit Zustand nach CPR nicht für diagnostische Zwecke eingesetzt werden sollte. Aufgrund einer hohen Praktikabilität und Verfügbarkeit sowie der überzeugenden klinischen Validierung wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation zur Messung der Leberfunktion der Liver-Maximum-Capacity-Test (LiMAX-Test) verwendet.

Bei dem LiMAX-Test handelt es sich um einen leberspezifischen, CYP-1A2-abhängigen, dynamischen C^{13} -Atemtest im Sinne eines Echtzeit-Leberfunktionstests. Die Methodik des LiMAX-Tests beruht auf einer CYP-1A2-enzymatischen *in vivo* Metabolisierung eines ^{13}C -Substrates zu einem Metaboliten und $^{13}CO_2$, welches mit dem LiMAX-Device in der Ausatemluft gemessen werden kann. Der Anteil des $^{13}CO_2$ ist in der physiologischen Ausatemluft sehr gering, hier findet sich überwiegend das ^{12}C -Isotop. Bei dem genannten Substrat handelt es sich um Methacetin (N-(4-Methoxy- ^{13}C -phenyl)acetamide)

(Abbildung 6), welches chemisch einem mit einem ^{13}C -Isotop gebundenem Derivat von Phenacetin entspricht.

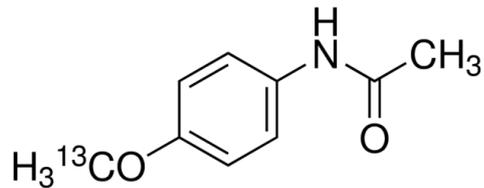


Abbildung 6 Strukturformel Methacetin

In der Strukturformel des Methacetins (N-(4-Methoxy- ^{13}C -phenyl)acetamide) ist ersichtlich, dass sich ein ^{13}C -Isotop in der chemischen Bindung mit 3 Wasserstoff- sowie einem Sauerstoffatom befindet (55).

Methacetin wird katalysiert durch das leberspezifische CYP-1A2-Monooxygenasensystem (siehe Kapitel 1.3) zu Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt (Abbildung 7).

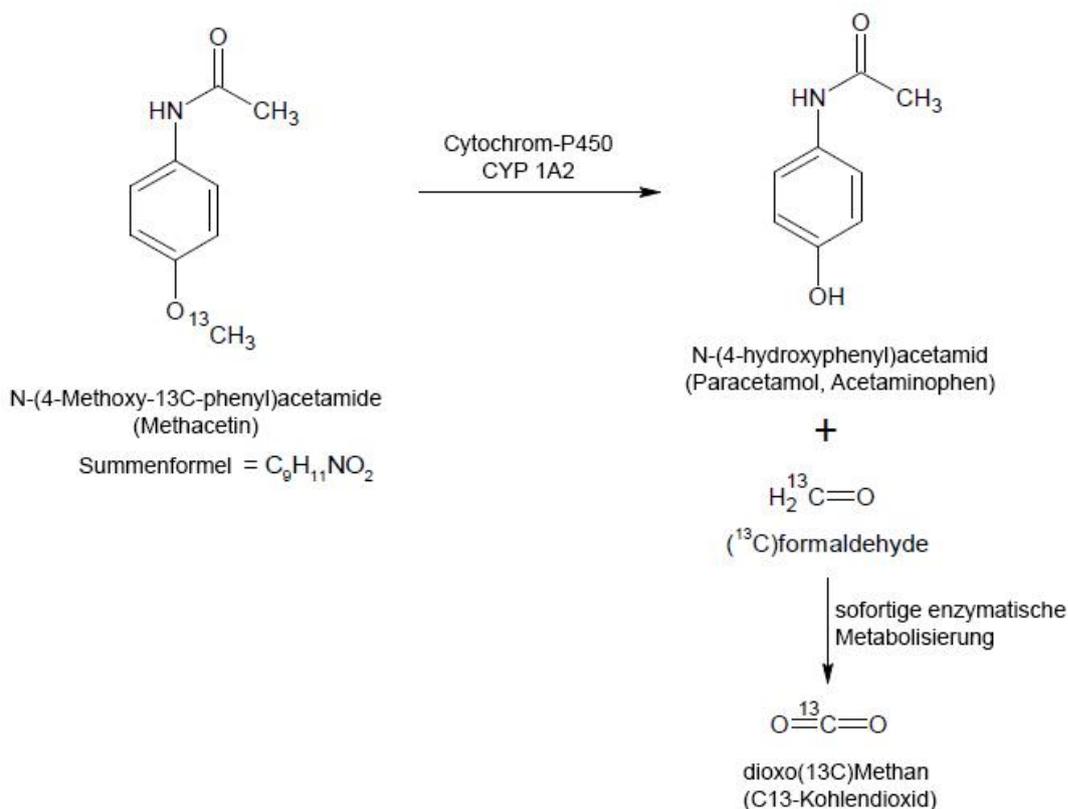
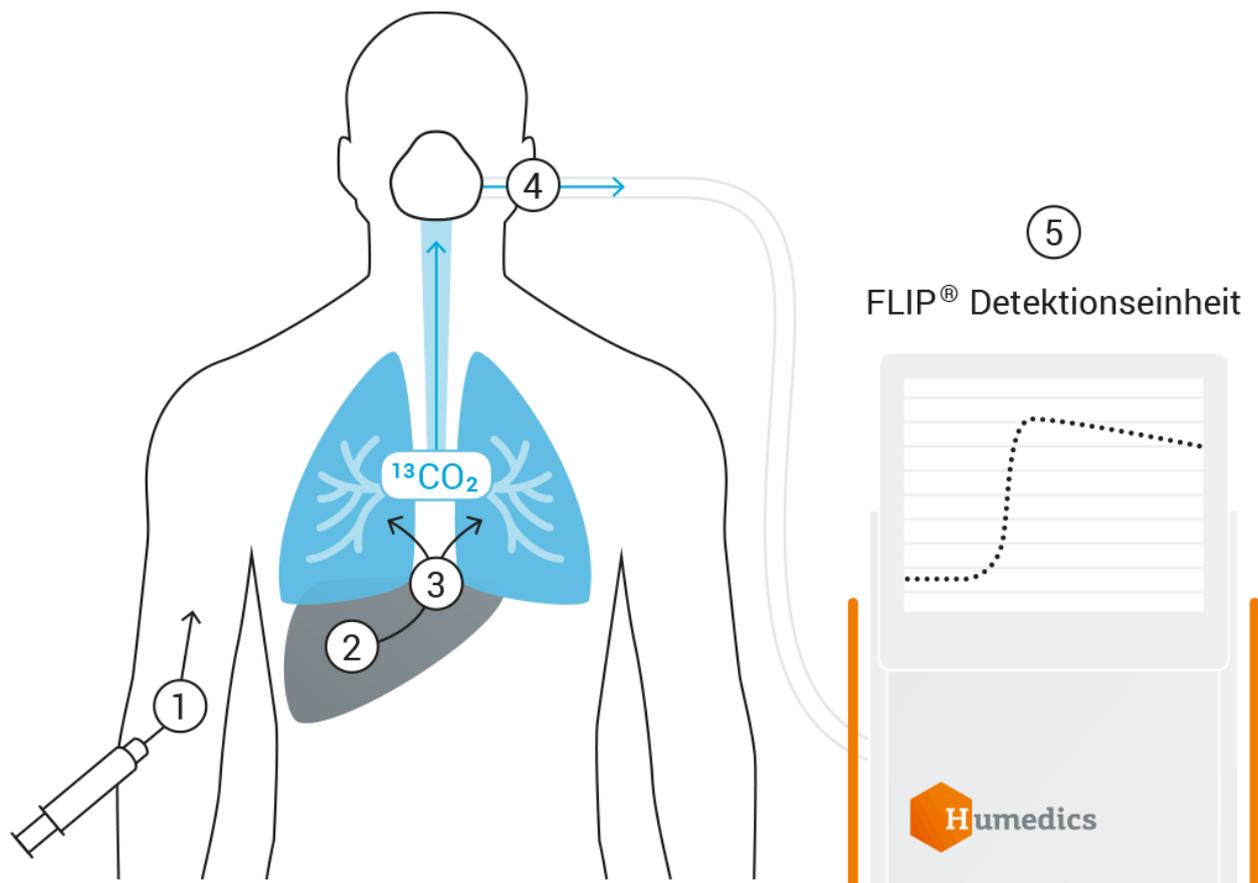


Abbildung 7 Metabolisierung von Methacetin

Enzymatische Metabolisierung durch das CYP-1A2-System von Methacetin zu Paracetamol und ^{13}C -Kohlendioxid (modifiziert nach (54)).

Das abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ wird von dem LiMAX-Device detektiert und gemessen. Da es sich bei dem, anhand eines Algorithmus errechneten, Ergebnisse der LiMAX-Messung um ein Delta-Over-Baseline (DOB) handelt, wird vor der intravenösen Gabe einer gewichtsadaptierten Dosis des Methacetins zunächst die Baseline in der Ausatemluft des Patienten ermittelt (Abbildung 8).



- ① Venöse Injektion ^{13}C -Methacetin-Lösung
- ② Stoffwechsel Paracetamol + $^{13}\text{CO}_2$
- ③ Venöser Transport zur Lunge
- ④ Ausatmung
- ⑤ Messung und Auswertung

Abbildung 8 LiMAX-Test

Schematische Darstellung des LiMAX-Tests mit intravenöser Injektion des Methacetins, Spülung durch Natriumchlorid-Lösung, Metabolisierung zu $^{13}\text{CO}_2$ mit pulmonaler Abgabe und Detektion durch das LiMAX-Device FLIP[®] (mit freundlicher Genehmigung von Humedics).

Die intravenöse Injektion des ^{13}C -Methacetins erfolgte nach Erfassung der individuellen ^{13}C -Baseline des Patienten im Bolus in einer Dosierung von 2 mg/kgKG. Durch die intravenöse Bolus-Injektion des ^{13}C -Methacetins über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) kam es zu einer raschen Anflutung des Substrates, was sich je nach Leberfunktion in einem Anstieg der in der Expirationsluft detektierten $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration widerspiegelte (Abbildung 9).

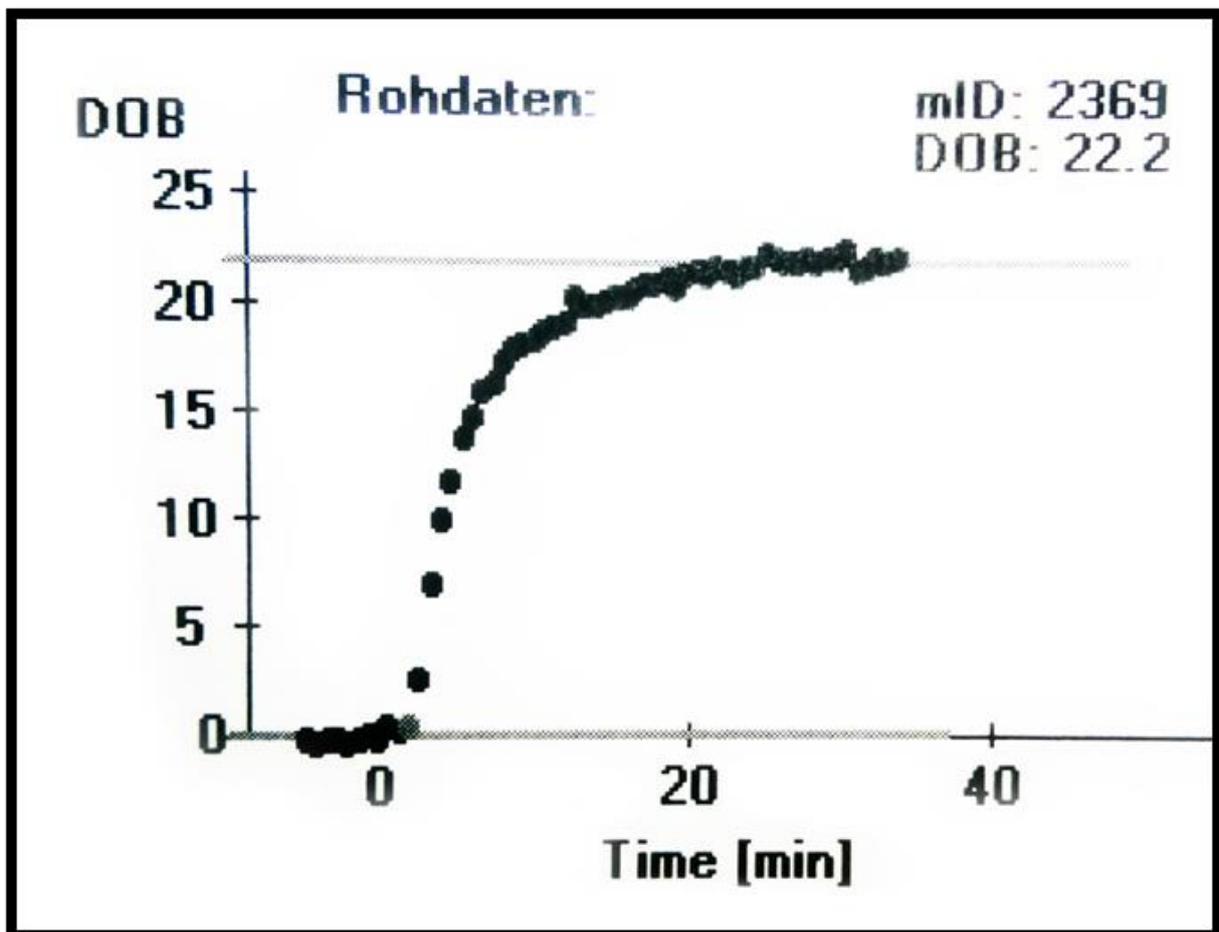


Abbildung 9 Messpunkte bei der LiMAx-Messung

Auf der x-Achse ist der zeitliche Verlauf der Messung dargestellt, auf der y-Achse befindet sich der DOB-Wert (DOB = Delta-Over-Baseline, Differenz der maximal gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration zum Ausgangswert). Entsprechend der ansteigenden $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration nach der Injektion des Methacetin-Bolus (definiert als Zeitpunkt 0) steigt der DOB-Wert im zeitlichen Verlauf im Sinne einer Sättigungsfunktion an.

Die Applikation von ^{13}C -Methacetin führt folglich zu einer signifikanten Veränderung des normalen $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ – Verhältnisses zugunsten des ^{13}C -Isotopes in der Ausatemluft. Laut dem Pee-Dee-Belemnite-Standard entspricht das normale $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ - Verhältnis 1,1237% (56). Anhand eines Algorithmus wird die maximale Leberfunktion auf Grundlage der kinetischen Analyse des $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ – Verhältnisses über einen Zeitraum von 60 Minuten errechnet. Es ergibt sich die in Abbildung 10 gezeigte Formel. Es ergibt sich die Einheit $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. (57)

$$\text{LiMAx} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} * \text{standard } ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{ ratio} * \text{CO}_2 \text{ production} * \text{molar mass } (^{13}\text{C-methacetin})}{\text{body weight}}$$

Abbildung 10 Formel zur Berechnung des LiMAx-Wertes

Der LiMAx-Wert ergibt sich aus gegebenen Werten wie dem Pee-Dee-Belemnite-Standard, der molaren Masse des Methacetins und dem Körpergewicht sowie aus dem gemessenen Wert des maximalen DOB (57).

Umfangreiche Studien zur Validierung des LiMAx-Tests ergaben eine hohe Korrelation zwischen der Leberfunktion vor und nach leberchirurgischen Eingriffen sowie den erhobenen LiMAx-Messwerten. Weiterhin konnte in diesem Rahmen eine Stratifikation der Patienten nach ihrer Leberfunktion in drei Gruppen vorgenommen werden. Einen LiMAx-Wert von größer oder gleich $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ erreichen Patienten mit einer normalen Leberfunktion. Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion erreichen zwischen $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $314 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, wohingegen LiMAx-Werte unter $139 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ für eine schwere Leberschädigung sprechen (Abbildung 11). (57)

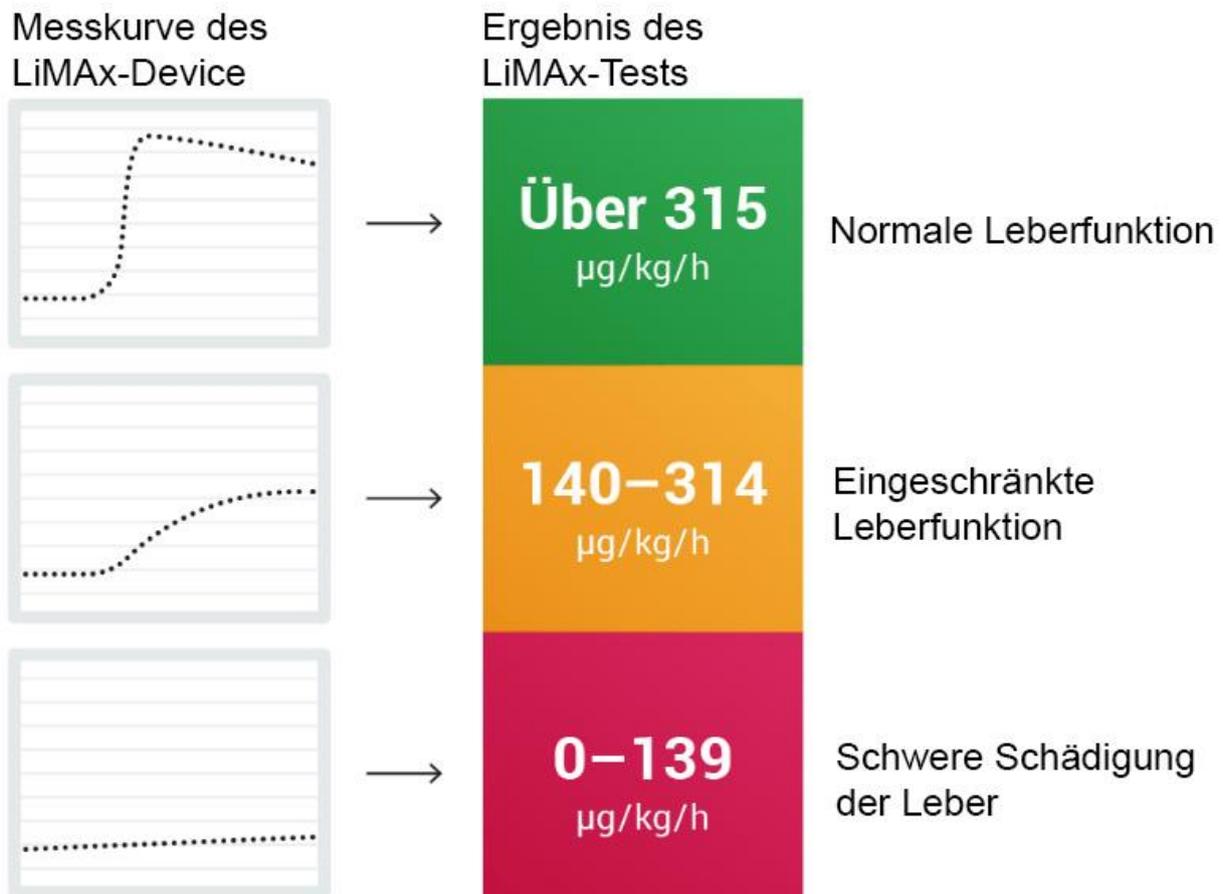


Abbildung 11 Stratifikation der Leberfunktion anhand des LiMAX-Wertes

Darstellung der Messkurve mit abflachender Sättigung bei verringerter Leberfunktion mit konsekutiv niedrigeren LiMAX-Werten und entsprechender Stratifikation in Subgruppen (modifiziert nach (58)).

Um im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie eine entsprechende LiMAX-Messung bei den kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation durchführen zu können, musste das LiMAX-Device entsprechend an den Expirations-Schenkel des Beatmungsgerätes Dräger Evita 4 angeschlossen werden.

Um die Aussagekraft der Ausgabewerte der einzelnen LiMAX-Messungen überprüfen zu können, erfolgte vor der dem Beginn der eigentlichen Studienmessungen eine mehrmonatige Einarbeitung in das LiMAX-System.

2.8 Statistik

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes GraphPad Prism 6.0. Die Voraussetzung für eine weitere statistische Analyse war die Prüfung der Parameter auf Normalverteilung, wozu der Shapiro-Wilk-Test angewendet wurde. Entsprechend der Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung wurde zur weiteren Analyse auf statistisch signifikante Unterschiede bei Vorliegen normalverteilter verbundener Stichproben der t-Test genutzt. Bei verbundenen Stichproben ohne Normalverteilung kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Anwendung. Als statistisch signifikant wurde dabei ein p-Wert kleiner 0,05 angenommen. Weitere Erläuterungen zum p-Wert und dem Konfidenzintervall sind in Kapitel 2.8.1 aufgeführt.

In Tabellen wurden der Prüfung auf Normalverteilung folgend die normalverteilten Parameter als Mittelwerte und Standardabweichungen und nicht normalverteilte Parameter als Median sowie Interquartalsabstand dargestellt.

2.8.1 p-Wert und Konfidenzintervall

Als Konfidenzintervall bezeichnet man einen Wertebereich von dem erwartet wird, dass der Parameter zu einer bestimmten Wahrscheinlichkeit in diesem liegt. Davon abgeleitet sind auch die alternativen Bezeichnungen „Erwartungsbereich“ oder „Vertrauensintervall“ als Synonyme bekannt. Ergänzend wird auch eine Wahrscheinlichkeit angegeben, mit welcher der Parameter nicht im Konfidenzintervall liegt; die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit α . Daher lässt sich das Konfidenzintervall auch als $1-\alpha$ beschreiben.

In der vorliegenden Dissertation wurde dabei die häufig verwendete Verteilung $\alpha = 5\%$ (Irrtumswahrscheinlichkeit) und $1-\alpha = 95\%$ (Konfidenzintervall) gewählt. Ein p-Wert von 0,05 entspricht folglich der Irrtumswahrscheinlichkeit, bei dem die Nullhypothese noch belegt bzw. abgelehnt wird. (59)

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Bei den, wie in Kapitel 2.3 und 2.4 bei Zustand nach Reanimation mit primärem ROSC unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien beschriebenen und in die vorliegende klinische Pilotstudie eingeschlossenen 23 Patienten, wurden die in Tabelle 10 erfassten Basischarakteristika festgestellt. Sie gibt einen Gesamtüberblick des Patientenkollektivs und enthält die Anzahl der Patienten, die Geschlechteraufteilung, das Patientenalter, den Anteil an verstorbenen Patienten, die Liegedauer der Patienten auf der ITS, die Dauer am Beatmungsgerät, den APACHE-II-Score bei Aufnahme, den primär erfassten Herzrhythmus, die vergangene Zeitdauer vom Start der CPR bis zum primären ROSC sowie die Dosis des im Rahmen der CPR verabreichten Adrenalins.

Tabelle 10 Basischarakteristika Patientenkollektiv

Variable	Gesamtzahl n = 23
Geschlecht [m (%) / w (%)]	9 (39,13) / 14 (60,87)
Alter [Jahre]	61,09 ± 16,92
Alter m [Jahre]	59,93 ± 15,53
Alter w [Jahre]	62,89 ± 19,74
Verstorben [n] (%)	9 (39,13)
Liegedauer [Tage]	11,0 (7,0-20,0)
Beatmungsdauer [h]	186 (122-336)
APACHE-II-Score	24,26 ± 8,81
Primärer Rhythmus defibrillierbar [n] (%)	15 (65,22)
Primärer Rhythmus nicht defibrillierbar [n] (%)	7 (30,43)
Primärer Rhythmus unbekannt [n] (%)	1 (4,35)
Zeitdauer Beginn CPR bis ROSC [min]	14,0 (8,0-24,5)
Adrenalin [mg]	2,5 (1,1-5,0)

Gesamtüberblick über das Studienkollektiv mit Gesamtzahl der Patienten [n], Geschlechterverteilung in männlich (m) und weiblich (w), dem Alter in Jahren, der Anzahl der auf der ITS verstorbenen Patienten [n], der Liegedauer auf ITS in Tagen, der Beatmungsdauer in Stunden, dem APACHE-II-Score binnen der ersten 24h nach Aufnahme, dem bei Auffinden durch den Rettungsdienst oder Notarzt initial dokumentierten Herzrhythmus, die Zeitdauer von Beginn der CPR bis zum Zeitpunkt des primären Return Of Spontaneous Circulation (ROSC) in Minuten sowie der während der CPR verabreichten Kumulativdosis Adrenalin in Milligramm (mg).

3.2 Einfluss des Targeted Temperature Managements auf die Leberfunktion

3.2.1 Körperkerntemperaturen zum Zeitpunkt der LiMAx-Messungen

Die durchschnittlichen Körperkerntemperaturen des Patientenkollektivs zu den jeweiligen Messzeitpunkten der dynamischen Leberfunktionsmessung mittels LiMAx sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11 Körperkerntemperaturen zu LiMAx-Messzeitpunkten

LiMAx-Messzeitpunkt	Körperkerntemperatur [°C]
Messung 1 (n = 23)	33,25 ± 0,58
Messung 2 (n = 23)	36,70 (36,60-37,00)
Messung 3 (n = 22)	37,54 ± 0,95
Messung 4 (n = 10)	37,17 ± 0,85
Messung 5 (n = 3)	36,97 ± 0,96

Durchschnittliche Körperkerntemperaturen in °C zu den fünf verschiedenen Messzeitpunkten, jeweils mit Angabe der Anzahl der gemessenen Patienten (n).

Zum Zeitpunkt der ersten Messung (Messung 1), kurz nach Erreichen der TTM-Zieltemperatur von 33°C, zeigt sich im Durchschnitt des gesamten Patientenkollektivs eine Körperkerntemperatur von 33,25°C. Bei der zweiten Messung (Messung 2), nach Wiedererwärmung auf 37°C, zeigt sich eine durchschnittliche Körperkerntemperatur von 36,70°C. Am fünften, zehnten bzw. 15. Tag *post reanimationem*, zum Zeitpunkt der dritten, vierten bzw. fünften Messung (Messung 3, 4, 5), lag die durchschnittliche Körperkerntemperatur bei 37,54°C, 37,17°C bzw. 36,97°C.

3.2.2 Dynamischer Leberfunktionstest in Abhängigkeit von der Temperatur

Im Verlauf der Messreihe zeigt sich die, dynamisch mittels LiMAX-Device gemessene, mediane Leberfunktion bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ersten Messung (LiMAX_1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C, bei 372,5 µg/kg/h. Dies entspricht einer normalen Leberfunktion (siehe Kapitel 2.7) (58). Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (LiMAX_2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich eine verringerte Leberfunktion von im Median 206,5 µg/kg/h. Dies entspricht einer eingeschränkten Leberfunktion (58). Die mediane Leberfunktion bei der dritten, vierten bzw. fünften Messung (LiMAX_3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 363,3 µg/kg/h, 532,1 µg/kg/h bzw. 395,0 µg/kg/h, jeweils entsprechend einer normalen Leberfunktion (58). Abbildung 12 zeigt den Verlauf der LiMAX-Werte über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

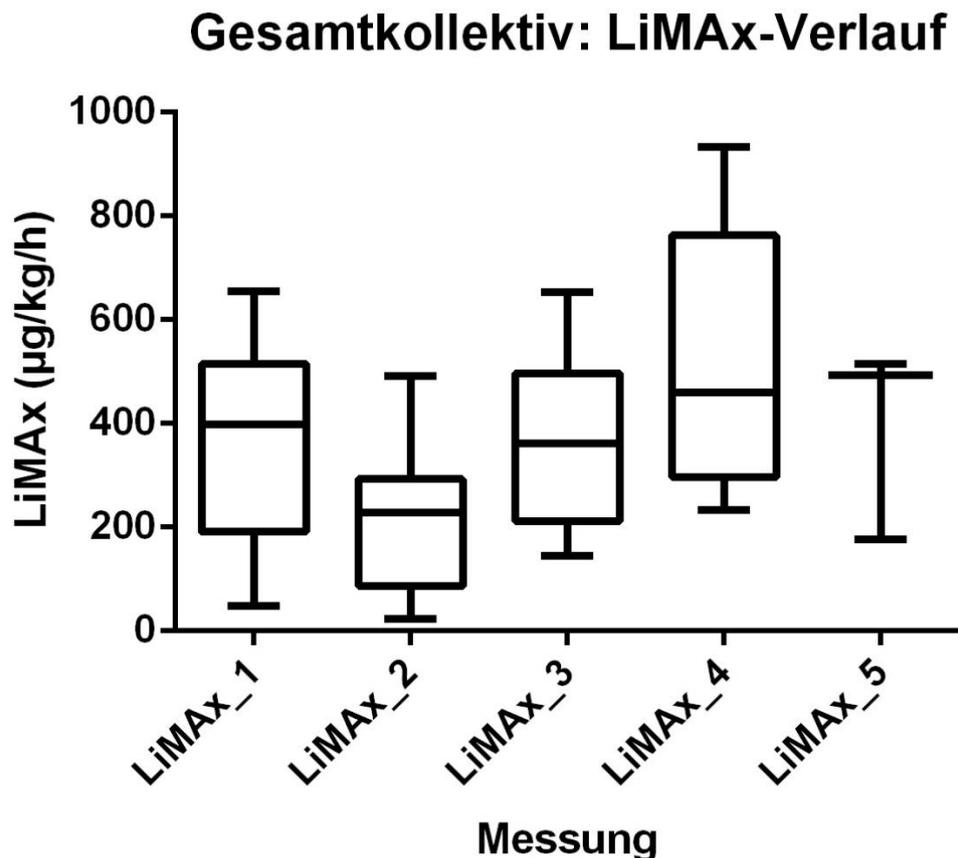


Abbildung 12 Box-Whisker-Plot LiMAX-Verlauf des Gesamtkollektivs

Abgebildet ist der Verlauf der LiMAX-Werte im Sinne der Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Die oben genannten und in Abbildung 13 gezeigten Veränderungen der dynamischen Leberfunktion zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und somit Körperkerntemperaturen wurden statistisch auf das Vorhandensein eines Signifikanzniveaus untersucht (Tabelle 12).

Tabelle 12 Signifikanz-Test von LiMAx-Wert und Messzeitpunkt

LiMAx-Messung	LiMAx-Messung	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	23	<0,001
1	3	22	0,72
1	4	10	0,02
1	5	3	0,79
2	3	22	0,001
2	4	10	0,002
2	5	3	0,22
3	4	10	0,03
3	5	3	0,2
4	5	3	0,99

Signifikanz-Testung der dynamischen Leberfunktion (LiMAx-Wert) zu den verschiedenen Messzeitpunkten 1 bis 5, der statistisch ermittelte p-Wert sowie die Anzahl der jeweils getesteten Vergleichspaare.

Im Gesamtkollektiv ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der Leberfunktion im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten ($p < 0,001$), der ersten und der vierten ($p = 0,02$), der zweiten und der dritten ($p = 0,001$), der zweiten und der vierten ($p = 0,002$) sowie der dritten und der vierten ($p = 0,03$) LiMAx-Messung.

Als relevant zeigt sich, dass der LiMAx-Wert im Sinne der Leberfunktion bei der zweiten Messung nach Wiedererwärmung im Rahmen des TTM signifikant niedriger ist als bei der ersten Messung, kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C. Die dritte Messung am fünften Tag *post reanimationem* zeigt sich signifikant höher als die zweite Messung nach Wiedererwärmung, während sich die Differenz in der Leberfunktion zwischen der ersten und der dritten LiMAx-Messung als nicht signifikant darstellt ($p = 0,72$). Ein weiterer signifikanter Anstieg der Leberfunktion zeigt sich zwischen der

dritten LiMAx-Messung an Tag 5 post CPR und der vierten LiMAx-Messung an Tag 10 post CPR ($p=0,03$).

Abbildung 13 veranschaulicht die o.g. Veränderungen der Leberfunktion in Abhängigkeit des Messzeitpunktes und den jeweiligen durchschnittlichen Körperkerntemperaturen des Gesamtkollektivs.

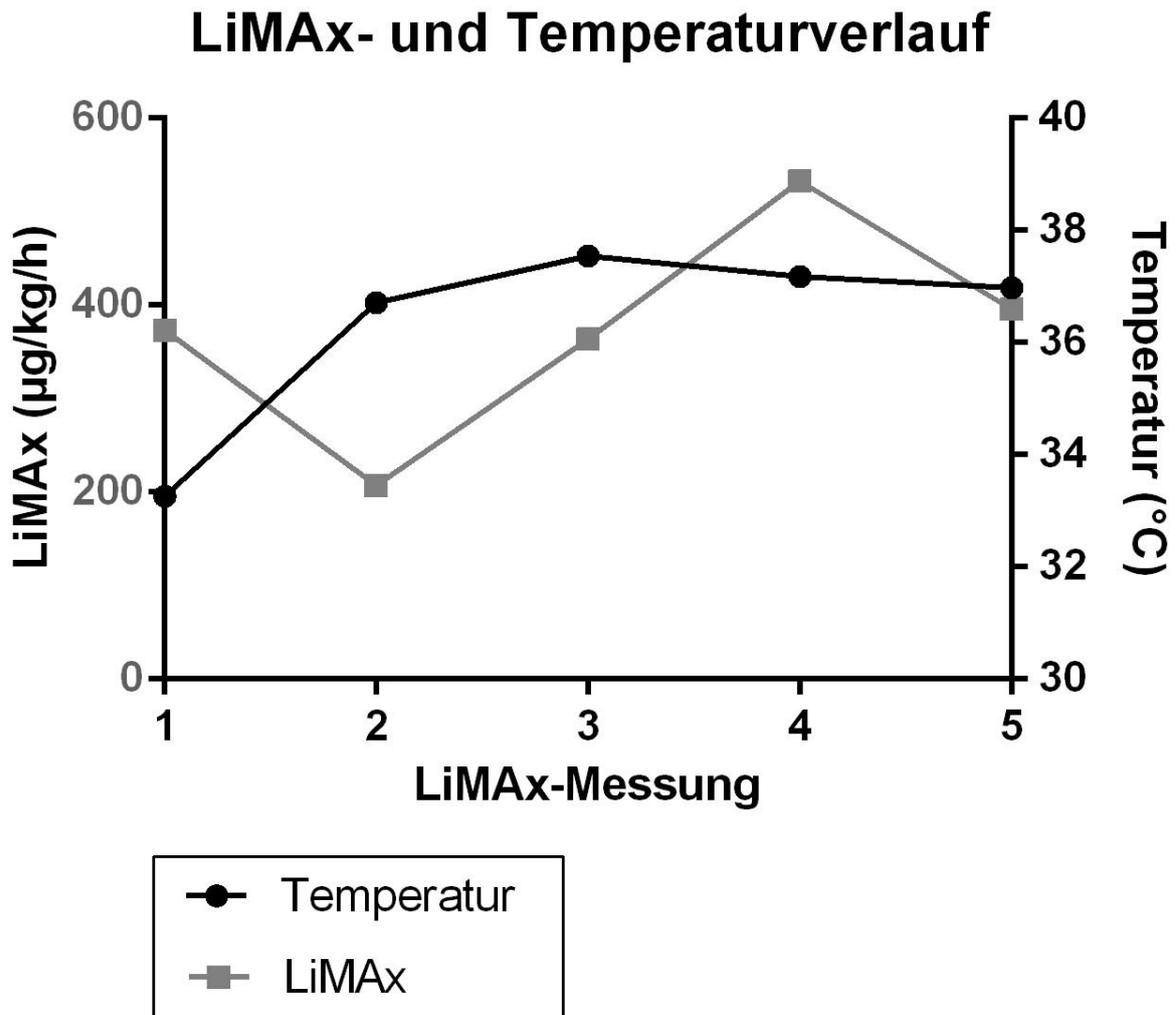


Abbildung 13 Leberfunktion und Temperatur im Verlauf der LiMAx-Messreihe

Darstellung der Temperatur (schwarzer Graph, schwarze Punkte) sowie der LiMAx-Werte im Sinne der Leberfunktion (grauer Graph, graue Quadrate) auf y-Achse in Abhängigkeit der Messreihe (LiMAx-Messungen 1-5) auf der x-Achse.

Zum Zeitpunkt der abgeschlossenen zweiten Phase des TTM kurz nach Wiedererwärmung auf 37°C, zeigt sich eine signifikant niedrigere Leberfunktion im Vergleich zu sowohl der zuvor gemessenen Leberfunktion bei Erreichen einer

Hypothermie von 33°C ($p < 0,001$), als auch der danach gemessenen Leberfunktion am fünften Tag post CPR ($p = 0,001$). Bei der vierten LiMAx-Messung am zehnten Tag post CPR, zeigt sich weiterhin eine signifikant erhöhte Leberfunktion im Vergleich mit der ersten ($p = 0,02$) und dritten ($p = 0,03$) LiMAx-Messung.

Zur weiteren Differenzierung erfolgte die Bildung von Subgruppen aus dem gesamten Patientenkollektiv. Wie in Kapitel 2.7 und Abbildung 11 beschrieben, lässt der ermittelte LiMAx-Wert eine trichotome Differenzierung der Leberfunktion in 1) normale Leberfunktion, 2) eingeschränkte Leberfunktion sowie 3) schwere Leberdysfunktion zu. Zur genaueren Untersuchung der o.g. Ergebnisse erfolgte anhand der initial gemessenen LiMAx-Werte eine ebensolche Gruppierung des Gesamtkollektivs in Subgruppen. Die genaue Einteilung in diese Subgruppen wird aus Tabelle 13 ersichtlich.

Tabelle 13 Subgruppen nach LiMAx-Wert

Subgruppierung anhand der ersten LiMAx-Werte [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	Anzahl n (%)
Schwere Leberdysfunktion (0-139)	2 (8,70)
Eingeschränkte Leberfunktion (140-314)	6 (26,09)
Normale Leberfunktion (≥ 315)	15 (65,22)
Gesamt	23 (100)

Einteilung des Gesamtkollektivs in drei Subgruppen in Abhängigkeit von der initial gemessenen Leberfunktion (Messung 1).

Mit 15 Patienten und somit 65,22% des gesamten Patientenkollektivs, bildet die Gruppe der Patienten mit initial, also nach Einleitung der Hypothermie, normaler Leberfunktion die größte Subgruppe. In der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion befinden sich 6 Patienten (26,09%), in der Subgruppe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion 2 Patienten (8,7%).

1) Subgruppe: Initial normale Leberfunktion (n=15)

Die Messreihe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion zeigt analog zu den Ergebnissen des Gesamtkollektivs (Abbildung 12) einen ähnlichen Verlauf. Die mediane Leberfunktion zum Zeitpunkt der ersten Messung (LiMAx_1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C, liegt bei 434,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (LiMAx_2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich eine verringerte Leberfunktion von im

Median 285,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Dies entspricht einer eingeschränkten Leberfunktion [66]. Die mediane Leberfunktion bei der dritten, vierten bzw. fünften Messung (LiMAx_3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 399,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 551 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bzw. 493 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, jeweils entsprechend einer normalen Leberfunktion [66]. Abbildung 14 zeigt den Verlauf der LiMAx-Werte über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

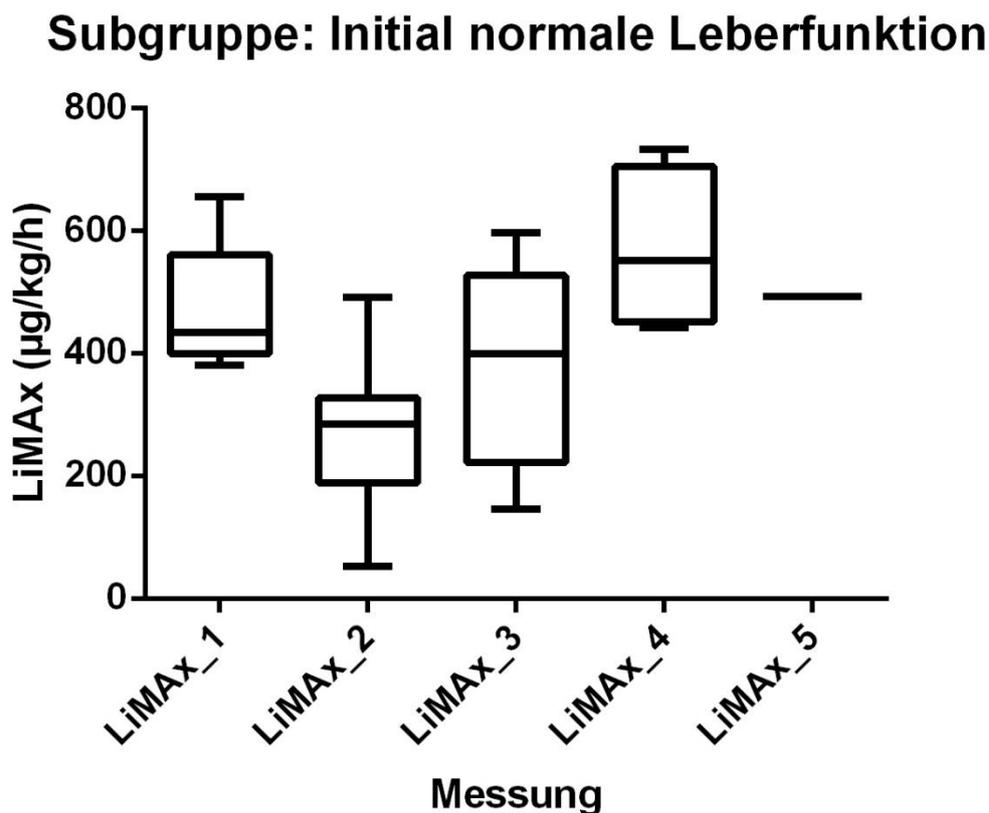


Abbildung 14 Box-Whisker-Plot LiMAx-Verlauf normale Leberfunktion

Abgebildet ist der Verlauf der LiMAx-Werte im Sinne der Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Die Veränderungen der Leberfunktion zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und somit Körperkerntemperaturen in der Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion wurden statistisch auf das Vorhandensein eines Signifikanzniveaus untersucht (Tabelle 14).

Tabelle 14 Signifikanz-Test-1 von LiMAx-Wert und Messzeitpunkt

LiMAx-Messung	LiMAx-Messung	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	15	<0,001
1	3	15	0,03
1	4	4	0,41
2	3	15	0,02
2	4	4	0,08
3	4	4	0,15

Signifikanz-Testung der Leberfunktion (LiMAx-Wert) zu verschiedenen Messzeitpunkten, der statistisch ermittelte p-Wert sowie die Anzahl der jeweils getesteten Vergleichspaare in der Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion.

In der Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der Leberfunktion im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten ($p < 0,001$), der ersten und der dritten ($p = 0,03$) sowie der zweiten und der dritten ($p = 0,02$) LiMAx-Messung. Aufgrund einer zu geringen n-Zahl ab der fünften Messung ließen sich keine Signifikanzniveaus in Zusammenhang mit der 5. LiMAx-Messung ermitteln (siehe dazu Diskussion).

2) Subgruppe: Initial eingeschränkte Leberfunktion (n=6)

Die Messreihe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion zeigt eine mediane Leberfunktion zum Zeitpunkt der ersten Messung (LiMAx_1) von 190,0 µg/kg/h. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (LiMAx_2) eine verringerte Leberfunktion von im Median 110,0 µg/kg/h. Dies entspricht einer schweren Leberdysfunktion [66]. Die mediane Leberfunktion bei der dritten bzw. vierten Messung (LiMAx_3 bzw. 4) zeigt sich bei 282,0 µg/kg/h bzw. 437,0 µg/kg/h. Eine fünfte Messung fand in dieser Subgruppe bei keinem Patienten statt. Abbildung 15 zeigt den Verlauf der LiMAx-Werte über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

Subgruppe: Initial eingeschränkte Leberfunktion

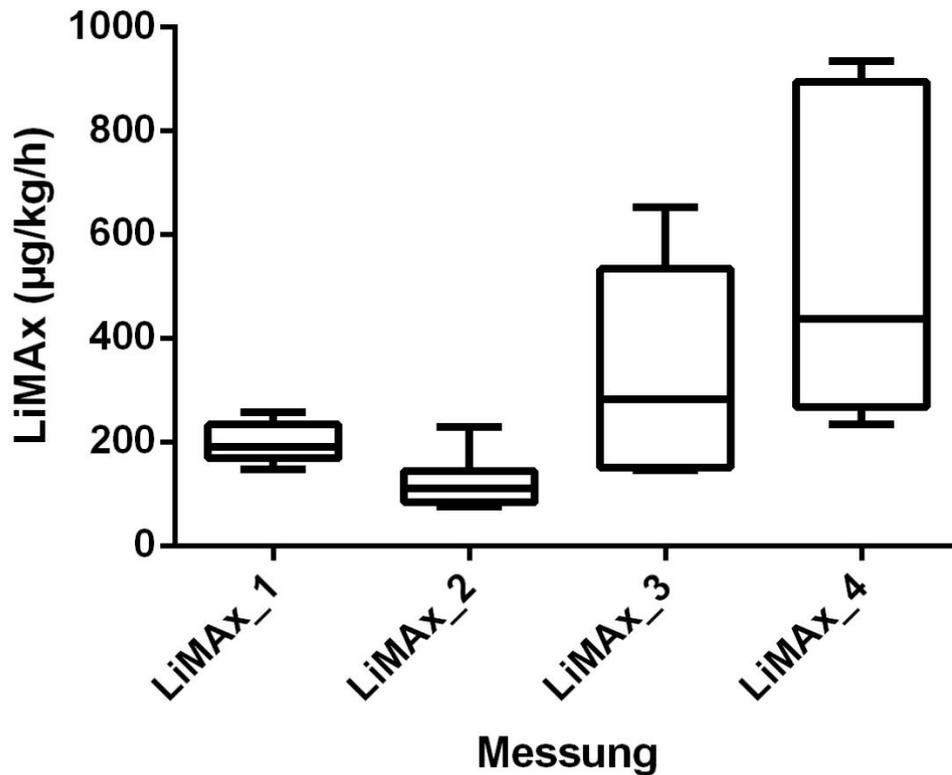


Abbildung 15 Box-Whisker-Plot LiMAX-Verlauf eingeschränkte Leberfunktion

Abgebildet ist der Verlauf der LiMAX-Werte im Sinne der Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Auch die Veränderungen der Leberfunktion zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und somit Körperkerntemperaturen in der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion wurden statistisch auf das Vorhandensein eines Signifikanzniveaus untersucht (Tabelle 15).

Tabelle 15 Signifikanz-Test-2 von LiMAx-Wert und Messzeitpunkt

LiMAx-Messung	LiMAx-Messung	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	6	0,01
1	3	5	0,25
1	4	5	0,08
2	3	5	0,07
2	4	5	0,04
3	4	5	0,09

Signifikanz-Testung der Leberfunktion (LiMAx-Wert) zu verschiedenen Messzeitpunkten, der statistisch ermittelte p-Wert sowie die Anzahl der jeweils getesteten Vergleichspaare in der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion.

In der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der Leberfunktion im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten ($p=0,01$) sowie der zweiten und der vierten ($p=0,04$) LiMAx-Messung. Aufgrund einer zu geringen n-Zahl ab der fünften Messung ließen sich keine Signifikanzniveaus in Zusammenhang mit der 5. LiMAx-Messung ermitteln (siehe dazu Diskussion).

3) Subgruppe: Initial schwere Leberdysfunktion (n=2)

Die Messreihe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion (erste Messung mit LiMAx-Werten zwischen 0-139 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) zeigt eine mediane Leberfunktion zum Zeitpunkt der ersten Messung (LiMAx_1) von 93,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung (LiMAx_2) eine verringerte Leberfunktion von im Median 39,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Die mediane Leberfunktion bei der dritten bzw. vierten Messung (LiMAx_3 bzw. 4) zeigt sich bei 289,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bzw. 283,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Eine fünfte Messung fand in dieser Subgruppe bei keinem Patienten statt.

Zur Übersicht zeigt Abbildung 16 die sich verändernde Leberfunktion über die Messreihe aller drei Subgruppen mit jeweils einem Graphen in einem gemeinsamen Diagramm. Hier zeigt sich, unabhängig von der initialen Leberfunktion, dass es bei der zweiten Messung im Vergleich zu der ersten Messung zu einem Abfall der, dynamisch mittels LiMAx-Test,

ermittelten Leberfunktion kommt. Bei der dritten Messung kommt es im Verlauf wieder zu einem Anstieg der Leberfunktion, wobei in der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion eine nicht-signifikante Tendenz zu einer erhöhten Leberfunktion in Vergleich mit Messung 1 kommt ($p=0,25$). Die gleiche Tendenz zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion. Eine Signifikanztestung ist aufgrund der zu geringen n-Zahl in dieser Subgruppe nicht möglich (siehe Diskussion).

LiMAx-Verlauf nach initialer Leberfunktion

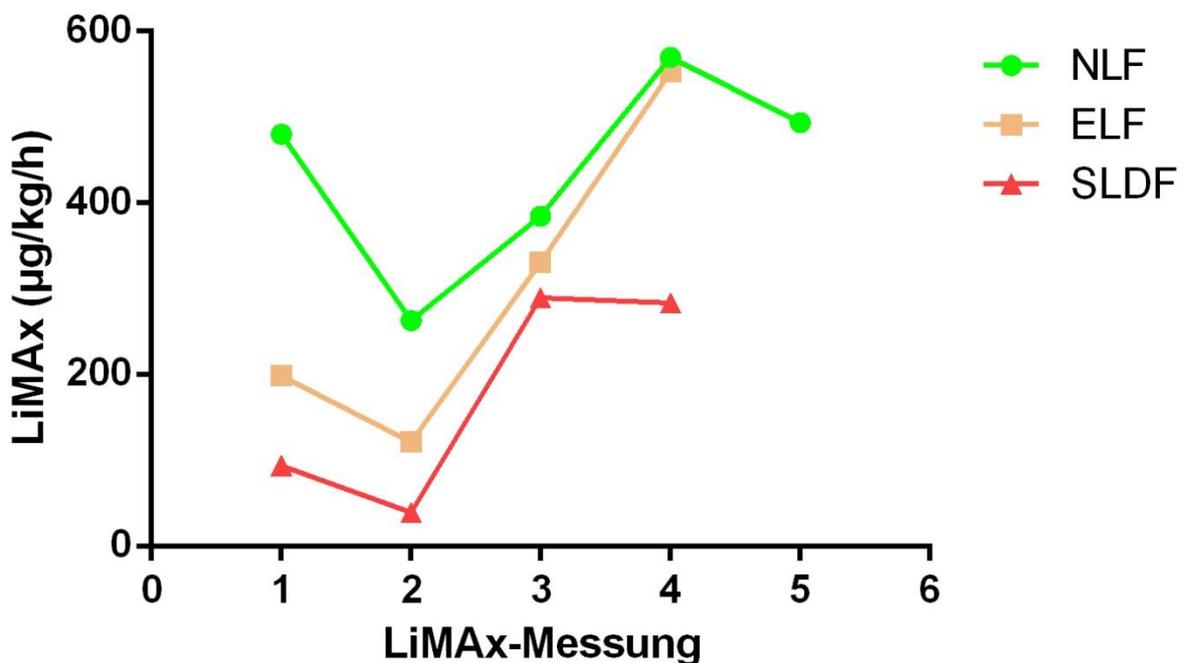


Abbildung 16 Verlauf der Leberfunktion der drei Subgruppen

Darstellung der sich verändernden LiMAx-Werte im Sinne der Leberfunktion der drei Subgruppen (y-Achse) in Abhängigkeit der LiMAx-Messungen 1-5 (x-Achse). NLF = Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion, grün (n=15). ELF = Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion, gelb (n=6). SLDF = Subgruppe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion, rot (n=2).

3.2.3 Laborparameter in Abhängigkeit von der Temperatur

Einleitend wurde mit den Grundlagen der Leberphysiologie (Kapitel 1.3) sowie im Rahmen der Erläuterung der Methodik der statischen Leberdiagnostik (Kapitel 2.6) die Auswahl, der an dieser Stelle zu untersuchenden, laborchemischen Parameter begründet. Aufgrund ihrer individuellen Aussagekraft wird im Folgenden eine Auswahl an

relevanten Laborparametern im Sinne einer statischen Leberfunktionsdiagnostik, analog zu der statistischen Analyse der dynamischen Leberfunktion (Kapitel 3.2.2), im zeitlichen Verlauf untersucht.

1) Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Im Verlauf der Messreihe zeigt sich die laborchemisch bestimmte Serumkonzentration der GLDH bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme parallel zum ersten LiMAx-Test (GLDH_1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C, im Median bei 38,7 U/l. Zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme (GLDH_2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich ein Serum-GLDH von im Median 15,5 U/l. Die mediane GLDH-Konzentration bei der dritten, vierten bzw. fünften Blutentnahme (GLDH_3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 7,4 U/l, 11,75 U/l bzw. 30,30 U/l. Abbildung 17 zeigt den Verlauf der GLDH-Konzentrationen über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

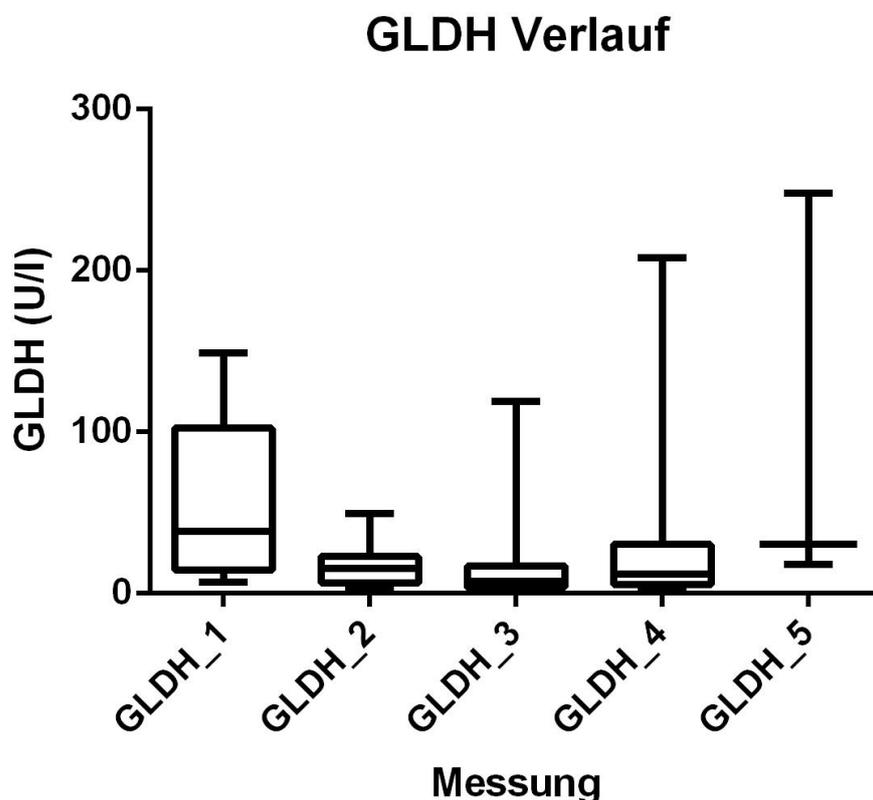


Abbildung 17 Box-Whisker-Plot GLDH-Verlauf

Abgebildet ist der Verlauf der GLDH-Konzentrationen im Sinne der statischen Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Die oben genannten und in Abbildung 17 gezeigten Veränderungen der GLDH-Konzentrationen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und somit Körperkerntemperaturen wurden statistisch auf das Vorhandensein eines Signifikanzniveaus untersucht (Tabelle 16).

Tabelle 16 Signifikanz-Test von GLDH-Konzentration und Messzeitpunkt

GLDH	GLDH	P-Wert
1	2	<0,001
2	3	0,08
3	4	0,43
4	5	0,75

Signifikanz-Testung der GLDH-Konzentration zu verschiedenen Messzeitpunkten mit statistisch ermittelten p-Wert.

Ein statistisch signifikanter Unterschied der GLDH-Konzentration ergibt sich nur im Vergleich zwischen dem ersten und dem zweiten ($p < 0,001$) Messzeitpunkt. Hier zeigt sich die GLDH-Konzentration bei der zweiten Messung signifikant niedriger als bei der ersten Messung. Bei den weiteren Messungen ergeben sich hingegen keine signifikanten Veränderungen der GLDH-Konzentrationen im Vergleich zum jeweils zuvor gemessenen Wert. Zwischen der zweiten und der dritten Messung kommt es tendenziell zu einem Abfall, ab der dritten zu einem Anstieg der GLDH-Konzentration. Insgesamt ergibt sich bei der Untersuchung der GLDH-Konzentrationen, wie in Abbildung 20 ersichtlich, eine große Streuung der Einzelwerte und somit ebenso des Interquartilsabstandes (IQR) (siehe Diskussion).

2) Pseudocholinesterase (PCHE)

Die laborchemisch bestimmte Serumkonzentration der PCHE im Verlauf der Messreihe zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme parallel zum ersten LiMax-Test (PCHE_1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C, zeigte sich bei

durchschnittlich 6,36 kU/l. Bei der zweiten Blutentnahme (PCHE_2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich eine PCHE-Konzentration von durchschnittlich 4,88 kU/l. Die durchschnittliche PCHE-Konzentration bei der dritten, vierten bzw. fünften Blutentnahme (PCHE_3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 4,26 kU/l, 5,08 kU/l bzw. 5,14 U/l. Abbildung 18 zeigt den Verlauf der PCHE-Konzentrationen über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

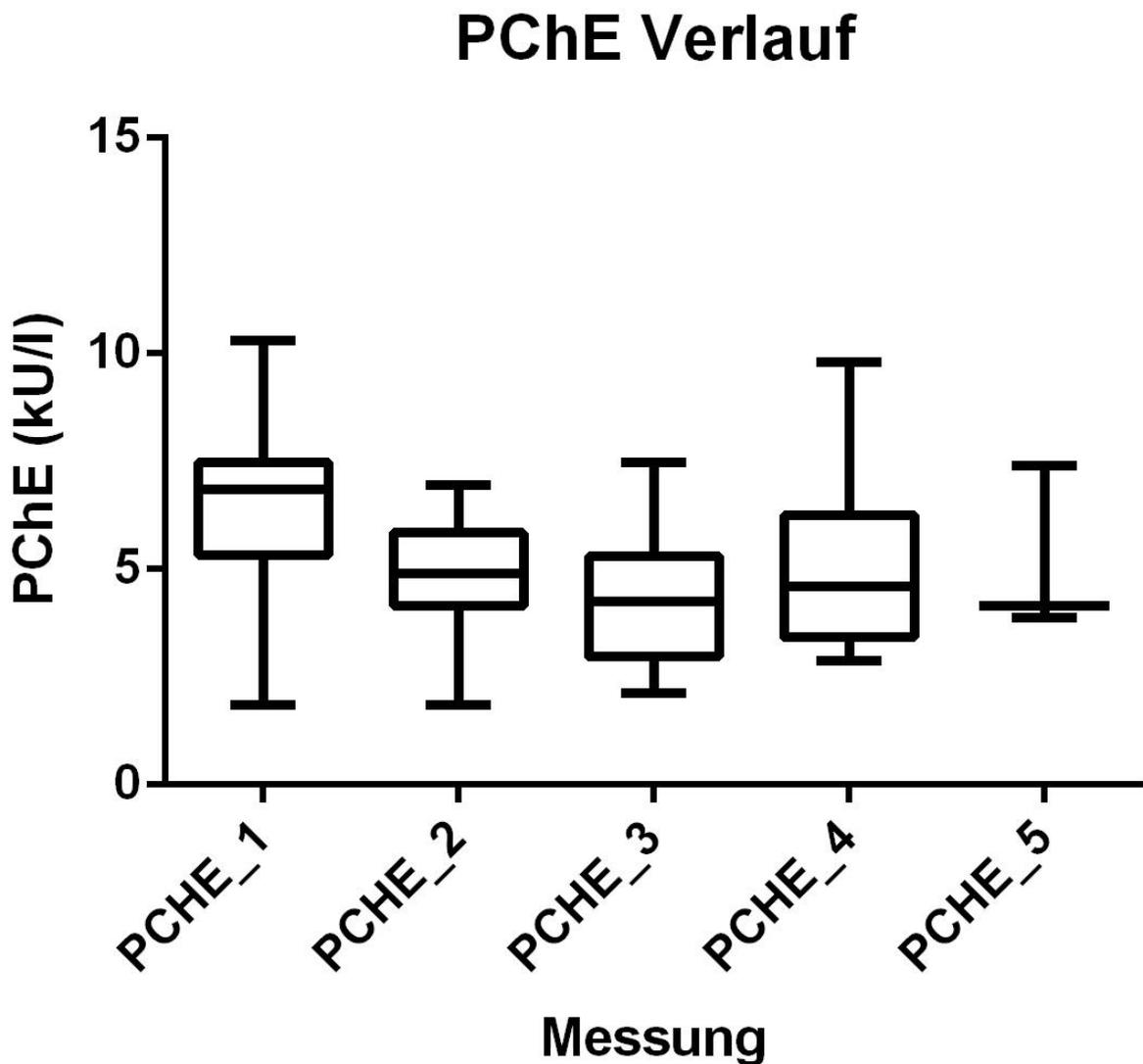


Abbildung 18 Box-Whisker-Plot PCHE-Verlauf

Abgebildet ist der Verlauf der PCHE-Konzentrationen im Sinne der statischen Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Die Veränderungen der PCHE-Konzentrationen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten und somit Körperkerntemperaturen wurden statistisch auf das Vorhandensein eines Signifikanzniveaus untersucht (Tabelle 17).

Tabelle 17 Signifikanz-Test von PCHE-Konzentration und Messzeitpunkt

PCHE	PCHE	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	23	<0,001
2	3	21	0,01
3	4	10	0,02
4	5	3	0,04

Signifikanz-Testung der PCHE-Konzentration zu verschiedenen Messzeitpunkten mit Anzahl der getesteten Paare sowie mit statistisch ermittelten p-Wert.

Die statistische Untersuchung auf das Vorhandensein von signifikanten Unterschieden der PCHE-Konzentrationen zwischen den Einzelmessungen ergibt einen statistisch signifikanten Abfall der PCHE-Konzentrationen zwischen der ersten, zweiten und dritten Messung ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,01$). Ab der dritten Messung zeigt sich im Verlauf ein statistisch signifikanter Anstieg der PCHE-Konzentration bis hin zur fünften Messung ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,04$).

3) De-Ritis-Quotient (ASAT/ALAT)

Der De-Ritis-Quotient im Verlauf der Messreihe zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (De-Ritis 1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C , zeigte sich bei durchschnittlich 1,50. Bei der zweiten Blutentnahme (De-Ritis 2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich ein De-Ritis-Quotient von durchschnittlich 1,49. Der durchschnittliche De-Ritis-Quotient bei der dritten, vierten bzw. fünften Blutentnahme (Re-Ritis 3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 1,88, 1,06 bzw. 0,65. Abbildung 19 zeigt den Verlauf des De-Ritis-Quotienten über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

De-Ritis-Quotient Verlauf

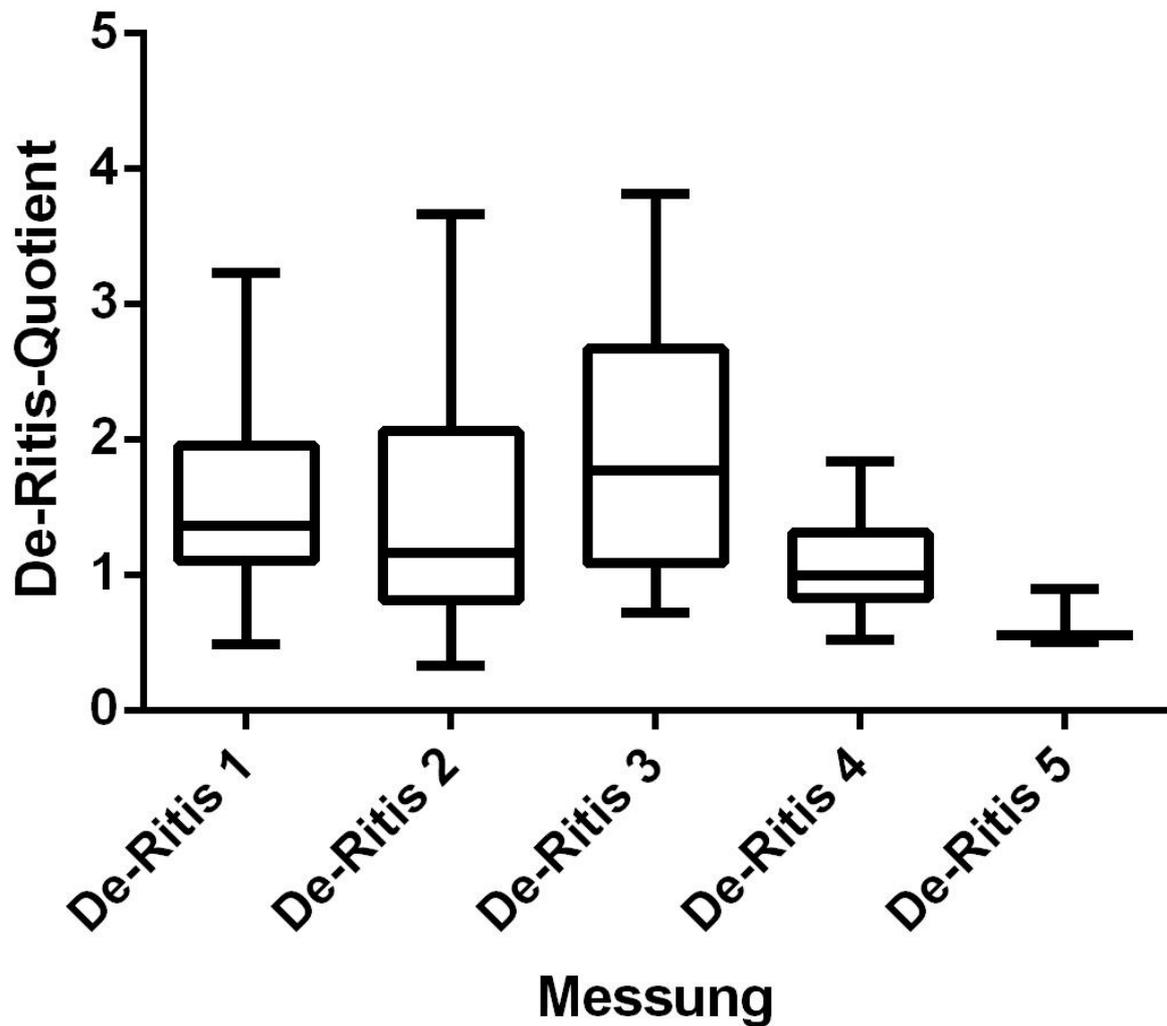


Abbildung 19 Box-Whisker-Plot Verlauf De-Ritis-Quotient

Abgebildet ist der Verlauf des De-Ritis-Quotienten im Sinne der statischen Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Es erfolgte die statistische Analyse auf das Vorhandensein eines relevanten Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen Messwerten (Tabelle 18).

Tabelle 18 Signifikanz-Test von De-Ritis-Quotient und Messzeitpunkt

De-Ritis-Quotient	De-Ritis-Quotient	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	23	0,98
2	3	21	0,16
3	4	10	0,07
4	5	3	0,22

Signifikanz-Testung des De-Ritis-Quotienten zu verschiedenen Messzeitpunkten mit Anzahl der getesteten Paare sowie statistisch ermittelten p-Wert.

In der statistischen Untersuchung des De-Ritis-Quotienten in Abhängigkeit seines Erhebungszeitpunktes zeigen sich zwischen den aufeinanderfolgenden Messungen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.3 Einfluss der Leberfunktion auf den klinischen Verlauf

3.3.1 Zusammenhang von Leberfunktion und extrinsischer Gerinnung

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Leberfunktion sowie möglichen Störungen der plasmatischen Gerinnung zu untersuchen, folgte die statistische Analyse der Thromboplastinzeit in Abhängigkeit des Erhebungszeitpunktes.

Die Thromboplastinzeit im Verlauf der Messreihe zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (TPZ_1), kurz nach Erreichen der Zieltemperatur von 33°C, zeigte sich bei durchschnittlich 68. Bei der zweiten Blutentnahme (TPZ_2), kurz nach Wiedererwärmung, zeigt sich eine Thromboplastinzeit von durchschnittlich 67. Die durchschnittliche Thromboplastinzeit bei der dritten, vierten bzw. fünften Blutentnahme (TPZ_3, 4 bzw. 5) am fünften, zehnten, bzw. 15. Tag *post reanimationem* zeigt sich bei 78, 76 bzw. 72. Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Thromboplastinzeit über die Messreihe in einem Box-Whisker-Plot.

Thromboplastinzeit Verlauf

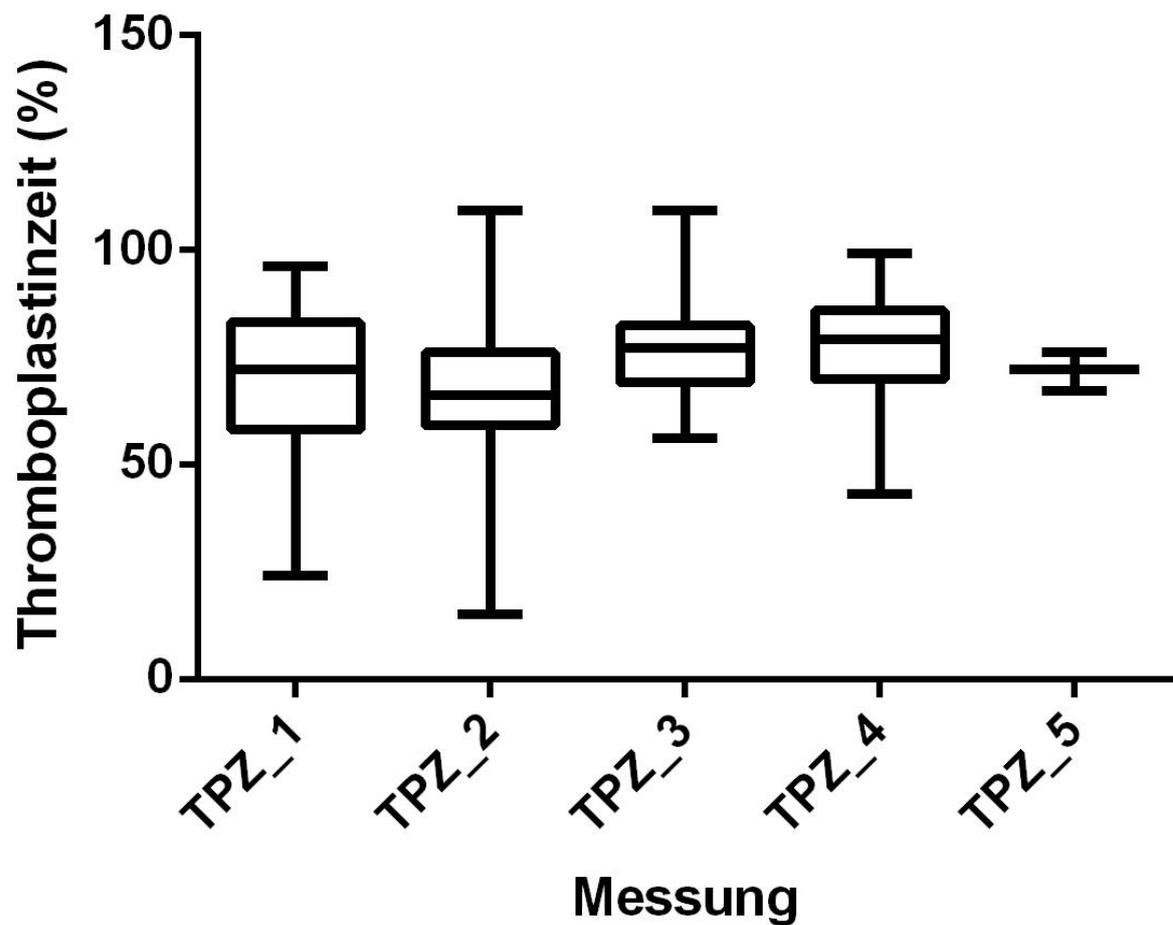


Abbildung 20 Box-Whisker-Plot Verlauf Thromboplastinzeit

Abgebildet ist der Verlauf der Thromboplastinzeit im Sinne der statistischen Leberfunktion (y-Achse) in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten (x-Achse) als Box-Whisker-Plot.

Es erfolgte die statistische Analyse auf das Vorhandensein eines relevanten Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen Messwerten (Tabelle 19).

Tabelle 19 **Signifikanz-Test von Thromboplastinzeit und Messzeitpunkt**

TPZ	TPZ	Paare Anzahl n	P-Wert
1	2	23	0,75
2	3	22	0,001
3	4	10	0,44
4	5	3	0,1

Signifikanz-Testung der Thromboplastinzeit zu verschiedenen Messzeitpunkten mit Anzahl der getesteten Paare sowie statistisch ermittelten p-Wert.

Im Rahmen der Signifikanztestung aufeinanderfolgender Thromboplastinzeiten zu verschiedenen Messzeitpunkten ergibt sich zwischen der zweiten und der dritten Erhebung (TPZ_2 vs. TPZ_3) ein signifikanter Anstieg der Thromboplastinzeit ($p=0,001$). Weitere signifikante Unterschiede ergeben sich nicht.

3.3.2 Zusammenhang von Leberfunktion und Beatmungsdauer

Weiterhin erfolgte eine statistische Analyse der Beatmungsdauer in Zusammenhang mit der, mittels LiMAX-Messung erhobenen, dynamischen Leberfunktion. Hierzu erfolgte eine Untersuchung auf das Vorhandensein einer Korrelation zwischen LiMAX-Messungen und der Beatmungsdauer der kritisch kranken Patienten mit Z.n. CPR.

Zunächst erfolgte eine statistische Korrelationsanalyse auf einen Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und dem initial erhobenen LiMAX-Wert, welcher zum Zeitpunkt des Erreichens einer Zieltemperatur von 33°C erhoben wurde. Abbildung 21 zeigt das Streudiagramm dieser Untersuchung.

Scatterplot Beatmungsdauer vs. LiMAx_initial

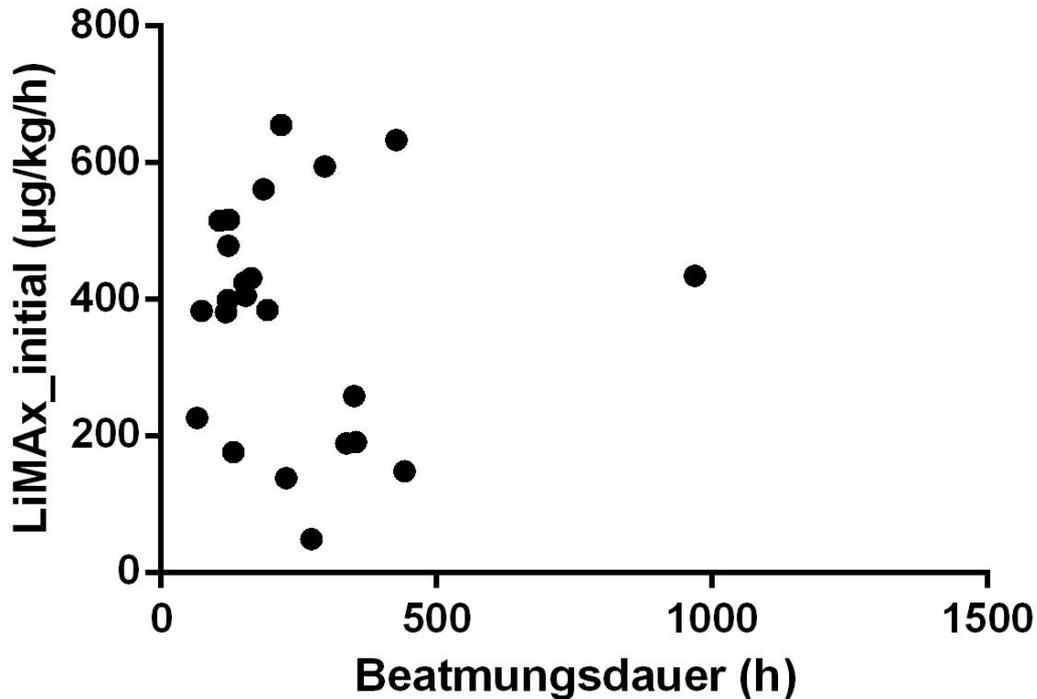


Abbildung 21 Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. initialem LiMAx-Wert

Der Datensatz der Beatmungsdauer in Stunden (x-Achse) sowie der initial erhobenen LiMAx-Werte (y-Achse) in einem Streudiagramm (schwarze Punkte).

In der statistischen Analyse ergibt sich ein Korrelationskoeffizient zwischen der Beatmungsdauer und dem initial erhobenen LiMAx-Wert von -0,05. Es lässt sich keine Korrelation feststellen.

Es folgte eine statistische Korrelationsanalyse auf einen Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und dem zweiten erhobenen LiMAx-Wert, welcher sich im Mittel statistisch signifikant niedriger ($p < 0,001$) als der Initialwert zeigte. Die zweite LiMAx-Messung erfolgte nach Wiedererwärmung auf 37°C. Abbildung 22 zeigt das Streudiagramm dieser Untersuchung.

Scatterplot Beatmungsdauer vs. LiMAx_2

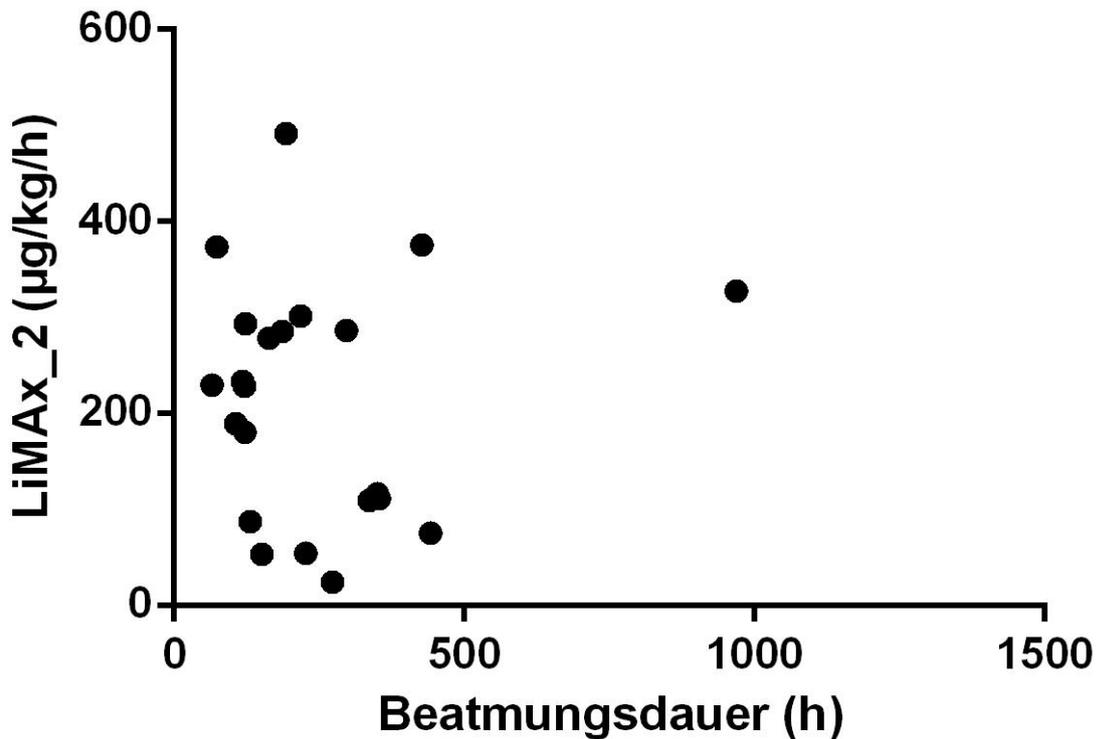


Abbildung 22 Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. zweitem LiMAx-Wert

Der Datensatz der Beatmungsdauer in Stunden (x-Achse) sowie der zweiten LiMAx-Messung (y-Achse) in einem Streudiagramm (schwarze Punkte).

Auch zwischen dem zweiten LiMAx-Wert und der Beatmungsdauer zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient=0,07).

Weiterhin erfolgte eine statistische Analyse auf das Vorhandensein einer Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und der Differenz zwischen der ersten und der zweiten LiMAx-Messung ($\Delta\text{LiMAx}_{1/2}$) (Abbildung 23).

Scatterplot Beatmungsdauer vs. Delta-LiMAx_1/2

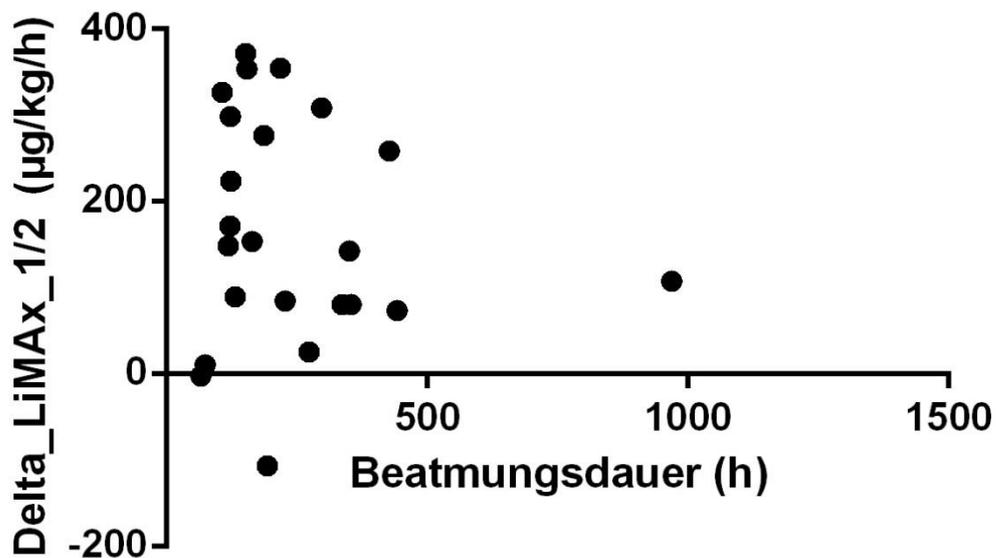


Abbildung 23 Streudiagramm von Beatmungsdauer vs. $\Delta\text{LiMAx}_{1/2}$

Der Datensatz der Beatmungsdauer in Stunden (x-Achse) sowie der Differenz zwischen der ersten und der zweiten LiMAx-Messung (y-Achse) in einem Streudiagramm (schwarze Punkte).

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,03 zeigt sich auch in dieser Untersuchung keine relevante Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und der Leberfunktion.

3.3.3 Zusammenhang von Leberfunktion und APACHE-II-Score

Bei der statistischen Analyse auf das Vorhandensein einer Korrelation zwischen der initial im Rahmen der dynamischen Leberfunktionsdiagnostik erhobenen LiMAx-Werte und dem innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhobenen APACHE-II-Score (siehe Kapitel 2.3) zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von -0,50 ($p=0,02$). Nach linearer Regression ergibt sich das in Abbildung 24 gezeigte Streudiagramm.

Scatterplot APACHE-II-Score vs. LiMAx_initial

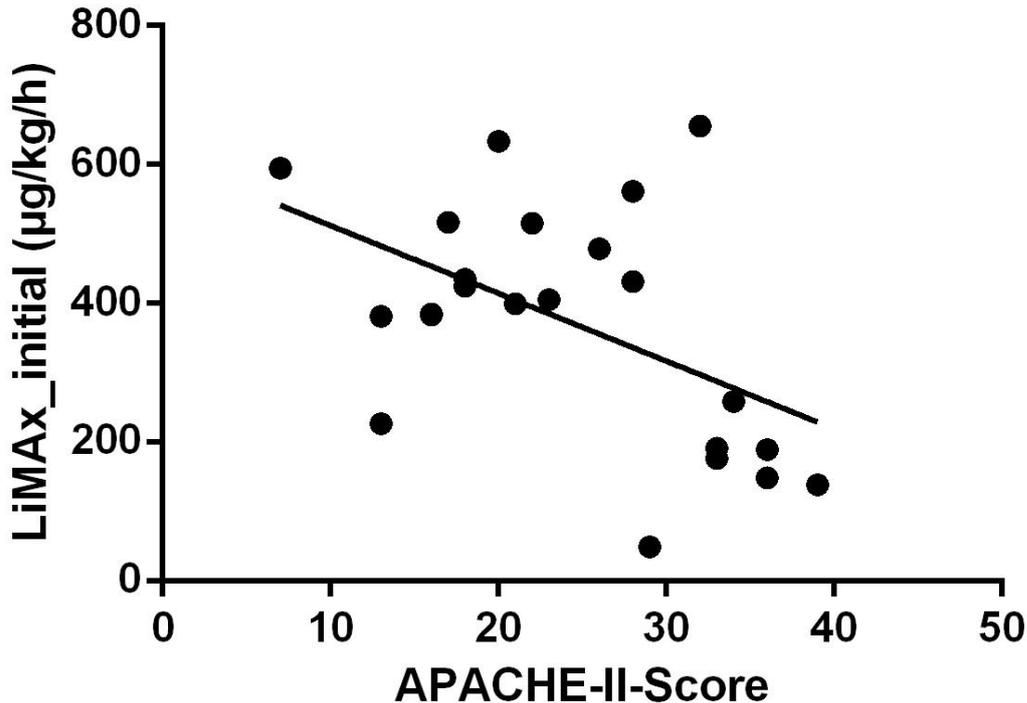


Abbildung 24 Streudiagramm von APACHE-II-Score vs. Initialem LiMAx-Wert

Der Datensatz des APACHE-II-Scores (x-Achse) sowie dem initial gemessenen LiMAx-Wert (y-Achse) in einem Streudiagramm (schwarze Punkte).

3.4 Einfluss der Leberfunktion auf neurologisches Outcome

3.4.1 Zusammenhang von Leberfunktion und CPC-Scale

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie erfolgte nach 6 Monaten die Erhebung des neurologischen Outcomes im Sinne eines Punktwertes auf der Cerebral Performance Categories Scale (CPC). Hierbei wurde entsprechend gängiger Praxis innerhalb klinischer Studien ein Wert von 1 und 2 auf der CPC-Scale als wünschenswertes (gutes) neurologisches Outcome, bzw. 3-5 als nicht wünschenswertes (schlechtes) neurologisches Outcome gewertet (siehe Kapitel 1.1.3).

Im gesamten Patientenkollektiv zeigen sich insgesamt 12 Patienten mit einem wünschenswertem neurologischen Outcome (CPC 1-2) sowie elf Patienten mit einem

nicht-wünschenswerten neurologischen Outcome (CPC 3-5). Weiterhin erfolgte eine Betrachtung des neurologischen Outcomes innerhalb der zuvor definierten Subgruppen, eingeteilt nach initialer Leberfunktion (siehe Kapitel 3.2.2). In der Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion (n=15) zeigten acht Patienten ein wünschenswertes neurologisches Outcome (53,33%) und dementsprechend sieben Patienten ein nicht-wünschenswertes neurologisches Outcome (46,67%). In der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion (n=6) zeigten jeweils drei Patienten ein wünschenswertes bzw. nicht-wünschenswertes neurologisches Outcome (50% / 50%). In der Subgruppe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion (n=2) zeigt sich ebenso eine Gleichverteilung mit jeweils einem Patienten mit gutem bzw. schlechtem neurologischen Outcome. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht.

Tabelle 20 Übersicht des neurologischen Outcomes

	Gesamtkollektiv (n=23)	NLF (n=15)	ELF (n=6)	SLD (n=2)
CPC 1-2	12	8 (53,33%)	3 (50%)	1 (50%)
CPC 3-5	11	7 (46,67%)	3 (50%)	1 (50%)

Übersicht über Gesamtkollektiv sowie die Subgruppen mit initial normaler Leberfunktion (NLF), initial eingeschränkter Leberfunktion (ELF) sowie initial schwerer Leberdysfunktion (SLD) hinsichtlich des neurologischen Outcomes gemessen an der CPC-Scale.

Es folgte eine statistische Korrelationsanalyse. Hierbei zeigt sich, dass es zwischen dem initial gemessenen LiMAx-Wert und dem neurologischen Outcome zu keiner signifikanten Korrelationen (Korrelationskoeffizient 0,100, p=0,65) kommt (siehe Diskussion).

4. Diskussion

Der Einfluss des Zieltemperaturmanagements auf den klinischen Verlauf und das neurologische Outcome bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation wurde, wie bereits einleitend ausführlich dargestellt, bisher in zahlreichen klinischen Studien, tierexperimentellen Studien sowie Übersichtsarbeiten ausführlich behandelt. Hinsichtlich der Frage über den Nutzen, das generelle Prozedere und mögliche unerwünschte Nebeneffekte sowie deren Therapie scheint in vielerlei Hinsicht bereits seit vielen Jahren ein breiter Konsens gefunden worden zu sein, welcher sich in den internationalen Leitlinien widerspiegelt. Hingegen rückte die Frage nach möglichen Veränderungen einzelner Organfunktionen sowie deren Konsequenzen während und nach einer Therapie mittels kontrollierter Hypothermie erst in den letzten Jahren in den Fokus der Postreanimationsforschung.

In einer aktuellen, 2016 veröffentlichten, systematischen Übersichtsarbeit mit Studien aus den Jahren 2006 bis 2015 kommt die Forschergruppe um Anderson *et al.* zu dem Ergebnis, dass aktuelle Daten eine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik und Serumkonzentrationen von Medikamenten unter Anwendung einer Hypothermie, wie sie im Rahmen des Targeted Temperature Management nach primär erfolgreicher Reanimation erfolgt, aufzeigen. Somit entstehe für dieses Patientenkollektiv bei einer großen Anzahl an benötigten intensivmedizinischen Medikamenten ein erhöhtes Risiko für Hypothermie-induzierte Nebenwirkungen. (60)

In der vorliegenden Dissertation wird aufgrund dieser Erkenntnisse der potentielle Einfluss des TTM auf den klinischen Verlauf unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktion untersucht. Hierbei wurde zur Ermittlung der Leberfunktion von TTM-Patienten nach Reanimation zum ersten Mal im Rahmen einer klinischen Studie eine on-demand dynamische Leberfunktionsmessung mittels LiMAX verwendet.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die einleitend entwickelten Fragestellungen können zusammenfassend wie folgt beantwortet werden.

1. Bei Patienten, welche bei Zustand nach primär erfolgreicher Reanimation mittels TTM behandelt werden, kommt es zu einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion. Hierbei zeigt sich entgegen der Erwartung einer maximal

eingeschränkten Leberfunktion zum Zeitpunkt der geringsten Körperkerntemperatur während der Hypothermie (Messung 1) eine signifikant herabgesetzte Leberfunktion bei der zweiten Messung, also zum Zeitpunkt des Erreichens der Normothermie nach Wiedererwärmung. Darauffolgend kam es bei den folgenden zwei Messungen (Messung 3 und Messung 4) wiederum zu einem signifikanten Anstieg der Leberfunktion. Die Leberfunktion zur vierten Messung (10. Tag *post reanimationem*) zeigt sich signifikant höher als die initial zum Zeitpunkt der Hypothermie erhobene Leberfunktion.

2. Im Vergleich zu der on-demand mittels LiMAX erhobenen dynamischen Leberfunktion bieten die statischen Laborparameter Glutamatdehydrogenase (GLDH), Pseudocholinesterase (PCHE) sowie der De-Ritis-Quotient (ASAT/ALAT) keinen adäquaten Aussagewert bezüglich der **aktuellen** Leberfunktion der TTM-Patienten. Es zeigt sich vielmehr der typische Verlauf eines Enzymanstiegs im Rahmen einer milden hypoxischen Hepatitis mit Normalisierung der Werte nach mehreren Tagen. Ebenso zeigt die Thromboplastinzeit (TPZ) keine signifikante Aussagekraft bezüglich der aktuellen Leberfunktion.
3. Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie zeigen sich zwischen der Leberfunktion und der intensivmedizinischen Beatmungsdauer der TTM-Patienten bei Zustand nach primär erfolgreicher Reanimation keine statistisch signifikanten Korrelationen. Hinsichtlich des initial erhobenen APACHE-II-Scores und der initialen Leberfunktion zeigt sich hingegen eine statistisch signifikante negative Korrelation. Eine hohe initial ermittelte Leberfunktion korreliert demnach mit niedrigen initial erhobenen APACHE-II-Scores. Hohe APACHE-II-Scores hingegen korrelierten signifikant mit einer erniedrigten initialen Leberfunktion.
4. Zwischen der initial ermittelten Leberfunktion und dem neurologischen Outcome der TTM-Patienten bei Zustand nach primär erfolgreicher Reanimation zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation. Die Leberfunktion erscheint somit als möglicher Prädiktor des neurologischen Outcomes kein geeigneter Parameter zu sein.

4.1.1 Diskussion zur ersten Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie kann als Ergebnis eine signifikante Veränderung der Leberfunktion unter dem Targeted Temperature Management nachgewiesen werden. Hierzu erfolgte zunächst die Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs sowie im Weiteren von drei Subgruppen, welche anhand der initialen Leberfunktion unterteilt wurden. Es zeigten sich die in Kapitel 3.2.2 detailliert dargestellten Ergebnisse. An dieser Stelle werden aufgrund der besonderen Relevanz Teile dieser Ergebnisse dargestellt und diskutiert.

Sowohl im Gesamtkollektiv (n=23), als auch in den Subgruppen mit initial normaler Leberfunktion (n=15) sowie initial eingeschränkter Leberfunktion (n=6) zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Leberfunktion zur zweiten Messung im Vergleich zur initialen Messung. In Anbetracht der Messzeitpunkte ergibt sich somit in diesen Gruppen folgendes Bild: Widererwartend zeigt sich zum Zeitpunkt des erneuten Erreichens einer Normothermie nach der Phase der Wiedererwärmung eine signifikant verringerte Leberfunktion, nicht hingegen während der Phase der Hypothermie selber (siehe Abbildung 14). Im weiteren Verlauf kam es beim Gesamtkollektiv sowie bei der Subgruppe der Patienten mit initial normaler Leberfunktion zwischen der zweiten und der dritten Messung zu einem signifikanten Wiederanstieg der Leberfunktion. In der Subgruppe der Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion zeigte sich dieser Anstieg in der Tendenz auch, jedoch ohne statistische Signifikanz. Hier bleibt zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft der statistischen Tests bei nur noch n=5 zu vergleichenden Paaren schwierig ist. Aufgrund der eindeutigen Tendenz wird jedoch auch an dieser Stelle bei einer höheren n-Zahl eine statistische Signifikanz vermutet. Eine ähnliche Problematik ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit initial schwerer Leberdysfunktion. Bei n=2 Patienten sind keine sinnvollen statistischen Analysen möglich, wenn auch die Tendenzen deckungsgleich mit denen der anderen Subgruppen sind (siehe Abbildung 16).

Diese Ergebnisse widersprechen den theoretischen Überlegungen zum zeitlichen Ablauf der Enzymaktivität unter TTM von Tortorici *et al.*, welche eine minimale Enzymaktivität im Sinne einer Leberfunktion zum Zeitpunkt der Kühlung mit einer schnellen Regeneration des CYP-Systems nach Wiedererwärmung postulierten (siehe Kapitel 1.4, Abbildung 3) (32). Neuere Ergebnisse hingegen decken sich mit den hier beschriebenen Veränderungen der Leberfunktion. Anderson *et al.* revidieren in ihrer systematischen Übersichtsarbeit von 2016 (60) ihre mit Tortorici *et al.* deckungsgleichen Überlegungen

aus einer vorherigen Studie und postulieren nach der Auswertung von insgesamt 23 Studien aus den Jahren 2006 bis 2015 einen Einfluss des TTM auf die Leberfunktion über die Phase der Hypothermie hinaus. Eindrücklich zeigt sich dieser Effekt u.a. in einer klinischen Studie von Empey *et al.*, welche den Metabolismus von Phenytoin unter TTM untersuchte. Die Studiengruppe konnte zeigen, dass auch Tage nach der eigentlichen Hypothermie ein erhöhtes Risiko für Medikamententoxizität besteht (61). Die im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie erhobenen Messungen der Leberfunktion unterstützen diese Ergebnisse.

4.1.2 Diskussion zur zweiten Fragestellung

Bei der dynamischen Leberfunktionsmessung mittels LiMAX handelt es sich um eine gut validierte on-demand Echtzeitanalyse der Leberfunktion zum Zeitpunkt der Messung (siehe Kapitel 2.7). Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit dynamischer Leberfunktionstests auf Intensivstationen, wurden laborchemische statische Leberparameter zeitgleich mit den LiMAX-Messungen erhoben und analysiert (siehe Kapitel 2.3). Das primäre Ziel war die Detektion eines einfach zu bestimmenden Laborparameters, welcher ähnlich dem LiMAX-Wert eine valide Aussage bezüglich der Leberfunktion liefern kann. Die Auswahl der Laborparameter beruht im Wesentlichen auf dem Wissen um das physiologische zelluläre bzw. parazelluläre Vorkommen, der Halbwertszeiten sowie der Aussagekraft im Sinne der klinischen Chemie und ist in Kapitel 2.6 beschrieben.

Bei der statistischen Analyse der Serumkonzentrationen von Glutamatdehydrogenase (GLDH) zeigt sich nur zwischen der ersten und der zweiten Bestimmung ein signifikanter Unterschied, nicht jedoch zwischen den weiteren Bestimmungszeitpunkten. Die GLDH ist weitestgehend leberspezifisch und weist eine Halbwertszeit von 18 ± 1 h auf (50). Bei der zweiten Messung zeigt sie sich im Vergleich zur initialen Abnahme signifikant erniedrigt. Dies deckt sich mit dem in Kapitel 4.1.1 beschriebenen signifikant erniedrigten LiMAX-Wert zur zweiten Messung. Im weiteren Verlauf zeigen sich jedoch keine weiteren signifikanten Veränderungen der GLDH sowie keine, sich mit den LiMAX-Messungen deckenden, Tendenzen. Weiterhin zeigen die erhobenen Werte der GLDH eine ausgesprochen hohe Streuung und somit einen stark ausgeprägten Interquartilsabstand (siehe Abbildung 20). Die GLDH erscheint aufgrund dieser Streuung, der relativ langen Halbwertszeit sowie der fehlenden Signifikanz kein geeigneter Parameter zur Erfassung der aktuellen Leberfunktion im Rahmen des TTM zu sein.

Bei der Untersuchung der Serumkonzentration von Pseudocholinesterase (PCHE) zeigt sich bei jeder Abnahme eine signifikante Veränderung im Vergleich zu dem jeweils zuvor erhobenen Wert. Es kommt bei der zweiten Abnahme im Vergleich zur initialen Abnahme zu einem signifikanten Abfall der PCHE-Serumkonzentration. Ebenso zeigt sich bei der dritten Abnahme eine signifikante Abnahme der Serumkonzentration und das PCHE erreicht sein Minimum, um im weiteren Verlauf wieder anzusteigen. Hier ähnelt der PCHE-Verlauf dem LiMax-Verlauf, jedoch erreicht die PCHE-Serumkonzentration erst verzögert zur dritten Erhebung sein Minimum. Weiterhin handelt es sich bei der Pseudocholinesterase um ein Enzym mit vergleichsweise geringer Spezifität und Sensitivität. So kommt es u.a. auch bei Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit sowie familiär bedingt zu relevanten interindividuellen Schwankungen der PCHE. Die PCHE erscheint somit stark eingeschränkt als Parameter zur Erfassung der Leberfunktion geeignet zu sein.

Der De-Ritis-Quotient (ASAT/ALAT) zeigt weder signifikante Veränderungen in der Messreihe, noch eine Deckungsgleichheit mit dem LiMax-Verlauf. Obgleich der De-Ritis-Quotient in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen einen hohen Stellenwert besitzt, erscheint er in diesem Zusammenhang kein geeigneter Parameter zur Detektion kurz- bis mittelfristiger Änderungen der Leberfunktion bei TTM-Patienten zu sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keiner der erhobenen und untersuchten Laborparameter eine ausreichende Aussagekraft bezüglich der in dieser Studie geforderten kurzfristigen Bestimmung der aktuellen Leberfunktion zu besitzen scheint. Lediglich bei der statistischen Analyse der PCHE-Konzentrationen zeigte sich ein ausreichend hohes Signifikanzniveau. Der Abfall der PCHE-Konzentration auf ein Verlaufsminimum zur dritten Erhebung anstatt zur zweiten LiMax-Messung deutet auf eine höhere Trägheit hin und lässt sich mit der vergleichsweise hohen Halbwertszeit von ca. 10 Tagen hinreichend begründen.

4.1.3 Diskussion zur dritten Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie konnte, wie in Kapitel 3.2.2 und 4.1.1 ausgeführt, eine signifikant verringerte Leberfunktion der TTM-Patienten durch die LiMax-Messungen nachgewiesen werden. Die bereits beschriebenen Studienergebnisse von Tortorici *et al.* (2007) (32), Zhou *et al.* (2011) (33), Šunjić *et al.* (2015) (34), Riker *et al.* (2015) (35) sowie Anderson *et al.* (60) zeigen Effekte einer verminderten

Medikamenten-Clearance mit erhöhten Serumspiegeln vieler häufig auf Intensivstationen verwendeter Pharmaka, unter anderem solcher zur Analgosedierung. Da eine Analgosedierung bei TTM-Patienten mit Zustand nach Reanimation ausnahmslos immer angewendet und mit kontrollierter maschineller Beatmung verbunden ist, wurde in der vorliegenden Studie zur Abschätzung eventuell vorhandener akzidentieller Überdosierungen der Analgosedativa eine statistische Analyse der Beatmungsdauer durchgeführt (Kapitel 3.3.2).

Es erfolgte eine statistische Analyse auf das Vorhandensein einer Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und dem initialen LiMAX-Wert, dem zweiten LiMAX-Wert sowie der Differenz der LiMAX-Messungen eins und zwei innerhalb einer Messreihe (Delta-LiMAX). In **keiner** der drei Korrelationsanalysen ließ sich eine statistisch signifikante Korrelation oder eine Tendenz zur Korrelation nachweisen. Somit ergibt sich der Eindruck, die Leberfunktion habe keinen Einfluss auf die Beatmungsdauer. Tatsächlich bestehen bei der Beatmungsdauer sehr hohe interindividuelle Unterschiede, welche sich anhand des schweren Erkrankungsbildes mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation sowie häufig unbekannter no-flow- und low-flow-Zeit begründen lassen. Bei den Patienten der Studienpopulation handelt sich um eines der komplexesten Krankheitsbilder im intensivmedizinischen Setting mit einer sehr hohen Bandbreite an zugrundeliegenden Pathophysiologien, Krankheitsverläufen sowie neurologischen Outcome-Situationen. Hierbei besteht vor allem zwischen der zerebralen Hypoxiezeit und der Beatmungsdauer sowie im Endeffekt auch dem neurologischen Outcome eine positive Korrelation. Somit ergibt sich die Vermutung, dass die Beatmungsdauer aufgrund dieser Dominanz des Parameters Hypoxiezeit bei vergleichsweise kleinen, schlecht gruppierbaren Studiengruppen, nicht als Detektor für eine verminderte hepatische Medikamenten-Clearance geeignet erscheint. Hier ist eine höhere n-Zahl bzw. die Auswahl anderer Parameter zur Detektion solcher Effekte für Folgestudien zu fordern.

Weiterhin erfolgte eine statistische Korrelationsanalyse zwischen dem initial bei Aufnahme auf der Intensivstation erhobenen APACHE-II-Score sowie den initial ermittelten LiMAX-Werten (siehe Kapitel 3.3.3). Hier zeigt sich eine statistisch signifikante Negativkorrelation. Hohe initiale LiMAX-Werte korrelieren demnach mit niedrigen APACHE-II-Scores, während niedrige initiale LiMAX-Werte mit hohen APACHE-II-Scores korrelieren. Da es sich bei dem APACHE-II-Score um ein allgemeines Verfahren zur Beurteilung der Schwere einer Erkrankung handelt, lässt sich folgendes ableiten: Patienten, welche bei Aufnahme nach den Maßgaben des APACHE-II-Scores schwerer

erkrankt sind, zeigen im Vergleich zu weniger schwer erkrankten Patienten häufiger eine initial niedrigere Leberfunktion. Da sich der APACHE-II-Score, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, aus insgesamt 12 physiologischen Werten sowie dem Alter und der medizinischen Anamnese errechnet, ist eine genaue Genese dieser Beobachtung nur schwer zu eruieren. Da in die Berechnung u.a. Parameter wie Blutdruck, Oxygenierung und der Säure- / Basenhaushalt einfließen, ist jedoch ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Leberfunktion bedingt durch eine Organminderperfusion und -oxygenierung naheliegend. Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch das TTM diese physiologischen Einflussgrößen teilweise direkt beeinflusst werden und somit die Aussagekraft des APACHE-II-Scores gemindert wird. So können durch TTM neben der Temperatur beispielsweise die Herzfrequenz (Hypothermie kann Bradykardien induzieren), das Serum-Kalium (Hypothermie kann einen Kalium-Shift in die Zellen bewirken) und der pH (Hypothermie kann aufgrund einer geringeren CO₂-Dissoziation eine pH-Erhöhung verursachen) beeinflusst werden.

4.1.4 Diskussion zur vierten Fragestellung

Prädiktoren zur Abschätzung des neurologischen Outcomes von Patienten mit primärem ROSC bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation sind ein wichtiger Bereich mit hoher klinischer Bedeutung im Rahmen der klinischen TTM-Forschung (siehe Kapitel 1.1.3). Thömke *et al.* beschreiben das Vorhandensein von generalisierten Myoklonien, eines Burst-Suppression-EEG, eines isoelektrisches EEG, kontinuierlicher generalisierter Krampfanfälle, erhöhten Plasmakonzentrationen neuronenspezifischer Enolase (NSE) bzw. die Abwesenheit von beidseitigen Lichtreflexen der Pupille, des Kornealreflexes beidseits sowie kortikal abgeleiteter somatosensorischen evozierten Potenzialen (SEP) des Nervus medianus als Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome (62). Die interdisziplinäre Forschungsgruppe um Leithner und Storm *et al.* hingegen argumentiert, dass insbesondere aufgrund zahlreicher Case-Reports mit positivem neurologischem Outcome trotz Vorhandensein o.g. Prädiktoren sowie möglicher Störvariablen, eine Limitierung der klinischen Therapie nur nach adäquater Behandlungsdauer sowie nach Abarbeitung eines interdisziplinären Algorithmus auf Basis des Vorhandenseins mehrerer Prädiktoren zu rechtfertigen ist (63, 64). Ein solcher Algorithmus hat 2018 Einzug in die S1-Leitlinie zur neurologischen

Prognoseerstellung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie im Erwachsenenalter nach CPR gehalten (Abbildung 25).

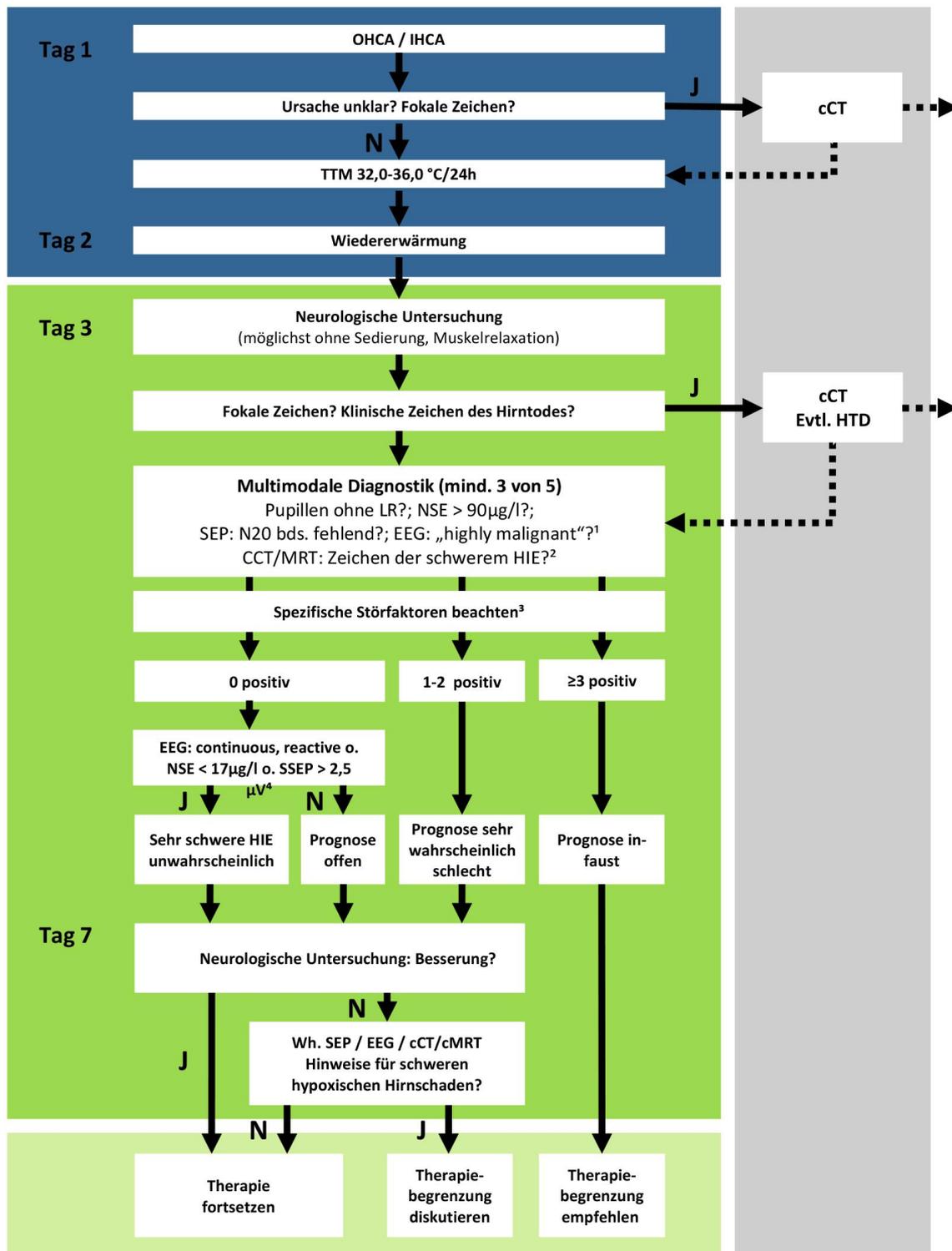


Abbildung 25 Prognoseerstellung zerebraler Hypoxie nach CPR

Flussdiagramm zur neurologischen Prognoseerstellung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) gemäß aktueller S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (modifiziert nach (65)).

An diesem Beispiel zeigt sich, dass eine verlässliche Beurteilung des neurologischen Outcomes nach CPR, insbesondere unter Berücksichtigung veränderter physiologischer Abläufe unter Therapie mit Hypothermie, derzeit nicht oder nur unzureichend möglich ist. Um die Prognose und somit letztendlich auch möglicherweise limitierende Therapieentscheidungen zukünftig besser einschätzen zu können ist es notwendig, mittelfristig möglichst zuverlässige weitere Prädiktoren zu beschreiben bzw. langfristig einen Prognose-Score zu entwickeln.

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Pilotstudie wurde daher eine Korrelationsanalyse zwischen der mittels LiMAX gemessenen Leberfunktion und dem neurologischen Outcome durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch keinerlei Korrelation zwischen der Leberfunktion und dem initial gemessenen LiMAX-Wert (siehe Kapitel 3.4.1). Somit erscheint der LiMAX-Wert kein geeigneter Prädiktor bezüglich des neurologischen Outcomes zu sein.

4.2 Limitationen

Im nachfolgenden werden die Limitationen der vorliegenden Dissertation sowie der in diesem Rahmen verwendeten Methodik diskutiert.

1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich laut „*Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*“ von Röhrig *et al.* um eine klinische nicht interventionelle Diagnosestudie im Rahmen der Primärforschung (66). Weiterhin ist sie als prospektive Kohortenstudie zu sehen. Aufgrund des innovativen Messverfahrens mittels LiMAX in einem noch nie zuvor in dieser Form untersuchten klinischen Setting, weist die Studie außerdem einen Pilotcharakter auf. Somit ergeben sich hinsichtlich des Studiendesigns laut Beaglehole *et al.* die Nachteile eines hohen Loss-to-follow-up, eines hohen Zeitaufwandes sowie hoher Kostenintensivität (67).

Als Besonderheit ist an dieser Stelle das Fehlen einer Kontrollgruppe zu erwähnen. In einer idealen Studie wäre neben dem Patientenkollektiv, welches einer TTM-Therapie unterzogen wurde, eine entsprechende Kontrollgruppe ohne TTM untersucht worden. Aufgrund der Evidenz, welche für einen Benefit des TTM bei reanimierten Patienten spricht, wäre eine solche Kontrollgruppe jedoch aus ethischer Sicht nicht vertretbar.

Als weitere Schwierigkeit der vorliegenden Studie ist aufgrund ihres Pilotcharakters das Fehlen einer verlässlichen Fallzahlbestimmung zu nennen. Eine ursprünglich als adäquate angenommene n-Zahl von ca. 25 Patienten, bzw. letztendlich erreichte n-Zahl von 23 Patienten erwies sich retrospektiv wie bereits in Kapitel 4.1.1 diskutiert als zu gering.

Es konnten nicht bei allen Patienten alle Messzeitpunkte durchgeführt werden. Messung 1 (Hypothermiephase) und Messung 2 (nach Wiedererwärmung) konnten bei allen (n=23) Patienten durchgeführt werden. Messung 3 (Tag 5) bei n=22 Patienten. Im Verlauf dezimierte sich die Anzahl der gemessenen Patienten pro Messreihe jedoch deutlich auf n=10 Patienten zur vierten (Tag 10) bzw. n=3 Patienten zur fünften Messung (Tag 15). Die, laut Studiendesign an Tag 30 geforderte, sechste Messungen konnte bei keinem der Patienten durchgeführt werden. Der Grund hierfür ist in der vergleichsweise hohen Fluktuation durch entweder Exitus letalis oder frühzeitige Verlegung auf eine periphere Normalstation bzw. eine externe neurologische Frührehabilitation zu sehen. Retrospektiv lässt sich feststellen, dass eine Betrachtung der ersten fünf bis sieben Tage *post reanimationem* mit einer entsprechend höheren Anzahl an LiMAx-Messungen in diesem Zeitraum für eine Folgestudie zu fordern ist.

2. Laborparameter

In Kapitel 2.6 wird die Auswahl der laborchemischen Parameter zur statischen Leberdiagnostik erörtert sowie in Kapitel 4.1.2 ausgewertet. Hier zeigte sich, dass keiner der ausgewählten Laborparameter die geforderte kurzfristige Veränderung der Leberfunktion adäquat abzubilden scheint. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es sich bei allen Laborwerten um Parameter handelt, welche entweder nicht ausreichend leberspezifisch sind (PCHE) oder eine **Leberzellschädigung** statt der geforderten **Leberfunktionsminderung** anzeigen (GLDH, De-Ritis-Quotient). Um mittels statistischer Analysen eine präzisere Aussage über eine möglicherweise herabgesetzte hepatische Medikamenten-Clearance treffen zu können, wäre eine genaue Bestimmung spezifischer Plasmaspiegel ein sinnvoller Ansatz. Eine solche Bestimmung hat in der vorliegenden klinischen Studie nicht stattgefunden und ist für eine Folgestudie zu fordern.

3. Dynamische Leberdiagnostik

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde zur dynamischen Leberfunktionsdiagnostik der LiMAX-Test verwendet. Kapitel 2.7 führt in die Methodik desselbigen ein und nennt beispielhaft alternative Verfahren der dynamischen Leberfunktionsdiagnostik (MEGX-Test, PDR_{ICG}-Test). Nachfolgend werden diese alternativen Verfahren sowie der LiMAX-Test diskutiert.

Beim MEGX-Test handelt es sich um einen metabolischen Test zur dynamischen Bestimmung der Biotransformationsleistung der Leber, welcher vielversprechende Ansätze im Bereich der perioperativen Diagnostik bei leberchirurgischen Eingriffen verspricht (68). Dazu wird eine Dosis von 1 mg/kgKG Lidocainhydrochlorid innerhalb von zwei Minuten intravenös appliziert, von den Hepatozyten zu Monoethylglycinxylylidid metabolisiert, nachfolgend laborchemisch bestimmt und anhand der Serumkonzentration ein Leberfunktionswert abgeleitet. Bei Lidocain handelt es sich um ein Antiarrhythmikum der Klasse Ib, deren Wirkmechanismus durch die Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle definiert ist. Da es sich bei Lidocain um ein Medikament mit arrhythmogenem sowie negativ inotropem Potenzial handelt, was zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen sowie zerebralen Krampfanfällen führen kann, verbietet sich eine Verwendung zu diagnostischen Zwecken bei Intensivpatienten mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation. Beim MEGX-Test handelt es sich demnach um keine geeignete Methode zur Evaluation der Leberfunktion im Rahmen dieser klinischen Pilotstudie.

Beim PDR_{ICG}-Test handelt es sich um einen dynamischen Farbstofftest zur Ermittlung der hepatozytären Transportfunktion. Der Farbstoff Indocyaningrün wird intravenös appliziert und unabhängig von Adenosintriphosphat (ATP) in die Hepatozyten geschleust sowie darauffolgend ohne Metabolisierung ATP-abhängig in die Galle sezerniert. Mithilfe der Messung der Indocyaningrün-Clearance liefert diese Testmethode Informationen über die Leberfunktion. (69-72)

Da bei dem PDR_{ICG}-Test im Endeffekt die Transportfunktion der Hepatozyten als Grundlage einer Bestimmung der Leberfunktion dient, im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie jedoch ein besonderes Augenmerk auf der Cytochrom-P450-abhängigen hepatischen Biotransformation liegt, scheint diese Testmethode hier nicht geeignet. Weiterhin ergeben sich aus der Literatur

Hinweise auf deutlich abweichende Studienergebnisse in der Frage um die Reliabilität des PDR_{ICG}-Test in Bezug auf seine prognostische Wertigkeit im Rahmen der Leberfunktionsdiagnostik (73-75).

Bei dem LiMAx-Test handelt es sich, wie in Kapitel 2.7 ausführlich dargestellt, um einen auf der Verstoffwechslung von C¹³-Methacetin durch das leberspezifische Cytochrom-P450-1A2-System beruhenden dynamischen Leberfunktionstest. Er spiegelt im Sinne eines Point-of-Care-Testing die aktuelle Leberleistung im Augenblick der Messung (on-demand) am Patientenbett wider. Bei dem LiMAx-Verfahren handelt es sich um einen gut validierten klinischen Test mit hoher Reliabilität im Rahmen der perioperativen Diagnostik bei Lebertransplantationen (76). Rubin *et al.* konnten anhand der Auswertung von insgesamt 10.100 durchgeführten LiMAx-Messungen an einem Patientenkollektiv von insgesamt 8.483 Patienten an acht medizinischen Zentren 2017 die bereits zuvor vorliegenden guten Daten des LiMAx-Testverfahrens weiter validieren (77). Trotz der hervorragenden Validierung des LiMAx-Tests, ergibt sich im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie ein methodischer Diskussionsbedarf.

Die Detektion des abgeatmeten ¹³C/¹²C-Verhältnisses in der Expirationsluft erfolgt beim LiMAx-Verfahren über eine nichtdispersive isotopenselektive Infratrospektroskopie (NDIRS). Bauartbedingt benötigt dieses Bauteil des LiMAx-Device eine konstante Arbeitstemperatur von 50°C, welche durch eine externe Batterie-Versorgung sichergestellt wird. Abweichungen von der vorgegebenen Betriebstemperatur führen zu einer mehrstündigen Phase der Restabilisierung. Weiterhin zeigt sich die NDIRS erschütterungsempfindlich. Da das LiMAx-Device für die Messungen in ein anderes Gebäude verbracht werden musste, lassen sich trotz intensiver Bemühungen mögliche Fehler in Form von Erschütterungen sowie Temperaturschwankungen durch diesen Transport nicht völlig ausschließen. Aufgrund der externen Batterieversorgung, der Platzierung auf einem Rollwagen sowie der behutsamen Nutzung der unterirdischen Versorgungsgänge am Campus Virchow-Klinikum, scheinen diese Fehlerquellen jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein. Weiterhin ist die NDIRS-Messung stark abhängig von den Trägergasen in der zu messenden Luft. Im Falle der beatmeten Patienten ergibt sich hierbei die Problematik, dass die Sauerstoffkonzentration in der Expirationsluft aufgrund einer zusätzlich erforderlichen Sauerstoffapplikation im Rahmen der maschinellen Beatmung erhöht war, wodurch sich eine potenzielle

Fehlerquelle ergab. Dieses Problem konnte nach Rücksprache mit den Physikern der Herstellerfirma humedics® durch eine Konstanthaltung der inspiratorischen Sauerstoffsättigung (FiO_2) über den Messverlauf gelöst werden.

Ein weiterer potenzieller Einflussfaktor auf die Validität der Messergebnisse stellt das metabolisierende Cytochrom-P450-1A2-System (CYP450) selber dar. Das CYP450-System kann durch diverse Medikamente inhibiert oder induziert werden, wodurch eine entsprechende Verschiebung der gemessenen Leberfunktion auftreten könnte. Im Fall des LiMAX-Verfahrens wird ausschließlich das CYP450-1A2-System verwendet (siehe Kapitel 2.7). Dieses Enzymsystem zeichnet sich dadurch aus, dass es durch vergleichsweise wenig Medikamente induziert oder inhibiert werden kann. Einen relevanten Einfluss können jedoch insbesondere Antidepressiva entfalten (78). Um entsprechende Confounder nach Möglichkeit auszuschließen, wurde die Medikation der Studienpatienten auf das Vorhandensein der relevanten Antidepressiva Amitriptylin und Imipramin untersucht. Weiterhin sind genetische Polymorphismen des CYP-1A2-Systems bekannt. Neben dem Wildtyp werden insgesamt drei weitere Allel-Variationen beschrieben, deren klinischer Einfluss in der Literatur jedoch als nicht signifikant beschrieben wird (54).

Um eine möglichst genaue LiMAX-Messung durchführen zu können, ist die Nüchternheit der Patienten eine relevante Voraussetzung. Da durch orale, enterale oder auch komplett parenterale Ernährung eine nicht quantifizierbare Menge an ^{13}C -Atomen durch den Kohlenhydrat-Anteil in der Nahrung zugeführt wird, kann es zu einer schwankenden Baseline im ^{13}C -/ ^{12}C -Verhältnis kommen. Eine komplette und im Idealfall achtstündige Nüchternheit der Patienten kann jedoch im intensivmedizinischen Setting der schwerstkranken Patienten mit Zustand nach Reanimation keinesfalls durchgeführt werden. Nach erneuter Rücksprache mit der Firma humedics bzw. deren Physiker konnten wir eruieren, dass es durch eine konstante parenterale Nahrungszufuhr über intravenöse Infusionen oder eine Magensonde nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung der Baseline kommt. Dies wurde nach Möglichkeit bei allen erfolgten LiMAX-Messungen berücksichtigt. Zudem konnten Schwankungen innerhalb der Baseline-Messungen durch direkte visuelle Kontrolle der Baselinekurve am LiMAX-Device ausgeschlossen werden.

4.3 Abschließende Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Dissertation war eine Untersuchung des Einflusses des Zieltemperaturmanagements auf den klinischen Verlauf und das neurologische Outcome bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktion, welche mittels des innovativen LiMax-Testverfahrens erhoben wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass übereinstimmend mit der aktuellen wissenschaftlichen Literatur das Targeted Temperature Management einen signifikanten Einfluss auf die Leberfunktion zu haben scheint. Erstmals konnte innerhalb einer klinischen Pilotstudie durch Nutzung des LiMax-Verfahrens der Zeitpunkt einer solchen Leberfunktionsstörung genauer beschrieben werden. Entgegen den theoretischen Modellen, welche eine verringerte Leberfunktion während der eigentlichen Hypothermie beschreiben, konnte eine zeitlich spätere Verringerung der Leberfunktion nach der hypothermen Phase zum Zeitpunkt der Wiedererwärmung mit anschließender Rekompensation dargestellt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich dieser Umstand unter den in dieser Studie ausgewählten Kriterien nicht auf die Beatmungsdauer auswirkt und auch eine Prognose des neurologischen Outcomes anhand der initialen Leberfunktion nicht abgeleitet werden kann. Eine signifikante Negativkorrelation zwischen der initialen Leberfunktion und dem APACHE-II-Score gibt weiterhin Hinweise auf einen erhöhten Bedarf an Kontrollen der Leberfunktion bei Patienten, welche initial anhand des APACHE-Scoring als schwerer erkrankt klassifiziert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass die klassischen Laborparameter der Leberdiagnostik bei hochdynamischen Veränderungen der Leberfunktion keinen ausreichenden Aufschluss hierüber liefern können.

Ausblickend muss festgehalten werden, dass aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse eine weiter individualisierte Führung der Analgosedierung, beispielsweise mittels toxikologischer Spiegelkontrollen oder Bispectral Index™ (BIS™), sowie eine individualisierte Beurteilung des potenziellen neurologischen Outcomes notwendig wird. Die genauen klinischen Auswirkungen der Leberfunktionsminderung gilt es in Folgestudien mit adaptierten Messreihen sowie einem höheren Patientenkollektiv weiter zu untersuchen. Anhand des Wissens durch die vorliegende Pilotstudie kann bereits jetzt der Bedarf einer Anpassung der intensivtherapeutischen Maßnahmen

abgeleitet werden. So sollte nach Möglichkeit bereits jetzt eine zielgerichtete Analgosedierung nach Plasmaspiegeln bzw. eine Nutzung von leberunabhängig metabolisierten Pharmaka eingesetzt werden. Moderne und auf diese Patienten gut eingestellte Intensivstationen könnten zum Beispiel auf eine Analgosedierung mittels Narkosegas (z.B. AnaConDa®) oder aber einer Target Controlled Infusion (TCI), bei welcher mikrochipgesteuerte Spritzenpumpen anhand eines vorher eingestellten Plasmaspiegels die Dosierungen kontrollieren, zurückgreifen. Im Falle einer Nutzung der TCI wird aufgrund der Möglichkeit einer herabgesetzten Metabolisierungsrate unter TTM die Bestimmung von Plasmaspiegeln empfohlen, da diese Methode auf komplexen Rechenmodellen beruht, welche eine herabgesetzte Leberfunktion nicht mit einbeziehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202-22.
2. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Critical care medicine*. 1988;16(10):942-6.
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, 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*. 2008;79(3):350-79.
4. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine*. 2004;30(11):2126-8.
5. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest*. 1994;106(5):1499-507.
6. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(1):232-40.
7. Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Rady MY, Schultz CH, Goetting MG, The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Annals of emergency medicine*. 1992;21(9):1094-101.
8. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562-8.
9. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care ASG. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Critical care medicine*. 2007;35(4):1099-104.
10. Fuhrmann V. Schockleber und Cholestase beim kritisch Kranken. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2014;109:228-34.
11. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118-21.
12. Scholz KH, Andresen D, Bottiger BW, Busch HJ, Fischer M, Frey N, [Quality indicators and structural requirements for Cardiac Arrest Centers-German Resuscitation Council (GRC)]. *Der Anaesthesist*. 2017;66(5):360-2.
13. Ajam K, Gold LS, Beck SS, Damon S, Phelps R, Rea TD. Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2011;19:38.
14. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):549-56.
15. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):557-63.
16. Popp E, Sterz F, Bottiger BW. [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest]. *Der Anaesthesist*. 2005;54(2):96-106.

17. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *Journal of the neurological sciences*. 2007;261(1-2):118-26.
18. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-86.
19. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, 3rd, Coute RA, McNally BF. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2014;4(1):21-31.
20. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83(2):188-96.
21. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;122(7):737-42.
22. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(1):45-52.
23. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ, Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation*. 2011;124(2):206-14.
24. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *International journal of cardiology*. 2009;133(2):223-8.
25. Chiota NA, Freeman WD, Barrett K. Earlier Hypothermia Attainment is Associated with Improved Outcomes after Cardiac Arrest. *Journal of vascular and interventional neurology*. 2011;4(1):14-7.
26. Haugk M, Testori C, Sterz F, Uranitsch M, Holzer M, Behringer W, Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical care*. 2011;15(2):R101.
27. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2013;369(23):2197-206.
28. Storm C. The use of hypothermia and outcome post cardiopulmonary resuscitation in 2014. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2014;26(2):83-5.
29. Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(4):337-44.
30. Silbernagel S, Klinke R, Pape H-C, Kurtz A. *Physiologie*: Thieme; 2010. p. 469-79 p.
31. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Biochemie*: Thieme; 2008.
32. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Critical care medicine*. 2007;35(9):2196-204.
33. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011;7(7):803-16.
34. Sunjic KM, Webb AC, Sunjic I, Pala Creus M, Folse SL. Pharmacokinetic and Other Considerations for Drug Therapy During Targeted Temperature Management. *Critical care medicine*. 2015;43(10):2228-38.
35. Riker RR, Gagnon DJ, May T, Seder DB, Fraser GL. Analgesia, sedation, and neuromuscular blockade during targeted temperature management after cardiac arrest. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2015;29(4):435-50.

36. Koren G, Barker C, Goresky G, Bohn D, Kent G, Klein J, The influence of hypothermia on the disposition of fentanyl--human and animal studies. *European journal of clinical pharmacology*. 1987;32(4):373-6.
37. Statler KD, Alexander HL, Vagni VA, Nemoto EM, Tofovic SP, Dixon CE, Moderate hypothermia may be detrimental after traumatic brain injury in fentanyl-anesthetized rats. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1134-9.
38. Fritz HG, Holzmayer M, Walter B, Moeritz KU, Lupp A, Bauer R. The effect of mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(4):996-1002.
39. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80(5):1007-14.
40. Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A, Mitchell P. Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94(5):1298-303, table of contents.
41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
42. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-52.
43. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1338-44.
44. Wilhelm W. *Praxis der Intensivmedizin* 2013. p. 459-663 p.
45. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;172(3):367-79.
46. Dixit S, Singh P. Usefulness of Gamma Glutamyl Transferase as Reliable Biological Marker in Objective Corroboration of Relapse in Alcohol Dependent Patients. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(12):VC01-VC4.
47. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clinical chemistry*. 2000;46(12):2027-49.
48. Laborlexikon. e-Journal für Labormedizin - Laborlexikon ALAT [Available from: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GPT.htm>.
49. Laborlexikon. e-Journal für Labormedizin - Laborlexikon ASAT [Available from: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/g/GOT.htm>.
50. Laborlexikon. e-Journal für Labormedizin - Laborlexikon GLDH [
51. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008;28(5):592-605.
52. Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Hanel HK, Skovgaard LT. Half-life of plasma cholinesterase. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1988;32(3):266-9.
53. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, Wagner B, Williams C, Alving BM, Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. Cooperative Study Group. *Blood*. 1990;75(1):33-9.
54. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test) [habilitation treatise]: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2009.
55. Molecular Formula of Methacetin [Picture]. [Molecular Formula Methacetin]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/425931?lang=de®ion=DE#>.
56. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope ¹³C in CO₂ breath tests: methodology and fundamental considerations. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1977;90(3):412-21.

57. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.
58. Humedics. Echtzeit-Leberfunktionstest mit Hilfe des LiMAX-Wertes [Available from: <http://www.humedics.eu/de/warum-limax.html>].
59. Rowe P. *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*: Wiley-VCH; 2012.
60. Anderson KB, Poloyac SM, Kochanek PM, Empey PE. Effect of Hypothermia and Targeted Temperature Management on Drug Disposition and Response Following Cardiac Arrest: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Investigations. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2016;6(4):169-79.
61. Empey PE, Velez de Mendizabal N, Bell MJ, Bies RR, Anderson KB, Kochanek PM, Therapeutic hypothermia decreases phenytoin elimination in children with traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2013;41(10):2379-87.
62. Thomke F. Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(9):137-43.
63. Leithner C, Ploner CJ, Storm C. Prognostic Assessment Always Requires Several Parameters. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(23-24):421-.
64. Leithner C, Storm C, Hasper D, Ploner C. Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. *Aktuelle Neurologie*. 2012;39(03):145-54.
65. Bender A. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter. 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
66. Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(15):262-8.
67. Beaglehole R BR, Kjellström T. *Einführung in die Epidemiologie*. Verlag Hans Huber; 1997.
68. Oellerich M, Armstrong VW. The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit*. 2001;23(2):81-92.
69. Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr*. 1975;105(17 Suppl):1-30.
70. Heintz R, Svensson CK, Stoeckel K, Powers GJ, Lalka D. Indocyanine green: pharmacokinetics in the rabbit and relevant studies of its stability and purity. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1986;75(4):398-402.
71. Stremmel W, Wojdat R, Groteguth R, Zoedler M, Ebener T, Niederau C, [Liver function tests in a clinical comparison]. *Z Gastroenterol*. 1992;30(11):784-90.
72. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation*. 1960;39:592-600.
73. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(3):269-76.
74. Kusaka K, Harihara Y, Torzilli G, Kubota K, Takayama T, Makuuchi M, Objective evaluation of liver consistency to estimate hepatic fibrosis and functional reserve for hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2000;191(1):47-53.
75. Bennett JJ, Blumgart LH. Assessment of hepatic reserve prior to hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(1):10-5.
76. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Reliable assessment of liver function using LiMAX. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
77. Rubin TM, Heyne K, Luchterhand A, Jan B, F WRV, Polychronidis G, Kinetic validation of the LiMAX test during 10 000 intravenous (13)C-methacetin breath tests. *J Breath Res*. 2017;12(1):016005.
78. Danie WA, Syrek M, Rylko Z, Wojcikowski J. Effects of antidepressant drugs on the activity of cytochrome P-450 measured by caffeine oxidation in rat liver microsomes. *Pol J Pharmacol*. 2001;53(4):351-7.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Florian Vornholt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Einfluss des Zieltemperaturmanagements auf klinischen Verlauf und neurologisches Outcome bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktion“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 18. September 2019

Florian Thilo Vornholt

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Christian Storm (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité – Campus Virchow Klinikum) für die Überlassung der behandelten Thematik sowie für die gewissenhafte Betreuung während der gesamten Promotionsarbeit. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. med. Jens Nee (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité – Campus Mitte) für die Durchsicht der Dissertation, die Betreuung sowie die konstruktiven Anregungen.

Ich danke Prof. Dr. med. Martin Stockmann (ehemals Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum) und dem gesamten LiMAx-Team für die Einführung in die LiMAx-Methodik sowie die Überlassung von Räumlichkeiten und Geräten.

Ich danke den pflegerischen sowie ärztlichen Kolleg*innen der internistischen Intensivstationen 43i und 47i der Charité – Campus Virchow Klinikum für die Rücksichtnahme und das Verständnis im Rahmen der aufwendigen LiMAx-Messungen.

Ich danke Herrn Dr. Alexander Krannich sowie Dr. med. Sarah Vornholt für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, Ilse und Karl-Heinz Vornholt, sowie meiner Ehefrau, Sarah Vornholt, die mich auf dem Weg zum Studium, im Studium sowie nach dem Studium stets bedingungslos unterstützt, ermutigt und gefördert haben.