

Aus der Klinik für Innere Medizin m.S. Nephrologie und internistische  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Leberfunktion unter Targeted Temperature Management bei  
Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unter besonderer  
Berücksichtigung des präklinischen Verlaufs**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julian Norton Schäuble  
aus Delmenhorst

Datum der Promotion: 04.06.2021

## **Widmung**

Diese Arbeit widme ich voller Dankbarkeit  
meiner Frau Tasmina und meiner Tochter Soha Minu.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Formelverzeichnis .....	8
1 Abstrakt .....	9
1.1 Deutsch .....	9
1.2 Englisch .....	11
2 Einleitung .....	13
2.1 Einleitung in die Thematik .....	13
2.2 Herz-Kreislauf-Stillstand .....	14
2.2.1 Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes .....	14
2.2.2 Diagnostik und Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes .....	15
2.2.3 Postreanimationssyndrom .....	19
2.2.4 Targeted Temperature Management (TTM) .....	21
2.3 Die Funktionen der Leber .....	24
2.4 Bestimmung der Leberfunktion .....	25
2.4.1 Konventionelle Leberfunktionstests .....	25
2.4.2 Dynamische Leberfunktionstests .....	26
2.5 Ziel der Arbeit .....	28
3 Methodik .....	29
3.1 Studienprotokoll .....	29
3.2 Datenerhebung .....	29
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	30

3.4	Messprotokoll.....	30
3.5	LiMAX-Messung .....	32
3.6	Laborparameter .....	36
3.7	Weitere erhobene Parameter .....	36
3.8	Statistische Auswertung .....	37
4	Ergebnisse .....	38
4.1	Patienteneinschluss.....	38
4.2	Charakterisierung des Studienkollektivs.....	39
4.3	Die Veränderung der LiMAX-Werte im Gesamtkollektiv .....	41
4.3.1	Initiale Leberfunktion.....	41
4.3.2	Verlauf der Leberfunktion.....	41
4.4	Die Veränderung der LiMAX-Werte unter Berücksichtigung des Targeted Temperature Managements .....	45
4.5	Präklinische Parameter in Assoziation mit der Leberfunktion.....	46
4.6	Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Zeit bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs .....	52
4.7	Die LiMAX-Werte in Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome .....	56
5	Diskussion .....	58
5.1	Das Patientenkollektiv.....	58
5.2	Diskussion der Methodik .....	59
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	61
5.3.1	Die Leberfunktionseinschränkung im Rahmen des TTM.....	62
5.3.2	Der Einfluss präklinischer Parameter auf die Leberfunktion.....	64
5.3.3	Die Subgruppenanalysen.....	66
5.4	Fazit und Ausblick .....	69
6	Literaturverzeichnis.....	70
7	Eidesstattliche Versicherung .....	82

8	Lebenslauf.....	83
9	Danksagung.....	84

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Celsius
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub>	<sup>13</sup> C-markiertes Kohlendioxid
AED	Automatisierter elektrischer Defibrillator
AG	Arbeitsgruppe
ACLS	Advanced Cardiac Life Support (Erweiterte Reanimation)
BLS	Basic Life Support (Basis Reanimation)
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPC	Cerebral Performance Category Scale
CPR	Cardiopulmonary resuscitation (Kardiopulmonale Reanimation)
CUB	Charité – Universitätsmedizin Berlin
CVK	Campus Virchow Klinikum
CYP450	Cytochrom-P450
EKG	Elektrokardiographie
ERC	European Resuscitation Council
FLIP	Fast Liver Investigation Package
GCS	Glasgow Coma Scale
i.v.	intravenös
IHCA	in-hospital cardiac arrest (Kreislaufstillstand innerhalb des Krankenhauses)
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
INR	International Normalized Ratio (Internationale normalisierte Ratio)

ITS	Intensivstation
KF	Kammerflimmern
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LiMAx	Maximum Liver Function Capacity
mg	Milligramm
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest (Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses)
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangiographie
ROSC	Return of spontaneous circulation (Wiedererlangung eines Spontankreislaufs)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
TTM	Targeted temperature management (Zielgerichtetes Temperaturmanagement)
time to ROSC	Zeit bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs
u.a.	Unter anderem
V.a.	Verdacht auf
VT	Ventrikuläre Tachykardie
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentralvenöser Katheter
µg	Mikrogramm

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebenskette nach Herz-Kreislauf-Stillstand.....	18
<i>Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung von Springer Medizin DE</i>	
Abbildung 2: Gemeinsame Reaktion rettet Leben .....	19
<i>Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung von Springer Medizin DE</i>	
Abbildung 3: Phasen des TTM.....	31
Abbildung 4: LiMAX-Test .....	34
<i>Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung der Humedics GmbH und der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Martin Stockmann</i>	
Abbildung 5: Beispiel 1 LiMAX-Messkurve.....	35
Abbildung 6: Beispiel 2 LiMAX-Messkurve.....	35
Abbildung 7: Einschluss und Drop-Outs des Studienkollektivs .....	38
Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der LiMAX-Werte 1-5 .....	42
Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der LiMAX-Werte 1-3 .....	44
Abbildung 10: Verlauf des LiMAX-Wertes und der Körpertemperatur über die Messreihe .....	45
Abbildung 11: Korrelation APACHE-Score und LiMAX-Wert in Messung 1 .....	47
Abbildung 12: Korrelation Beatmungsdauer und LiMAX-Wert in Messung 1 .....	47
Abbildung 13: Korrelation Alter und LiMAX-Wert in Messung 4 .....	48
Abbildung 14: Korrelation APACHE-Score und Differenz der LiMAX-Messung 1 und 2.....	49
Abbildung 15: Korrelation Beatmungsdauer und Differenz der LiMAX-Messung 1 und 2 .....	50
Abbildung 16: Korrelation ITS-Aufenthaltsdauer und Differenz der LiMAX-Messung 2 und 3 ..	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ABC-Schema zur Beurteilung und Behandlung kritisch kranker Patienten (15) .....	16
Tabelle 2: H's und HITS – Reversible Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes (14).....	17
Tabelle 3: Cerebral Performance Category - Scale für die Klassifikation des neurologischen Outcomes.....	23
Tabelle 4 : Messprotokoll .....	31
Tabelle 5: Basis-Charakteristika des Studienkollektivs .....	39
Tabelle 6: Reanimations-Ursachen .....	40
Tabelle 7: Initiale Leberfunktion auf Basis der LiMAx-Werte.....	41
Tabelle 8: LiMAx-Werte im Median .....	43
Tabelle 9: Time to ROSC - Subgruppenanalyse 15 Minuten.....	53
Tabelle 10: Time to ROSC - Subgruppenanalyse 25 Minuten.....	55
Tabelle 11: Outcome-Subgruppenanalyse anhand des CPC-Scores .....	57

## Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des LiMAx-Wertes [52]. ..... 32

# 1 Abstrakt

## 1.1 Deutsch

**Einleitung:** Bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR) hat sich das Targeted Temperature Management (TTM), mit einer aktuell empfohlenen Zieltemperatur von 32° - 36° Celsius (°C), als wirkungsvolle Therapie zur Verbesserung des neurologischen Outcome etabliert. In der vorliegenden Studie wurde eine Zieltemperatur von 32 - 34° C verwendet. Vorangegangene Studien erbrachten den Hinweis, dass es unter TTM zu einer Abnahme der Leberfunktion kommt. Es fehlt an Daten zu Ausmaß, Dauer und Reversibilität einer TTM-induzierten Leberfunktionseinschränkung. Ein direkter Nachweis der reduzierten Leberfunktion auf Ebene des Cytochrom-P450-Enzymsystems (CYP450) ist bisher nicht in der Literatur beschrieben.

**Methodik:** In der vorliegenden prospektiven klinischen Beobachtungsstudie wurde die Leberfunktion mit Hilfe des LiMAX (Maximum Liver Function Capacity) – Tests im Rahmen des TTM analysiert. Beim LiMAX -Test handelt es sich um einen In-vivo Echtzeit-Leberfunktionstest. Er basiert auf der Metabolisierung von <sup>13</sup>C-Methacetin durch das hepatische CYP450-Isoenzym-1A2 (CYP1A2) und der anschließenden Messung von <sup>13</sup>C-markiertem Kohlendioxid (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) in der Ausatemluft. Das Studienprotokoll sah pro Patient 6 Messungen über einen Gesamtzeitraum von 30 Tagen vor. Die Messzeitpunkte waren: Tag 1 (Hypothermie-Phase), Tag 2-3 (Frühe Normothermie-Phase), Tag 5, 10, 15 und 30 (Follow-up) post-CPR.

**Ergebnisse:** Initial wurden 29 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 23 Patienten in die Endauswertung einbezogen werden konnten. Die LiMAX-Werte wiesen im Verlauf der ersten drei Messungen signifikante Veränderungen auf. Der LiMAX-Wert (Median (25. – 75. Perzentile)) betrug bei der ersten Messung unter TTM 383 (176 - 426) µg/kg/h und befand sich somit im Bereich physiologischer LiMAX-Werte von 430 ± 86 µg/kg/h. Der Wert fiel bei der zweiten Messung unter Normothermie signifikant auf 180 (87 – 286) µg/kg/h (p = <0,001) ab. Woraufhin

er bei der dritten Messung am fünften Tag nach CPR einen signifikanten Wiederanstieg auf einen Wert von 381 (230 – 493)  $\mu\text{g/kg/h}$  ( $p = <0,001$ ) zeigte.

**Schlussfolgerung:** Im Rahmen der vorliegende Studie konnte gezeigt werden, dass es wahrscheinlich im Rahmen des TTM bei Patienten mit Zustand nach (Z.n.) kardiopulmonaler Reanimation zu einer reversiblen enzymatischen Leberfunktionseinschränkung auf der Ebene des CYP1A2-Systems kommt. Auch der zeitliche Verlauf der Leberfunktionseinschränkung konnte erstmals spezifiziert werden. In Folge des passageren TTM sank die enzymatische Leberfunktionskapazität im Median um 47%, jedoch erst nach Ablauf der 24-stündigen TTM-Phase (Tag 2/3). An Tag 5 kam es zu einer Normalisierung der LiMAX-Werte. Die Korrelationsanalysen zeigten, dass Patienten, welche bei Aufnahme als lebensbedrohlicher erkrankt eingestuft wurden (APACHE-Score) oder insgesamt relevante Risikofaktoren für einen schlechteren klinischen Verlauf aufwiesen (hohes Alter, längere Beatmungsdauer), auch unter einer stärkeren Einschränkung der Leberfunktion litten.

## 1.2 Englisch

**Background:** Targeted temperature management (TTM) with mild therapeutic hypothermia between 32° - 34° Celsius (°C) has proved to be a very effective therapy in patients after successful cardiopulmonary resuscitation (CPR). TTM provides a significant benefit for patient's neurologic outcome. A few studies showed a reduction of liver function during TTM. There is a lack of valid clinical data on the extent, the duration and reversibility of TTM-induced reduction of the liver function. Since today, no study determined the reduction of liver function on the level of Cytochrom-P450-enzymes.

**Methods:** In this prospective clinical trial the liver function was analyzed using the LiMAX (maximum liver function capacity) – test in patients undergoing TTM. The LiMAX-test is a real-time in-vivo liver function test. It is based on the metabolism of <sup>13</sup>C-Methacetin from the hepatic cytochrom-P450-isoenzyme-1A2 (CYP1A2) and the following measurement of <sup>13</sup>C-tagged carbon dioxide (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) in the exhaled air of the patient. The study protocol included 6 tests over a period of 30 days. The tests took place at day 1 (phase of hypothermia), day 2-3 (early phase of normothermia), day 5, 10, 15 and 30 (follow-up) post-CPR.

**Results:** Initially 29 patients were included. Of those patients 23 could be used for the final analysis. The measured LiMAX-values showed a significant change over the first three measurements. In the first measurement during TTM the LiMAX-value (median (25. – 75. Percentile)) was 383 (176 - 426) µg/kg/h, which is in the range of physiological LiMAX-values of 430 ± 86 µg/kg/h. In the second measurement (normothermia) the LiMAX-value showed a highly significant reduction on 180 (87 – 286) µg/kg/h (p = <0,001). Subsequently we saw a highly significant rebound in LiMAX-values during the third measurement on 381 (230 – 493) µg/kg/h (p = <0,001).

**Conclusion:** The results of this study show a reversible decrease of the enzymatic liver function during TTM, based on the CYP1A2-system. Furthermore, the time course of this reduction in liver function could be specified. After TTM the enzymatic liver function capacity decreased with a

median of 47%. However, this reduction has shown first on day 2/3 post-CPR after TTM. On day 5 after CPR the LiMAx-values normalized.

In summary, the analysis of correlations between pre-clinical parameters and LiMAx-values demonstrates, that patients who had been classified to be in a more life-threatening condition (APACHE-score), or generally showed more risk factors for a bad clinical course (high age, longer duration of ventilation) also suffered from a stronger limitation of liver function.

## 2 Einleitung

### 2.1 Einleitung in die Thematik

Der plötzliche Herz-Kreislauf-Stillstand stellt die Medizin und allgemeine Gesundheitsversorgung weiterhin vor große Herausforderungen.

Die Ursachen eines plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes sind mannigfaltig und reichen von Intoxikation über Elektrolytstörungen bis zum Ertrinken oder dem Suizid (siehe Kapitel 2.2.1). Weit über 50% der betroffenen Patienten zeigen jedoch eine kardiovaskuläre Genese als Ursache des plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes (1, 2).

Im Jahr 2015 verstarben nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 356.625 Menschen allein in Deutschland an den Folgen einer Erkrankung des Kreislaufsystems. Erkrankungen dieses Formenkreises führen mit 38,5% die Statistik der Todesursachen in Deutschland an. Betroffen sind besonders ältere Menschen; 92% der an einer Kreislaufkrankung verstorbenen Menschen waren 65 Jahre und älter. Den größten Anteil an kardiovaskulär-bedingten Todesfällen hatte die ischämische Herzkrankheit mit 128.231 Todesfällen. Der akute sowie erneute Herzinfarkt sorgte für insgesamt 50.948 Todesfälle. (3)

Vergleicht man die Statistik der Todesursachen 2015 mit der Statistik von 2005, sieht man über die Dekade einen leichten Rückgang der Todesfälle durch Erkrankungen des Kreislaufsystems. Im Jahr 2005 starben in Deutschland noch 367.361 Menschen an den Folgen von Krankheiten des Kreislaufsystems. Prozentual betrachtet waren es 2005 44,2%, im Vergleich zu 38,5% im Jahr 2015 (3, 4). Auf der einen Seite zeigt dieser Vergleich eine positive Entwicklung. Auf der anderen Seite offenbaren diese Zahlen auch, dass trotz aller medizinischen Verbesserungen in den letzten 10 Jahren, heute weiterhin ein hoher Bedarf an einer weiteren Optimierung der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen herrscht. Eine kontinuierliche und intensive Forschung nach der bestmöglichen Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge kardiovaskulär bedingter Erkrankung und Todesfälle, ist entscheidend.

Das zentrale Ziel ist eine stetige Verbesserung der medizinischen Versorgung mit Reduktion der Gesamtmortalität von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand. Als Fachdisziplin der präklinischen und klinischen Akutversorgung von Patienten spielt die Notfall- und Intensivmedizin eine entscheidende Rolle bei der Postreanimationsbehandlung.

## **2.2 Herz-Kreislauf-Stillstand**

Ein Herz-Kreislauf-Stillstand ist definiert als das Sistieren der mechanischen Herzfunktion bzw. -auswurfleistung mit konsekutivem Stillstand des gesamten Blutkreislaufs. Dies führt zu einem abrupten Ende der Sauerstoffversorgung des Körpers. Die Ischämie stößt eine Kaskade intrazellulärer Signalwege und Prozesse an, die letzten Endes in der Apoptose der Zellen mündet. Speziell das Gehirn zeichnet sich durch einen hohen Sauerstoffbedarf aus, weshalb es unter einer Ischämie schnell zu irreversiblen Schäden kommt.

Der plötzlich eintretende Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb eines Krankenhauses (out-of-hospital cardiac arrest; OHCA) mit nicht erfolgreicher CPR stellt, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache, die dritthäufigste Todesursache der industrialisierten Welt dar. Er verursacht alleine in der Europäischen Union circa 350.000 Todesfälle pro Jahr. (5)

Nach Angaben des Deutschen Reanimationsregisters® der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) erleiden alleine in Deutschland jährlich circa 100.000 Menschen einen Herz-Kreislauf-Stillstand (6). Ein verpflichtendes nationales Register in welchem alle Fälle von Reanimationen verzeichnet werden, existiert jedoch nicht.

Die Überlebensraten nach Herz-Kreislauf-Stillstand sind weiterhin sehr schlecht. Aktuellen Studien zu Folge liegt die Wahrscheinlichkeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zu überleben bei ca. 7 – 11% (7-10). Diese Daten unterstreichen die Dringlichkeit der weiterführenden Forschung zur bestmöglichen Prophylaxe, sowie prä- und innerklinischen Therapie betroffener Patienten.

### **2.2.1 Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes**

Ein plötzlicher Kreislauf-Stillstand im Erwachsenenalter ist in der westlichen Welt am häufigsten kardial bedingt. Je nach Quelle schwanken die Angaben zwischen 53 - 82% (2, 6, 11, 12).

Weitere Ursachen für die Genese eines Herz-Kreislauf-Stillstandes lassen sich grob in zwei Gruppen aufteilen. Erstens die nicht-kardialen externen Ursachen wie z.B. ein Trauma, eine Asphyxie oder Intoxikation. Zweitens die nicht-kardialen internen Ursachen wie z.B. Erkrankungen der Lunge, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder maligne Neoplasien. (11)

Pathophysiologisch liegt den allermeisten Gefäßerkrankungen eine Arteriosklerose zu Grunde. Bei der Entstehung einer Arteriosklerose spielen verschiedene exogene und endogene Faktoren eine Rolle, welche letzten Endes zu einer entzündlichen Veränderung der Arterien mit Verdickung, Elastizitätsverlust und Einengung des Lumens führen. Das Zusammenspiel kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Alter, arterieller Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, abdomineller Adipositas, Diabetes mellitus und familiäre Prädisposition begünstigt die Entwicklung einer Arteriosklerose. (13)

## **2.2.2 Diagnostik und Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes**

Von zentraler Bedeutung für das Überleben der betroffenen Patienten, ist das schnelle Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes, sowie die korrekte Durchführung von Basismaßnahmen. Für die Diagnostik zur Erkennung eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und seiner zugrundeliegenden Ursachen gibt es klare Leitlinien. Im November 2015 wurden die aktuellsten Leitlinien des „European Resuscitation Council“ (ERC) veröffentlicht. Grundlage dieser Leitlinien ist eine Analyse aller verfügbaren wissenschaftlichen Studien zum Thema CPR durch das „International Liaison Committee on Resuscitation“ (ILCOR). Das ILCOR stellt einen weltweiten Verbund aus Fachverbänden dar, welcher sich auf der Grundlage aktueller wissenschaftlicher Ergebnisse mit der stetigen Optimierung der CPR befassen. Alle folgenden Ausführungen beziehen sich - sofern nicht anders gekennzeichnet - auf die aktuellen ERC-Leitlinien. (14)

Bei der Erstversorgung von bewusstlosen Patienten unterscheidet man zunächst zwischen dem „Basic Life Support“ (BLS) und dem „Advanced Cardiac Life Support“ (ACLS). Der BLS sollte im Idealfall von jeder Person durchgeführt werden, der Zeuge eines Herz-Kreislauf-Stillstandes wird. Der BLS ist so konzipiert, dass jeder Laie ihn problemlos erlernen und durchführen kann. Dahingegen ist der ACLS medizinisch ausgebildetem Fachpersonal vorbehalten.

Im ersten Schritt des BLS soll durch den Notfallzeugen, bei Fehlen einer Eigengefährdung, die Überprüfung des Bewusstseinszustandes des Kollabierten durch direkte laute Ansprache, leichtes Rütteln an den Schultern sowie das Setzen eines adäquaten Schmerzreizes erfolgen. Bei der Ersteinschätzung einer kollabierten Person, die nicht auf äußere Schmerzreize reagiert, sollte man

diagnostisch einem logischen und medizinisch sinnvollen Schema folgen. Als Orientierung und Merkhilfe der korrekten Reihenfolge gilt das ABC-Schema (15).

**Tabelle 1: ABC-Schema zur Beurteilung und Behandlung kritisch kranker Patienten (15)**

Das ABC-Schema dient in der Notfallsituation als Merkhilfe zur klaren und medizinisch sinnvollen Strukturierung des diagnostischen Vorgehens

Buchstabe = Bedeutung	Diagnostik
A = Airways	Atemwege überprüfen, ggf. frei machen
B = Breathing	Atmung durch Sehen, Hören und Fühlen überprüfen
C = Circulation	Karotispuls tasten

Im ersten Schritt des ABC-Schemas werden die Atemwege freigemacht und beurteilt, ob eine normale Atmung bzw. eine Störung der Atmung vorliegt. Im nächsten Schritt erfolgt die Überprüfung der Atmung durch Sehen, Hören und Fühlen. Dabei gilt auch eine unregelmäßige oder nicht adäquat beurteilbare Atmung (z.B. Schnappatmung) als Atemstörung. Medizinisch ausgebildetes und im ACLS erfahrenes Fachpersonal kann in einem dritten Schritt außerdem den Karotispuls für maximal 10 Sekunden überprüfen. Laien und unerfahrenem Fachpersonal wird dieser Schritt nicht empfohlen, da er viel Erfahrung erfordert und mit einer hohen Fehlerrate behaftet ist (16). Kommt es zu keiner Reaktion und ist die Atmung nicht normal, so sollte zunächst der Notruf über die deutschlandweite Notrufnummer 112 abgesetzt werden. Das Ziel ist es, die Zeit bis zum Beginn der Herzdruckmassage so kurz wie möglich zu halten und Unterbrechungen zu minimieren (17). Die CPR soll im Verhältnis Thoraxkompressionen zu Beatmung von 30:2 durchgeführt werden. Sollte ein AED vorhanden sein, werden zusätzlich die Elektroden geklebt und den AED-Anweisungen Folge geleistet. Die CPR muss so lange fortgeführt werden, bis sichere Kreislaufzeichen vorhanden sind (z.B. Spontanbewegung des Patienten, physiologische Atmung). Andernfalls werden die Maßnahmen bis zur nahtlosen Übernahme der CPR durch ein professionelles Team fortgeführt.

Der ACLS erweitert das BLS um kurative und interventionelle Maßnahmen wie z.B. die Defibrillation, Atemwegssicherung, Anlage eines peripheren Gefäßzugangs und die Möglichkeit der medikamentösen Therapie. Im Rahmen des ACLS sollten unmittelbar behandelbare Ursachen

eines Herz-Kreislauf-Stillstandes möglichst schnell erkannt und behandelt werden. Die möglichen reversiblen Ursachen lassen sich in der etablierten „4 H's und HITS-Regel“ zusammenfassen (siehe Tabelle 2) (14).

**Tabelle 2: H's und HITS – Reversible Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes (14)**

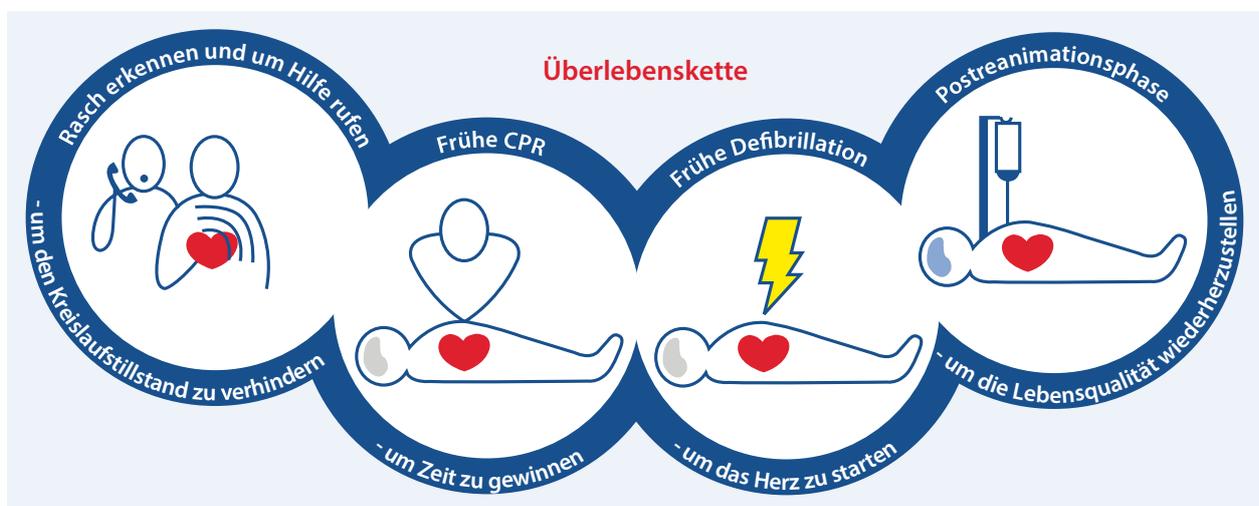
Merkhilfe für die reversiblen, behandelbaren Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes.

<b>H's</b>	<b>HITS</b>
Hypoxie	Herzbeuteltamponade
Hypo- oder Hyperkaliämie und andere Elektrolytstörungen	Intoxikation
Hypo oder Hyperthermie	Thrombose der Herzkranzgefäße oder Lungenarterien (d.h. Myokardinfarkt oder Lungenarterienembolie)
Hypovolämie	Spannungspneumothorax

Zentraler Bestandteil des ACLS-Algorithmus ist die zügige Unterscheidung zwischen defibrillierbaren und nicht-defibrillierbaren Herzrhythmen. Für die Beurteilung ist in der Notfallsituation eine einzige Elektrokardiographie (EKG) - Ableitung, z.B. die dargestellte Ableitung des AED, ausreichend. Zu den defibrillierbaren Herzrhythmen zählt das Kammerflimmern und die pulslose ventrikuläre Tachykardie (VT). Nicht-defibrillierbar sind die Asystolie und die pulslose elektrische Aktivität (PEA).

Ist es möglich einen Spontankreislauf wiederherzustellen (Return of spontaneous circulation; ROSC) erfolgt unter stationären Bedingungen die weiterführende Diagnostik, Basistherapie, sowie nach Detektion der Ursache, wenn möglich, eine kausale Therapie. Zur obligaten Basisdiagnostik gehören u.a. ein 12-Kanal-EKG und eine Laborkontrolle (z.B. Herzenzyme, Elektrolyte). Zur Basistherapie zählen bei komatösen Patienten u.a. die mechanische Beatmung, Analgosedierung und das TTM. Das TTM sollte laut aktuellen Empfehlungen so früh und schnell wie möglich initiiert werden, jedoch nicht prähospital (18). Zur kausalen Therapie zählt z.B. die perkutane transluminale Koronarangiographie (PTCA) mit z.B. Stent-Implantation bei ischämischem Myokardinfarkt.

Zusammenfassend besteht die Überlebenskette aus vier fundamentalen Säulen. Die erste Säule ist das rasche Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und der schnelle Ruf nach Hilfe. Die zweite Säule ist der möglichst frühe Beginn der CPR. Gefolgt von der dritten Säule, der frühen Defibrillation von schockbaren Rhythmen. Die vierte Säule der Überlebenskette ist die optimale Behandlung in der sog. Postreanimationsphase. Zentral für das langfristige Überleben, das neurologische Outcome und damit auch die langfristige Lebensqualität der Patienten ist eine adäquate Therapie in der Phase nach ROSC. In der Postreanimationsphase werden somit die Weichen für den weiteren Verlauf des Patienten gestellt.

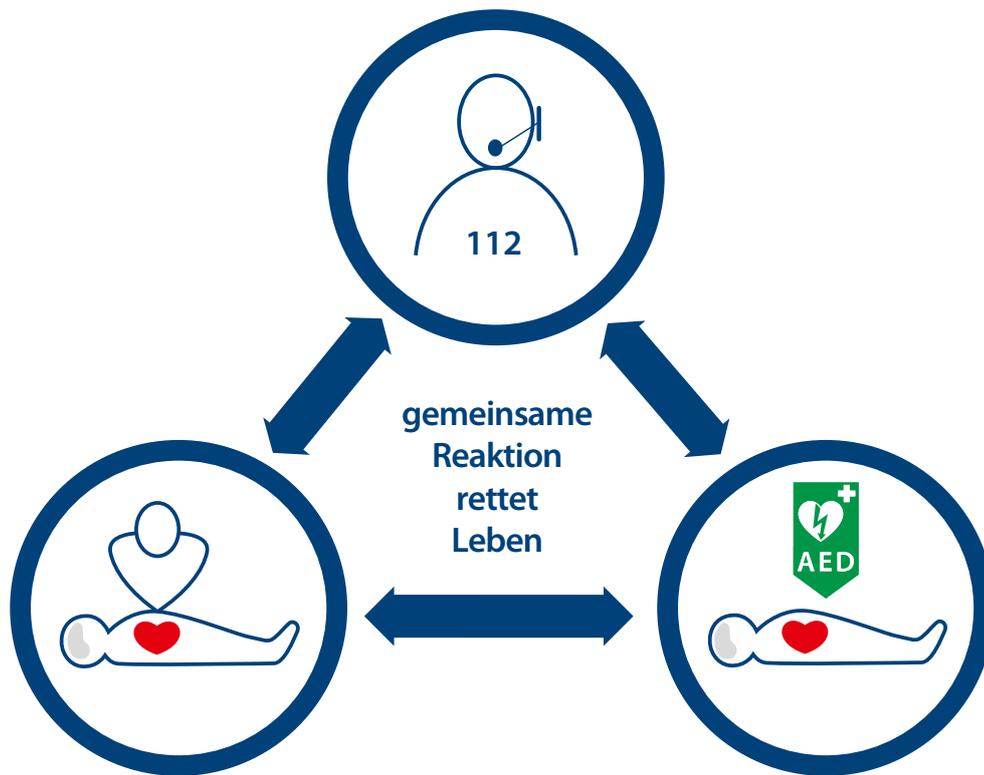


**Abbildung 1: Überlebenskette nach Herz-Kreislauf-Stillstand.**

Die Abbildung zeigt die vier Säulen einer optimalen Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstandes. Diese Überlebenskette entscheidet maßgeblich über das langfristige Outcome der Patienten.

© German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung der Springer Medizin Verlag GmbH (19).

Neu in den ERC Leitlinien von 2015 ist die Betonung der außerordentlichen Bedeutung der Interaktion des Leitstellendisponenten mit dem erstversorgenden Notfallzeugen (siehe Abbildung 2). Des Weiteren wird die Dringlichkeit der schnellstmöglichen Verfügbarkeit eines Defibrillators unterstrichen. Kommt es bei schockbaren Rhythmen zur Defibrillation innerhalb der ersten 4 Minuten nach Kollaps, können Überlebensraten von 50-70% erreicht werden (20, 21). Eine Verbesserung all dieser Faktoren könnte das Outcome von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand maßgeblich verbessern (14).



**Abbildung 2: Gemeinsame Reaktion rettet Leben**

Diese Abbildung verdeutlicht die außerordentlichen Bedeutung der Interaktion des Leitstellendisponenten mit dem erstversorgenden Notfallzeugen.

© German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015. Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung der Springer Medizin GmbH (19)

### 2.2.3 Postreanimationssyndrom

Die ERC-Leitlinien von 2015 legen einen neuen Schwerpunkt auf die Phase nach erfolgreicher Reanimation (22). Die betroffenen Patienten leiden nach ROSC abhängig von der Ischämiedauer und –ursache in unterschiedlichem Ausmaß am sog. Postreanimationssyndrom („Post Cardiac Arrest Syndrome“). Bei nur kurzer Ischämiedauer kann ein Postreanimationssyndrom auch vollkommen ausbleiben. Es handelt sich dabei um eine systemische Reaktion auf die vorangegangene globale Ganzkörper-Ischämie und die darauf folgende Reperfusion. Die sehr komplexe Pathophysiologie setzt sich u.a. aus Einzelkomponenten zusammen wie der Bildung von freien Sauerstoffradikalen, der Aktivierung des Immunsystems sowie des Gerinnungssystems und

einer Volumenverschiebung durch Vasodilatation und Endothelschäden mit konsekutiv gestörter Mikrozirkulation (23-26).

Nach Nolan et al. lässt sich das Postreanimationssyndrom auch in vier Bereiche einteilen. Es besteht aus einer zerebralen Postreanimationsschädigung, einer kardialen Postreanimationsdysfunktion, einer systemischen Reaktion auf die Ischämie sowie Reperfusion und der persistierenden, dem Herz-Kreislauf-Stillstand zugrundeliegenden Pathologie (23).

Obwohl allein die Ischämie zu einer direkten Organschädigung führt, verursacht die folgende Reperfusion einen zusätzlichen Organschaden (27, 28). Dabei beeinflussen nicht nur die Dauer der Ischämie, sondern auch Faktoren wie der pH-Wert, die Sauerstoff-Konzentration oder die Temperatur das Ausmaß der Organschädigung (28). Der sog. Reperfusionsschaden ist definiert als Organschaden unmittelbar resultierend aus der Revaskularisation und ist pathophysiologisch zu trennen vom reinen Ischämie-Schaden. Während der Ischämie werden verschiedene biochemische Prozesse in Gang gesetzt, welche bei nachfolgender Reperfusion zu verstärkter Organschädigung führen. Pathophysiologisch vereinfacht dargestellt führt der Sauerstoffmangel u.a. zu einem Absinken der intrazellulären ATP-Spiegel. Aufgrund einer oxidativen Phosphorylierung der Mitochondrien stellt der anaerobe Stoffwechsel in der Phase der Ischämie die einzige ATP-Quelle dar. In der Folge können ATP-abhängige Ionenkanäle der Zellmembran den physiologischen Ionengradienten nicht mehr aufrecht erhalten (27). Ein konsekutiver zytosolischer Anstieg von Calcium führt über mehrere biochemische Wege zur Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen. Das Endresultat ist eine Zerstörung der Zelle über Enzym-Inaktivierung, DNA-Spaltung und Zellmembranschäden. Ein zusätzlicher Weg der Organschädigung führt über die Aktivierung von Neutrophilen durch freie Sauerstoffradikale, Gerinnungs- und Komplementaktivierung sowie Cytokine (Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ). Diese migrieren zu den geschädigten Organen und haben u.a. Endothel-Schäden mit konsekutiver Störung der Mikrozirkulation zur Folge (28).

Im Rahmen einer möglichen Hypoxie bedingten Leberschädigung wird auch häufig von einer hypoxischen Hepatitis gesprochen. Als hypoxische Hepatitis wird ein akuter sekundärer Leberschaden bezeichnet, welcher im Rahmen von Erkrankungen mit einer hämodynamischen Instabilität entsteht (z.B. Hypovolämie, septischer Schock, Z.n. Herz-Kreislauf-Stillstand) (29, 30). Die Prävalenz der hypoxischen Hepatitis in intensivmedizinischen Patientenkollektiven liegt bei 1,2 bis 11% (30). Charakteristisch für diese Form des Leberschadens ist der initial starke Anstieg der ASAT mit einem Maximum innerhalb der ersten 2 Tage und einer folgenden

Normalisierung über 5-7 Tage (31). Definiert wird die hypoxische Hepatitis dabei mit einem Anstieg von mehr als dem Zwanzigfachen der Norm ( $>1000$  U/l). Die Mortalität, assoziiert mit der Diagnose einer hypoxischen Hepatitis, liegt bei ca. 50%, wobei bei ca. 78% dieser Patienten ein kardiales Ereignis oder eine Sepsis zu Grunde liegt (32). Bisher ist wenig bekannt bezüglich der hypoxischen Hepatitis bei Patienten mit Z.n. erfolgreicher CPR. Die Arbeiten von Champigneulle et al und Oh et al zeigten eine Prävalenz der hypoxischen Hepatitis bei OHCA von 11,4 - 13.5% (33, 34). Um die hypoxische Hepatitis als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität besser verstehen und therapieren zu können, ist es erforderlich diesen Teilaspekt des Postreanimationssyndroms genauer zu erforschen.

Das Postreanimationssyndrom ähnelt in vielen Aspekten einem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) oder einer Sepsis und bedarf einer ganzheitlichen Therapie des Patienten (24). Die Therapie reicht von der optimalen Kontrolle der Ventilation und Oxygenierung, über die koronare Reperfusion durch PTCA und das hämodynamische Management, bis hin zum zielgerichteten Temperaturmanagement. Der Übersicht halber werde ich im Folgenden lediglich auf die für diese Arbeit entscheidenden Aspekte der Postreanimationsbehandlung eingehen.

#### **2.2.4 Targeted Temperature Management (TTM)**

Unter TTM versteht man die zielgerichtete „milde therapeutische Hypothermie“ (MTH) als Therapieform bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit ROSC. Der Fachausdruck TTM hat sich im internationalen fachlichen Sprachgebrauch durchgesetzt und ersetzt zunehmend den Begriff der MTH. Dieser von den Fachgesellschaften neu etablierte Begriff verdeutlicht, dass es sich bei dieser Therapieform um eine aktiv gesteuerte Veränderung und Kontrolle der Körperkerntemperatur in Richtung einer Zieltemperatur handelt. Dies beinhaltet auch die kontrollierte Normothermie in der Post-Hypothermie-Phase. In dieser Arbeit werde ich ausschließlich den gebräuchlicheren Fachausdruck des TTM verwenden.

Ein Herz-Kreislauf-Stillstand ist, wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, nach wie vor mit einer hohen Mortalität behaftet. Aktuellen Studien zufolge überleben nur etwa 7 – 11% der betroffenen Patienten einen Herz-Kreislauf-Stillstand (7-10). Von den Patienten die nach ROSC bis zur Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS) überleben, versterben etwa 65 - 71% an den Folgen einer

akuten zerebralen Schädigung (10, 35, 36). Neben der Senkung dieser hohen Mortalitätsraten ist es ein zentrales Ziel der modernen Intensivmedizin Folgeschäden abzuwenden und das neurologische Outcome der überlebenden Patienten zu verbessern. Das TTM mit milder oder tiefer therapeutischer Hypothermie findet heutzutage in der Medizin u.a. Anwendung in den Bereichen Intensivmedizin, Neonatologie und Herzchirurgie.

Der protektive Effekt der Hypothermie auf das menschliche Gehirn ist bereits sehr lange bekannt. Erste Erwähnungen der induzierten Hypothermie, z.B. nach Verletzungen, finden sich bereits im antiken Ägypten, Griechenland und dem römischen Reich (37). In den 1950er Jahren begannen Mediziner verschiedener Fachrichtungen das große Potenzial der Hypothermie zu entdecken (38). Die allgemeine Annahme war, dass ein Herabsenken der Temperatur zu einer Reduktion im Metabolismus der Gehirnzellen führt und somit sekundäre Hirnschäden nach Hypoxie minimieren kann. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffverbrauch des Gehirns und der Körpertemperatur konnte im Jahre 1954 schließlich durch Rosomoff et al in einem Tierexperiment bewiesen werden (39). Schließlich zeigte die erste in vivo Studie an chirurgischen Patienten Ende der 1950er Jahre eine mögliche Reduktion der Mortalität nach Herz-Kreislauf-Stillstand durch die gezielte Anwendung eines TTM (40). Peter Safar, der als der Vater der kardiopulmonalen Reanimation gilt, erforschte und propagierte bereits seit den 1950er Jahren den Einsatz eines TTM nach erfolgreicher Reanimation (41). Im Jahr 2002 gelang mit zwei bahnbrechenden und qualitativ hochwertigen randomisierten klinischen Studien letztendlich der Durchbruch im Bereich der Hypothermie-Forschung (42, 43). Dies führte zu einer kontinuierlichen Implementierung des TTM in den ERC-Leitlinien. Initial galten die Empfehlungen nur für erfolgreich reanimierte Patienten mit Kammerflimmern, im weiteren Verlauf für ausnahmslos alle betroffenen Patienten (44, 45).

Die ERC-Leitlinien von 2015 empfehlen ein TTM zwischen 32° und 36° Celsius für eine Dauer von mindestens 24 Stunden. Es folgt eine langsame Erwärmung des Körpers um 0,25° C pro Stunde. Verwendet werden sowohl oberflächliche als auch intravenöse Kühlverfahren.

Für die Beurteilung des neurologischen Outcomes der Patienten hat sich die Klassifikation nach der „Cerebral Performance Category - Scale“ (CPC) etabliert (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 3: Cerebral Performance Category - Scale für die Klassifikation des neurologischen Outcomes**

Der CPC-Score klassifiziert das neurologische Outcome nach einfachen Kriterien in 5 Gruppen. Die Skala reicht von einer guten neurologischen Funktion (CPC 1) bis zum Tod (CPC 5).

CPC	Allgemein	Spezifisch
1	Gute neurologische Funktion	Wach, selbstständig, fähig ohne Hilfe zu leben und zu arbeiten
2	Leichte Schädigung	Wach, im täglichen Leben selbstständig, nur eingeschränkt arbeitsfähig
3	Schwere Schädigung	Wach, vollständig abhängig von anderen, nicht arbeitsfähig
4	Koma oder vegetativer Status	Bewusstlos, unfähig mit der Außenwelt zu kommunizieren
5	Tod	Diagnostizierter Hirntod oder konventionelle Feststellung des Todes

Beim TTM handelt es sich jedoch noch immer um eine relativ junge Therapieform. Dementsprechend stellen sich weiterhin viele Fragen hinsichtlich der genauen Durchführung der Therapie. Ganz zentral ist die Frage nach der optimalen Zieltemperatur und Dauer des TTM. Diese Fragen waren und sind Bestandteil aktueller klinischer Studien (46, 47). Nielsen et al. stellte in seiner Studie aus dem Jahr 2013 grundsätzlich in Frage, ob eine Zieltemperatur von 33° C einen Vorteil gegenüber einer Zieltemperatur von 36° C hat (46). Die aktuellen Leitlinien empfehlen grundsätzlich ein TTM bei 32° - 36° C. Die Autoren sehen jedoch weiterhin die Evidenzlage auf Seiten eines TTM bei 32° - 34° C. Es wird vermutet, dass bestimmte Subpopulationen von niedrigeren (32 – 34° C), andere aber auch von höheren (36° C) Temperaturen profitieren könnten (22). Die randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie von Kirkegaard et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied im neurologischen Outcome bei einem TTM über 48 Stunden versus 24 Stunden (48). Eine Subanalyse dieser Studie zeigte jedoch einen positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten 6 Monate nach OHCA (49).

Des Weiteren gilt es verlässlichere diagnostische Werkzeuge zur besseren Einschätzung der neurologischen Prognose betroffener Patienten zu entwickeln. Außerdem bleibt die Optimierung

der medikamentösen Therapie im Rahmen des TTM eine große Herausforderung. Es ist aktuell unklar, wie genau sich das TTM auf die Leberfunktion auswirkt und inwieweit eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakodynamik- und kinetik lebenswichtiger Medikamente beeinflusst. U.a. ist auch eine unerwünscht prolongierte Analgesiedierung durch eine verzögerte hepatische Metabolisierung denkbar, was im Umkehrschluss zu einer zeitlichen Verzögerung der Einschätzbarkeit der neurologischen Prognose führen könnte.

## **2.3 Die Funktionen der Leber**

Die Leber ist eines der großen parenchymatösen Organe des menschlichen Körpers. Sie ist das zentrale menschliche Stoffwechselorgan und übernimmt diverse lebenswichtige Funktionen im Bereich der Synthese, der Speicherung, der Metabolisierung und der Exkretion vielfältiger Stoffwechselprodukte. Außerdem spielt sie eine wichtige Rolle in der immunologischen Abwehr und der Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Säure-Basen-Haushaltes.

Zu den Syntheseleistungen der Leber zählen z.B. die Gluconeogenese, die Synthese von überlebenswichtigen Produkten wie Albumin, Lipoproteinen, Gerinnungsfaktoren, Cholesterin, Komplementsystem und Akute-Phase-Proteine. Damit steuert die Leber die Homöostase des Glucose-, Protein-, und Fettstoffwechsels.

Als großes Speicherorgan übernimmt die Leber die Speicherung von endogenen Stoffwechselprodukten wie Glucose als Glycogen, Lipoproteinen oder exogenen Stoffen wie Vitaminen. Diese können bei Bedarf dem Organismus wieder zur Verfügung gestellt werden. An der immunologischen Abwehr beteiligt sich die Leber u.a. durch die Speicherung von IgA in Kupferzellen.

Allgemein bekannt ist die Leber für ihre Funktion als Entgiftungsorgan. Sie übernimmt die Metabolisierung körpereigener Stoffwechselprodukte, als auch von extern zugeführter Stoffe. Potentielle toxische Stoffe wie Bilirubin, Ammoniak, Steroidhormone oder die meisten Medikamente werden durch die Leber abgebaut. Auch die Aktivierung von Medikamenten die als zunächst unwirksame Prodrugs eingenommen werden, wird zu einem großen Teil von der Leber übernommen.

## **2.4 Bestimmung der Leberfunktion**

Die Medizin sucht bereits seit langer Zeit nach adäquaten diagnostischen Werkzeugen die genaue Funktion der Leber zu untersuchen (50). Die schnelle und valide Diagnostik der Leberfunktion spielt insbesondere in der Transplantationsmedizin eine wichtige Rolle. Die zuverlässige und schnelle Diagnostik einer initialen Dysfunktion des Organs nach leberchirurgischen Eingriffen ist essentiell für das Outcome der Patienten (51). Zahlreiche klinische Studien zur Diagnostik einer frühen Dysfunktion der Leber nach Lebertransplantation konnten zeigen, dass herkömmliche hepatische Laborparameter oder klinische Scoring-Systeme eine Dysfunktion nicht schnell und valide genug diagnostizieren können (52). Aus diesem Grund entschieden wir uns in dieser Arbeit für den LiMAX-Test zur atemgasbasierten in-vivo Echtzeit-Messung der Leberfunktion auf Enzymebene (siehe Kapitel 2.4.2 und Kapitel 3.5).

Es ist anzunehmen, dass jedes Organ des Körpers durch die Senkung der Körperkerntemperatur, z.B. nach unserem Standard auf 32 - 34° C, einen veränderten Stoffwechsel aufweist. Die direkte Abhängigkeit der enzymatischen Aktivität von der Körpertemperatur spielt vor allem in metabolisch stark aktiven Geweben eine wichtige Rolle. Die Leber - als das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers - ist dabei von besonderem Interesse.

### **2.4.1 Konventionelle Leberfunktionstests**

Bei den konventionellen Leberfunktionstests handelt es sich im Allgemeinen um Parameter, die direkt oder indirekt in Zusammenhang mit der Leberfunktion stehen. Dazu gehören diverse Laborparameter und klinische Scoring-Systeme, in denen verschiedene Parameter zusammengefasst werden. Für die routinemäßige klinische Kontrolle der Leberfunktion stehen unterschiedlichste Laborparameter zur Verfügung. Es handelt sich bei allen Parametern entweder um Synthese- und Abbauprodukte der Leber, oder hepatozelluläre Enzyme.

Die am häufigsten verwendeten Parameter sind die Transaminasen. Es handelt sich um Enzyme des Aminosäure-Stoffwechsels. Die Alaninaminotransferase (ALT), oder auch als Glutamtat-

Pyruvat-Transaminase (GPT) bezeichnet, ist ein Enzym welches relativ leberspezifisch ist und vor allem im Zytosol der Hepatozyten vorkommt. Die Aspartataminotransferase (AST), oder auch als Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) bezeichnet, ist ein Enzym, welches sich im Zytosol, aber in noch größerer Menge in den Mitochondrien von Leber-, Herz- und Skelettmuskelzellen, finden lässt. Zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Transaminasen kommt es jedoch erst nach signifikanter Leberzellschädigung (53). Des Weiteren zählen Parameter wie Bilirubin, Serumalbumin, Ammoniak und der Quick-Wert bzw. International Normalized Ratio (INR) – um nur ein paar zu nennen - zur möglichen Labordiagnostik der Leberfunktion. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werde ich in dieser Arbeit nicht genauer auf die Vielzahl der o.g. Laborparameter eingehen.

Um die eingeschränkte Aussagekraft einzelner Laborparameter zu überwinden, wurden in der Vergangenheit verschiedene klinische Scores entwickelt. Diese fassen mehrere Parameter zusammen und erlauben somit eine bessere Aussage über die Leberfunktion. Der Child-Turcotte-Pugh-Score dient zur einheitlichen Kategorisierung der Leberzirrhose. Die verwendeten Parameter sind Albumin, Gesamt-Bilirubin, Quick bzw. INR, Aszites in der Sonographie und Grad der Enzephalopathie. Der Model for End Stage Liver Disease - Score (MELD-Score) wird heutzutage in der Transplantationsmedizin zur Klassifikation der Patienten auf den Organspende-Wartelisten verwendet. Er beinhaltet die Parameter INR, Bilirubin und Kreatinin. (54)

Genau wie die einzelnen leberassoziierten Laborparameter, sind auch die Scores aufgrund multipler Faktoren in ihrer diagnostischen Validität bezüglich der Leberfunktion limitiert (52, 54).

## **2.4.2 Dynamische Leberfunktionstests**

Dynamische Leberfunktionstests untersuchen im Gegensatz zu den statischen Tests die Leberenzymaktivität (55). Diese Tests können somit im Gegensatz zu den konventionellen Leberfunktionstests die Leberfunktion quantifizieren. In diese Gruppe gehören u.a. der LiMAX- und der Indocyaningrün-(ICG)-Test.

Der LiMAX -Test ist der erste verfügbare In-vivo Echtzeit-Leberfunktionstest. Er basiert auf der Metabolisierung von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin in der Leber und der Messung von  $^{13}\text{C}$ -markiertem Kohlendioxid ( $^{13}\text{CO}_2$ ) in der Ausatemluft. Nach gewichtsadaptierter intravenöser Applikation des

<sup>13</sup>C-Methacetin kommt es zur hepatischen Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 (CYP1A2) und konsekutiv, proportional der Leberenzymaktivität, zur Abatmung von <sup>13</sup>C-markiertem Kohlendioxid. Für eine detaillierte Erklärung des LiMAX-Tests verweise ich auf das Kapitel 3.5 (Seite 28).

Der LiMAX-Test ist in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Martin Stockmann am Campus Virchow Klinikum der Charité in der Klinik für Visceral- und Transplantationschirurgie entwickelt worden. Das Patent hält die Firma Humedics®. Es handelt sich um den ersten Echtzeit Leberfunktionstest. Das zugrundeliegende Messprinzip dieses atemgasbasierten Leberfunktionstests ist schon lange bekannt (56). Ausschlaggebend für die Entwicklung des LiMAX-Tests war die unzureichend schnelle und valide Diagnostik der initialen Transplantatfunktion nach Lebertransplantation (57).

Vorteile der LiMAX-Messung sind unter anderem die geringe Belastung des Patienten sowie die Anwendbarkeit in jedwedem Gesundheitszustand. Sowohl bei ambulanten als auch bei invasiv beatmeten Patienten ist die Messung problemlos möglich. Besonders bedeutsam für die klinische Anwendung und die vorliegende Arbeit ist die Tatsache, dass es sich bei der LiMAX-Messung um die aktuell einzige verfügbare quantitative In-vivo Echtzeit-Messung der Leberfunktion auf Enzymebene handelt.

Der ICG-Test misst die Plasmaverschwinderate des Farbstoffes Indocyaningrün. Nach Aufnahme in die Hepatozyten kommt es über aktive Transporter der Hepatozytenmembran zur Exkretion des Farbstoffs in die Gallenwege (58). Nach i.v. Injektion eines gewichtsadaptierten Bolus Indocyaningrün wird seine Plasmakonzentration entweder über multiple Blutabnahmen in festen Zeitabständen oder über die Haut am Finger mittels Pulsdensitometrie, vergleichbar mit einem Pulyoxymeter, gemessen. Da es sich bei der hepatobiliären Exkretion des Indocyaningrün um aktive ATP-abhängige Transportmechanismen handelt, misst der ICG-Test indirekt u.a. den energetischen Zustand der Hepatozyten (59). Außerdem beeinflusst die Durchblutung der Leber maßgeblich das Ergebnis des ICG-Tests (58, 60). Eine reine Einschränkung der Funktionskapazität der hepatischen Enzyme lässt sich folglich nicht messen.

Klinische Anwendung findet der Test vor allem zur präoperativen Evaluation der Leberfunktion oder zur Einschätzung der Prognose bei Leberzirrhose (61, 62).

## 2.5 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen eines TTM nach erfolgreicher CPR mit ROSC auf die Leberfunktion der Patienten zu untersuchen. Die Arbeit folgt der Hypothese, dass es aufgrund der Senkung der Körperkerntemperatur auf 32 – 34° C zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion im Rahmen eines TTM kommt. Dabei sind folgende Fragen zu beantworten:

1. In welchem Umfang wird die Funktion der Leber auf der Ebene des CYP450-Systems durch ein TTM beeinträchtigt?
2. In welchem Zeitraum nach Beginn des TTM kommt es zur Beeinträchtigung der LiMAX-Werte und folglich der enzymatischen Leberfunktion?
3. Handelt es sich um eine reversible oder irreversible Veränderung der Leberfunktion?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen speziellen präklinischen Parametern der CPR und dem Grad der Veränderung der Leberfunktion?

## **3 Methodik**

### **3.1 Studienprotokoll**

Das verwendete Studienprotokoll ist vor Beginn der Datenerhebung erarbeitet und bei der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB) eingereicht worden. Das Protokoll beinhaltet unter anderem das Studiendesign mit Darstellung der Messzeitpunkte, die zentrale Fragestellung, den Hintergrund der Studie, die Untersuchungsmethoden und Messverfahren, sowie die Ein- und Ausschlusskriterien. Nach Durchlaufen des Prüfverfahrens erfolgte die Genehmigung durch das Votum der Ethikkommission vom 31.01.2013 unter der Antragsnummer EA1/002/13.

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive Beobachtungsstudie.

### **3.2 Datenerhebung**

Vor Studienbeginn erfolgte über zwei Monate die strukturierte Einarbeitung in den LiMAX-Test. Dabei wurde eine Standard Operating Procedure (SOP) zum Erlernen des LiMAX-Messgerätes, des sog. „Fast Liver Investigation Package“ (FLIP; Humedics GmbH, Berlin), durchlaufen.

Im Januar 2014 startete die Datenerhebung der Pilotstudie „LiMAX-Hypo-trial“ auf den zwei internistischen Intensivstationen des CVK. Im Zeitraum von Januar 2014 bis inklusive September 2014 konnten insgesamt 29 Patienten eingeschlossen werden. Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen eines Herzkreislaufstillstandes initial erfolgreich reanimiert und nach standardisiertem Protokoll einem TTM von 32-34° Celsius zugeführt. Das etablierte SOP der Klinik entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die Hypothermie wurde schnellstmöglich induziert. In der initialen TTM-Phase wird über 24 Stunden eine Körperkerntemperatur von 32-34° Celsius aufrechterhalten. Dies erfolgte auf der Intensivstation durch verschiedene automatische Feedback-Kühlsysteme. In den meisten Fällen wurden dabei Oberflächen-Kühlsysteme mit automatischer Feedback-Schleife verwendet (z.B. Arctic Sun 2000; BARD GmbH, Deutschland) Darauf folgte eine ca. 16-stündige, kontrollierte Phase der aktiven Wiedererwärmung mit 0,25° Celsius Temperaturanstieg pro Stunde.

### **3.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren: Volljährigkeit, Patienten mit ROSC nach kardiopulmonaler Reanimation, Behandlung mit TTM nach SOP, schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Betreuers.

Ausschlusskriterien waren: Minderjährigkeit, Lebererkrankung jedweder Art, bekannte Allergie gegen Paracetamol oder Methacetin, Beeinflussung der Intensivtherapie des Patienten durch die Studienmessungen, nachträgliche Ablehnung der Studienteilnahme durch den gerichtlichen Betreuer oder Patienten.

Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte gemäß des Ethikvotums der Ethikkommission der Charité. Sie erfolgte nach ausführlicher Aufklärung des gesetzlichen Betreuers oder nach Möglichkeit durch den Patienten selbst.

Der Studieneinschluss der Patienten war unabhängig vom initialen Herzrhythmus und der zugrundeliegenden Ursache des Herzkreislaufstillstandes. Es wurden sowohl Patienten mit OHCA, als auch Patienten mit Reanimation innerhalb der Klinik (in-hospital cardiac arrest; IHCA) eingeschlossen.

### **3.4 Messprotokoll**

Das Messprotokoll sah pro Patient insgesamt 6 LiMAX-Messungen und 6 parallele Blutabnahmen vor. Die erste Messung erfolgte innerhalb der hypothermen Erhaltungsphase von 32-34° Celsius. Die erste Messung war dementsprechend zeitkritisch, da sie innerhalb dieser 24-stündigen Hypothermie-Erhaltungsphase durchgeführt werden musste.

Jeder Patient erhielt eine Patienten-Identifikationsnummer um die erfassten Daten anonymisiert zu analysieren. Bei jeder ersten Messung wurden außerdem die persönlichen Daten des Patienten erfasst. D.h. Name, Geburtsdatum, Geschlecht und geschätzte Größe und Gewicht. Meist erfolgte die Schätzung von Größe und Gewicht nach dem Vier-Augen-Prinzip zusammen mit der zuständigen Intensiv-Pflegekraft. Das geschätzte Gewicht wurde für die gewichtsadaptierte

Applikation des <sup>13</sup>C-Methacetin benötigt. Um eine Vergleichbarkeit der LiMAX-Werte zu gewährleisten, wurde dieser Wert über die komplette Zeit der Studienmessungen beibehalten. Des Weiteren erstellten wir, sofern existent, eine Kopie des Notarzt-Protokolls bei OHCA oder des Reanimationsprotokolls bei IHCA.

**Tabelle 4: Messprotokoll**

Die Tabelle zeigt schematisch welche Daten und Proben zu welchen Messzeitpunkten gesammelt wurden.

Messung	Tag: (Post-CPR)	LiMAX	Temperatur	Laborprofil	Rückstellprobe
Nr. 1	Tag 1	X	X	X	X
Nr. 2	Tag 2 (ggf. 3*)	X	X	X	X
Nr. 3	Tag 5	X	X	X	X
Nr. 4	Tag 10	X	X	X	
Nr. 5	Tag 15	X	X	X	
Nr. 6	Tag 30	X	X	X	

\* Die zweite Messung erfolgte in einem Zeitraum von 0 bis 35,5 Stunden (Median 4,75 Stunden) nach Erreichen der Normothermie (Tag 2 oder 3 Post-CPR).

Die zweite Messung erfolgte nach kontrollierter Wiedererwärmung des Patienten (0,25 Grad pro Stunde nach SOP der Klinik), d.h. nach Erreichen einer Körperkerntemperatur von 37° Celsius. Sie erfolgte somit in einem Zeitraum von 0 bis 35,5 Stunden (Median 4,75 Stunden) nach Erreichen der Normothermie (Tag 2 oder 3 Post-CPR). Grundsätzlich erfolgte die zweite Messung jedoch schnellstmöglich nach Erreichen der Normothermie. Die dritte Messung erfolgte gemäß des Messprotokolls am 5. Tag nach CPR (5. Tag Post-CPR). Die vierte Messung erfolgte am 10. Tag Post-CPR, die fünfte Messung am 15. Tag Post-CPR und die sechste Messung am 30. Tag Post-CPR (siehe Tabelle 1).



**Abbildung 3: Phasen des TTM**

Schematische Darstellung der 3 Phasen des TTM inklusive der 6 Messzeitpunkte (M = Messung).

### 3.5 LiMAx-Messung

Der LiMAx-Test ist ein Atemgas-basierter Test der aktuellen Leberfunktionskapazität. Als Markersubstanz fungiert das  $^{13}\text{C}$ -Methacetin. Dabei handelt es sich um den Wirkstoff Paracetamol (Acetaminophen), welcher mit einem nicht-radioaktiven  $^{13}\text{C}$ -Kohlenstoff( $^{13}\text{C}$ ) -Isotop gekoppelt ist. Man nutzt dabei die Eigenschaft von Paracetamol rein hepatisch metabolisiert zu werden. Das  $^{13}\text{C}$ -Methacetin zur intravenösen Applikation wurde eigens für den LiMAx-Test in der Krankenhausapotheke der Charité hergestellt. Unerwünschte Nebenwirkungen sind keine bekannt (63).

Die Applikation des  $^{13}\text{C}$ -Methacetins erfolgt gewichtsadaptiert mit 2mg/kg Körpergewicht intravenös. Über das venöse System gelangt das  $^{13}\text{C}$ -Methacetin in die Leber und wird dort durch das Cytochrom-P450-1A2 (CYP1A2) – System metabolisiert (64). Bei der Familie der CYP450-Enzyme handelt es sich um Häm-Proteine welche als Monooxygenasen reagieren (65). Sie spielen eine zentrale Rolle bei der Metabolisierung einer Vielzahl von endogenen und exogenen Stoffwechselprodukten (z.B. Xenobiotika) (66). Der explizite Vorteil des CYP1A2-Isoenzym ist die ubiquitäre und gleichmäßige Verteilung über die Zellen des Leberazinus (67). Außerdem bestehen keine nennenswerten genetischen Polymorphismen oder eine relevante medikamentöse Beeinflussung dieses CYP1A2-Isoenzym (68). Nach Anflutung in der Leber wird die  $^{13}\text{C}$ -markierte Kohlenstoff-Seitenkette vom Paracetamol abgespalten. Es entsteht eine geringe Menge an Paracetamol, die jedoch weit unter den therapeutisch üblichen Dosierungen des Präparates liegt (Beispiel: Bei einem Patienten mit einem Gewicht von 80kg entsteht eine wirksame Menge an Paracetamol von 160mg). Eine toxische Schädigung der Leberzellen ist bei dieser Dosierung nicht zu erwarten (63). Das  $\text{C}^{13}$ -Isotop wird in Form von  $^{13}\text{CO}_2$  mit der Ausatemluft abgeatmet.

Die Errechnung des LiMAx-Wertes erfolgt anhand folgender Formel (69):

**Formel 1: Berechnung des LiMAx-Wertes (70).**

$$\text{LiMAx} = \frac{\text{DOB}_{\max} * \text{Standart } ^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2 \text{ Ratio} * \text{CO}_2 \text{ Produktion} * \text{Molare Masse}}{\text{Körpergewicht}} \quad [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}]$$

$\text{DOB}_{\max}$  = Delta Over Baseline; der maximale Anstieg des abgeatmeten  $^{13}\text{CO}_2$

Standard  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio = Konstante mit dem Wert: 0.011237

$\text{CO}_2$  Produktion = abgeschätzte  $\text{CO}_2$ -Produktion ( $300 \frac{300 \text{ mmol}}{\text{h} \cdot \text{m}^2} [\text{mmol}/\text{h}] * \text{Körperoberfläche} [\text{m}^2]$ )

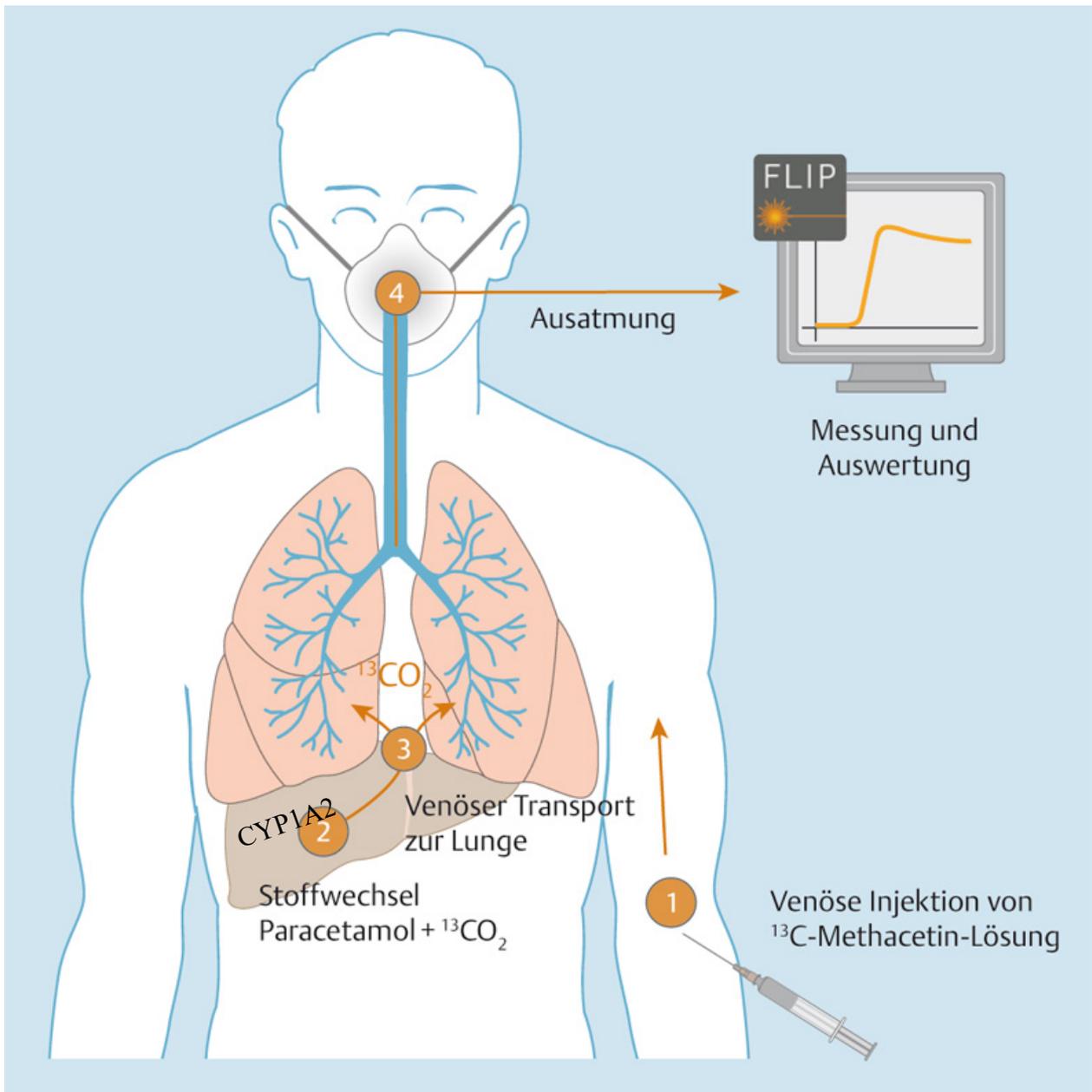
Molare Masse = von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin

Der Zuluft-Anschluss wird bei invasiv und nicht-invasiv beatmeten Intensivpatienten über einen Verbindungsschlauch mit speziellem Adapter direkt mit dem Expirationsventil des Beatmungsgerätes verbunden. Bei nicht-beatmeten Patienten erfolgte die Ableitung der Expirationsluft über die vorgesehene Mund-Nase-Maske des FLIP-Gerätes.

Nach korrektem Anschluss des FLIP-Gerätes, erfolgt zunächst eine Messung der individuellen basalen Werte für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  des Patienten. Diese  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio bildet die Grundlage (die sog. „Baseline“) für die anschließende Bestimmung des Anstiegs von  $^{13}\text{CO}_2$  in der Ausatemluft. Die weitere Messung bezieht sich dann auf diesen individuellen Baseline-Wert des Patienten. Nach Registrierung der Baseline-Werte über ca. 10-20 Minuten erfolgt die i.v. Injektion des  $^{13}\text{C}$ -Methacetins gewichtsadaptiert als Bolus. Dies geschieht in der Regel über einen peripheren Venenkatheter, oder über einen Zentralen Venenkatheter (ZVK).

Die eigentliche Messung des abgeatmeten  $^{13}\text{CO}_2$  erfolgt über einen individuellen Zeitraum von maximal 60 Minuten. In Ausnahmefällen kann die Messung auch mehr Zeit in Anspruch nehmen, da das Erreichen der maximalen  $^{13}\text{CO}_2$ -Expiration individuell differiert. Dies ist abhängig von der Leberfunktion des Patienten. Erst nach Erreichen eines eindeutigen Maximums der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration, mit Erreichen eines Plateaus mit darauf folgendem eindeutigem Absinken der Messkurve, kann die Messung beendet werden (siehe Abbildung Nr. 3). Der LiMAX-Wert spiegelt folglich die maximale Kapazität des CYP-1A2-Systems zur Umsetzung des  $^{13}\text{C}$ -Methacetins wieder. Die Untersuchung eines gesunden Patientenkollektivs zeigte eine Verteilung physiologischer LiMAX-Werte im Bereich von  $430 \pm 86 \mu\text{g/kg/h}$ . Daraus errechnete sich ein Cutoff-Wert von  $>315 \mu\text{g/kg/h}$  (57, 71). Im Rahmen der chirurgischen Therapie von Lebererkrankung durch Leberteilresektion und Lebertransplantation, wurden spezielle Cutoff-Werte zur prä- und postoperativen Evaluation der Leberfunktion definiert (71). Auf die detaillierte Darstellung dieser Cutoff-Werte wird hier verzichtet, da sie nicht auf das lebergesunde Kollektiv dieser Studie übertragbar sind.

Am Ende jeder LiMAX-Messung erfolgt der sofortige Ausdruck des Ergebnisses am FLIP-Gerät.



**Abbildung 4: LiMAX-Test**

Schematische Darstellung des Messprinzips des LiMAX-Tests (modifiziert nach (63)). Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher schriftlicher Genehmigung der Humedics GmbH und der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Martin Stockmann.

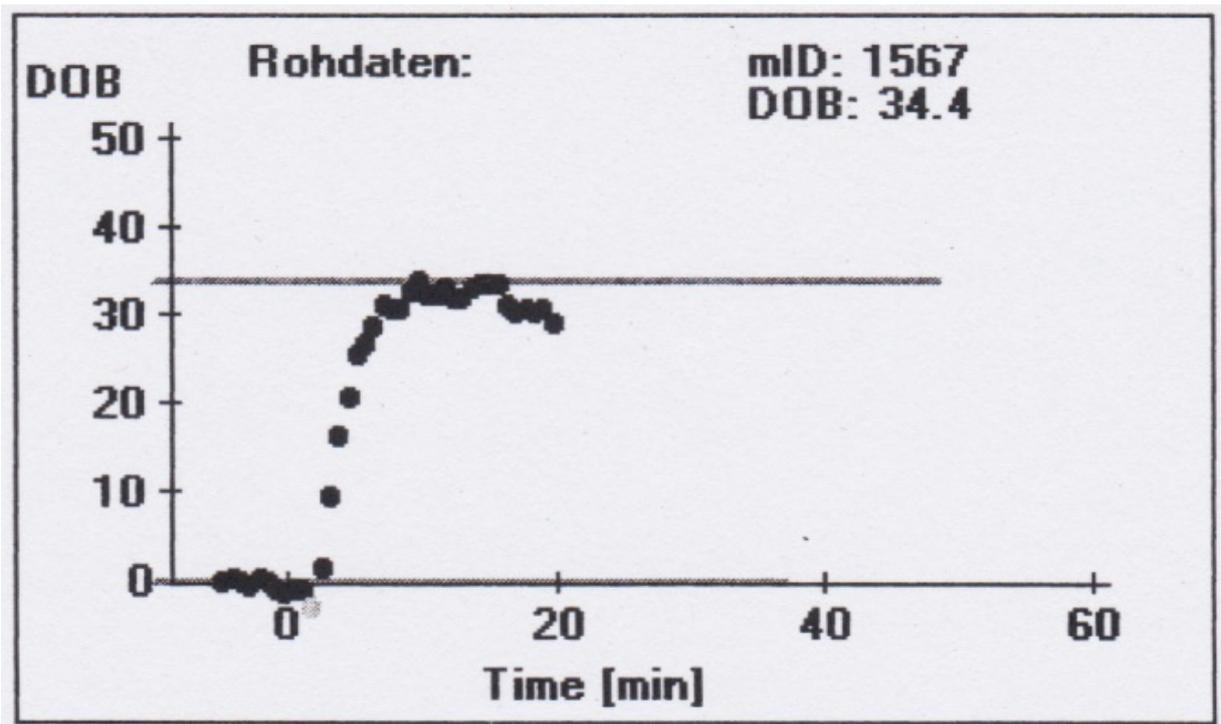


Abbildung 5: Beispiel 1 LiMAX-Messkurve

Original-Messkurve des FLIP-Gerätes eines Patienten unseres Kollektivs. Auf der X-Achse ist die Zeit aufgetragen, auf der Y-Achse die DOB. Es zeigt sich ein schneller Anstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration mit eindeutigem Plateau und konsekutivem Absinken der Messwerte.

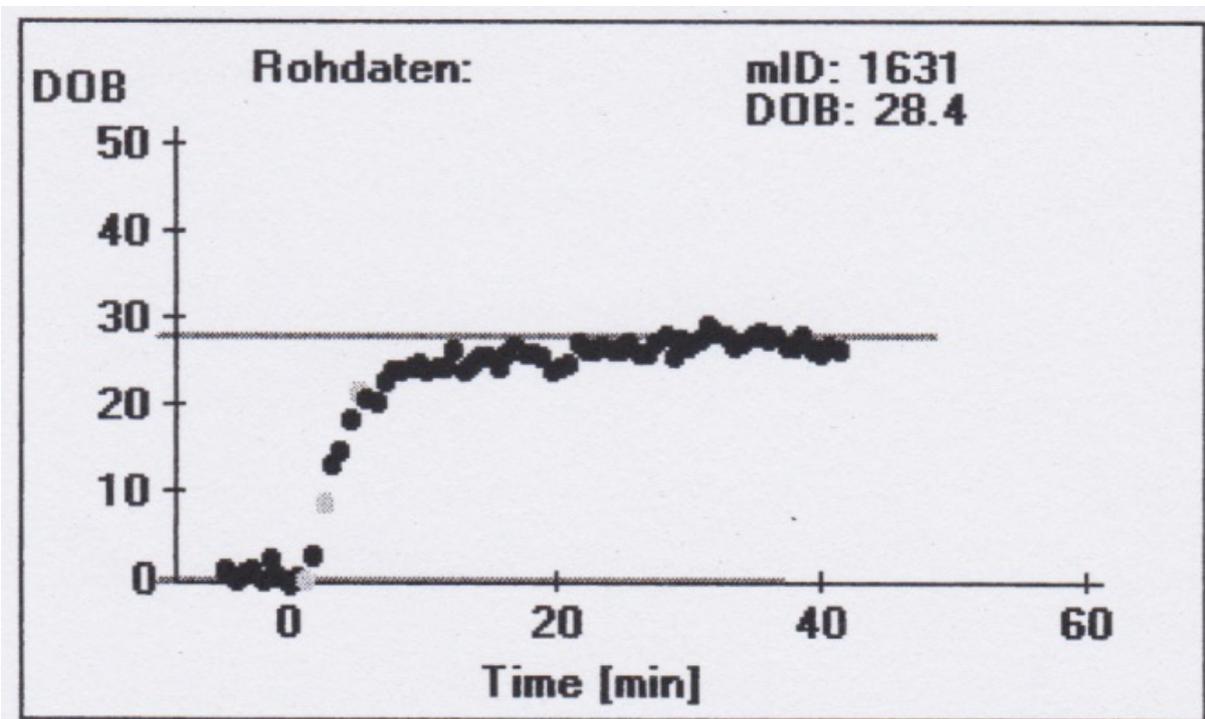


Abbildung 6: Beispiel 2 LiMAX-Messkurve

Original-Messkurve des FLIP-Gerätes eines weiteren Patienten unseres Kollektivs. Im Vergleich zu Abbildung 2 zeigt sich ein deutlich verzögertes und weniger eindeutiges Plateau.

### 3.6 Laborparameter

Jede Studienmessung umfasste ergänzend zur LiMAX-Messung eine umfangreiche Blutabnahme mit folgenden Parametern: Lactat, Kreatinin, Harnstoff, Gesamt-Bilirubin, konjugiertes Bilirubin, Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, high-density lipoprotein (HDL-Cholesterin), low-density-lipoprotein (LDL-Cholesterin), Protein, Albumin, C-reaktives Protein (CRP), AST, ALT, Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Pseudocholinesterase (PCHE), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Ammoniak, Thromboplastinzeit (TPZ), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Proconvertin). Zusätzlich erfolgte bei jeder Messung eine Dokumentation der Körpertemperatur des Patienten. Die Blutabnahme erfolgte stets zum selben Zeitpunkt wie die LiMAX-Messung, um eine direkte Vergleichbarkeit der Werte zu ermöglichen.

Die Parameter wurden unabhängig von dieser Studie durch das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, laborchemisch analysiert.

### 3.7 Weitere erhobene Parameter

Zusätzlich zu den o.g. Parametern nahmen wir weitere relevante Parameter in unsere Datenbank auf. Dabei handelte es sich um präklinische Daten aus ggf. vorhandenem Notarzt-Protokoll, sowie um klinisch-intensivmedizinische Daten aus dem Patienten-Daten-Management-System COPRA® 5 (COPRA System GmbH, Berlin).

Folgende Parameter wurden erhoben: initialer Herzrhythmus, Zeit bis zum Einsetzen von ROSC, kumulative Dosis von appliziertem Adrenalin, APACHE II-Score, kumulative Dauer der invasiven Beatmung, spezifische Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes, Neuronen-spezifische Enolase nach 72 Stunden, Cerebral Performance Category - Score (CPC-Score), Ergebnis der EEG-Messung nach 5 – 7 Tagen, Ergebnis der Medianus-SEP-Messung nach 3 – 5 Tagen und ggf. Ursache des Todes.

Bei dem „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) – Score“ handelt es sich um einen etablierten Score zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit von intensivmedizinischen Patienten. Verwendet wird eine Kombination aus 12 verschiedenen klinischen Parametern wie z.B. Körpertemperatur, Kreatinin und Glasgow-Coma-Scale (GCS),

welche leicht innerhalb des ersten Tages auf der Intensivstation erhoben werden können (72). Bei den Patienten unseres Studienkollektivs wurde der APACHE II – Score verwendet.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten wurde die Software SPSS Statistics Version 23 und 25 von IBM verwendet. Die Darstellung der analysierten Daten erfolgte sowohl mit SPSS als auch mit Microsoft Office 2011 Version 14.

Die Datenverteilung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests analysiert. Eine Gauß'sche Normalverteilung zeigte sich nicht. Aus diesem Grund verwendeten wir in der weiteren Analyse Tests für nicht-parametrisch verteilte Daten. Für nicht-parametrische, unverbundene, ordinal- oder metrisch-skalierte Daten verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test. Für nicht-parametrische, unverbundene, nominalskalierte Daten verwendeten wir den exakten Fisher-Test. Nicht-parametrische, verbundene Daten, z.B. der Verlauf der Werte innerhalb einer Gruppe, analysierten wir mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test.

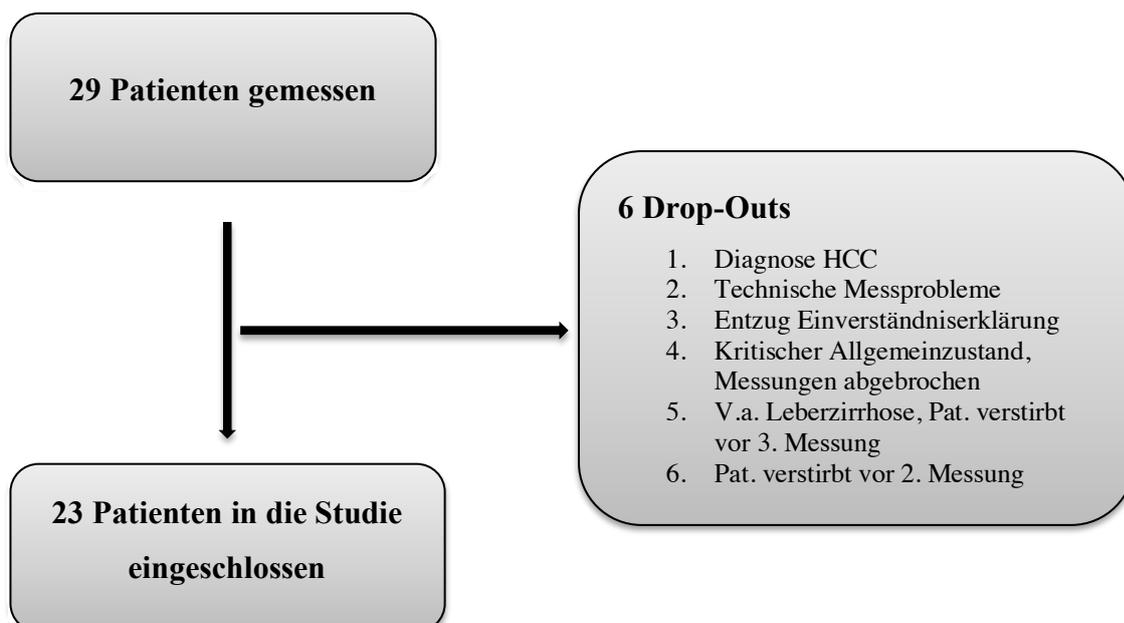
Die Daten in der gesamten vorliegenden Arbeit sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, als Median (mit 25. – 75.Perzentile) oder als absolute Zahl (mit prozentuaalem Anteil) angegeben.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde auf ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  festgelegt. P-Werte von  $<0,05$  wurden als signifikant gewertet

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienteneinschluss

Im Erhebungszeitraum von Januar 2014 bis einschließlich September 2014 wurden die Studienmessungen bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung im Rahmen des TTM durchgeführt. Das Messprotokoll wird unter Kapitel 3.4 ausführlich beschrieben. Insgesamt wurden 29 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Wir verzeichneten 6 Drop-Outs, welche aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Endauswertung übernommen werden konnten. Die Gründe für die Drop-Outs waren: Diagnose eines bislang unbekanntes Hepatozellulären Karzinoms (HCC), technische Probleme beim Messverfahren, nachträglicher Entzug der Einverständniserklärung durch den verantwortlichen gesetzlichen Betreuer, kritischer Allgemeinzustand des Patienten, Verdacht auf (V.a.) ethyltoxische Leberzirrhose und eine unvollständige Messreihe aufgrund von frühzeitigem Versterben. In die endgültige Datenanalyse konnten letztendlich 23 Patienten eingeschlossen werden. Zur Veranschaulichung ist dies in Abbildung 7 übersichtlich dargestellt.



**Abbildung 7: Einschluss und Drop-Outs des Studienkollektivs**

Diese Abbildung zeigt die Drop-Outs unseres Patientenkollektivs inklusive der zugrunde liegenden Ursachen.

## 4.2 Charakterisierung des Studienkollektivs

Für die Charakterisierung des Studienkollektivs wurden über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung für jeden Patienten die Basis-Daten erhoben. Dabei handelt es sich u.a. um Parameter wie Alter, Geschlecht, Outcome und spezifische Daten zur Reanimation (siehe auch Kapitel 3.7). Das untersuchte Studienkollektiv hatte ein medianes Alter von 65 Jahren, war zu 74% männlich und ca. 70% überlebten den Herz-Kreislauf-Stillstand. Der Übersicht halber sind diese Basis-Charakteristika vollständig in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Basis-Charakteristika des Studienkollektivs**

Diese Tabelle zeigte die entscheidenden Basis-Charakteristika unseres Patientenkollektivs. Sie werden nachfolgend wiedergegeben als Median (25. -75. Perzentile) oder als absolute Zahl (Anteil in %).

Variable	Patienten (n = 23)
Alter [Jahre]	65 (51 – 75)
Geschlecht	
Männlich	17 (73,91%)
Weiblich	6 (26,09%)
Outcome	
lebendig	16 (69,57%)
tot	7 (30,43%)
Ort der Reanimation	
IHCA	5 (21,74%)
OHCA	18 (78,26%)
Laien-Reanimation	
Ja	9 (39,13%)
Nein	14 (60,87%)
Zeit bis ROSC [Minuten]	13 (8 – 26)
Initialer Rhythmus	
Schockbar	17 (73,91%)
Nicht schockbar	6 (26,09%)
Kumulativdosis Adrenalin [mg]	2 (0 – 4)
APACHE II Score	29 (18 – 34)
ITS-Aufenthaltsdauer [Tage]	13 (9 – 18)
Beatmungsdauer [Stunden]	227 (151 – 351)
NSE Tag 3 [ $\mu\text{g/L}$ ]	23,2 (15,2 – 102,4)
Gutes Outcome [CPC 1 – 2]	12 (52,17%)
Schlechtes Outcome [CPC 3 – 5]	11 (47,83%)

Wie in Kapitel 2.2.1 dargelegt, gibt es diverse Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand. In unserem Patientenkollektiv sind ca. 2/3 der Patienten aufgrund einer kardialen Genese reanimationspflichtig geworden. Dabei stand der akute Myokardinfarkt mit weitem Abstand an erster Stelle, gefolgt von den Herzrhythmusstörungen. Am zweithäufigsten lag der Reanimation eine respiratorische Ursache, z.B. Aspiration oder Pneumonie, zugrunde. Weitere Ursachen waren Lungenarterienembolie (LAE), Sepsis und Schock. Eine detaillierte Auflistung finden Sie in Tabelle 6. Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben

**Tabelle 6: Reanimations-Ursachen**

Diese Tabelle verdeutlicht die zugrundeliegenden Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand in unserem Patientenkollektiv. Sie werden nachfolgend als absolute Zahl mit ihrem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv angegeben.

<b>Reanimations-Ursache</b>	<b>Patienten (n = 23)</b>
Kardial	15 (65,22%)
Akuter Myokardinfarkt	10 (43,48%)
Herzrhythmusstörung	5 (21,74%)
Respiratorisch	4 (17,39%)
Lungenarterienembolie (LAE)	2 (8,70%)
Sepsis	1 (4,34%)
Schock	1 (4,34%)

Die ersten 3 Messungen unserer Studie wurden bei allen 23 eingeschlossenen Patienten erfolgreich durchgeführt. Dies war u.a. Teil der Einschlusskriterien. Im Zeitraum von 5 Tagen zwischen der dritten (Tag 5 post-CPR) und vierten Messung (Tag 10 post-CPR) verstarben 5 Patienten und 4 Patienten wurden aus dem Krankenhaus entlassen oder verlegt. Folglich konnten die Verlaufsmessungen nur bei 14 der initial 23 Patienten durchgeführt werden. In der fünften Messung konnten nur noch 5 Patienten eingeschlossen werden. 1 Patient durchlief das vollständige Messprotokoll inklusive der sechsten Messung am Tag 30 Post-CPR (Siehe Abbildung 7).

## 4.3 Die Veränderung der LiMAX-Werte im Gesamtkollektiv

### 4.3.1 Initiale Leberfunktion

Anhand der Höhe der LiMAX-Werte ist es möglich eine Unterteilung bezüglich der initialen Leberfunktion vorzunehmen. Die hier gewählte Einteilung stammt aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Stockmann zur Evaluation der initialen Leberfunktion nach leberchirurgischen Eingriffen wie Lebertransplantation oder Leberteilresektion. Die Grundlage für die Einteilung unseres Patientenkollektivs ist die Einteilung für Patienten mit Z.n. nach Lebertransplantation nach Jara et al. (63). Über 65% unserer Patienten zeigten initial eine gute Leberfunktion. Weitere 26% hatten eine initial mäßige Leberfunktion. Lediglich 2 Patienten fielen in die Kategorie initial schlechte Leberfunktion und initiale Dysfunktion der Leber. Die Daten in Tabelle 7 sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben.

**Tabelle 7: Initiale Leberfunktion auf Basis der LiMAX-Werte**

Diese Tabelle zeigt die initiale Leberfunktion (Messung 1) und Einteilung der Leberfunktion in unserem Patientenkollektiv. Grundlage ist die Einteilung für Patienten mit Z.n. nach Lebertransplantation nach Jara et al. (63). Die Daten werden nachfolgend als absolute Zahl mit ihrem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv angegeben.

Initiale Leberfunktion	LiMAX-Wert in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	Anzahl Patienten (n)
Initial gute Leberfunktion	> 240	15 (65,22%)
Initial mäßige Leberfunktion	240 - 120	6 (26,09%)
Initial schlechte Leberfunktion	120 - 60	1 (4,34%)
Initiale Dysfunktion der Leber	<60	1 (4,34%)

### 4.3.2 Verlauf der Leberfunktion

Als zentrale Messgröße dieser Studie war der Verlauf der LiMAX-Werte von besonderem Interesse. Die Analyse zeigte eine deutliche Veränderung der Werte im zeitlichen Verlauf der einzelnen Studienmessungen. Im Median betrug der LiMAX-Wert bei der ersten Messung unter TTM 383 (176 - 426)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Der Wert fiel bei der zweiten Messung unter Normothermie

signifikant auf einen medianen Wert von 180 (87 – 286)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ( $p = <0,001$ ), woraufhin er bei der dritten Messung am fünften Tag nach CPR einen signifikanten Wiederanstieg auf ein Median von 381 (230 – 493)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ( $p = <0,001$ ) zeigte. In der vierten Messung ( $n = 14$ ) ließ sich ein weiterer signifikanter Anstieg der LiMAx-Werte auf einen medianen Wert von 457 (290 – 741)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ( $p = 0,01$ ) nachweisen. Die fünfte Messung der LiMAx-Werte ( $n = 5$ ) ergab einen erneuten, in diesem Fall statistisch nicht signifikanten, Anstieg auf einen medianen Wert von 515 (276 – 782)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ( $p = 0,225$ ). Da die sechste LiMAx-Messung nur bei einem Patienten erfolgen konnte, wurde auf die Darstellung der sechsten Messung in der folgenden Boxplot-Darstellung verzichtet (Abbildung 8).

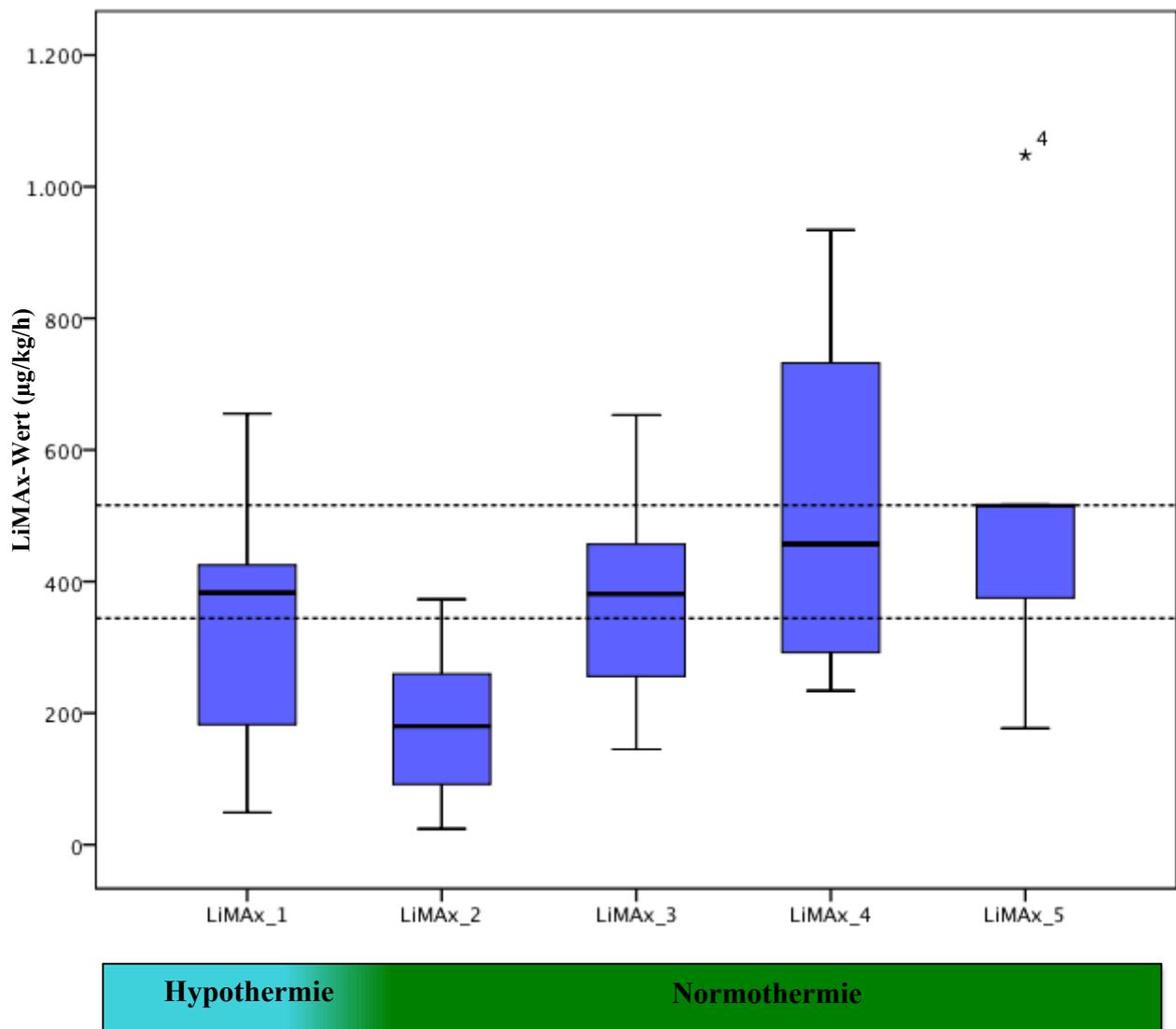


Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der LiMAx-Werte 1-5

Die beiden gestrichelten Linien markieren die untere und obere Grenze der Spannwerte physiologischer LiMAx-Werte im Bereich von  $430 \pm 86 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (71).

Die Boxplot-Darstellung in Abbildung 8 veranschaulicht den Gesamtverlauf der LiMAx-Werte der ersten bis fünften Messung. Insbesondere verdeutlicht sie den initialen signifikanten Abfall der LiMAx-Werte von der ersten zur zweiten Messung ( $p = <0,001$ ), mit konsekutiv signifikantem Wiederanstieg der Werte von der zweiten zur dritten Messung ( $p = <0,001$ ). Die in der Grafik eingefügten Linien stehen für die obere und untere Grenze der LiMAx-Werte einer gesunden Referenzpopulation. Die Range physiologischer LiMAx-Werte liegt Bereich von  $430 \pm 86 \mu\text{g/kg/h}$  (71). Außer in der zweiten Messung liegen alle medianen LiMAx-Werte innerhalb dieser physiologischen Range.

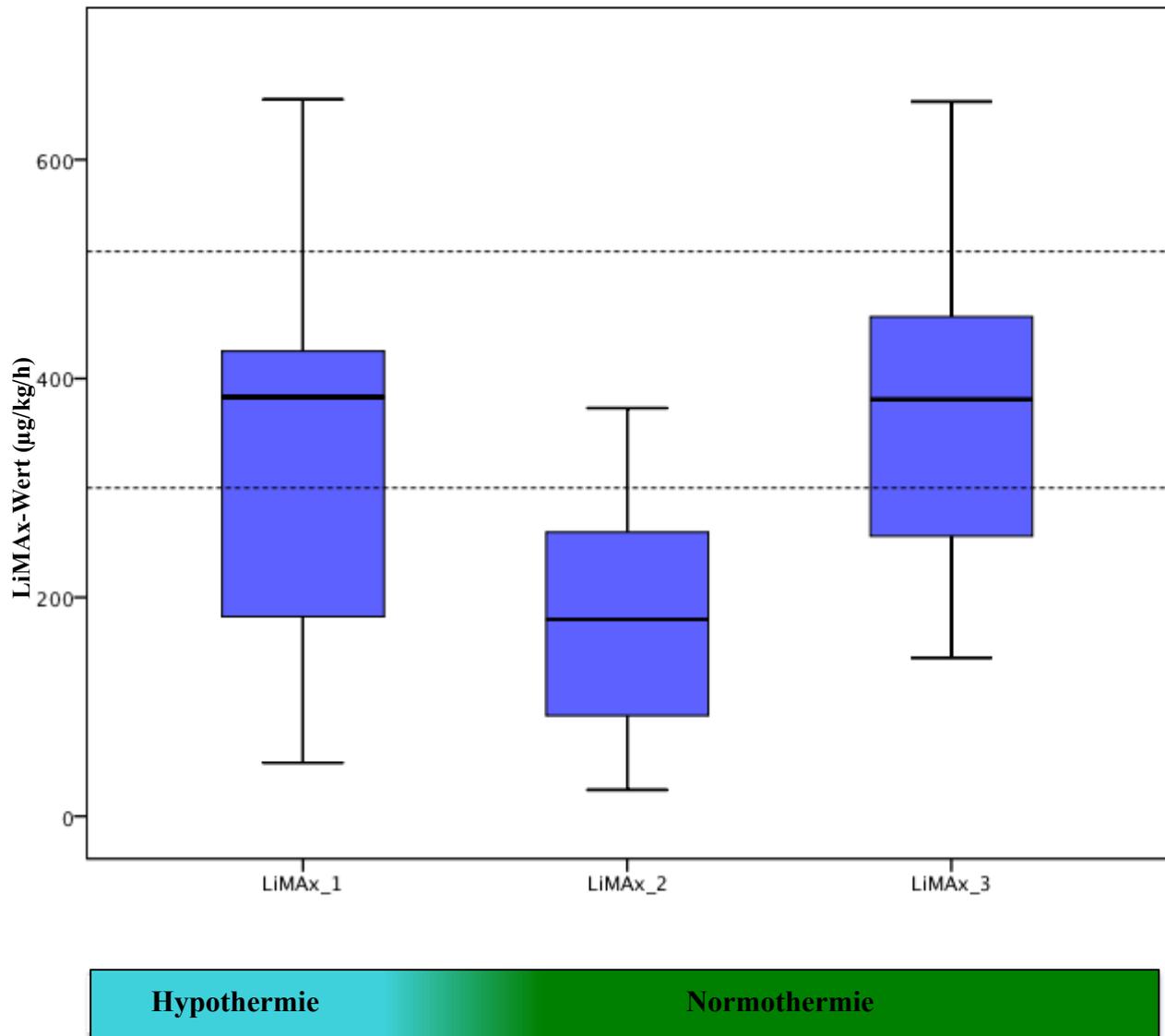
In der fünften Messung fällt ein signifikanter Ausreißer mit einem sehr hohen LiMAx-Wert von  $1048 \mu\text{g/kg/h}$  auf. Dieser Patient zeigte bereits bei der vierten Messung einen tendenziell hohen LiMAx-Wert von  $767 \mu\text{g/kg/h}$ . Bei der genauen Analyse der Daten zeigt sich lediglich, dass es sich um einen Patienten mit gutem Outcome handelt. Ein Rückschluss auf die mögliche Ursache des hohen LiMAx-Wertes ist nicht möglich.

In Tabelle 8 ist der Verlauf der LiMAx-Werte im Verlauf nochmals der Übersicht halber aufgeführt.

**Tabelle 8: LiMAx-Werte im Median**

Diese Tabelle zeigt die LiMAx-Werte der Messungen 1 bis 5 (Median (25. – 75.Perzentile)) sowie die Anzahl der gemessenen Patienten.

	<b>LiMAx 1</b> (n = 23)	<b>LiMAx 2</b> (n = 23)	<b>LiMAx 3</b> (n = 23)	<b>LiMAx 4</b> (n = 14)	<b>LiMAx 5</b> (n = 5)
<b>Median</b> <b>(25. – 75.Perzentile)</b> <b>[<math>\mu\text{g/kg/h}</math>]</b>	383,00 (176 - 426)	180,00 (87 – 286)	381,00 (230 – 493)	457,00 (290 – 741)	515,00 (276 – 782)



**Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der LiMax-Werte 1-3**

Die beiden gestrichelten Linien markieren die untere und obere Grenze der Spannweite physiologischer LiMax-Werte im Bereich von  $430 \pm 86 \mu\text{g/kg/h}$  (71).

Abbildung 9 fokussiert den Bereich von der ersten bis zur dritten Messung. Die Darstellung verdeutlicht noch einmal die signifikante Veränderung der LiMax-Werte über die ersten 3 Messungen. Vergleicht man den erniedrigten LiMax-Wert der Messung 2 mit den Werten der Messungen 1 und 3 ergibt sich eine prozentuale Reduktion von 47%.

#### 4.4 Die Veränderung der LiMAx-Werte unter Berücksichtigung des Targeted Temperature Managements

Im Median lag die Körperkerntemperatur während der ersten Messung im Rahmen des TTM bei genau  $33,0^{\circ}$  ( $32,8^{\circ} - 33,4^{\circ}$ ) C. Dies entspricht exakt der angestrebten Zieltemperatur. Die zweite Messung in der frühen Phase nach Wiedererwärmung erfolgte im Median 4,5 (0 - 8) Stunden nach Ablauf der 16-stündigen Wiedererwärmung. Dabei hatten die Patienten eine mediane Körperkerntemperatur von  $36,7^{\circ}$  ( $36,6^{\circ} - 37,0^{\circ}$ ) C. Die dritte Messung am fünften Tag nach erfolgreicher Wiederbelebung erfolgte unter einer Temperatur von im Median  $37,3^{\circ}$  ( $36,8^{\circ} - 37,6^{\circ}$ ) C. Im Weiteren gab es keine maßgeblichen Änderungen der Temperatur während der vierten und fünften Messung ( $37,4^{\circ}$  C und  $36,95^{\circ}$  C). In Abbildung 10 ist der Verlauf der medianen LiMAx-Werte grafisch gegenübergestellt mit dem Verlauf der medianen Körperkerntemperatur. Die Darstellung verdeutlicht das zeitlich deutlich verzögerte Absinken der LiMAx-Werte im Bezug zur Körperkerntemperatur. Die niedrigsten LiMAx-Werte wurden bei einer bereits normothermen Körperkerntemperatur gemessen.

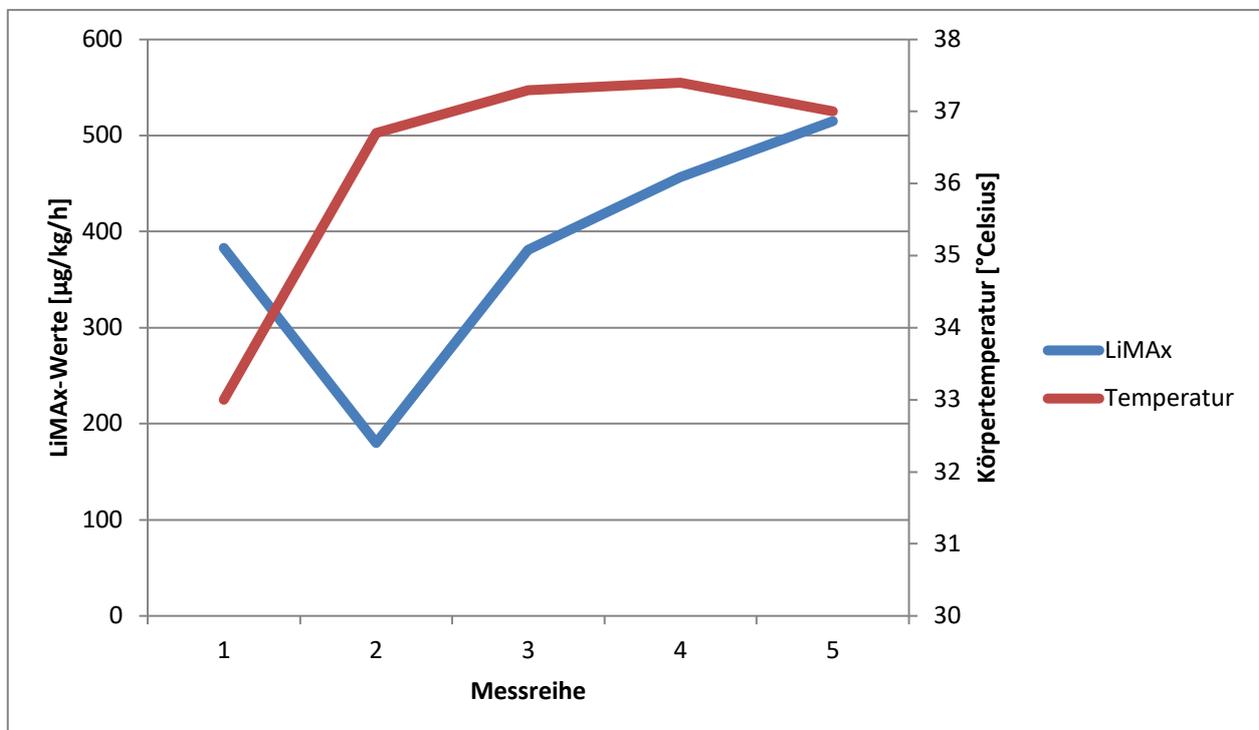


Abbildung 10: Verlauf des LiMAx-Wertes und der Körpertemperatur über die Messreihe

Diese Darstellung verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der LiMAx-Werte in Zusammenhang mit der Körpertemperatur. Bei beiden Parametern handelt es sich um das Median des gesamten Patientenkollektivs.

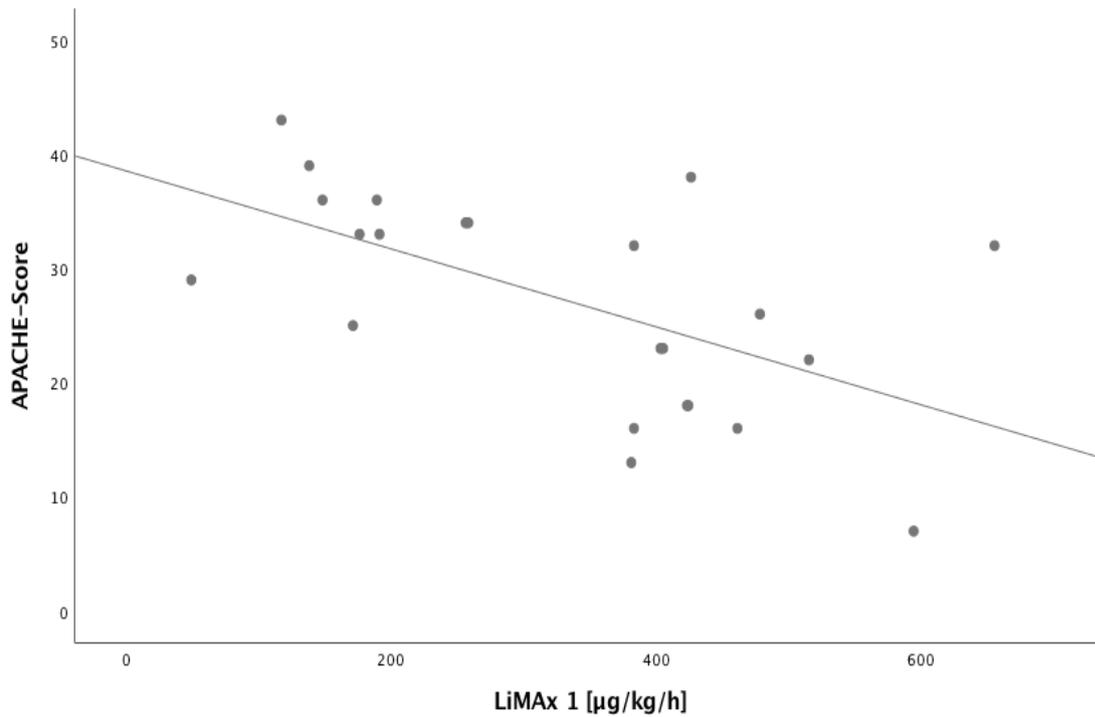
## 4.5 Präklinische Parameter in Assoziation mit der Leberfunktion

Zur Analyse möglicher Korrelationen zwischen speziellen, insbesondere präklinischen Parametern und den LiMAX-Werten unserer Studienpatienten verwendeten wir die Korrelationsanalyse nach Spearman.

Der Korrelationskoeffizient zeigte keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen LiMAX-Werten in Messung 1-5 und den folgenden Parametern: Outcome, ITS-Aufenthaltsdauer, Ort der Reanimation, Laienreanimation, CPC, time to ROSC und Adrenalindosis.

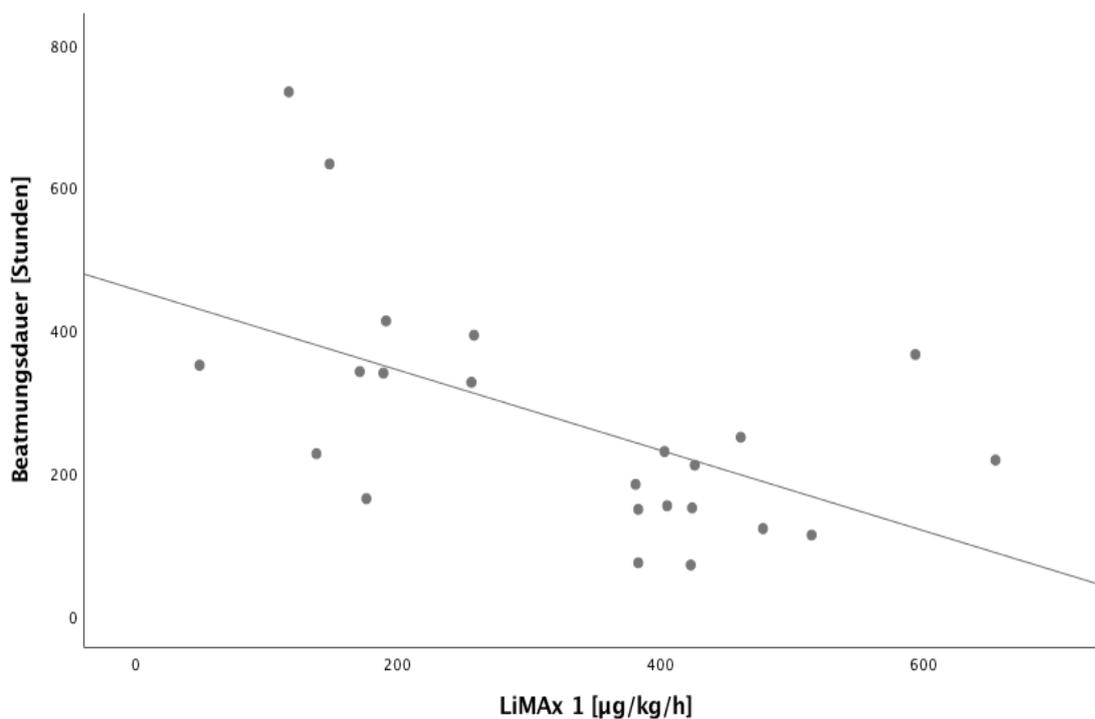
Ein initial schockbarer Rhythmus zeigte eine signifikante Korrelation zu höheren LiMAX-Werten in der ersten Messung (Korrelationskoeffizient 0,418,  $p = 0,047$ ). Dieser statistisch signifikante Zusammenhang konnte in der zweiten LiMAX-Messung nicht erneut gezeigt werden, die Tendenz blieb jedoch bestehen (Korrelationskoeffizient 0,403,  $p = 0,057$ ). Auch in der dritten Messung zeigten Patienten mit initial schockbarem Rhythmus tendenziell höhere LiMAX-Werte (Korrelationskoeffizient 0,358,  $p = 0,093$ ). Diese Tendenz ging im Verlauf der vierten und fünften Messung verloren.

Die Korrelationsanalyse zeigte außerdem eine signifikante negative Korrelation zwischen dem APACHE-Score und den LiMAX-Werten der ersten Messung (Korrelationskoeffizient = -0,562,  $p = 0,005$ ). D.h. Patienten mit einem niedrigen APACHE-Score, welche somit als weniger akut lebensbedrohlich erkrankt eingestuft wurden (siehe Kapitel 3.7), wiesen statistisch signifikant höhere LiMAX-Werte während der ersten Messung auf. Die Werte wiesen folglich eine gegenläufige Tendenz auf. Diese signifikante negative Korrelation konnte in der zweiten ( $p = 0,128$ ), dritten ( $p = 0,249$ ), vierten ( $p = 0,258$ ) und fünften Messung ( $p = 0,188$ ) nicht erneut nachgewiesen werden. In Abbildung 11 ist die Korrelation des APACHE-Scores mit den LiMAX-Werten in der ersten Messung grafisch in Form eines Streudiagramms dargestellt. Die eingezeichnete Winkelhalbierende verdeutlicht den o.g. Zusammenhang.



**Abbildung 11: Korrelation APACHE-Score und LiMAx-Wert in Messung 1**

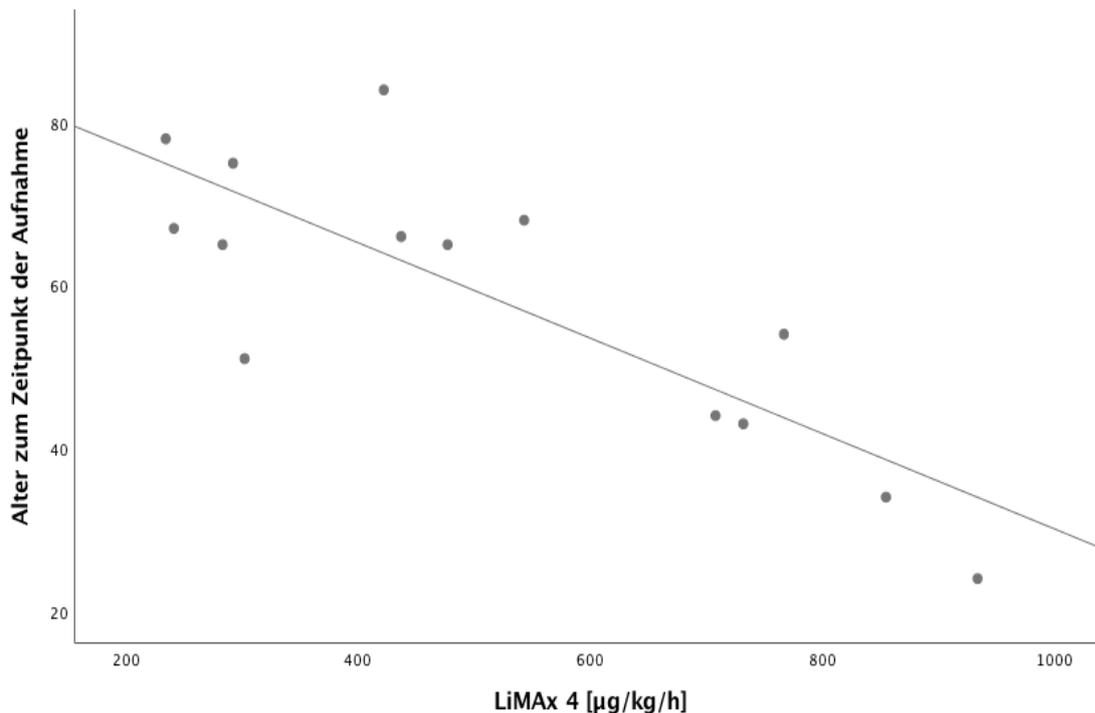
Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen dem APACHE-Score und der ersten LiMAx-Messung (Korrelationskoeffizient = -0,562,  $p = 0,005$ ).



**Abbildung 12: Korrelation Beatmungsdauer und LiMAx-Wert in Messung 1**

Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und der ersten LiMAx-Messung (Korrelationskoeffizient -0,518,  $p = 0,011$ ).

Es ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und den LiMAX-Werten der ersten Messung (Korrelationskoeffizient  $-0,518$ ,  $p = 0,011$ ) nachweisen. Auch in diesem Fall bedeutet die gegenläufige Tendenz, dass Patienten mit langer Beatmungsdauer in der ersten LiMAX-Messung signifikant niedrigere Werte zeigten. Auch in diesem Fall beschränkte sich die signifikante Korrelation lediglich auf die erste LiMAX-Messung und konnte in den folgenden Messungen nicht erneut gezeigt werden.

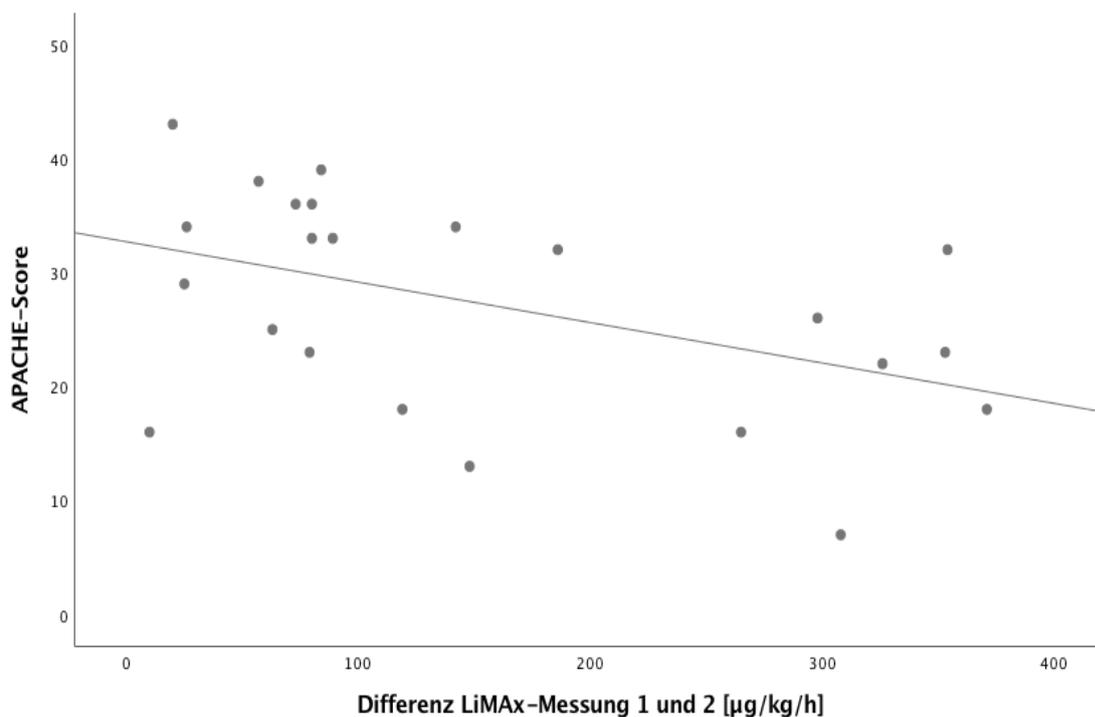


**Abbildung 13: Korrelation Alter und LiMAX-Wert in Messung 4**

Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter des Patienten bei Aufnahme und der vierten LiMAX-Messung (Korrelationskoeffizient  $= -0,739$ ,  $p = 0,003$ ).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Aufnahme und den LiMAX-Werten der vierten Messung (Korrelationskoeffizient  $= -0,739$ ,  $p = 0,003$ ). D.h. Patienten mit geringerem Alter bei Aufnahme wiesen statistisch höhere LiMAX-Werte in der vierten Messung auf. Jedoch ist zu beachten, dass die Analyse diese Tendenz in den anderen LiMAX-Messungen nicht bestätigen konnte.

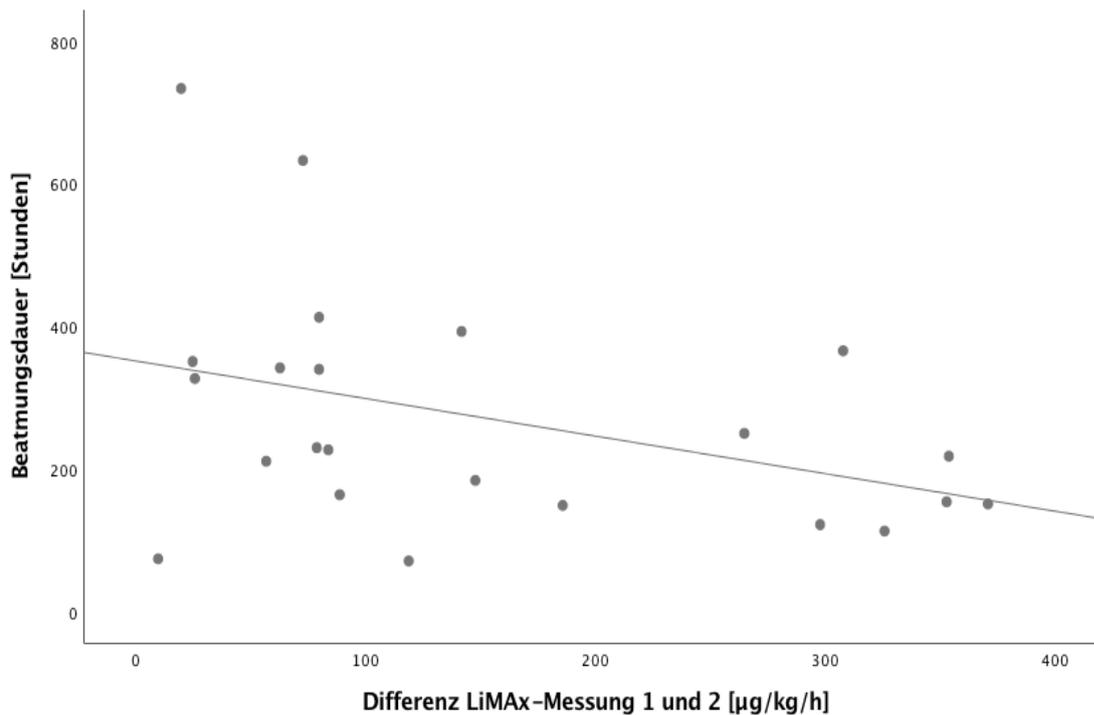
Wir gingen im Weiteren der Frage nach, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe des Abfalls der LiMAX-Werte von Messung 1 zu Messung 2 und präklinischen Parametern besteht. Im Median sank der LiMAX-Wert von der ersten zur zweiten Messung um 89 (63 – 298)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ab. Kein einziger Patient zeigte einen Anstieg der Werte zwischen diesen beiden Messungen. Die Analyse zeigte, dass Patienten mit einem niedrigeren APACHE-Score, einen statistisch signifikant höheren Abfall der LiMAX-Werte von der ersten zur zweiten Messung aufwiesen (Korrelationskoeffizient  $-0,441$ ,  $p = 0,035$ ). D.h. dass Patienten, welche anhand des APACHE-Scores als weniger akut lebensbedrohlich erkrankt eingeschätzt wurden, statistisch eine größere Abnahme der enzymatischen Leberfunktion von der ersten zur zweiten LiMAX-Messung aufwiesen.



**Abbildung 14: Korrelation APACHE-Score und Differenz der LiMAX-Messung 1 und 2**

Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen dem APACHE-Score und dem Abfall der LiMAX-Werte zwischen der ersten und zweiten Messung (Korrelationskoeffizient  $-0,441$ ,  $p = 0,035$ ).

Eine signifikante negative Korrelation konnte außerdem zwischen dem Abfall der LiMAX-Werte von der ersten zur zweiten Messung und der Beatmungsdauer nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient  $-0,476$ ,  $p = 0,022$ ).



**Abbildung 15: Korrelation Beatmungsdauer und Differenz der LiMAX-Messung 1 und 2**

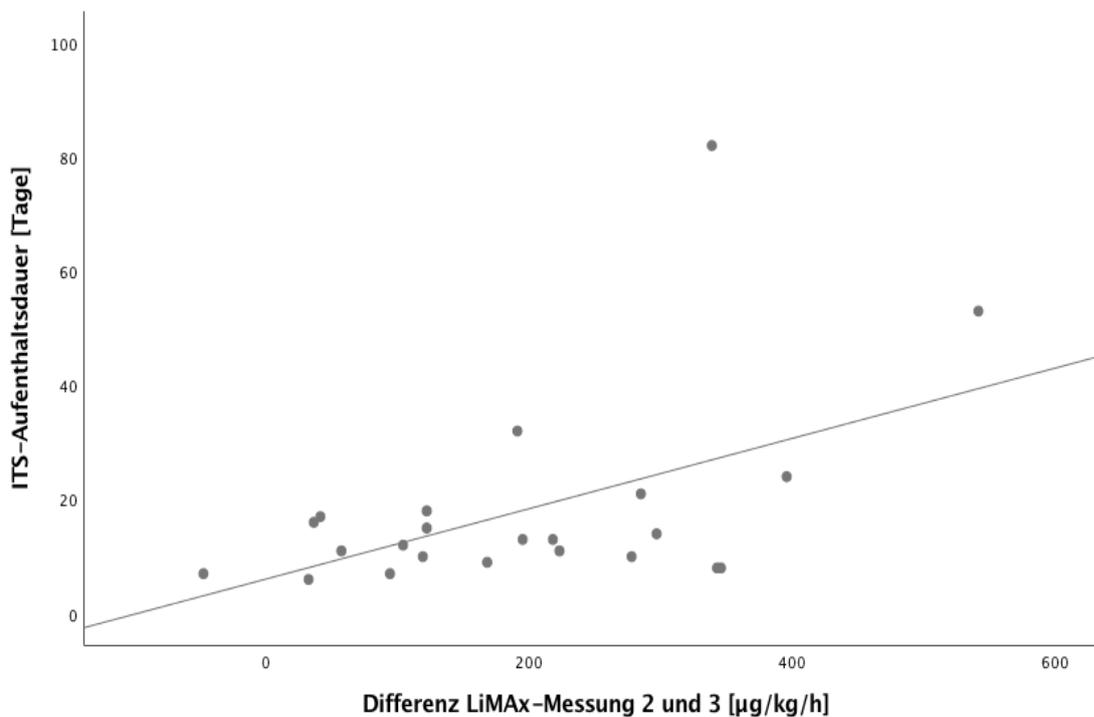
Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und dem Abfall der LiMAX-Werte zwischen der ersten und zweiten Messung (Korrelationskoeffizient  $-0,476$ ,  $p = 0,022$ ).

Keine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der Höhe des Absinkens der LiMAX-Werte und den Parametern Alter, Aufenthaltsdauer, time to ROSC, Outcome, Ort der Reanimation, NSE an Tag 3, CPC, Beatmungsdauer, initialer Rhythmus, Adrenalindosis.

Im Umkehrschluss analysierten wir mögliche Korrelationen zwischen dem Anstieg der LiMAX-Werte von der zweiten zur dritten Messung und den präklinischen Parametern. Im Median lag der Wiederanstieg der LiMAX-Werte bei  $191$  ( $94 - 297$ )  $\mu\text{g/kg/h}$ . Lediglich ein Patient (ID 26) der Studiengruppe wies einen erneuten Abfall des LiMAX-Werts um  $48$   $\mu\text{g/kg/h}$  auf.

Eine signifikante Korrelation zeigte sich zum Geschlecht (Korrelationskoeffizient  $-0,474$ ,  $p = 0,022$ ). D.h. männliche Patienten wiesen statistisch einen höheren Wiederanstieg der LiMAX-Werte auf. Jedoch ist zu beachten, dass der Gesamtanteil der weiblichen Patienten in unserem Patientenkollektiv gering war ( $n = 6$ ).

Außerdem sahen wir eine signifikante positive Korrelation zwischen intensivmedizinischer Aufenthaltsdauer und dem Wiederanstieg der LiMAX-Werte (Korrelationskoeffizient  $0,505$ ,  $p = 0,014$ ). Folglich hatten Patienten mit einer längeren intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer statistisch gesehen einen höheren Wiederanstieg der Werte als Patienten mit kürzerer Liegedauer.



**Abbildung 16: Korrelation ITS-Aufenthaltsdauer und Differenz der LiMAX-Messung 2 und 3**

Dieses Streudiagramm zeigt eine signifikante Korrelation zwischen der ITS-Aufenthaltsdauer und dem Wiederanstieg der LiMAX-Werte zwischen der zweiten und dritten Messung (Korrelationskoeffizient  $0,505$ ,  $p = 0,014$ ).

Keine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der Höhe des Anstiegs der LiMAX-Werte von der zweiten zur dritten Messung und folgenden Parametern: Alter, time to ROSC, APACHE - Score, Outcome, Ort der Reanimation, NSE an Tag 3, CPC, Beatmungsdauer, initialer Rhythmus, Adrenalindosis.

## 4.6 Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Zeit bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs

Im Folgenden nahmen wir zwei Subgruppenanalysen vor. Dies diente der Analyse möglicher Korrelationen zwischen der Dauer bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs (time to ROSC) und weiteren präklinischen Parametern, sowie insbesondere der enzymatischen Leberfunktion.

Der aktuelle Konsens in der Leberchirurgie ist, dass hepatische Ischämie-Zeiten von bis zu 120 Minuten, durch das intraoperative Abklemmen der zuführenden Gefäße (sog. Pringle-Manöver), ohne eine relevante Zunahme des Ischämie/Reperfusionsschadens toleriert werden (73). Bis in die 1970er Jahre galt noch eine maximale Ischämie-Zeit der Leber von 15-25 Minuten als allgemein anerkannt (73-75). Prof. Dr. med. Martin Stockmann hat im Rahmen seiner Habilitation zur Evaluation des LiMAX-Tests nach Leberteileresektion Patienten mit einer intraoperativen Ischämiezeit von über 15 Minuten aus der Analyse ausgeschlossen (70).

Jedoch beziehen sich alle o.g. Angaben jeweils auf kontrollierte operativ-induzierte Leberischämien ohne einen zeitgleichen totalen Herz-Kreislauf-Stillstand. Die Angaben aus der Literatur sind folglich nur schwer auf Patienten mit einer Ischämie aller Organe übertragbar.

Wir untersuchten in unserem Patientenkollektiv verschiedene Cut-Off-Zeiten. Als niedrigsten Cut-Off wählten wir 15 Minuten und orientierten uns dabei an den o.g. Daten. Dies erschien auch insbesondere in Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs als sinnvoll. Im Median lag die time to ROSC in unserer Studiengruppe bei 13 (8 – 26) Minuten, sodass die Cut-Off-Werte zur Trennung zweier Gruppen nur eingeschränkt vergrößert werden konnten.

Die Anzahl der Patienten mit einer Zeit von <15 Minuten bis ROSC betrug 15 (65,2%), während die Gruppe mit ROSC  $\geq$ 15 Minuten 8 Patienten zählte (34,8%). In Tabelle 9 sind die beiden Gruppen gegenübergestellt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich bei der kumulativ verabreichten Adrenalindosis ( $p = <0,001$ ). Alle weiteren Parameter zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 9: Time to ROSC - Subgruppenanalyse 15 Minuten**

Die dargestellte Subgruppenanalyse untersuchte mögliche Unterschiede in den Patientendaten abhängig von der Zeit bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs. Die Daten werden wiedergegeben als Median (25. -75. Perzentile) oder als absolute Zahl (Anteil in %).

Variable	Time to ROSC	Time to ROSC	p-Wert
	<15min (n = 15)	≥15min (n = 8)	
Alter [Jahre]	67 (53 – 78)	65 (45,75 – 66)	0,548
Geschlecht [weiblich]	6 (40,00%)	0 (0,00%)	0,058
Ort der Reanimation [OHCA]	12 (80,00%)	6 (75,00%)	1,000
Laien-Reanimation erfolgt	5 (33,33%)	4 (50,00%)	0,657
Gutes Outcome [CPC 1-2]	8 (53,33%)	4 (50,00%)	1,000
Schockbarer Rhythmus	11 (73,33%)	6 (75,00%)	1,000
Kumulativdosis Adrenalin [mg]	0 (0 – 2)	5 (2,25 – 6)	<0,001
APACHE II Score	26 (18 – 36)	33 (19,25 – 85,8)	1,000
ITS-Aufenthaltsdauer [Tage]	13 (8 – 18)	13 (9,5 – 22,25)	0,591
Beatmungsdauer [Stunden]	218 (122 – 342)	278,5 (159,25 – 382,5)	0,466
NSE Tag 3 [µg/L]	16 (12,5 – 152,1)	30,1 (23 – 99,3)	0,238
LiMAX-Werte [µg/kg/h]			
Messung 1 (n = 23)	405 (176– 478)	319,5 (175– 398)	0,265
Messung 2 (n = 23)	180 (97 – 301)	156,5 (58,5 – 232,25)	0,681
Messung 3 (n = 23)	308 (212 – 579)	400 (359,25 – 418,5)	0,776
Messung 4 (n = 14)	543 (241 – 855)	437 (302 – 708)	0,805
(<15min n = 7, ≥15min n = 7)			
Messung 5 (n = 5)	517	346	0,400
(<15min n = 3, ≥15min n = 2)			
Differenz Messung 1 zu 2	-89 (-63 – -308)	-110,5 (-37,75 – -176,5)	0,728
Differenz Messung 2 zu 3	191 (94 – 285)	195,5 (73,25 – 344,25)	0,506

Im Weiteren untersuchten wir ob eine Unterteilung der Gruppen mit einem Cut-Off von 25 Minuten bis Time to ROSC zu einer signifikanten Veränderung der Parameter führt.

Die Größe der Gruppe der Patienten mit einer Zeit von <25 Minuten bis ROSC betrug 17 (73,9%), während die Gruppe mit ROSC  $\geq$ 25 Minuten 6 Patienten zählte (26,1%). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich erneut bei der kumulativ verabreichten Adrenalinosis ( $p = 0,01$ ). Außerdem fiel auf, dass Patienten aus der ersten Gruppe prozentual im Durchschnitt ein besseres neurologisches Outcome hatten, dies war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,370$ ). Die NSE zeigte zwar in der Subgruppenanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch war eine eindeutige Tendenz der Werte festzustellen. Patienten aus der zweiten Gruppe mit einer Time to ROSC von  $\geq$ 25 Minuten hatten im Vergleich zur ersten Gruppe im Median deutlich höhere NSE-Werte (Gruppe 1: 18  $\mu\text{g/L}$  vs. Gruppe 2: 61,55  $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,117$ ). Auch die LiMax-Werte der zweiten Messung wiesen eine deutliche Tendenz der Werte auf, ohne dabei eine statistische Signifikanz zu haben. Der mediane LiMax-Wert in Messung 2 war in der zweiten Gruppe deutlich niedriger als in der ersten (Gruppe 1: 189  $\mu\text{g/kg/h}$  vs. Gruppe 2: 95,5  $\mu\text{g/kg/h}$ ,  $p = 0,286$ ).

Alle weiteren Messwerte zeigten keinen wegweisenden Unterschied im Vergleich beider Gruppen. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse übersichtlich gegenübergestellt.

**Tabelle 10: Time to ROSC - Subgruppenanalyse 25 Minuten**

Die dargestellte Subgruppenanalyse untersuchte mögliche Unterschiede in den Patientendaten abhängig von der Zeit bis zum Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs. Die Daten werden wiedergegeben als Median (25. -75. Perzentile) oder als absolute Zahl (Anteil in %).

Variable	Time to ROSC	Time to ROSC	p-Wert
	<25min (n = 17)	≥25min (n = 6)	
Alter [Jahre]	67 (48 – 78)	65 (49,25 – 66)	0,431
Geschlecht [weiblich]	6 (35,29%)	0 (0,00%)	0,144
Ort der Reanimation [OHCA]	13 (76,47%)	5 (83,33%)	1,000
Laien-Reanimation erfolgt	6 (35,29%)	3 (50,00%)	0,643
Gutes Outcome [CPC 1-2]	10 (58,82%)	2 (33,33%)	0,370
Schockbarer Rhythmus	13 (76,47%)	4 (66,66%)	0,632
Kumulativdosis Adrenalin [mg]	1 (0 – 2)	5,5 (2,75 – 7)	0,01
APACHE II Score	26 (17 – 35)	34 (21,75 – 132,55)	0,759
ITS-Aufenthaltsdauer [Tage]	13 (8,5 – 17)	14 (10,25 – 38,5)	0,431
Beatmungsdauer [Stunden]	218 (138 – 341)	290,5 (150,5 – 453)	0,431
NSE Tag 3 [µg/L]	18 (12,65 – 103,6)	61,55 (26,35 – 128,53)	0,117
LiMAX-Werte [µg/kg/h]			
Messung 1 (n = 23)	383 (182,5 – 469,5)	320,5 (123,25 – 408,25)	0,354
Messung 2 (n = 23)	189 (102,5 – 293,5)	95,5 (45,75 – 228,75)	0,286
Messung 3 (n = 23)	325 (221 – 575)	406,5 (325 – 420)	0,812
Messung 4 (n = 14)	543 (266,5 – 811)	437 (292,5 – 592,5)	0,606
(<25min n = 9, ≥25min n = 5)			
Messung 5 (n = 5)	517	346	0,400
(<25min n = 3, ≥25min n = 2)			
Differenz Messung 1 zu 2	-89 (-60 – -303)	-110,5 (-61 – -232,25)	0,973
Differenz Messung 2 zu 3	168 (99 – 281,5)	281 (53 – 358,5)	0,354

## 4.7 Die LiMAx-Werte in Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome

Zur Feststellung möglicher Unterschiede in den erhobenen Messwerten zwischen Patienten mit gutem und schlechtem neurologischem Outcome führten wir eine entsprechende Subgruppenanalyse durch. Dafür bildeten wir zwei Gruppen anhand des CPC-Scores. Dabei klassifizierten wir ein gutes neurologisches Outcome anhand der CPC-Scores 1 und 2. Ein schlechtes neurologisches Outcome wurde mit den CPC-Scores 3 bis 5 definiert (detaillierte Erläuterung siehe Kapitel 2.2.4).

Bereits bei der Gegenüberstellung des medianen Alters der Patienten beider Gruppen fällt ein deutlicher Unterschied auf. Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome sind im Median 16,5 Jahre älter als Patienten mit gutem neurologischen Outcome. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht ( $p = 0,059$ ). Auch der Unterschied im APACHE-Score zeigte eine eindeutige Tendenz, ohne dabei statistisch signifikant zu sein. Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome hatten im Median ein 9,5 Punkte höheren APACHE-Score als Patienten mit gutem neurologischen Outcome ( $p = 0,051$ ). Ähnlich ist es bei der Frage nach einem initial schockbaren Rhythmus. Dieser war tendenziell häufiger vorhanden bei Patienten mit einem guten neurologischen Outcome, ohne dass eine statistische Signifikanz vorliegt ( $p = 0,069$ ).

Ein eindeutig statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei der kumulativen Adrenalindosis ( $p = 0,013$ ). Statistisch signifikant war der Unterschied der NSE an Tag 3 der beiden Gruppen. Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome hatten eine im Median um 85,8  $\mu\text{g/L}$  höhere NSE. Die LiMAx-Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede. Aber auch in dieser Subgruppenanalyse zeigte sich eine eindeutige Tendenz der LiMAx-Werte der zweiten Messung. Mit einem p-Wert von 0,079 hatten Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome im Median einen LiMAx-Wert der um 102,5  $\mu\text{g/kg/h}$  niedriger war als bei Patienten mit einem guten neurologischen Outcome.

Alle weiteren Parameter zeigten in der Gegenüberstellung beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse übersichtlich gegenübergestellt.

**Tabelle 11: Outcome-Subgruppenanalyse anhand des CPC-Scores**

Die dargestellte Subgruppenanalyse untersuchte mögliche Unterschiede in den Patientendaten abhängig vom Outcome des Patienten. Definiert wurde das Outcome anhand des CPC-Scores bei Entlassung. Die Daten werden wiedergegeben als Median (25. -75. Perzentile) oder als absolute Zahl (Anteil in %).

<b>Variable</b>	<b>CPC 1-2 (n = 12)</b>	<b>CPC 3-5 (n = 11)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter [Jahre]	56,5 (43,25 – 66,5)	73 (65,0 – 78,0)	0,059
Geschlecht [weiblich]	2 (16,66%)	4 (36,36%)	0,371
Ort der Reanimation [OHCA]	10 (83,33%)	8 (72,73%)	0,640
Laien-Reanimation erfolgt	6 (50,00%)	3 (27,27%)	0,400
Zeit bis ROSC [Minuten]	10 (5,75 – 23,0)	14 (9 – 30)	0,260
Schockbarer Rhythmus	11 (91,66%)	6 (55,54%)	0,069
Kumulativdosis Adrenalin [mg]	0 (0 – 2)	5 (2 – 9)	0,013
APACHE II Score	23,5 (16,0 – 32,75)	33,0 (23,0 – 36,0)	0,051
ITS-Aufenthaltsdauer [Tage]	13 (9,25 – 17,25)	12 (8 – 32)	0,880
Beatmungsdauer [Stunden]	197,5 (122,0 – 338,25)	230 (154,0 – 413,0)	0,169
NSE Tag 3 [µg/L]	16,6 (12,1 – 23,1)	102,4 (32,9 – 206,9)	0,001
LiMAX-Wert [µg/kg/h]			
Messung 1 (n = 23)	383 (196 – 452,25)	258 (148 – 424)	0,608
Messung 2 (n = 23)	213,5 (128,25 – 299,5)	111 (54,0 – 180,0)	0,079
Messung 3 (n = 23)	410,5 (312,25 – 551,5)	288,0 (146 – 399)	0,118
Messung 4 (n = 14)	625,5 (317,75 – 758,25)	369,5 (277,5– 591,25)	0,491
Messung 5 (n = 5)	517 (-)	445	0,200
Differenz Messung 1 zu 2	-104 (-33,75 – -245,25)	-84 (-79 – -353)	0,449
Differenz Messung 2 zu 3	206,5 (122 – 294)	104 (41 – 339)	0,413

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte das Ziel den Einfluss des TTM auf die Leberfunktion der Patienten mit Z.n. Reanimation zu untersuchen. Erstmals wurde dabei die Leberfunktion mittels LiMAX-Test im zeitlichen Verlauf des TTM analysiert. Außerdem wurde der Frage nachgegangen, ob es einen statistisch signifikanten Kausalzusammenhang zwischen speziellen, insbesondere präklinischen Parametern und der Leberfunktionseinschränkung unter TTM gibt. Wichtige zu diskutierende Punkte sind die Validität der Ergebnisse, die Interpretation der zugrundeliegenden Pathophysiologie sowie die aus den Ergebnissen abzuleitenden Empfehlungen.

### 5.1 Das Patientenkollektiv

Die Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs zeigten eine vergleichbare Verteilung zu vorangegangenen Studien mit Patienten nach initial erfolgreicher CPR (24, 43, 76, 77). Es fiel lediglich auf, dass unser Patientenkollektiv mit 70% eine relativ hohe Überlebensrate aufwies. Auch die Time to ROSC war in unserem Patientenkollektiv mit einem Median von 13 Minuten im Verhältnis eher kurz. Beide Basisparameter könnten u.a. durch einen Selektions-Bias bedingt sein. Patienten die kurz nach der Aufnahme auf unsere Intensivstation verstarben, wurden aufgrund der Ausschlusskriterien dieser Studie nicht in die Endauswertung aufgenommen, da keine vollständige Messreihe über die ersten fünf Tage möglich war. Außerdem wurde bei Patienten, deren klinischer Zustand in den ersten 24 Stunden zu kritisch war, auf einen Einschluss in die Studie verzichtet. Beide Faktoren sorgten daher für eine klare Selektion von Patienten mit tendenziell besserem Outcome.

Auch die zugrundeliegende Genese des Herz-Kreislauf-Stillstandes war in unserem Patientenkollektiv mit ca. 65% kardialer Genese vergleichbar zur bestehenden Literatur (2, 6, 11, 12). Insgesamt wies unser Patientenkollektiv im Rahmen der Basisparameter keine Abweichungen auf.

## 5.2 Diskussion der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Einen direkten Kausalzusammenhang zwischen einzelnen Parametern herzustellen ist aufgrund des unklaren Einflusses einer Vielzahl von Störgrößen (Confounder) in dieser Art des Studiendesigns tendenziell schwierig. Jedoch setzen prospektive Beobachtungsstudien häufig den Grundstein für zukünftige prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien hoher Güte. Somit können Pilotstudien wie die Vorliegende einen entscheidenden Teil dazu beitragen, dass zukünftige Studien mit höherem Evidenzgrad in der Lage sind eine gezieltere Fragestellung und Methodik anzuwenden.

In die vorliegende Studie konnten nach Ausschluss der Drop-Outs 23 Patienten eingeschlossen werden. Diese Gruppengröße stellt ebenfalls eine Limitation der vorliegenden Studie dar.

Von zentraler Bedeutung ist die Antwort auf die Frage, ob der LiMAX-Test überhaupt das adäquate Testverfahren zur Messung der enzymatischen Leberfunktionskapazität ist. Die Frage ist, ob das vom LiMAX-Test gemessene CYP1A2-System tatsächlich die globale enzymatische Leberleistung widerspiegelt. Grundsätzlich spielt die Familie der CYP450-Enzyme eine ganz wesentliche Rolle bei der Aktivierung und dem Abbau vieler pharmazeutischer Wirkstoffe (78). Die bestehende Literatur zeigt, dass nicht nur das CYP1A2-Isoenzym vom TTM in seiner Funktion herabgesetzt wird. In einer Studie von Fukuoka et al. an Patienten mit Gehirnverletzung konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten unter einem TTM von  $<35^{\circ}$  C fünfmal höhere Midazolam-Konzentrationen hatten als Patienten unter Normothermie (79). Da Midazolam maßgeblich über die CYP450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird, wird es auch als Testsubstrat für die Aktivität dieser beiden Isoenzyme verwendet (79, 80). Dies zeigt deutlich, dass nicht nur das CYP1A2-Isoenzym durch die Hypothermie eine Funktionseinschränkung erfährt. Interessant ist außerdem, dass in der Intensivmedizin essentielle und häufig verwendete Medikamente wie z.B. das Opioid-Anästhetikum Fentanyl über genau das o.g. CYP3A4-Isoenzym abgebaut werden (81). Der LiMAX-Test konnte bereits in diversen Studien an Patienten mit leberchirurgischen Eingriffen seine diagnostische Wertigkeit unter Beweis stellen (57, 69, 70, 82-85).

Kaffarnik et al. konnte in einer Studie zeigen, dass der LiMAX-Test bei Patienten mit Sepsis-induzierter Leberdysfunktion sehr effektiv in der Lage ist diese Dysfunktion früh zu erkennen und

dabei herkömmlichen Leberfunktionsparametern überlegen ist. Der zeitliche Verlauf der erhobenen LiMAX-Werte bei den septischen Patienten dieser Studie war vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Es zeigten sich signifikant erniedrigte LiMAX-Werte an Tag 0-2 mit einer Normalisierung der Werte innerhalb von 10 Tagen. (86)

Ein ähnlicher Verlauf der LiMAX-Werte konnte auch bei Patienten mit Z.n. Leberresektion beobachtet werden (57).

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, ähnelt das Postreanimationssyndrom in vielen Aspekten sehr einem SIRS oder einer Sepsis. Der Vergleich der Dynamik der LiMax-Werte unseres Patientenkollektivs mit dem von Kaffarnik et al. gibt einen weiteren klinischen Hinweis darauf (86). Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass der LiMAX-Test ein adäquater Test für das untersuchte Patientenkollektiv zur Analyse der globalen Leberfunktion darstellt und somit das richtige Analyseverfahren für die Fragestellung dieser Studie war.

Während der Datenerhebung zeigte sich, dass die Messung 5 (Tag 15 post-CPR) und Messung 6 (Tag 30 post-CPR) nur äußerst selten praktisch durchgeführt werden konnten. Möglicherweise könnte in Folgestudien die Messung 6 weg gelassen und der Zeitraum direkt nach Beginn der TTM-Therapie in kürzeren zeitlichen Abständen untersucht werden. Die relativ lange Dauer der LiMAX-Messung ist bezüglich der Wahl der Messzeitpunkte ein einschränkender Faktor. Aktuell wird jedoch bereits an Möglichkeiten gearbeitet, die Messdauer deutlich zu verkürzen, was somit Messungen in kürzeren Abständen vereinfachen würde (87). Mit unserer angelegten Messreihe ist es gelungen, relevante Daten zum Ausmaß und zeitlichen Verlauf der enzymatischen Leberfunktionseinschränkung zu erheben. Dies gilt es nun aber in zukünftigen Studien weiter zu präzisieren.

Des Weiteren gilt es zu diskutieren, ob mögliche technische Fehler zu einer signifikanten Beeinflussung der vorliegenden Ergebnisse geführt haben könnten. Ein möglicher Einfluss technischer Störgrößen erscheint aus unserer Sicht jedoch sehr unwahrscheinlich.

Es bleibt zu beachten, dass eine mögliche Fehlerquelle in der gewichtsadaptierten Applikation von <sup>13</sup>C-Methacetin liegen könnte. Da bei notfallmäßiger Aufnahme Informationen zum Gewicht der intubierten und analgosedierten Patienten fehlte, erfolgte die Schätzung des Gewichts anhand des 4-Augen-Prinzips. Zur Vergleichbarkeit der LiMAX-Werte wurde dieses geschätzte Gewicht im Folgenden für alle weiteren Messungen verwendet. Daher hat unserer Einschätzung nach dieser Faktor keinen relevanten Einfluss auf die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse.

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es die Auswirkungen des TTM auf die enzymatische Leberfunktion zu untersuchen. Die in Kapitel 2.5 aufgeführten vier zentralen Fragen dieser Studie können wie folgt beantwortet werden.

1. Die Leberfunktion wird durch das TTM auf der Ebene des CYP450-Systems signifikant beeinflusst. In Folge der passageren therapeutischen Hypothermie kommt es bei der zweiten Messung zu einer vorübergehenden enzymatischen Leberfunktionseinschränkung von 53%.

2. Interessanterweise zeigen unsere Ergebnisse, dass es erst nach Ablauf der 24-stündigen Hypothermie zu einer relevanten Einschränkung der enzymatischen Leberfunktion kommt. Während der Hypothermie-Phase scheint noch keine wesentliche Verringerung der enzymatischen Leberfunktion vorzuliegen.

3. An Tag 5 nach CPR zeigten die LiMAX-Werte in unserem Studienkollektiv im Median einen fast identischen Wert zur ersten LiMAX-Messung. Dies bedeutet, dass die Leberfunktionseinschränkung vollkommen reversibel ist. Bestätigt wird dies außerdem durch die in der vierten und fünften Messung im Median noch höheren LiMAX-Werte.

4. Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem APACHE-Score und den LiMAX-Werten der ersten Messung. Ein initial schockbarer Rhythmus zeigte außerdem eine signifikante Korrelation zu höheren LiMAX-Werten in der ersten Messung. Eine signifikante negative Korrelation bestand des Weiteren zwischen der Höhe des Absinkens der LiMAX-Werte von der ersten zur zweiten Messung mit dem APACHE-Score. Wir konnten außerdem eine signifikante negative Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und den LiMAX-Werten der ersten Messung nachweisen. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Aufnahme und den LiMAX-Werten der vierten Messung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten welche bei Aufnahme als lebensbedrohlicher erkrankt eingestuft wurden (APACHE-Score) oder insgesamt relevante

Risikofaktoren für einen schlechteren klinischen Verlauf aufwiesen (hohes Alter, längere Beatmungsdauer) auch unter einer stärkeren Einschränkung der Leberfunktion litten.

### 5.3.1 Die Leberfunktionseinschränkung im Rahmen des TTM

Im Median sank der LiMAX-Wert von der ersten zur zweiten Messung um 89 (63 – 298)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Kein einziger Patient zeigte einen Anstieg oder eine Stagnation der Werte zwischen diesen beiden Messungen. Die LiMAX-Messungen zeigen, dass es im Rahmen des TTM von 32° – 34° C zu einer zeitlich verzögerten, herabgesetzten Aktivität des CYP1A2-Isoenzym kommt, auch wenn die zugrundeliegende Genese höchstwahrscheinlich multifaktoriell ist. Wie bereits in Kapitel 5.2 diskutiert, kann davon ausgegangen werden, dass dies gleichbedeutend ist mit einer generellen enzymatischen Funktionseinschränkung der Leber. Limitiert wird die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse jedoch durch die Tatsache, dass es keine Daten zu LiMAX-Werten bei Patienten nach erfolgreicher CPR ohne Durchführung eines TTM gibt. Somit ist kein direkter Vergleich zu einem historischen Patientenkollektiv aus den Zeiten vor Implementierung des TTM möglich. Ein entsprechendes Studiendesign wäre zum heutigen Zeitpunkt aus ethischer Sicht selbstverständlich nicht mehr möglich, weil den Patienten die nachweislich neuroprotektive TTM-Therapie nicht vorenthalten werden darf.

Bemerkenswert ist auch, dass alle Patienten, bis auf einen, in der zweiten zur dritten Messung einen Wiederanstieg der LiMAX-Werte zeigten. Somit konnte die schnelle Reversibilität der enzymatischen Leberfunktion nachgewiesen werden. Ob der o.g. Ausreißer in den Werten im Verlauf einen Wiederanstieg gezeigt hätte bleibt unklar, da er vor der vierten Messung mit gutem neurologischem Outcome nach Hause entlassen werden konnte.

Bereits im Jahr 2007 konnte Tortorici et al. in einem Review zeigen, dass es unter milder bis moderater Hypothermie zu einer um 7 – 22% herabgesetzten Clearance von CYP450-metabolisierten Medikamenten kommt (81). Der in dieser Arbeit theoretisch vermutete Zeitverlauf der CYP450-Funktionseinschränkung konnte jedoch durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Entgegen der Annahme von Tortorici et al., kommt es nach unseren Ergebnissen erst zu einer maximalen Leberfunktionseinschränkung in der frühen Phase nach Wiedererwärmung, d.h. in einem Zeitrahmen von 0 bis 35,5 Stunden nach Erreichen der Normothermie (Range der Messzeitpunkte der zweiten Messung). Dass eine Leberfunktionseinschränkung noch über die 24-

stündige Hypothermie-Phase hinaus besteht, erkannte auch die Arbeitsgruppe aus Pittsburgh/USA, welche das o.g. Review von 2007 veröffentlichte, in ihrem 2016 erschienen Review (88).

Wie schnell die konsekutive komplette Normalisierung der Werte erfolgt, kann anhand unserer Messungen nur vermutet werden. Sicher ist, dass sich die enzymatische Leberfunktion zwischen Tag 2/3 (Messung 2) und Tag 5 post-CPR (Messung 3) normalisiert.

Von ganz zentraler Bedeutung ist natürlich die Frage, ob die verminderte Leberfunktion wirklich eine TTM-bedingte Größe darstellt oder eventuell rein durch die vorangegangene Ischämie bedingt sein könnte. Unter der vereinfachten Vorstellung, dass eine lange time to ROSC gleichbedeutend ist mit einer entsprechend langen Ischämie-Zeit der Leber, untersuchten wir in unserer Subgruppenanalyse, ob die Verringerung der Leberfunktion eine Folge der Ischämie-Dauer sein könnte. Zwar zeigten sich die LiMAX-Werte zu allen Messzeitpunkten in der Tendenz niedriger bei Patienten mit einer time to ROSC von  $\geq 25$  Minuten, aber ohne statistische Signifikanz. Ob diese tendenziell niedrigeren Werte jedoch bedingt sind durch die längere Ischämie, oder durch den generell schlechteren klinischen Verlauf, lässt sich in unseren Daten nicht differenzieren.

Wie man aus der Transplantations-Medizin weiß, toleriert die Leber isoliert längere Ischämie-Zeiten (73). In unserem Patientenkollektiv ist eine Leberischämie jedoch immer gleichbedeutend mit einer globalen Ganzkörper-Ischämie, weshalb der isolierte Blick auf die Leber und somit das Herstellen monokausaler Zusammenhänge nicht möglich ist. Auch direkt nach ROSC leidet die Leber höchstwahrscheinlich in vielen Fällen noch an einer verminderten Perfusion. Z.B. im Rahmen des Postreanimationssyndroms oder einer möglichen kardialen Grunderkrankung mit herabgesetztem Herz-Zeit-Volumen. Daher ist es anhand der o.g. ROSC-Subgruppenanalyse nicht möglich, die Genese der Leberfunktionseinschränkung auf eine Hauptursache zu reduzieren. Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, liegt die Prävalenz der hypoxischen Hepatitis bei intensivmedizinischen Patienten bei 1,2% bis 11%, mit einer hohen Gesamtmortalität von ca. 50% (30). Daher sollte es das primäre Ziel sein, die hypoxische Hepatitis frühzeitig zu erkennen, um weitere Komplikationen für die Patienten zu minimieren.

Empey et al. konnte zeigen, dass es bei Kindern im Rahmen einer TTM-Behandlung nach Schädel-Hirn-Trauma zu einer verringerten hepatischen Elimination des antikonvulsiven Medikaments Phenytoin kommt (89). Dies zeigt, dass im Rahmen des TTM auch ohne vorangegangene globale Ischämie eine relevante Leberfunktionseinschränkung auftreten kann. Auf der andere Seite zeigte Kaffarnik et al., dass die herabgesetzte enzymatische Leberfunktion auch bei septischer Ischämie,

d.h. ohne den Einfluss einer TTM-Behandlung, auftritt. Die Autoren erklären dies primär durch die Minderdurchblutung der Leber als Folge der septischen Hypotension, jedoch werden sekundär auch Veränderungen des hepatobiliären Transports und der Biotransformation als möglich Ursachen diskutiert (86). Betrachtet man die Ergebnisse von Zhou et al., so wird jedoch deutlich, dass die Hypothermie selbst zu einer signifikanten Beeinflussung des Metabolismus intensivmedizinisch verabreichter Medikamente führt (90).

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich nicht endgültig eruieren, was die zugrundeliegende Pathogenese der Verringerung der Leberfunktion ist. Aufgrund der pathophysiologischen Komplexität des Postreanimationssyndroms scheint ein multifaktorielles Geschehen jedoch viel wahrscheinlicher, als eine monokausale Ursache der Leberfunktionseinschränkung. D.h. sowohl die vorangegangene globale Ischämie als auch die TTM-Therapie werden aller Wahrscheinlichkeit nach einen entscheidenden Anteil an der herabgesetzten hepatischen Enzymaktivität haben. Diese Schlussfolgerung wird auch in dem umfangreichen Review zur TTM-induzierten Veränderung der Pharmakokinetik und -dynamik von Anderson et al. gezogen (88).

### **5.3.2 Der Einfluss präklinischer Parameter auf die Leberfunktion**

Die Analyse nach möglichen Korrelationen zwischen einzelnen, insbesondere präklinischen Parametern erbrachte einige signifikante Zusammenhänge, welche im Folgenden diskutiert werden.

Wir sahen, dass ein initial schockbarer Rhythmus eine signifikante Korrelation zu höheren LiMAX-Werten in der ersten Messung aufwies (Korrelationskoeffizient 0,418,  $p = 0,047$ ). In der Literatur zeigt sich, dass Patienten mit schockbarem Rhythmus häufig auch eine kürzere time to ROSC haben (91, 92). Es ließe sich vermuten, dass ein schockbarer Rhythmus somit zu einer kürzeren Ischämie und konsekutiv zu einer besseren Leberfunktion führen könnte. Deutlich eingeschränkt wird die Aussagekraft dieses Ergebnisses durch die Tatsache, dass nur 6 Patienten (26%) unserer Studiengruppe überhaupt einen initial nicht-schockbaren Rhythmus aufwiesen. Frühere Studien konnten bereits den eindeutigen Zusammenhang zwischen einem initial schockbaren Rhythmus und einem guten neurologischen Outcome, d.h. einem guten klinischen Verlauf zeigen (9, 93). In der Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz, konnte dieses Ergebnis in unserer Outcome-Subgruppenanalyse bestätigt werden ( $p = 0,069$ ).

Neben der initialen globalen Hypoxie sind mögliche weitere Einflussfaktoren auf die Leberfunktion u.a. vorbestehende Komorbiditäten (z.B. KHK, Diabetes mellitus) oder unerwünschte Medikamentenwirkungen (94, 95).

Die signifikante negative Korrelation zwischen dem APACHE-Score und den LiMAX-Werten der ersten Messung (Korrelationskoeffizient = -0,562,  $p = 0,005$ ) verdeutlicht erneut, dass generell schwerer betroffene Patienten auch eine stärker eingeschränkte Leberfunktion hatten. Als Ursache lässt sich eine multifaktorielle Genese bestehend u.a. aus Faktoren wie der Ischämie, dem Postreanimationssyndrom und der Grunderkrankung vermuten. Wichtig zu beachten ist, dass das TTM selbst zu einer signifikanten Veränderung des APACHE-Scores führt. Für eine Temperatur zwischen  $32^{\circ} - 33,9^{\circ} \text{ C}$  werden 2 Punkte vergeben. Da dies jedoch alle Patienten unseres Kollektivs gleichermaßen trifft, entsteht hierdurch keine Veränderung der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse.

Die Analyse des APACHE-Scores zeigte außerdem, dass Patienten mit einem niedrigeren Punktwert (d.h. weniger schwer betroffene Patienten), einen statistisch signifikant höheren Abfall der LiMAX-Werte von der ersten zur zweiten Messung aufwiesen (Korrelationskoeffizient -0,441,  $p = 0,035$ ). Jedoch konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem konsekutiv höheren Anstieg der LiMAX-Werte von der zweiten zur dritten Messung und dem APACHE-Score festgestellt werden.

Betrachtet man das Ergebnis der signifikanten negativen Korrelation zwischen der Beatmungsdauer und den LiMAX-Werten der ersten Messung (Korrelationskoeffizient -0,518,  $p = 0,011$ ), kann dies insgesamt als weiteres Argument für die stärkere Einschränkung der Leberfunktion bei Patienten mit generell schlechterem klinischem Verlauf gewertet werden. Unterstrichen wird das Ganze durch die nachgewiesene signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Aufnahme und den LiMAX-Werten der vierten Messung (Korrelationskoeffizient = -0,739,  $p = 0,003$ ). D.h., Patienten mit dem Risikofaktor „hohes Alter“ zeigten im Verlauf keinen so starken Wiederanstieg der Leberfunktion wie jüngere Patienten. Wie Li et al. im Maus-Modell zeigen konnte, ist der Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber nach Transplantation abhängig vom Alter des Organs (96).

Eine signifikante negative Korrelation konnte außerdem zwischen dem Abfall der LiMAX-Werte von der ersten zur zweiten Messung und der Beatmungsdauer gezeigt werden (Korrelationskoeffizient -0,476,  $p = 0,022$ ). Da die Beatmungsdauer tendenziell als Parameter eines schweren klinischen Verlaufs betrachtet werden könnte, würde dies zusätzlich den

Zusammenhang zwischen schwerem klinischem Verlauf und schlechten LiMAX-Werten verdeutlichen. Andererseits kann argumentiert werden, dass unsere Ergebnisse trotz eindeutiger Tendenz keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Outcome und der Höhe der LiMAX-Werte zeigen konnten. In diesem Zusammenhang ist die längere Beatmungsdauer jedoch am ehesten nicht als Folge einer schlechteren Leberfunktion zu verstehen, sondern als Ausdruck eines schwereren hypoxämischen Schadens.

Des Weiteren sahen wir eine signifikante positive Korrelation zwischen intensivmedizinischer Aufenthaltsdauer und dem Wiederanstieg der LiMAX-Werte von der zweiten zur dritten Messung (Korrelationskoeffizient 0,505,  $p = 0,014$ ). D.h., Patienten mit einer längeren intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer zeigten statistisch gesehen einen höheren Wiederanstieg der LiMAX-Werte. Die Vermutung liegt nahe, dass Patienten mit besserem neurologischem Outcome auch tendenziell zugleich eine längere intensivmedizinische Aufenthaltsdauer haben. Bei genauer Betrachtung der CPC-Scores unseres Patientenkollektivs fällt auf, dass die meisten Patienten entweder einen CPC-Score von 1 ( $n = 12$ ) oder 5 ( $n = 7$ ) haben. Lediglich jeweils zwei Patienten haben einen CPC-Score von 3 oder 4. Dies legt die These nahe, dass der Großteil der Patienten der CPC 5-Gruppe früh verstirbt ( $n = 7$ ) und daher eine kürzere intensivmedizinische Aufenthaltsdauer aufweist. Analysiert man unsere Daten dahingehend, so zeigt sich bei den verstorbenen Patienten (CPC 5) mit einem Median von 10 Tagen eine deutlich niedrigere intensivmedizinische Aufenthaltsdauer als bei überlebenden Patienten (CPC 1-4) mit 14,5 Tagen. Die Outcome-Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 11) widerlegt diese These jedoch, da sie keinen signifikanten Unterschied in der intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer der beiden Subgruppen zeigt ( $p = 0,880$ ). Den Unterschied in der Outcome-Subgruppenanalyse macht der Cut-Off bei CPC 3, da dies bereits gleichbedeutend ist mit einem schlechten neurologischen Outcome. D.h., eine längere intensivmedizinische Aufenthaltsdauer zeigt sich lediglich bei den Überlebenden, nicht bei Patienten mit gutem neurologischem Outcome.

### 5.3.3 Die Subgruppenanalysen

Im Vergleich der beiden Gruppen nach time to ROSC mit einem Cut-Off von 15 Minuten zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied bei der kumulativ verabreichten Adrenalindosis ( $p = <0,001$ ). Dies war zu erwarten, da eine längere Reanimation leitliniengerecht mit einer höheren

kumulativ verabreichten Adrenalindosis einhergeht. Alle weiteren Parameter zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die Daten genauer, so fällt im Bezug auf die LiMAX-Werte auf, dass eine klare Tendenz hin zu niedrigeren LiMAX-Werten bei längerer time to ROSC herrscht. Jedoch stellt Messung 3 eine Ausnahme dar. Eine statistische Signifikanz besteht in keinem Fall.

Eine Unterteilung der Gruppen mit einem Cut-Off von 25 Minuten bis time to ROSC führte zu keiner signifikanten Veränderung der Parameter. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich erneut lediglich bei der kumulativ verabreichten Adrenalindosis ( $p = 0,01$ ). Ergebnisse vorangegangener Studien zeigten, dass eine kürzere time to ROSC signifikant mit einem besseren neurologischen Outcome korreliert (91, 97-99). Dies konnte in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,370$ ), was u.a. an dem kleinen Patientenkollektiv der Studie liegen könnte. Die NSE zeigte zwar in der Subgruppenanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch war eine Tendenz der Werte festzustellen. Patienten aus der zweiten Gruppe mit einer time to ROSC von  $\geq 25$  Minuten hatten im Vergleich zur ersten Gruppe im Median deutlich höhere NSE-Werte (Gruppe 1: 18  $\mu\text{g/L}$  vs. Gruppe 2: 61,55  $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,117$ ). Ein Kausalzusammenhang ist wahrscheinlich, da Patienten mit einer längeren Ischämie eine schlechtere neurologische Prognose aufweisen, welche wiederum mit höheren NSE-Werten assoziiert ist (100).

Auch die LiMAX-Werte der zweiten Messung wiesen im Vergleich der Gruppen eine Tendenz der Werte auf, ohne statistisch signifikant zu sein. Der mediane LiMAX-Wert in Messung 2 war in der zweiten Gruppe ca. halb so hoch wie in der ersten (Gruppe 1: 189  $\mu\text{g/kg/h}$  vs. Gruppe 2: 95,5  $\mu\text{g/kg/h}$ ,  $p = 0,286$ ).

Die Subgruppenanalyse anhand der CPC ergab bereits bei der Gegenüberstellung des medianen Alters der Patienten beider Gruppen einen auffälligen Unterschied. Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome waren im Median 16,5 Jahre älter als Patienten mit gutem neurologischem Outcome. Statistisch signifikant war dieser Unterschied mit einem  $p = 0,059$  jedoch nicht. Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz, zeigt dieses Ergebnis deutlich, dass das höhere Alter einen starken Risikofaktor für ein schlechtes Outcome darstellt.

In einer großen Kohorte von 810 Patienten konnte Hiemstra et al. zeigen, dass ältere Patienten nach OHCA sowohl eine höhere Mortalität, als auch ein schlechteres neurologisches Outcome aufweisen. Von den Patienten mit einem Alter von  $81 \pm 5$  Jahren zeigten 73% ein CPC von 1, wohingegen jüngere Patienten in 86% der Fälle ein CPC von 1 hatten (101). In der kleinen Kohorte

unserer Studie fallen die Ergebnisse noch extremer aus. Von den Patienten mit einem Alter von  $81 \pm 5$  Jahren hatten 25% ( $n = 1$ ) ein CPC von 1 und 75% ein CPC von 5 ( $n = 3$ ). Bei den jüngeren Patienten unseres Kollektivs wiesen 61 % ein CPC von 1 auf.

Auch der Unterschied im APACHE-Score zeigte eine eindeutige Tendenz, ohne dabei statistisch signifikant zu sein. Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome hatten im Median einen 9,5 Punkte höheren APACHE-Score als Patienten mit gutem neurologischem Outcome ( $p = 0,051$ ). Auch in einigen vorangegangenen Studien konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass der APACHE-Score ein sehr hilfreiches diagnostisches Werkzeug zur Abschätzung des Outcome darstellt (72, 102-104). Jedoch wurde auch gezeigt, dass die prädiktive Qualität des APACHE-Scores stark davon abhängt ob er zur Stunde 0 oder Stunde 24 nach Aufnahme auf der ITS erhoben wird. Nach Donino et al ist der APACHE-Score zur Stunde 0 nicht und zur Stunde 24 nur mäßig geeignet die Prognose des Patienten abzuschätzen (105). Insgesamt kann der APACHE-Score dem klinisch tätigen Arzt bezüglich der Prognose-Einschätzung helfen, darf dabei jedoch in seiner Aussagekraft nicht überbewertet werden.

Der statistisch signifikante Unterschied der NSE an Tag 3 von  $85,8 \mu\text{g/L}$  bestätigt die Wichtigkeit dieses Laborparameters für die Prognose des neurologischen Outcomes (100, 106, 107). Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses sollte jedoch immer bedacht werden, dass für eine valide Einschätzung der neurologischen Prognose immer eine Vielzahl an Parametern und eine große klinische Expertise benötigt wird (108).

Ein eindeutig statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei der kumulativen Adrenalindosis ( $p = 0,013$ ). Analog zur Subgruppenanalyse anhand der time to ROSC war dies so zu erwarten, da eine lange leitliniengerechte Reanimation konsekutiv zu einer höheren kumulativen Adrenalindosis und zu einem stärkeren hypoxischen Hirnschaden führt.

Auch in der CPC-Subgruppenanalyse zeigte sich eine eindeutige Tendenz der LiMax-Werte der zweiten Messung, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,079$ ). Der im Median um  $102,5 \mu\text{g/kg/h}$  niedrigere LiMax-Wert in der Gruppe der Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome bestätigt erneut den Zusammenhang zwischen allgemein schlechtem klinischem Verlauf und niedriger enzymatischer Leberfunktion. Trotz fehlender statistischer Signifikanz legen die vorliegenden Daten nahe, dass die Dauer der Ischämie einer der entscheidenden Faktoren sowohl für das neurologische Outcome, als auch für die Leberfunktionseinschränkung ist.

## 5.4 Fazit und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten und reversiblen enzymatischen Leberfunktionseinschränkung im Rahmen des TTM kommt. Auch der zeitliche Verlauf der Leberfunktionseinschränkung konnte erstmals spezifiziert werden. Die stärkste Einschränkung der Leberfunktion zeigt sich in der Phase nach Wiedererwärmung, woraufhin es am fünften Tag nach Reanimation zu einer vollständigen Normalisierung der Leberfunktion kommt. Die Kenntnis dieses zeitlichen Verlaufs könnte den klinisch tätigen Arzt durch präzisierende Folge-Studien in der Zukunft in die Lage versetzen, eine etwaige Dosierungsanpassung notwendiger Medikamente unter TTM gezielt einzusetzen. Somit könnte die vorliegende Studie zu einer Verbesserung der Medikamentenwirksamkeit und zu einer Verringerung von unerwünschten Nebenwirkungen während des TTM beitragen. Ein notwendiger nächster Schritt wären weitere große Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik wichtiger intensivmedizinischer Medikamente im Rahmen des TTM. In der Folge sollte es das Ziel sein, exakte Dosierungsempfehlungen für spezifische Medikamente der Intensivmedizin im Rahmen des TTM zu erarbeiten. Insbesondere eine angepasste Dosierung von Sedativa, und somit die Vermeidung von Überdosierungen, könnte in Zukunft die Einschätzung der Prognose erleichtern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, Boessert LL, Brett SJ, Chamberlain D, de Caen AR, Deakin CD, Finn JC, Gräsner JT, Hazinski MF, Iwami T, Koster RW, Lim SH, Huei-Ming M, McNally BF, Morley PT, Morrison LJ, Monsieurs KG, Montgomery W, Nichol G, Okada K, Eng Hock Ong M, Travers AH, Nolan JP. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(13):1286-300.
2. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
3. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2015. 2017;1-51.
4. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2005. 2007;1-65.
5. Böttiger BW. "A Time to Act"--Anaesthesiologists in resuscitation help save 200,000 lives per year worldwide: School children, lay resuscitation, telephone-CPR, IOM and more. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(12):825-7.
6. Gräsner JT, Wnent J, Seewald S, Neukamm J, Fischer M. [First aid and trauma management: results from the German resuscitation registry]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2012;47(11-12):724-32.
7. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479-87.

8. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Böttiger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219-76.
9. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
10. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302(20):2222-9.
11. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*. 2003;89(8):839-42.
12. Vanbrabant P, Dhondt E, Billen P, Sabbe M. Aetiology of unsuccessful prehospital witnessed cardiac arrest of unclear origin. *Eur J Emerg Med*. 2006;13(3):144-7.
13. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S3-S14.
14. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1-80.
15. Thim T, Krarup NH, Grove EL, Rohde CV, Løfgren B. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med*. 2012;5:117-21.
16. Bahr J, Klingler H, Panzer W, Rode H, Kettler D. Skills of lay people in checking the carotid pulse. *Resuscitation*. 1997;35(1):23-6.
17. Zhan L, Yang LJ, Huang Y, He Q, Liu GJ. Continuous chest compression versus interrupted chest compression for cardiopulmonary resuscitation of non-asphyxial out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010134.
18. Nolan JP, Hazinski MF, Aickin R, Bhanji F, Billi JE, Callaway CW, Castren M, de Caen AR, Ferrer JM, Finn JC, Gent LM, Griffin RE, Iverson S, Lang E, Lim SH, Maconochie IK,

- Montgomery WH, Morley PT, Nadkarni VM, Neumar RW, Nikolaou NI, Perkins GD, Perlman JM, Singletary EM, Soar J, Travers AH, Welsford M, Wyllie J, Zideman DA. Part 1: Executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e1-31.
19. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA. Kurzdarstellung. Kapitel 1 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmedizin*. 2015;18:655-747.
20. Blom MT, Beesems SG, Homma PC, Zijlstra JA, Hulleman M, van Hoeijen DA, Bardai A, Tijssen JG, Tan HL, Koster RW. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014;130(21):1868-75.
21. Berdowski J, Blom MT, Bardai A, Tan HL, Tijssen JG, Koster RW. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011;124(20):2225-32.
22. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. 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.
23. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. 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.
24. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavillon JM. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562-8.

25. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Nielsen N, Friberg H, Bjerre M, Hassager C. Systemic Inflammatory Response and Potential Prognostic Implications After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1223-32.
26. Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, Lemiale V, Harrois A, Mira JP, Vicaut E, Cariou A, Duranteau J. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1712-20.
27. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(3):208-12.
28. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14(3):195-203.
29. Aboelsoud MM, Javaid AI, Al-Qadi MO, Lewis JH. Hypoxic hepatitis - its biochemical profile, causes and risk factors of mortality in critically-ill patients: A cohort study of 565 patients. *J Crit Care.* 2017;41:9-15.
30. Wendon J., Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I, Barnadi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81.
31. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Kitzberger R, Warszawska J, Holzinger U, Schenk P, Madl C. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1397-405.
32. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(12):1314-21.
33. Champigneulle B, Geri G, Bougouin W, Dumas F, Arnaout M, Zafrani L, Pene F, Charpentier J, Mira JP, Cariou A. Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, determinants and prognosis. *Resuscitation.* 2016;103:60-5.
34. Oh SH, Kim HJ, Park KN, Kim SH, Kim YM, Youn CS, Lim JY. Hypoxic hepatitis in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1166-70.

35. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(3):337-42.
36. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche JD, Carli P, Mira JP, Nolan J, Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1972-80.
37. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, Barks JD, Thoresen M, Wassink G, Bennet L. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):202-9.
38. Bonaventura J, Alan D, Vejvoda J, Honek J, Veselka J. History and current use of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1135-41.
39. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*. 1954;179(1):85-8.
40. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959;38:423-8.
41. Lenzer J. Peter Josef Safar. *British Medical Journal* vol. 327,7415, 2003: 624. 2003.
42. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
43. Group HaCAS. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56.
44. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, Council ER. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S39-86.
45. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-52.
46. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Aneman A, Al-Subaie N,

- Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Kober L, Langorgen J, Lilja G, Moller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197-206.
47. Kirkegaard H, Rasmussen BS, de Haas I, Nielsen JF, Ilkjær S, Kaltoft A, Jeppesen AN, Grejs A, Duez CH, Larsen AI, Pettilä V, Toome V, Arus U, Taccone FS, Storm C, Skrifvars MB, Søreide E. Time-differentiated target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a multicentre, randomised, parallel-group, assessor-blinded clinical trial (the TTH48 trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):228.
48. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone FS, Arus U, Storm C, Hassager C, Nielsen JF, Sorensen CA, Ilkjær S, Jeppese AN, Grejs AM, Duez CHV, Hjort J, Larsen AI, Toome V, Tiainen M, Hästbacka J, Laitio T, Skrifvars MB. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(4):341-50.
49. Evald L, Brønneck K, Duez CHV, Grejs AM, Jeppesen AN, Søreide E, Kirkegaard H, Nielsen JF. Prolonged targeted temperature management reduces memory retrieval deficits six months post-cardiac arrest: A randomised controlled trial. *Resuscitation.* 2018;134:1-9.
50. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):207-14.
51. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(2):172-80.
52. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-49.
53. Remien CH, Adler FR, Waddoups L, Box TD, Sussman NL. Mathematical modeling of liver injury and dysfunction after acetaminophen overdose: early discrimination between survival and death. *Hepatology.* 2012;56(2):727-34.

54. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
55. Gao L, Ramzan I, Baker AB. Potential use of pharmacological markers to quantitatively assess liver function during liver transplantation surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(4):375-85.
56. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope <sup>13</sup>C in CO<sub>2</sub> breath tests: methodology and fundamental considerations. *J Lab Clin Med*. 1977;90(3):412-21.
57. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg*. 2009;250(1):119-25.
58. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg*. 2013;257(1):27-36.
59. de Graaf W, Häusler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, Kullak-Ublick GA, Hesselmann R, van Gulik TM, Stieger B. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol*. 2011;54(4):738-45.
60. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*. 2002;122(5):1715-20.
61. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545-59.
62. Gupta S, Chawla Y, Kaur J, Saxena R, Duseja A, Dhiman RK, Choudhary NS. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(2):129-34.
63. Jara M, Bednarsch J, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Stockmann M. Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAX test. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(8):387-91.

64. Braden B, Faust D, Sarrazin U, Zeuzem S, Dietrich CF, Caspary WF, Sarrazin C. 13C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):179-85.
65. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561-97.
66. McLean KJ, Luciakova D, Belcher J, Tee KL, Munro AW. Biological diversity of cytochrome P450 redox partner systems. *Adv Exp Med Biol.* 2015;851:299-317.
67. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology.* 1992;16(3):682-7.
68. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin MV, Guengerich FP, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, Hammons GJ, Lyn-Cook BD, Kadlubar FF, Saldana SN, Sorter M, Vinks AA, Nassr N, von Richter O, Jin L, Nebert DW. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(5):359-67.
69. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford).* 2015;17(7):651-8.
70. Stockmann M. Habilitationsschrift: Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). 2009.
71. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAX. *J Surg Res.* 2015;193(1):184-9.
72. Argyriou G, Vrettou CS, Filippatos G, Sainis G, Nanas S, Routsis C. Comparative evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Sequential Organ Failure Assessment scoring systems in patients admitted to the cardiac intensive care unit. *J Crit Care.* 2015;30(4):752-7.
73. van Riel WG, van Golen RF, Reiniers MJ, Heger M, van Gulik TM. How much ischemia can the liver tolerate during resection? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(1):58-71.

74. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy. *Arch Surg*. 1978;113(12):1448-51.
75. Meissner K. Experimental studies of normothermic ischemia tolerance of the liver for the purpose of gluing liver lesions after total interruption of liver circulation. *Langenbecks Arch Chir*. 1973;333(1):39-46.
76. Storm C, Danne O, Ueland PM, Leithner C, Hasper D, Schroeder T. Serial plasma choline measurements after cardiac arrest in patients undergoing mild therapeutic hypothermia: a prospective observational pilot trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e76720.
77. Endisch C, Storm C, Ploner CJ, Leithner C. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology*. 2015;85(20):1752-60.
78. Estabrook RW. A passion for P450s (remembrances of the early history of research on cytochrome P450). *Drug Metab Dispos*. 2003;31(12):1461-73.
79. Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, Seki K, Morita S. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation*. 2004;60(2):225-30.
80. Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, Schuetz E, Lim R, Lim HL, Ong AB, Lee HS. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3683-90.
81. 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. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2196-204.
82. 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 (Oxford)*. 2010;12(2):139-46.
83. Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Neuhaus P, Stockmann M. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAx test. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):556-62.

84. Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAX test. *Dig Dis Sci.* 2014;59(12):2983-91.
85. Jara M, Malinowski M, Lüttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAX test. *Transpl Int.* 2015;28(1):52-8.
86. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Crit Care.* 2013;17(5):R259.
87. Rubin TM, Heyne K, Luchterhand A, Jan Bednarsch, W R Vondran F, Polychronidis G, Malinowski M, Nikolic A, Tautenhahn HM, Jara M, Wünsch T, Stockmann M, Lock JF. Kinetic validation of the LiMAX test during 10 000 intravenous. *J Breath Res.* 2017;12(1):016005.
88. 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. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016;6(4):169-79.
89. Empey PE, Velez de Mendizabal N, Bell MJ, Bies RR, Anderson KB, Kochanek PM, Adelson PD, Poloyac SM. Therapeutic hypothermia decreases phenytoin elimination in children with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2379-87.
90. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(7):803-16.
91. Grunau B, Reynolds JC, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, Pennington S, Cheung C, Li J, Habibi M, Ramanathan K, Barbic D, Christenson J. Comparing the prognosis of those with initial shockable and non-shockable rhythms with increasing durations of CPR: Informing minimum durations of resuscitation. *Resuscitation.* 2016;101:50-6.
92. Grunau B, Reynolds J, Scheuermeyer F, Stenstrom R, Stub D, Pennington S, Cheskes S, Ramanathan K, Christenson J. Relationship between Time-to-ROSC and Survival in Out-of-

hospital Cardiac Arrest ECPR Candidates: When is the Best Time to Consider Transport to Hospital? *Prehosp Emerg Care*. 2016;20(5):615-22.

93. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010;38(1):101-8.

94. Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, Hollenberg J, Albertsson P, Herlitz J. Comorbidity and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;133:118-23.

95. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone PH, Lilly CM, Katz JT, Czeisler CA, Bates DW. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1694-700.

96. Li Y, Ruan DY, Jia CC, Zheng J, Wang GY, Zhao H, Yang Q, Lui W, Yi SH, Li H, Wang GS, Yang Y, Chen GH, Zhang Q. Aging aggravates hepatic ischemia-reperfusion injury in mice by impairing mitophagy with the involvement of the EIF2 $\alpha$ -parkin pathway. *Aging*, 10(8), 1902-1920. 2018.

97. Kjaergaard J, Nielsen N, Winther-Jensen M, Wanscher M, Pellis T, Kuiper M, Hartvig Thomsen J, Wetterslev J, Cronberg T, Bro-Jeppesen J, Erlinge D, Friberg H, Soholm H, Gasche Y, Horn J, Hovdenes J, Stammet P, Wise MP, Aneman A, Hassager C. Impact of time to return of spontaneous circulation on neuroprotective effect of targeted temperature management at 33 or 36 degrees in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;96:310-6.

98. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller MD, Chioléro R, Liaudet L. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2296-301.

99. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurola J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettilä V. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):826-37.

100. Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. Resuscitation. 2001;49(2):183-91.
101. Hiemstra B, Bergman R, Absalom AR, van der Naalt J, van der Harst P, de Vos R, Nieuwland W, Nijsten MW, van der Horst ICC. Long-term outcome of elderly out-of-hospital cardiac arrest survivors as compared with their younger counterparts and the general population. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2018;12(12):341-9.
102. Salluh JJ, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. Curr Opin Crit Care. 2014;20(5):557-65.
103. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. Respir Care. 1995;40(10):1042-7.
104. Kellner P, Prondzinsky R, Pallmann L, Siegmann S, Unverzagt S, Lemm H, Dietz S, Soukup J, Werdan K, Buerke M. Predictive value of outcome scores in patients suffering from cardiogenic shock complicating AMI: APACHE II, APACHE III, Elebute-Stoner, SOFA, and SAPS II. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2013;108(8):666-74.
105. Donnino MW, Saliccioli JD, Dejam A, Giberson T, Giberson B, Cristia C, Gautam S, Cocchi MN. APACHE II scoring to predict outcome in post-cardiac arrest. Resuscitation. 2013;84(5):651-6.
106. Storm C, Nee J, Jörres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012;20:6.
107. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. Resuscitation. 2009;80(7):784-9.
108. Leithner C, Ploner CJ, Storm C. Prognostic assessment always requires several parameters. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(23-24):421.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian Norton Schäuble, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Leberfunktion unter Targeted Temperature Management bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation unter besonderer Berücksichtigung des präklinischen Verlaufs“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

## **8 Lebenslauf**

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

## 9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und zuverlässigen Wegbegleiter Prof. Dr. med. Christian Storm. Außerdem danke ich ganz herzlich meinem Betreuer Dr. med. Jens Nee für seine stetige kompetente Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. med. Martin Stockmann für die gelungene Kooperation bei diesem einzigartigen Pilotprojekt.

Außerdem danke ich ganz herzlich den pflegerischen sowie ärztlichen Kolleg\*innen der internistischen Intensivstationen 43i und 47i der Charité – Campus Virchow Klinikum für die Unterstützung und das Verständnis im Rahmen der aufwendigen LiMAX-Messungen.

Bedanken möchte ich mich insbesondere auch bei meiner wundervollen Frau und Tochter, ohne deren Unterstützung und Rückhalt mir die Vollendung dieser Arbeit nie gelungen wäre.

Meiner Mutter möchte ich zutiefst danken, da Sie den Weg meines Lebens so voller Liebe und Aufopferung geebnet hat.