

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Phosphat als Prädiktor für Mortalität und neurologisches Outcome  
nach kardiopulmonaler Reanimation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Matthias Ortkemper

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Privatdozent Dr. med. Patrick Horn

Zweitgutachter: Privatdozent Dr. med. Hug Aubin

## Zusammenfassung

Die Mortalität für Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist hoch und das neurologische *Outcome* häufig schlecht. Eine zeitnahe und verlässliche Einschätzung der Prognose ist von höchster Bedeutung. Etablierte laborchemische Parameter wie die NSE können dazu genutzt werden, sind aber ungenau. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob durch die Bestimmung von Phosphat nach kardiopulmonaler Reanimation eine Einschätzung der Prognose vorgenommen werden kann. Es erfolgte eine retrospektive Datenerfassung zur Erstellung einer Datenbank aller Herz-Kreislaufstillständen, die im Zeitraum 2013 bis 2017 in der internistischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

In der untersuchten Population ( $n = 1086$ ) überlebten 26 % der Patienten. Überlebende Patienten erreichten in 24,9 % der Fälle ein gutes *Outcome*. Nach Herz-Kreislauf-Stillstand konnten im kurzfristigen Verlauf mit 2,26 mmol/l im Mittel erhöhte Phosphatwerte festgestellt werden. Verstorbene Patienten zeigten im Mittel höhere Phosphatwerte als überlebende Patienten mit 2,53 mmol/l vs. 1,65 mmol/l. Gleiches galt für Patienten mit schlechtem *Outcome* mit 2,36 mmol/l im Vergleich zu gutem *Outcome* mit 1,44 mmol/l. Patienten mit erhöhten Phosphatwerten verstarben 3,7 Tage früher. Durch Regression konnte die Abhängigkeit der Mortalität ( $OR\ 2,99$ ) und des schlechten *Outcomes* ( $OR\ 3,75$ ) von erhöhten Phosphatwerten gezeigt werden. Mittels *ROC*-Kurven konnten *Cut-Offs* von 3,3 mmol/l und 2,78 mmol/l ermittelt werden, unter deren Anwendung mit 95 %-Spezifität das Versterben oder Erreichen eines schlechten *Outcomes* prognostiziert werden kann. Eine Überprüfung der *Cut-Offs* durch Bestimmung der prädiktiven Werte zeigte die Validität der *Cut-Offs*. Korrelationsanalysen ergaben, dass eine Assoziation von Phosphat mit NSE-Höchstwerten und initialen Lactatwerten besteht.

Die Bestimmung von Phosphat im kurzfristigen Verlauf nach Herz-Kreislauf-Stillstand kann einen Beitrag zur Prognoseabschätzung liefern. Erhöhte Phosphatwerte gehen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und schlechtem *Outcome* einher. Etablierte laborchemische Methoden zur Prognosestellung können durch die Bestimmung von Phosphat valide und zeitnah ergänzt werden.

## Summary

Mortality for patients after cardiopulmonary resuscitation is high and the neurological outcome is often poor. Timely and reliable prognostication is of the highest importance. Established laboratory parameters like NSE can be used to achieve this, but are often unreliable. This study aims to determine the value of phosphate in prognostication after cardiopulmonary resuscitation. Data was collected to establish a retrospective registry of all patients who suffered from cardiac arrest and were treated in the internal medicine department of the University Hospital of Düsseldorf between 2013 and 2017.

Of all patients ( $n = 1086$ ) analyzed 26 % survived. Good outcome was found in 24.9 % of surviving patients. Shortly after cardiac arrest, elevated mean phosphate values of 2.26 mmol/l were measured. Deceased patients showed higher phosphate values than surviving patients with 2.53 mmol/l vs. 1.65 mmol/l. Corresponding results were found in patients with poor and good outcome with 2.36 mmol/l and 1.44 mmol/l respectively. Patients who showed elevated phosphate values deceased 3.7 days earlier. Regression analysis was used to determine the dependence of mortality (*OR* 2.99) and poor outcome (*OR* 3.75) from elevated phosphate values. *ROC* curves established cut-off-values of 3.3 mmol/l and 2.78 mmol/l to predict death or poor outcome with 95 %-specificity. Reviewing these cut-off-values by calculating predictive values showed their validity. Correlation analysis showed an association of elevated phosphate values with NSE-peak values and initial lactate levels.

Measuring phosphate values shortly after cardiac arrest can be beneficial in prognostication. Elevated phosphate values are associated with a higher risk of mortality and poor outcome. Phosphate can supplement established laboratory parameters in prognostication in a valid and timely manner.

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ROSC</i>	<i>Return of spontaneous circulation</i>
<i>ERC</i>	<i>European Resuscitation Council</i>
NSE	Neuron-spezifische Enolase
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
<i>ILCOR</i>	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
<i>BLS</i>	<i>Basic life support</i>
<i>ALS</i>	<i>Advanced life support</i>
<i>OHCA</i>	<i>Out-of-hospital cardiac arrest</i>
<i>IHCA</i>	<i>Intra-hospital cardiac arrest</i>
<i>SIRS</i>	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
<i>TTM</i>	<i>Targeted Temperature Management</i>
EEG	Elektroenzephalogramm
AED	Automatischer externer Defibrillator
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>CPC</i>	<i>Cerebral Performance Category</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
EKG	Elektrokardiographie
<i>ROC</i>	<i>Receiver-operating-characteristic</i>
<i>AUC</i>	<i>Area-under-the-curve</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Kardiopulmonale Reanimation .....	2
1.2 Postreanimationsmanagement: Einsatz von Temperaturmanagement ....	7
1.3 Einschätzung der Prognose.....	8
1.4 Bewertung des <i>Outcomes</i> .....	15
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2. Material und Methoden .....	18
3. Ergebnisse .....	20
3.1 Demografische, präklinische und situative Parameter .....	20
3.2 Ergebnisse der cerebralen Bildgebung.....	22
3.3 Temperaturmanagement .....	25
3.4 Beschreibung des Reanimationsergebnisses.....	27
3.5 Laborchemische Prognoseparameter.....	29
4. Diskussion.....	50
4.1 Beurteilung der demografischen, präklinischen und situativen Parameter .....	51
4.2 Beurteilung der Befunde der cerebralen Bildgebung .....	55
4.3 Beurteilung des Temperaturmanagements.....	57
4.4 Beurteilung des Reanimationsergebnisses.....	59
4.5 Bewertung der laborchemischen Parameter.....	61
5. Zusammenfassung.....	68
6. Abbildungsnachweis .....	69
7. Literatur und Quellenverzeichnis.....	70

# 1. Einleitung

Ein Herz-Kreislauf-Stillstand mit notwendiger Reanimationsbehandlung gehört mit zu den größten Herausforderungen in der Notfall- und Intensivmedizin. 45,9 % der Patienten erlangen einen Spontankreislauf (*ROSC*) zurück, 21,8 % überleben die ersten 24 Stunden und nur 11,2 % können lebend entlassen werden [1]. Überleben Patienten die Reanimationsbehandlung und den anschließenden Krankenhausaufenthalt, liegen in etwa 50 % der Fälle neurologische Einschränkungen vor, die zum Teil dauerhafte Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens notwendig machen [2]. Die zeitnahe und valide Prognose von Mortalität und neurologischem *Outcome* nach Reanimation ist von größter Bedeutung für Patienten, Angehörige und Behandelnde. Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag geleistet werden, diese Prognoseabschätzung frühzeitig und valide durchführen zu können.

Die Prognoseabschätzung ist Bestandteil der Leitlinien des *European Resuscitation Council (ERC)* [3]. Diese sieht einen multimodalen Ansatz aus klinisch-neurologischer Untersuchung, Bestimmung von Neuron-spezifische Enolase-Werten (NSE), elektrophysiologischen Befunden als auch Befunden cerebraler Schnittbildgebung vor. Trotz aller Bemühungen und Fortschritte bleibt die Prognoseabschätzung eine medizinische Herausforderung und ermöglicht oft nur eine vage Einschätzung. Insbesondere fehlt es an Parametern, die es erlauben, zeitnah nach Reanimation eine verlässliche Aussage zu treffen.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob durch die Bestimmung von Phosphat im Serum nach einer Reanimation eine Aussage über die Prognose getroffen werden kann. Phosphat kann als Marker für Gewebischämie dienen und erhöhte Werte sind im kurzfristigen Verlauf nach Herz-Kreislauf-Stillständen bereits beschrieben [4-6]. Die Eignung als Prognoseparameter ist bisher noch nicht klar und Bedarf weiterer Untersuchungen.

## 1.1 Kardiopulmonale Reanimation

Die kardiopulmonale Reanimation (*CPR*) soll einen eingetretenen Herz-Kreislauf-Stillstand beenden und setzt sich nach heutigem Verständnis mindestens aus den Basismaßnahmen Herzdruckmassage und Beatmung zusammen [7, 8]. Die Herzdruckmassage in Form der manuellen, rhythmischen Kompression des geschlossenen Thorax, wie sie aktuell praktiziert wird, wurde 1960 in ihrer Effektivität belegt und seither regelhaft eingesetzt [9]. 1961 wurde gezeigt, dass eine Beatmung zusätzlich zur Herzdruckmassage sinnvoll ist [10]. Im Folgejahr wurde die elektrische Defibrillation eingeführt [11]. Diese Methoden bilden die Grundlage der modernen kardiopulmonalen Reanimation.

Die Algorithmen der kardiopulmonalen Reanimation wurden kontinuierlich durch Fachgesellschaften und Dachverbände weiterentwickelt. Das *International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)* veröffentlichte 2015 die aktuell gültigen Richtlinien zur Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation. Der *European Resuscitation Council* ist im *ILCOR* vertreten und passt die Richtlinien für den Einsatz im europäischen Raum an. In Deutschland wird üblicherweise nach den Richtlinien des *ERC* behandelt [3].

Die aktuellen Empfehlungen gliedern die notwendigen Handlungen zur Reanimation in Basismaßnahmen und erweiterte Maßnahmen. Der grundlegende *basic life support (BLS)* (Abb. 1) beinhaltet die Thoraxkompression, Beatmung und Verwendung eines automatischen externen Defibrillators [7]. Der *advanced life support (ALS)* (Abb. 2) umfasst sämtliche weitere medizinische Maßnahmen wie die Atemwegssicherung, Defibrillation, Medikamentengabe und Anlage eines Gefäßzugangs [8]. Der *basic life support* kann durch medizinische Laien durchgeführt werden, der *advanced life support* hingegen setzt umfassende medizinische und notfalltechnische Kenntnisse sowie das Vorhandensein von medizinischem Equipment voraus.

**Abb. 1: Algorithmus des *Basic Life Support***

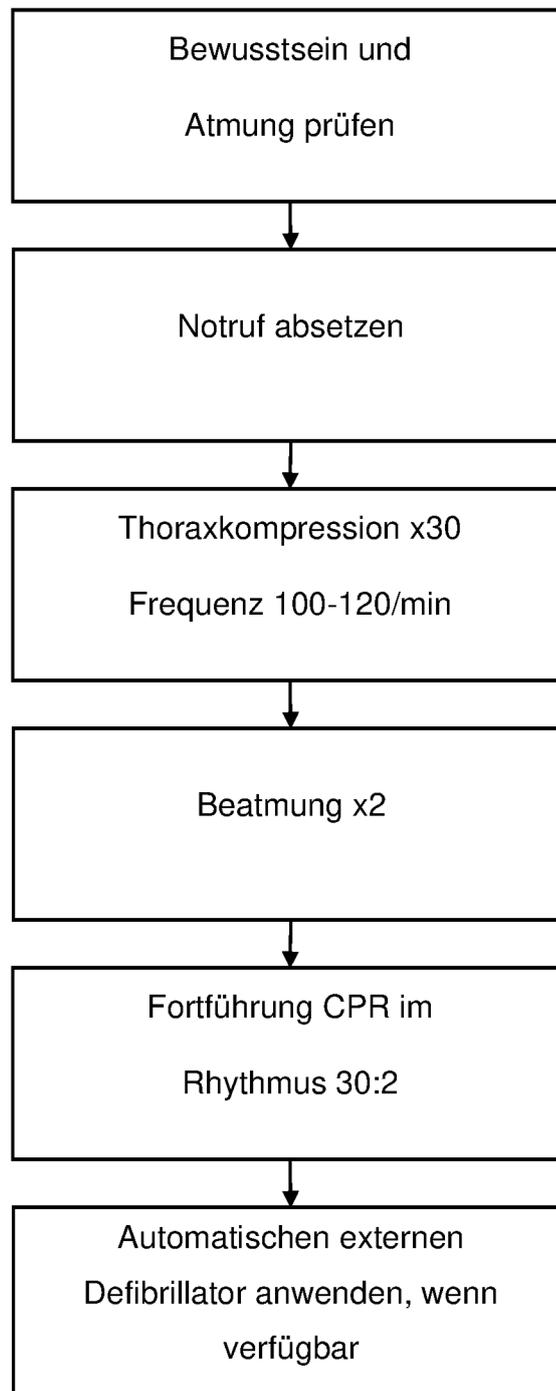
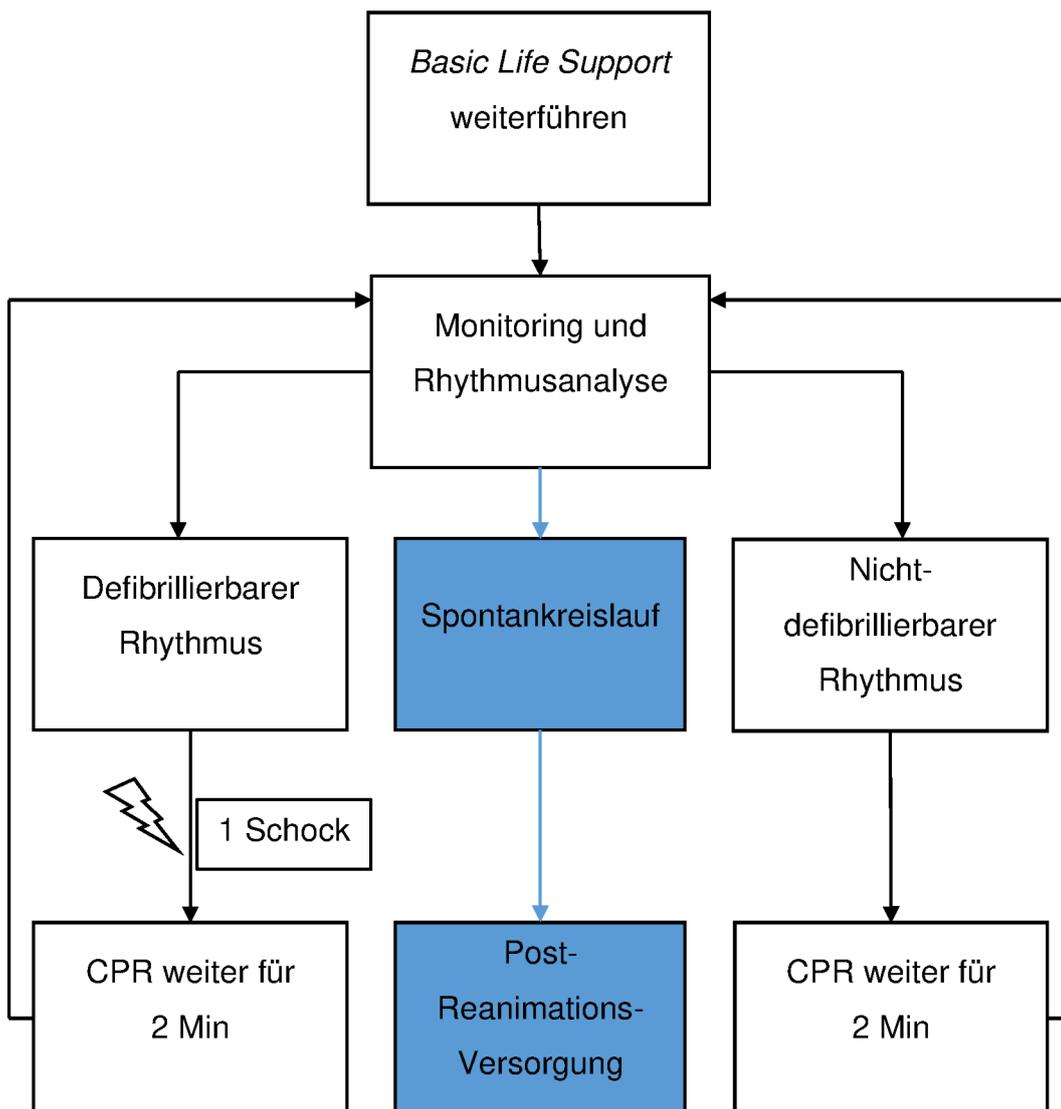


Abb. 1: *Basic Life Support*, adaptiert nach *ERC 2015* [7]

**Abb. 2: Algorithmus des *Advanced Life Support***



**Zusätzliche Versorgung:**

Sauerstoffgabe, Adrenalin-Boli alle 3–5 Min, Amiodaron nach 3. Schockabgabe, ggf. mechanisches Thoraxkompressionssystem

**Ausschluss reversibler Ursachen:**

Herzbeutetamponade, Intoxikation, Thromboembolie, Spannungspneumothorax, Hypoxie, Hypovolämie, Hypothermie, Hypo-/Hyperkaliämie

Abb. 2: *Advanced Life Support*, adaptiert nach ERC 2015 [8]

## Inzidenz und Demographie

Das deutsche Reanimationsregister veröffentlicht regelmäßig Jahresberichte, welche die Datenlage zum Thema Reanimation in Deutschland umfassend beschreiben. Nachfolgend genannte Zahlen sind dem Jahresbericht außerklinische Reanimation 2019 entnommen [1].

Der Jahresbericht für 2019 repräsentiert ca. 26,6 Millionen Einwohner Deutschlands. Die Inzidenz von außerklinischen Reanimationsbehandlungen (*OHCA, out-of-hospital cardiac arrest*) beträgt 62,6 pro 100.000 Einwohner / Jahr. Das durchschnittliche Alter liegt bei 69,5 Jahren, etwa ein Drittel der Patienten ist älter als 80 Jahre. Reanimationsbehandlungen bei Menschen, die jünger als 18 sind, bleiben eine Seltenheit. Männer sind mit 66 % häufiger betroffen als Frauen.

Eine Laienreanimation vor Übernahme durch professionelle Helfer konnte in 40,2 % der Fälle beobachtet werden. Mit 62,4 % fand die Mehrheit der Reanimationsbehandlungen in der eigenen Wohnung statt. In 52,2 % der Fälle konnte der Herz-Kreislauf-Stillstand beobachtet werden.

Ursächlich für den Herz-Kreislauf-Stillstand waren mit 60,6 % mehrheitlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der erste abgeleitete Rhythmus war nur in 22,4 % der Fälle defibrillierbar. Ein *ROSC* konnte nur bei 45,9 % der Patienten erreicht werden. Im Krankenhaus wurde bei ca. 23 % das Postreanimationsmanagement mit Temperaturregulation durchgeführt. Insgesamt konnten nur ca. 11,2 % der Patienten nach Reanimationsbehandlung das Krankenhaus wieder lebend verlassen. Eine weitere Differenzierung des *Outcome* erfolgt im Jahresbericht Außerklinische Reanimation nicht.

Die Datenlage für innerklinische Reanimationen (*IHCA*) ist dahingehend lückenhafter. Es ist von einer Inzidenz von 1-6 Fällen pro 1000 Krankenhausaufnahmen auszugehen [12]. Laut Angaben des Jahresberichts Innerklinische Reanimation 2019 des deutschen Reanimationsregisters konnten 19,9 % der Patienten nach Reanimation lebend entlassen werden. Davon erreichten 14,7 % ein gutes neurologisches *Outcome* [13].

## Prognose und Outcome

Die Prognose und das Behandlungsergebnis für Patienten mit *OHCA* ist allgemein als ungünstig anzusehen. Es ist bekannt, dass nur insgesamt etwa 10 % der Patienten die Akutsituation und Folgebehandlung überleben [14]. Bei Patienten nach *IHCA* wird mit 15 % ein ähnliches schlechtes Ergebnis erzielt [12]. Das neurologische *Outcome* ist mit 4–14 % nur in den wenigsten Fällen als gut zu bezeichnen, etwa die Hälfte der Patienten muss mit bleibenden kognitiven Einbußen leben [2].

Die Prognose ist von erheblicher Bedeutung für den Patienten selbst, seine Angehörigen aber auch für die Planung und Steuerung der weiteren Therapie. Unterschiedliche Prädiktoren sollen dabei helfen, die Prognoseeinschätzung vornehmen zu können. Darunter fallen Parameter wie demographische und präklinische Daten, klinische Befunde, Laboruntersuchungen, elektrophysiologische Untersuchungen sowie radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen [15]. Ausgewählte Parameter zur Prognose werden detailliert in Kapitel 1.3 dargestellt.

Grund für die hohe Mortalität und das schlechte neurologische *Outcome* ist unter anderem die während des Kreislaufstillstandes herrschende globale Ischämie und reduzierte Perfusion mit nachfolgender irreversibler Schädigung der Organe und vorwiegend des Gehirns. Unter laufender Kardiokompression wird ein Mitteldruck von ca. 40 mmHg erzeugt, der für eine adäquate Perfusion nicht ausreichen kann [16]. Diese Zeit wird als „*low-flow-time*“ bezeichnet, wo hingegen „*no-flow-time*“ die Zeit im Kreislaufstillstand ohne Herzdruckmassage und somit ohne Hirnperfusion bezeichnet [17]. Innerhalb von drei Minuten sind erste Nervenzelluntergänge zu beobachten, schwerste Schäden treten nach etwa zehn Minuten ein [2]. Diese anoxisch bedingte Hirnschädigung ist Teil des Postreanimationssyndroms, welches darüber hinaus aus myokardialer Dysfunktion, *systemic-inflammatory-response-syndrome (SIRS)* und der der Reanimation zugrunde liegenden Pathologie besteht [18]. Die neurologische Schädigung gehört zu den Haupttodesursachen für Patienten in der Postreanimationsphase [19].

## 1.2 Postreanimationsmanagement: Einsatz von Temperaturmanagement

Nach Erreichen eines *ROSC* schließt sich die Postreanimationsbehandlung an. Diese ist eine intensivmedizinische Komplexbehandlung zur Therapie der Herz-Kreislauf-Stillstand verursachenden Grunderkrankung und des nachfolgenden Postreanimationssyndroms. Ziel ist die Optimierung des *Outcomes*. Dazu wird eine Reihe von Maßnahmen wie eine kontrollierte Beatmung, optimierte Hämodynamik, Neuromonitoring, Blutglucose-Einstellung und Temperaturkontrolle angewendet. *Targeted temperature management (TTM)* ist ein etabliertes Verfahren zur Neuro- / -Organprotektion nach Herz-Kreislauf-Stillstand und umfassend untersucht [20, 21]. Die Durchführung von *TTM* für Patienten, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand bewusstlos bleiben, ist Bestandteil der Leitlinien des *ERC* [3]. Unter *TTM* fallen grundsätzlich die Verfahren zum Einsatz von therapeutischer Hypothermie und kontrollierter Normothermie. Die Kühlung des gesamten Körpers und im Besonderen des Hirngewebes wirkt über eine Reihe von komplexen Mechanismen insgesamt neuroprotektiv, unter anderem durch die Senkung des cerebralen Sauerstoffverbrauchs und Normalisierung der Hirndurchblutung [21].

Die *ERC*-Leitlinien von 2015 empfehlen die zeitnahe Anwendung von *targeted temperature management* für Patienten, die nach Wiederreichen eines Kreislaufs im Koma verbleiben. Die Empfehlung gilt für alle Initialrhythmen und sieht eine Stabilisierung der Körpertemperatur auf 32–36°C über mindestens 24h vor [3]. Eine Vorgabe hinsichtlich der technischen Umsetzung der Temperaturkontrolle besteht nicht. Prinzipiell besteht die Möglichkeit der Oberflächenkühlung oder der intravasalen Kühlung. Hinsichtlich des Überlebens zeigen Oberflächenkühlung und intravasale Kühlung keine Unterschiede [3].

Aktuelle Studien geben Hinweise darauf, dass die therapeutische Hypothermie der kontrollierten Normothermie hinsichtlich des neurologischen *Outcomes* überlegen ist [22]. Eine exakte, optimale Zieltemperatur konnte bisher jedoch nicht definiert werden.

## 1.3 Einschätzung der Prognose

Die Prognose für Patienten, die kardiopulmonal reanimiert werden müssen, ist insgesamt schlecht. Selbst nach Wiederreichen eines Kreislaufs sterben in der Folge etwa zwei Drittel an einem Hirnschaden [19]. Davon wiederum verstirbt ein Großteil nach Einstellung der lebenserhaltenden Therapie bei schlechter neurologischer Prognose [23]. Die Prognoseeinschätzung ist daher von fundamentaler Bedeutung für Patienten, Angehörige und die Therapieplanung. Die Prognosestellung hat mittlerweile Eingang in die Leitlinien des *ERC* gefunden [3].

Im Idealfall gelangt ein Patient zeitnah nach Wiedererlangen eines Kreislaufs wieder zu Bewusstsein. In der Regel verbleibt der überwiegende Anteil über einen variablen Zeitraum in einem Zustand von quantitativer Bewusstseinsbeschränkung unterschiedlicher Ausprägung, wobei mit zunehmender Dauer die Chance auf ein gutes neurologisches *Outcome* abnimmt [24]. Nach den Leitlinien des *ERC* ergibt sich folgendes Schema (Abb. 3) der Prognosestellung für Patienten, deren Bewusstseinsbeschränkung über 72h nach Postreanimationsbehandlung und beendeter Sedierung persistiert. Es gilt zu beachten, dass bei Einsatz von Hypothermieverfahren die Erwärmung vorher abgeschlossen sein muss.

Für die Prognose wird ein multimodaler Ansatz aus klinisch-neurologischer Untersuchung, Neuron-spezifischen-Enolase-Werten, elektrophysiologischen Befunden wie dem Elektroenzephalogramm (EEG) und Befunden cerebraler Schnittbildgebung gewählt.

Darüber hinaus bestehen diverse weitere Parameter, die Aufschluss über Mortalität und neurologisches *Outcome* geben können. Erläuterungen zu ausgewählten Parametern finden sich in den folgenden Kapiteln.

**Abb. 3: Prognose-Algorithmus**

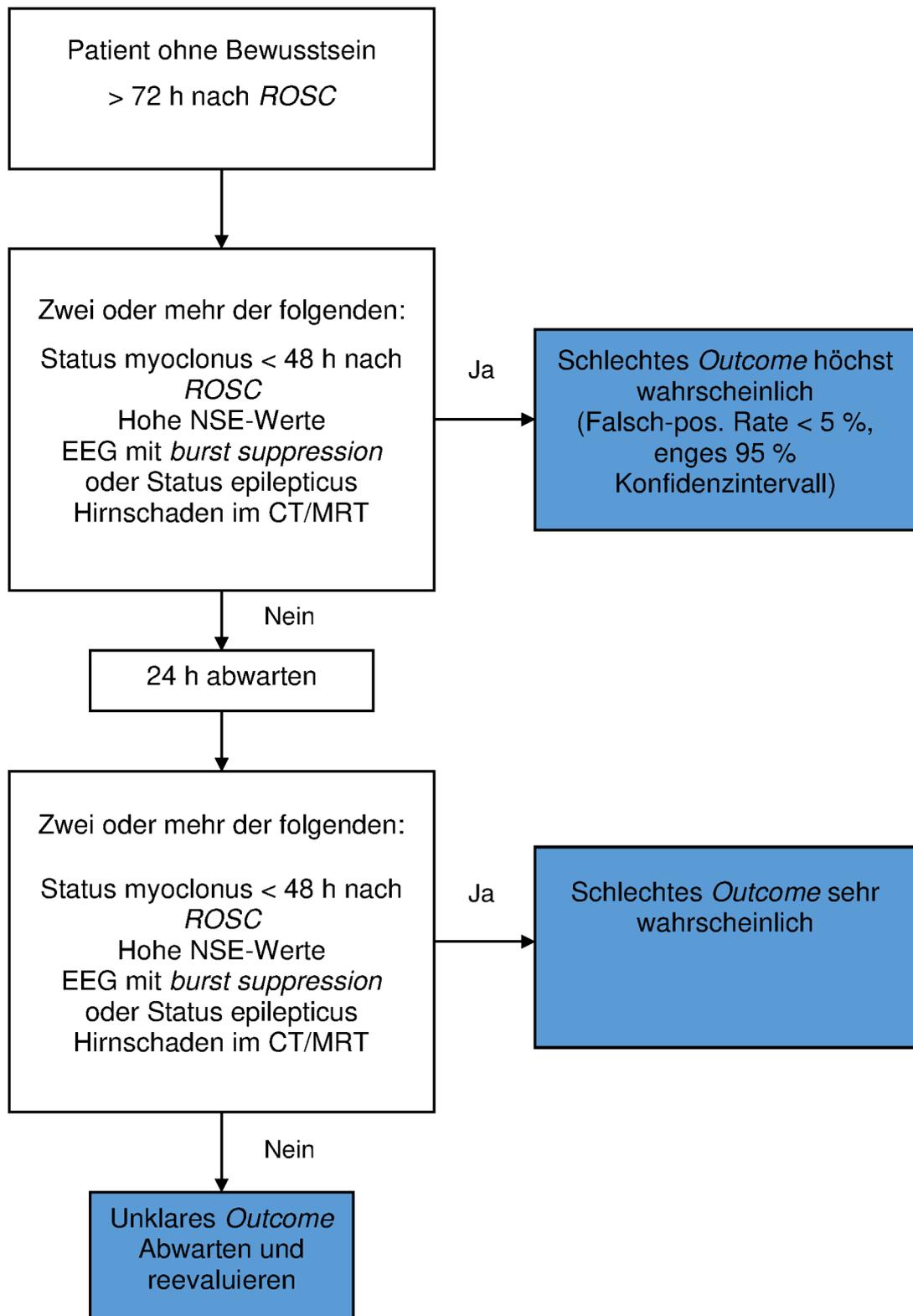


Abb. 3: Prognose-Algorithmus nach ERC 2015 [3]

## Demografische, präklinische und situative Parameter

Es existiert eine Reihe von demografischen, präklinischen und situativen Parametern, die Einfluss auf das *Outcome* haben und eine erste Aussage über die allgemeine Prognose nach Reanimation zulassen.

Das durchschnittliche Alter eines Patienten, der reanimationsbedürftig ist, liegt im Median bei 70 Jahren [14]. Ein jüngeres Patientenalter korreliert mit einer höheren Überlebenschance [25, 26]. Das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung ist ein zusätzlicher Risikofaktor [25].

Der Initialrhythmus zu Reanimationsbeginn ist von erheblicher Bedeutung. Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie als Initialrhythmus ist mit einer deutlich höheren Überlebenschance assoziiert als andere Initialrhythmen [25, 27, 28]. Als Behandlungsmöglichkeit des Kammerflimmerns steht die elektrische Defibrillation zur Verfügung. Die Notwendigkeit der frühestmöglichen Defibrillation wird in den *ERC*-Leitlinien betont [3]. Die Frühdefibrillation, auch wenn sie durch Laien mit Hilfe eines automatischen externen Defibrillators geschieht (AED), erhöht die allgemeine Überlebenschance und das Überleben mit gutem neurologischen *Outcome* um ein Vielfaches [29, 30]

Den Ersthelfermaßnahmen durch Laien wird eine entscheidende Bedeutung beigemessen. Frühes Einleiten der Basismaßnahmen durch Laien verdoppelt die Überlebenschance [31]. Der Einsatz eines AED durch Laien führt nochmals zu einem besseren *Outcome*.

Zeit ist der mit Abstand wichtigste Faktor. Die Ischämietoleranz des Hirns beträgt nur wenige Minuten, somit verschlechtert jede Minute *no-flow-time* oder *low-flow-time* die Überlebenschance und die Chance auf ein gutes neurologisches *Outcome* deutlich. Die Latenz bis zum Beginn der Reanimation, Latenz bis zum Beginn des ALS, Latenz bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes, Latenz bis zur ersten Defibrillation, Dauer bis *ROSC*, und Gesamtdauer der Reanimation haben Einfluss auf das Überleben [25, 32-35].

## Cerebrale Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik des Gehirns mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist Bestandteil des Prognose-Algorithmus der *ERC*-Leitlinien [3].

Ein Teil der Patienten entwickelt Stunden bis Tage nach Reanimation ein Hirnödem als direkte Folge der reanimationsbedingten Hypoxie [24, 36]. Das Hirnödem zeigt sich im CT als verstrichene Sulci und Zisternen, verminderter Mark-Rinden-Differenzierung und Basalganglienläsion [37]. Im MRT lassen sich darüber hinaus Läsionen der Basalganglien darstellen, die im CT vorher nicht zu sehen waren [38]. Ein Hirnödem geht üblicherweise mit einem schlechten *Outcome* einher, reicht aber allein nicht zur Prognosestellung aus [2, 24, 39]. Die Bedeutung der Befunde ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Forschung, im Rahmen einer multimodalen Prognoseabschätzung haben sie jedoch einen festen Stellenwert.

## Laborchemische Prognoseparameter

Laborwerte, die im Verlauf nach Reanimation erhoben werden, können einen Beitrag zur Prognose des neurologischen *Outcomes* leisten. Dafür bieten sich Parameter an, die einen direkten Hinweis auf neuronalen Schaden geben können, wie zum Beispiel die Neuron-spezifische Enolase. Ebenfalls kann der Lactatspiegel im Verlauf bestimmt werden als Hinweis auf eine allgemeine Gewebshypoxie und das Ausmaß der Ischämie. Die Bedeutung von Phosphat als laborchemischer Prognoseparameter wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

### Neuron-spezifische Enolase

Die Neuron-spezifische Enolase ist ein Enzym der Glykolyse und vornehmlich in Nervenzellen, Gliagewebe und neuroendokrinen Zellen vorhanden [40]. Im Rahmen einer Nervenzellschädigung wird das Protein frei und kann in erhöhter Konzentration im Serum gemessen werden. Der obere Referenzwert im Serum liegt bei 15 µg/l [40]. Die Aussagekraft der NSE für die Prognose des neurologischen *Outcomes* ist umfassend untersucht und bewiesen [41, 42]. Die Bestimmung der NSE-Konzentration im Serum ab 48 Stunden nach Reanimation ist Teil des Prognose-Algorithmus der aktuellen *ERC*-Leitlinien, allerdings kann bisher kein *Cut-off*-Wert angegeben werden, der absolut sicher ein schlechtes neurologisches *Outcome* vorhersagt [3]. In der Literatur wurden bisher *Cut-offs* zwischen 33 µg/l und 97 µg/l zur sicheren Prognose eines schlechten neurologischen *Outcomes* vorgeschlagen [43-45]. Zudem ist bisher fraglich, inwiefern sich der neuroprotektive Effekt von *targeted temperature management* auf die Aussagekraft und Verlässlichkeit von erhöhten NSE-Werten auswirkt [39, 46, 47]. NSE als alleiniger Parameter kann das *Outcome* nicht sicher vorhersagen, hat aber im Rahmen eines multimodalen Konzepts zur Prognoseerstellung einen Stellenwert.

## Lactat

Lactat entsteht im menschlichen Organismus im Rahmen der anaeroben Glykolyse. Die anaerobe Glykolyse findet verstärkt bei zellulärer Hypoxie statt, was zu einem vermehrten Anfall von Lactat führt [48]. Ein Zustand erheblicher Gewebshypoxie mit konsekutivem Lactatanstieg findet sich im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation, aber auch im Schock oder Sepsis. Der obere Referenzwert für Erwachsene liegt bei 1,8 mmol/l im arteriellen Vollblut oder Plasma [48]. Deutlich erhöhte Werte finden sich ca. 2 Stunden nach Reanimationsbeginn und sinken danach üblicherweise zeitnah [49]. Erhöhte Lactatwerte bei kritisch kranken Patienten gehen mit einer erhöhten Mortalität einher [50]. Dies betrifft auch Patienten in der Postreanimationsphase. Darin deuten erhöhte Lactatwerte auf eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres neurologisches *Outcome* hin [51-54]. Einschränkend ergibt sich, dass keine *Cut-off*-Werte für ein sicheres schlechtes neurologisches *Outcome* definiert sind. Zudem scheint die Lactat-*Clearance* ein stärkerer Prädiktor für ein schlechtes *Outcome* zu sein als der Lactatspiegel selbst [49]. Zudem unterliegen die Lactatspiegel einer ausgeprägten, situationsbedingten Dynamik, was die Interpretation erschweren kann. Für den Prognose-Algorithmus des *ERC* hat Lactat keine Bedeutung.

## Phosphat

Im menschlichen Organismus liegen 85 % des Phosphats in Verbindung mit Calcium im Knochen vor. Der intrazelluläre Anteil von 14 % besteht aus Phosphat als Bestandteil von Lipiden, Proteinen, Nukleinsäuren und Signalmolekülen. Der Referenzbereich von Phosphat im Serum oder Plasma beträgt 0,84–1,45 mmol/l [48]. Die Regulation des Phosphathaushalts erfolgt über die Aufnahme im Darm und die Ausscheidung durch die Niere unter Steuerung von Hormonen wie Vitamin D, Parathormon und *fibroblast growth factor 23* [48]. Phosphat wird im Glomerulum der Niere frei filtriert und zu 80 % im proximalen Tubulus rückresorbiert [48].

Das Vorliegen einer Hyperphosphatämie ist für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz untersucht und als Risikofaktor für erhöhte Mortalität identifiziert [55]. Nach Herz-Kreislauf-Stillstand ist das Auftreten von erhöhten Phosphatspiegeln beschrieben [4, 5]. Höhere Phosphatspiegel korrelieren mit der Dauer der Ischämie [4, 6]. Einzelne Studien überprüften die Aussagekraft von diversen Laborparametern, unter anderem Phosphat, für die Prognose nach Herz-Kreislauf-Stillstand, diese konnte aber nicht sicher gezeigt werden [56, 57].

Aus grundlegender pathophysiologischer Sicht erscheint eine Bedeutung für die Prognose nach Herz-Kreislauf-Stillstand schlüssig. Höhere Phosphatspiegel sind bei Patienten zu erwarten, die länger an einer Hypoperfusion des gesamten Körpers im Herz-Kreislaufstillstand mit nachfolgender Gewebsischämie litten, was mit einer schlechten Prognose einhergeht.

Die erhöhten Phosphatspiegel können bereits Minuten bis wenige Stunden nach Ischämiebeginn festgestellt werden [4, 6]. Eine Prognosestellung anhand der Phosphatwerte zeitnah nach Herz-Kreislauf-Stillstand erscheint grundsätzlich möglich. Dies könnte im Vergleich zur Nutzung von anderen laborchemischen Parametern, wie der NSE, deutlich früher geschehen. Dieser hohe potenzielle Nutzen für eine frühzeitige Prognose rechtfertigt weitere Forschungen zu dieser Thematik.

## 1.4 Bewertung des *Outcomes*

Die Beschreibung des Behandlungsergebnisses nach einem einheitlichen Muster ist essenziell für eine objektive Beurteilung. Eine alleinige Angabe der Mortalität ist nicht ausreichend. Überleben Patienten den Herz-Kreislauf-Stillstand, kann die Lebensqualität in unterschiedlichem Maße beeinträchtigt sein. Grund dafür sind die zu erwartenden neurologischen Schäden. Die Auswirkungen der neurologischen Schädigung auf die Aktivitäten des täglichen Lebens müssen in der Beurteilung berücksichtigt werden. Konventionell erfolgt die Beurteilung des Behandlungsergebnisses mittels klinischer Scoring-Systeme wie der *Cerebral Performance Category (CPC)*. Dieses Scoring-System ist in Tabelle 1 dargestellt. Sie ermöglichen die Erfassung des neurologischen *Outcomes* durch die systematische Beobachtung von neuropsychiatrischen Fähigkeiten und Alltagskompetenzen eines Patienten. Ein Versterben wird als maximal schlechtes *Outcome* miterfasst. Mithilfe der Skala gelingt so eine Abbildung des Reanimationsergebnisses unter Einbeziehung von Mortalität und neurologischem *Outcome*. Üblicherweise werden die Resultate vereinfacht dichotom als gutes oder schlechtes *Outcome* dargestellt. Die einheitliche Erfassung erlaubt sowohl die Beurteilung im zeitlichen Verlauf als auch den Vergleich zwischen einzelnen Patienten oder Patientengruppen.

### *Cerebral Performance Category*

Die *Cerebral Performance Category* ist als Ergänzung zur *Glasgow Outcome Scale* zu verstehen, aus welcher sie Anfang der 80er Jahre entwickelt wurde [58, 59]. Im Vordergrund steht die möglichst genaue Erfassung der cerebralen Fähigkeiten nach einer Hirnschädigung. Die *CPC* ist zur Bestimmung des neurologischen *Outcomes* nach Reanimation etabliert und ein verlässliches Testinstrument [60].

Die Einteilung findet nach fünf Kategorien statt. In der vereinfachten Darstellung erreichen Patienten mit einem Skalenwert von 1–2 ein gutes *Outcome*, oder mit einem Skalenwert von 3–5 ein schlechtes *Outcome*. *CPC* 5 erfasst das Versterben, welches als Maximalform des schlechten *Outcomes* interpretiert wird.

**Tabelle 1: Cerebral Performance Category**

<i>CPC 1</i>	Gute Hirnleistung. Normales Leben möglich, geringe neurologische oder psychologische Defizite können vorliegen
<i>CPC 2</i>	Moderater Hirnschaden. Eingeschränktes, aber unabhängiges Leben, Arbeit in speziellen Einrichtungen möglich
<i>CPC 3</i>	Schwerer Hirnschaden. Bei Bewusstsein aber eingeschränkt und hilfsbedürftig. Leben nicht ohne Hilfe möglich
<i>CPC 4</i>	Koma oder vegetativer Zustand
<i>CPC 5</i>	Tod oder diagnostizierter Hirntod

Tabelle 1: *Cerebral Performance Category* nach [58]

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die Eignung der Phosphatmessung im Serum zur Prädiktion von Mortalität und neurologischem *Outcome* nach inner- und außerklinischer Reanimation untersucht werden.

Die aktuellen *ERC*-Leitlinien sehen die Bestimmung von NSE-Spiegeln in den Folgetagen nach Herz-Kreislauf-Stillstand vor [3]. Die Aussagekraft von NSE-Spiegeln alleine ist jedoch begrenzt und kann nicht allein als Prognosebestimmend gewertet werden [61]. Daher soll geprüft werden, ob für die Verwendung von Phosphat als additiver Prognoseparameter in der Postreanimationsphase Evidenz besteht.

Aus pathophysiologischer Sicht ist von einem Zusammenhang von Phosphatwerten und der zu erwartenden Mortalität bzw. neurologischem *Outcome* nach Reanimation auszugehen. Es ist anzunehmen, dass erhöhte Phosphatspiegel mit einer erhöhten Mortalität und schlechterem neurologischen *Outcome* assoziiert sind.

Hierzu erfolgt die systematische Erfassung von Phosphat- und NSE-Werten, Mortalität und neurologischem *Outcome*. Es wird untersucht, ob und in welcher Ausprägung erhöhte Phosphatspiegel in der Postreanimationsphase auftreten. Die Bestimmung der NSE, der aktuelle Standardparameter der Prognosestellung, dient als Vergleichsparameter und wird mit Phosphatwerten korreliert. Darüber hinaus wird geprüft, ob durch die Bestimmung der Phosphatspiegel eine Prognosestellung gelingen kann. Ein eventueller additiver Nutzen für die Prognoseeinschätzung soll gezeigt werden.

Die genannte Fragestellung wird an einer gemischten Population aus innerklinisch und außerklinisch reanimierten Patienten geprüft, um eine größere Stichprobe zu erhalten und die gemeinsame Endstrecke der Postreanimationsbehandlung zu erfassen. Die statistische Aufarbeitung erfolgt an der Gesamtpopulation, Ausnahmen davon werden explizit ausgewiesen.

## 2. Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden Daten von Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2013 bis 2017 im Großraum Düsseldorf außerklinisch reanimiert und in Folge in das Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) verbracht wurden oder innerklinisch während einer Behandlung im UKD einen HerzKreislaufstillstand erlitten.

Der Reanimationserfolg wurde über den Verlauf der Behandlung bis hin zur Entlassung aus dem Krankenhaus beurteilt.

Einschlusskriterien:

HerzKreislaufstillstand im Großraum Düsseldorf und nachfolgende Aufnahme in das UKD oder während stationären Aufenthaltes im UKD

Innere Ursache des HerzKreislaufstillstandes

Ausschlusskriterien:

Traumatisch bedingter HerzKreislaufstillstand

Alter < 18 Jahre

Die Datenerhebung erfolgte über Zugriff auf das Krankenhausinformationssystem des UKD. Verwendet wurden das Programm Medico der Cerner Deutschland GmbH und das Archivprogramm PEGASOS der Nexus/Marabu GmbH. Berücksichtigt wurden sämtliche Arztbriefe, Konsile, Rettungsdienstprotokolle, Untersuchungsbefunde, ärztliche und pflegerische Dokumentationskurven sowie Laborbefunde.

Als allgemeine Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Einlieferungsdatum und -uhrzeit, HerzKreislaufstillstand außerklinisch oder innerklinisch und die Dauer des Aufenthalts bis zum Versterben oder zur Entlassung.

Als unmittelbare Einflussfaktoren wurden erhoben: Dauer und Ort der Reanimationsbehandlung, vermutete und final diagnostizierte Ursache des HerzKreislaufstillstandes, Vorerkrankungen, eventuelle Beobachtung des Zusammenbruchs, Durchführung einer Laienreanimation ggf. mit telefonischer Anleitung durch die Rettungsleitstelle, Latenz bis zum Reanimationsbeginn.

Bezüglich der elektrokardiographischen Befunde (EKG) wurden folgende Daten ermittelt: Initialer Rhythmus und gegebenenfalls die Dauer der Reanimationsbehandlung bis zum Erreichen eines *ROSC*.

Als Faktoren mit Bezug zum Outcome wurden erhoben: Verwendung eines Hypothermie-Systems, Verwendung und Befund einer cerebralen Bildgebung. Zur Beschreibung des neurologischen *Outcomes* wurde die *Cerebral Performance Category* genutzt. Die Beschreibung erfolgte zum Zeitpunkt der Entlassung. Es erfolgte eine dichotome Unterteilung in gutes *Outcome* (*CPC 1–2*) und schlechtes *Outcome* (*CPC 3–5*).

Als Laborwerte wurden folgende Parameter dokumentiert: Erste Blutgasanalyse zeitnah nach bzw., wenn möglich, noch unter Reanimationsbehandlung. Lactat-, Neuron-spezifische Enolase und Phosphatwerte täglich ab dem Tag des Herzkreislaufstillstandes bis fünf Tage darüber hinaus. Lagen mehrere Werte für einen Tag vor, so wurden die jeweiligen Höchstwerte erfasst.

Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Excel 2016. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel 2016 und dem Statistikprogramm SPSS Version 25 der IBM Corporation. Die verwendeten Diagramme wurden eigenhändig mit Microsoft Word 2016, Microsoft Excel 2016 und SPSS Version 25 erstellt.

Zur statistischen Signifikanztestung wurden folgende Tests verwendet: Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher, Spearman-Rangkorrelation, binäre logistische Regression und Wald-Test, Grenzwertoptimierungskurven (*ROC-Kurve, receiver operating characteristic*). Die Angabe von Konfidenzintervallen (KI) erfolgt auf dem Niveau von 95 %. Als Streumaß wurde die Standardabweichung verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf eine Wahrscheinlichkeit von 95 % festgelegt ( $p < 0,05$ ).

Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor. Studiennummer: 2018-109-RetroDEuA.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Demografische, präklinische und situative Parameter

Insgesamt wurden 1086 Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach auswärtiger oder innerhäuslicher Reanimation zwischen 2013 bis 2017 an der Uniklinik Düsseldorf behandelt wurden. Die Gesamtanzahl setzt sich aus 318 *OHCA*-Fällen und 768 *IHCA*-Fällen zusammen. Grundsätzlich erfolgen alle Berechnungen mit der Gesamtpopulation, außer es wird explizit auf eine Aufteilung in *OHCA* / *IHCA* hingewiesen.

#### Alter- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 70,57 Jahre (*Mdn*: 73,26). Der Männeranteil betrug 63,2 % (*N* = 686) mit einem Durchschnittsalter von 69,2 Jahren (*Mdn*: 72,12). Der Frauenanteil betrug 36,8 % (*N* = 400) mit einem Durchschnittsalter von 73,2 Jahren (*Mdn*: 75,71). 25,5 % (*N* = 277) der Patienten waren 80 Jahre alt oder älter.

#### Vorerkrankungen

Eine kardiale Vorerkrankung lag in 68,8 % (*N* = 746) der Fälle vor.

#### Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstandes

Die Ursache für den Herz-Kreislauf-Stillstand war in 45,3 % (*N* = 492) der Fälle kardial. Am zweithäufigsten verblieb die Diagnose mit 30,5 % (*N* = 331) unklar. Eine getrennte Betrachtung für außer- und innerklinische Herz-Kreislauf-Stillstände zeigt eine ähnliche Verteilung der Ursachen.

#### Reanimationsort

Der außerklinische Herzstillstand fand mit 55,8 % (*N* = 168) überwiegend im eigenen Zuhause statt. 30,6 % (*N* = 92) fanden im öffentlichen Raum statt. Innerklinisch fanden die meisten Reanimationen mit 31,7 % (*N* = 244) auf der Intensivstation statt. An zweiter Stelle folgte der Herzstillstand auf Normalstation mit 23,6 % (*N* = 182).

### Beobachteter Zusammenbruch, Latenz, Laienreanimation

Bei *OHCA* konnte in 80,2 % ( $N = 243$ ) der Fälle der Zusammenbruch beobachtet werden. Im Mittel vergingen 3,1 Minuten bis zum Beginn des *BLS*. In 25,8 % ( $N = 82$ ) der Fälle wurde eine Laienreanimation eingeleitet

Bei *IHCA* konnte in 77,1 % ( $N = 592$ ) der Fälle der Zusammenbruch beobachtet werden. Ein Kreislaufzusammenbruch wurde als beobachtet definiert, wenn er direkt von Personal beobachtet oder durch Monitoring erfasst wurde.

### Initialer Rhythmus

Ein nicht-defibrillierbarer Rhythmus war der häufigste Initialbefund mit 70,7 % ( $N = 575$ ). In 29,3 % ( $N = 238$ ) der Fälle lag ein defibrillierbarer Rhythmus im Sinne von Kammerflimmern oder einer pulslosen ventrikulären Tachykardie vor. Bei *OHCA* zeigte sich initial in 62,9 % ( $N = 180$ ) der Fälle ein nicht-defibrillierbarer Rhythmus, in 38,1 % ( $N = 106$ ) konnte ein defibrillierbarer Rhythmus identifiziert werden. Im Falle von *IHCA* konnte in 74,9 % ( $N = 395$ ) der Fälle ein nicht-defibrillierbarer Rhythmus abgeleitet werden, in 25,1 % ( $N = 132$ ) konnte ein defibrillierbarer Rhythmus festgestellt werden.

### Reanimationsdauer bis ROSC

Die Dauer der Reanimation bis zum ersten ROSC betrug im Mittel  $15,61 \pm 15,82$  Min ( $N = 648$ ).

## 3.2 Ergebnisse der cerebralen Bildgebung

Eine cerebrale Bildgebung erfolgte in 328 Fällen. Der Verdacht auf einen Hirnschaden wurde in 18,3 % ( $N = 60$ ) der Untersuchungen geäußert.

Abb. 4 zeigt die Verteilung von Patienten mit ( $N = 60$ ) oder ohne ( $N = 268$ ) Verdacht auf Hirnschaden über die Gruppen „Überleben“ ( $N = 144$ ) und „Tod“ ( $N = 184$ ).

Ein Verdacht auf Hirnschaden zeigte sich bei 18,3 % ( $N = 60$ ) der untersuchten Patienten, wovon 88,3 % ( $N = 53$ ) verstarben. Kein Hinweis auf einen Hirnschaden zeigte sich bei 81,7 % ( $N = 268$ ) der untersuchten Patienten, wovon 48,9 % ( $N = 131$ ) verstarben.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Bildgebung und der Mortalität ( $X^2(1, N = 328) = 30,984, p < 0,001$ ).

**Abb. 4: Ergebnis der Bildgebung und Mortalität**

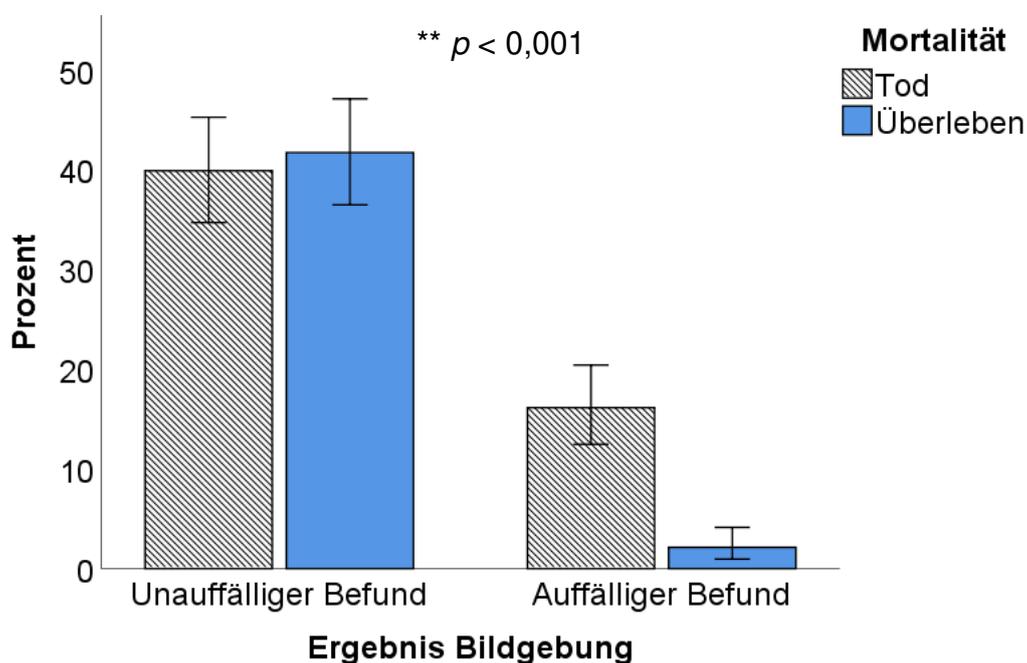


Abb. 4: Ergebnis der Bildgebung und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Abb. 5 zeigt die Verteilung von Patienten mit ( $N = 59$ ) oder ohne ( $N = 249$ ) Verdacht auf Hirnschaden über die Gruppen „gutes *Outcome*“ ( $N = 14$ ) und „schlechtes *Outcome*“ ( $N = 294$ ).

Ein Verdacht auf Hirnschaden zeigte sich bei 19,2 % ( $N = 59$ ) der untersuchten Patienten, wovon 100 % ( $N = 59$ ) ein schlechtes *Outcome* erreichten. Kein Hinweis auf einen Hirnschaden zeigte sich bei 80,8 % ( $N = 249$ ) der untersuchten Patienten, wovon 94,4 % ( $N = 235$ ) ein schlechtes *Outcome* erreichten.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Bildgebung und dem *Outcome* (*Exakter Test nach Fisher*,  $N = 308$ ,  $p = 0,047$ )

**Abb. 5: Ergebnis Bildgebung und *Outcome***

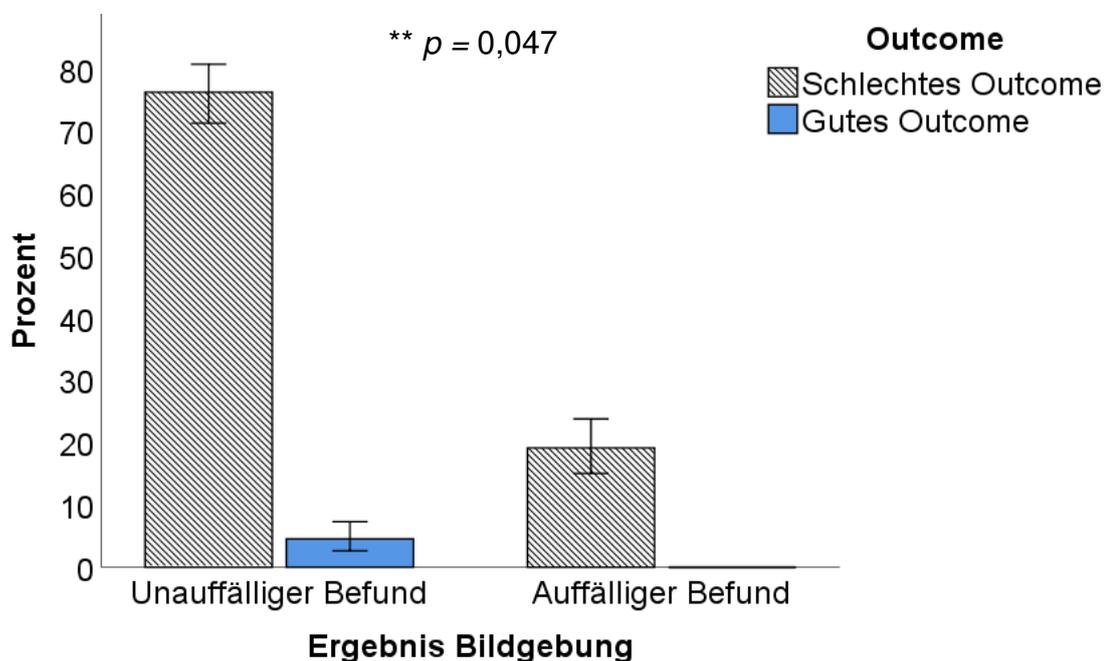


Abb. 5: Ergebnis Bildgebung und *Outcome*. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall

Patienten mit Verdacht auf Hirnschaden in der cerebralen Bildgebung hatten mit  $2,77 \pm 1$  mmol/l ( $N = 44$ ) einen höheren initialen Phosphat-Spiegel im Blut als Patienten ohne Hirnschaden mit  $2,07 \pm 1$  mmol/l ( $N = 182$ ) ( $U(N = 182, N = 44) = 2259, z = -4,48, p < 0,001$ ). Abb. 6 stellt den Mittelwertunterschied grafisch dar.

**Abb. 6: Phosphat-Mittelwerte und Ergebnis der Bildgebung**

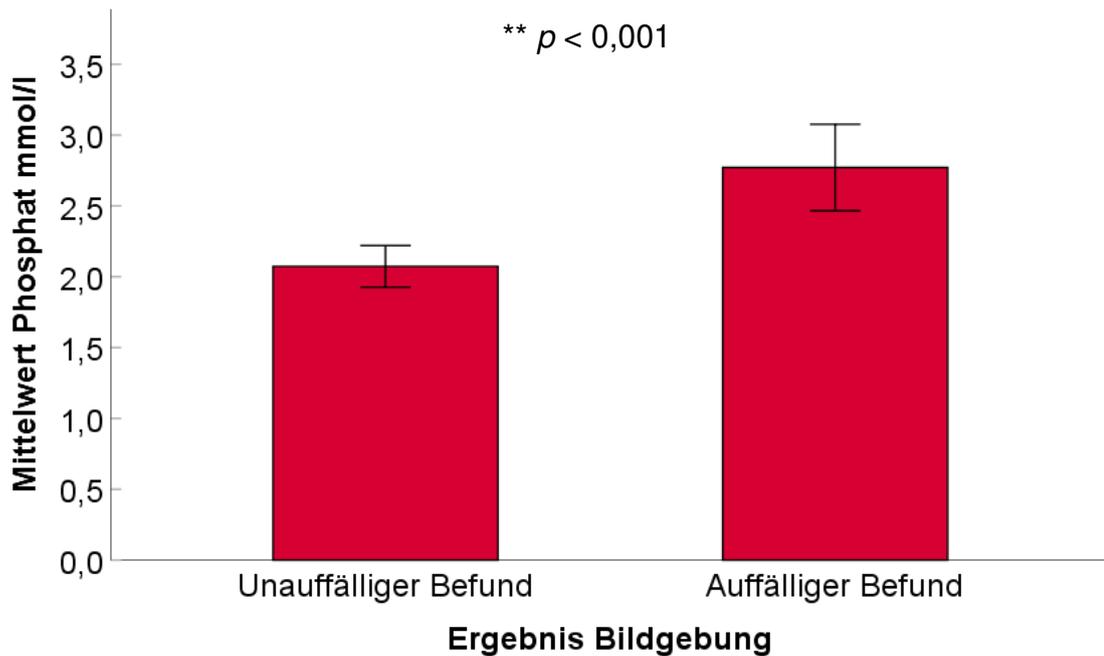


Abb. 6: Phosphat-Mittelwerte und Ergebnis der Bildgebung. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

### 3.3 Temperaturmanagement

Abb. 7 zeigt die Verteilung von Patienten mit ( $N = 248$ ) oder ohne ( $N = 838$ ) Temperaturmanagement über die Gruppen „Überleben“ ( $N = 282$ ) und „Tod“ ( $N = 804$ ).

Eine Anwendung von Temperaturmanagement zeigte sich bei 22,8 % ( $N = 248$ ) der untersuchten Patienten, wovon 65,7 % ( $N = 163$ ) verstarben. Keine Anwendung von Temperaturmanagement zeigte sich bei 77,2 % ( $N = 838$ ) der untersuchten Patienten, wovon 76,5 % ( $N = 641$ ) verstarben.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und dem *Outcome* ( $\chi^2(1, N = 1086) = 11,538, p = 0,001$ ).

**Abb. 7: Temperaturmanagement und Mortalität**

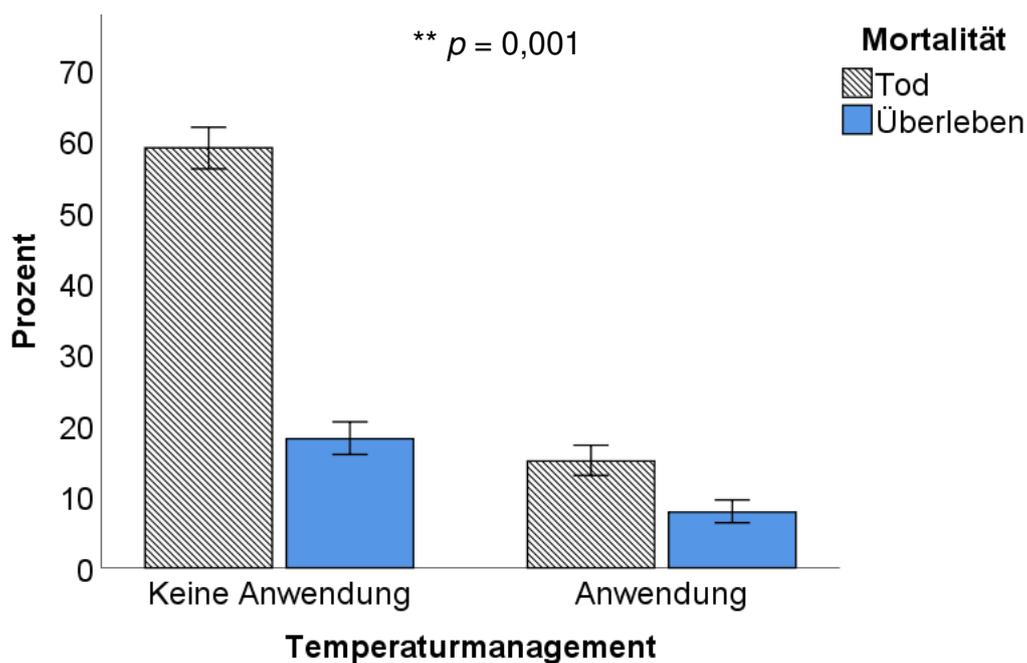


Abb. 7: Temperaturmanagement und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Abb. 8 zeigt die Verteilung von Patienten mit ( $N = 236$ ) oder ohne ( $N = 794$ ) Temperaturmanagement über die Gruppen „gutes *Outcome*“ ( $N = 56$ ) und „schlechtes *Outcome*“ ( $N = 974$ ).

Eine Anwendung von Temperaturmanagement zeigte sich bei 22,9 % ( $N = 236$ ) der hinsichtlich auf neurologisches *Outcome* untersuchten Patienten, wovon 94,9 % ( $N = 224$ ) ein schlechtes *Outcome* erreichten. Keine Anwendung von Temperaturmanagement zeigte sich bei 77,1 % ( $N = 794$ ) der untersuchten Patienten, wovon 94,5 % ( $N = 750$ ) ein schlechtes *Outcome* erreichten.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und dem *Outcome* ( $X^2(1, N = 1030) = 0,074, p = 0,786$ ).

**Abb. 8: Temperaturmanagement und *Outcome***

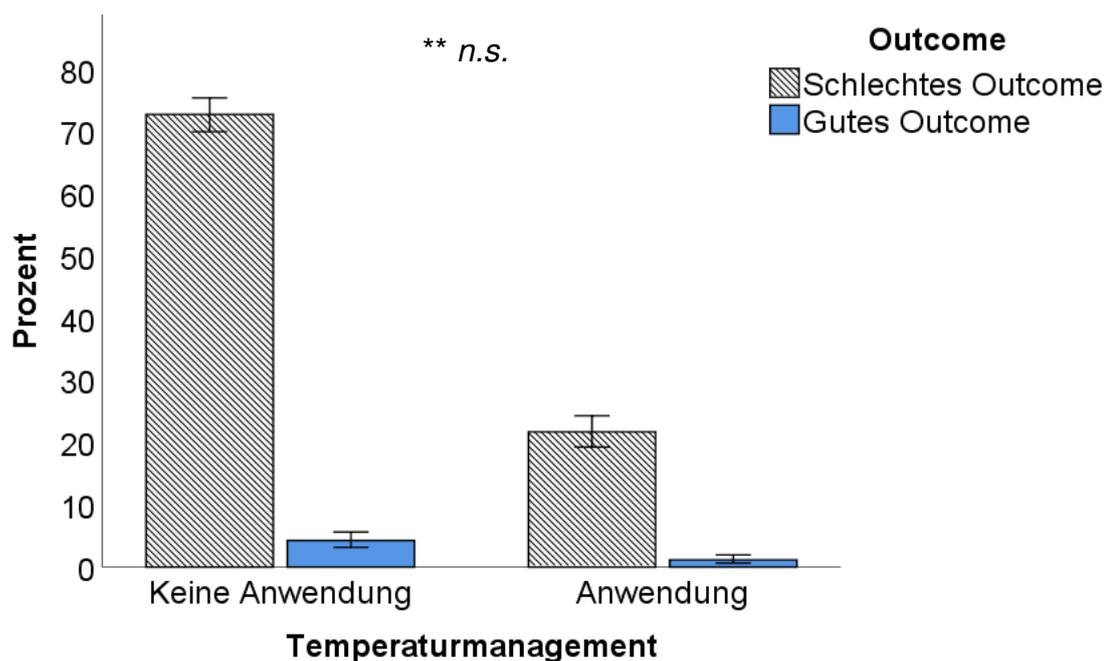


Abb. 8: Temperaturmanagement und *Outcome*. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

### 3.4 Beschreibung des Reanimationsergebnisses

Insgesamt überlebten 26 % ( $N = 282$ ) der Patienten bis zur Krankenhausentlassung. 12,9 % ( $N = 41$ ) der Patienten nach *OHCA* überlebten bis zur Entlassung. *IHCA*-Patienten überlebten in 31,4 % ( $N = 241$ ) der Fälle bis zur Entlassung.

Prinzipiell kann das *Outcome* für überlebende Patienten angegeben oder ein eventuelles Versterben als schlechtes *Outcome* mit *CPC* 5 inkludiert werden. Letzteres wird in der Literatur bevorzugt und findet in dieser Arbeit Anwendung.

Im Scoring nach *Cerebral Performance Category* ( $N = 1030$ ) erreichten 4,1 % ( $N = 42$ ) der gesamten Patienten einen Wert von 1, 1,4 % ( $N = 14$ ) erreichten einen Wert von 2, 14,6 % ( $N = 150$ ) erreichten einen Wert von 3, 1,8 % ( $N = 19$ ) erreichten einen Wert von 4 und 78,2 % ( $N = 805$ ) erreichten einen Wert von 5. Eine grafische Aufbereitung findet sich in Abb. 9. Es erreichten 5,4 % ( $N = 56$ ) der Patienten ein gutes *Outcome* mit einem Skalenwert von 1–2, wohingegen 94,6 % ( $N = 974$ ) ein schlechtes *Outcome* mit einem Skalenwert von 3–4 erreichten.

**Abb. 9: Outcome nach CPC für gesamte Patienten**

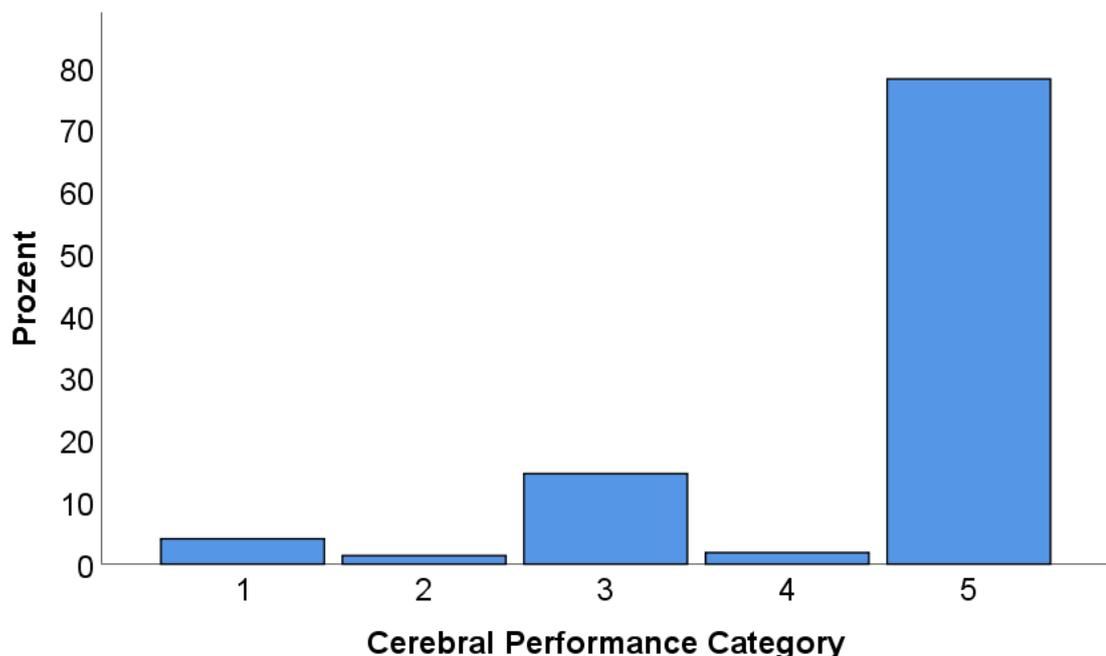


Abb. 9: *Outcome* nach *CPC* für gesamte Patienten. 1= Gute Hirnleistung, 2= Moderater Hirnschaden, 3= Schwerer Hirnschaden, 4= Koma oder vegetativer Zustand, 5= Tod.

Im Scoring nach *Cerebral Performance Category* ( $N = 225$ ) erreichten 18,7 % ( $N = 42$ ) der überlebenden Patienten einen Wert von 1, 6,2 % ( $N = 14$ ) erreichten einen Wert von 2, 66,7 % ( $N = 150$ ) erreichten einen Wert von 3 und 8,4 % ( $N = 19$ ) erreichten einen Wert von 4. Eine grafische Aufbereitung findet sich in Abb. 10. Es erreichten 24,9 % ( $N = 56$ ) der Patienten ein gutes *Outcome* mit einem Skalenwert von 1–2, wohingegen 75,1 % ( $N = 169$ ) ein schlechtes *Outcome* mit einem Skalenwert von 3–4 erreichten.

**Abb. 10: Outcome nach CPC für überlebende Patienten**

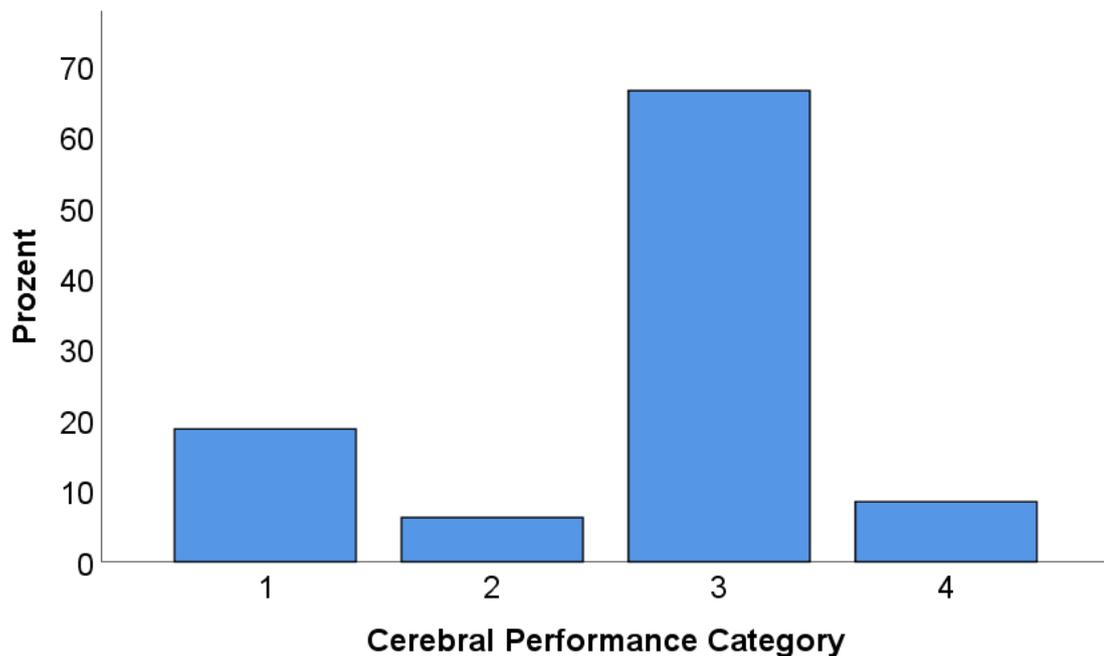


Abb. 10: *Outcome* nach CPC für überlebende Patienten. 1= Gute Hirnleistung, 2= Moderater Hirnschaden, 3= Schwerer Hirnschaden, 4= Koma oder vegetativer Zustand.

## 3.5 Laborchemische Prognoseparameter

### Neuron-spezifische Enolase

Die NSE-Werte wurden im Verlauf wiederholt bestimmt. Am Tag der Reanimation betragen sie im Mittel  $65,9 \pm 63,3 \mu\text{g/l}$  ( $N = 311$ ). Am Tag eins post-Reanimation betragen sie  $73,6 \pm 76,1 \mu\text{g/l}$  ( $N = 322$ ), am Tag zwei  $84,7 \pm 96 \mu\text{g/l}$  ( $N = 215$ ), am Tag drei  $91 \pm 106,9 \mu\text{g/l}$  ( $N = 131$ ), am Tag vier  $91 \pm 96,3 \mu\text{g/l}$  ( $N = 71$ ) und am Tag fünf  $87,7 \pm 79 \mu\text{g/l}$  ( $N = 25$ ). Den Verlauf als Kurvendiagramm stellt Abb. 11 dar.

**Abb. 11: NSE-Mittelwerte im Verlauf**

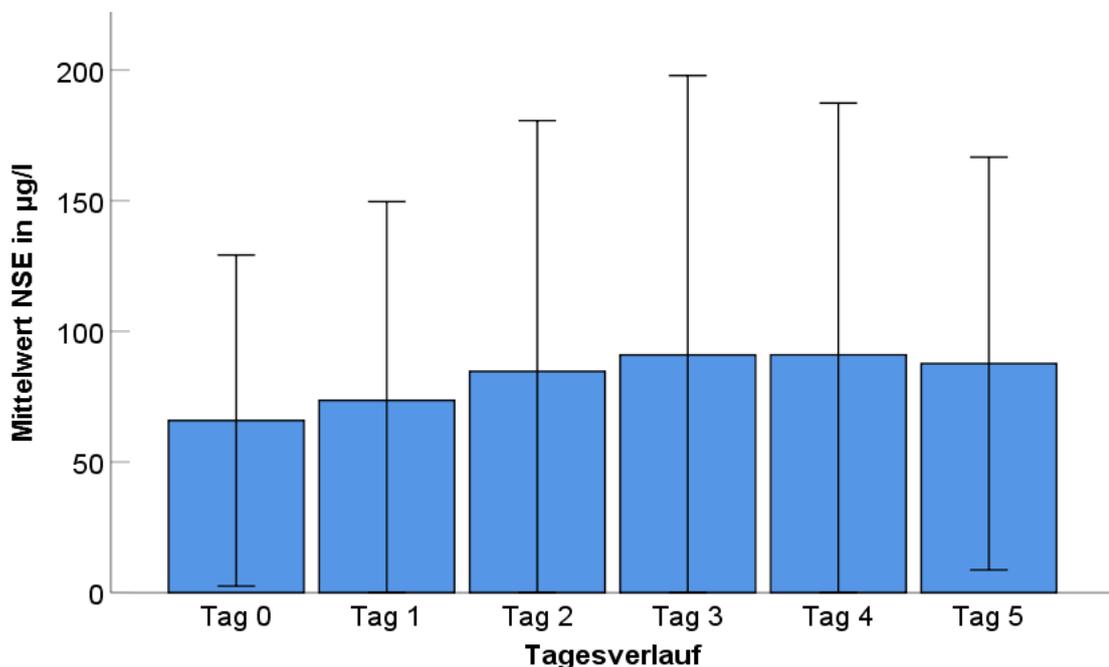


Abb. 11: NSE-Mittelwerte im Verlauf. Fehlerbalken Standardabweichung.

### Mittelwertvergleiche

Es wurden die Mittelwerte für die NSE-Peaks innerhalb der Gruppen von überlebenden und verstorbenen Patienten untersucht. Bei den überlebenden Patienten zeigte sich im Mittel ein NSE-Peak von  $54 \pm 50,02 \mu\text{g/l}$  ( $N = 146$ ), bei verstorbenen Patienten betrug der NSE-Peak im Mittel  $116,6 \pm 109,5 \mu\text{g/l}$  ( $N = 296$ ). Abb. 12 stellt diesen Sachverhalt dar. Verstorbene Patienten wiesen signifikant höhere mittlere NSE-Peaks auf als überlebende Patienten ( $U(N = 296, N = 146) = 12606, z = -7,13, p < 0,001$ ).

**Abb. 12: NSE-Peak-Mittelwerte und Mortalität**

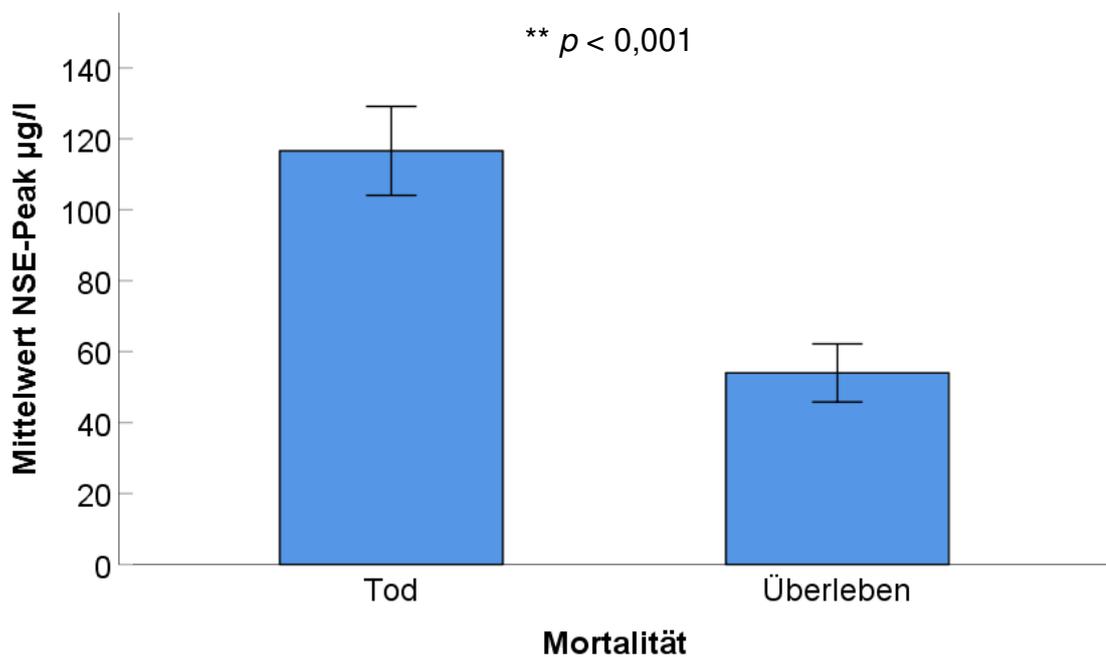


Abb. 12: NSE-Peak-Mittelwerte und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Es wurden die Mittelwerte für die NSE-Peaks innerhalb der Gruppen von Patienten mit gutem *Outcome* und schlechtem *Outcome* untersucht. Bei den Patienten mit gutem *Outcome* zeigte sich im Mittel ein NSE-Peak von  $35,39 \pm 30,13 \mu\text{g/l}$  ( $N = 24$ ), bei Patienten mit schlechtem *Outcome* betrug der NSE-Peak im Mittel  $101,65 \pm 101,52 \mu\text{g/l}$  ( $N = 399$ ). Abb. 13 stellt diesen Sachverhalt dar. Patienten mit schlechtem *Outcome* wiesen signifikant höhere mittlere NSE-Peaks auf als Patienten mit gutem *Outcome* ( $U(N = 399, N = 24) = 1904, z = -4,96, p < 0,001$ ).

**Abb. 13: NSE-Peak-Mittelwerte und *Outcome***

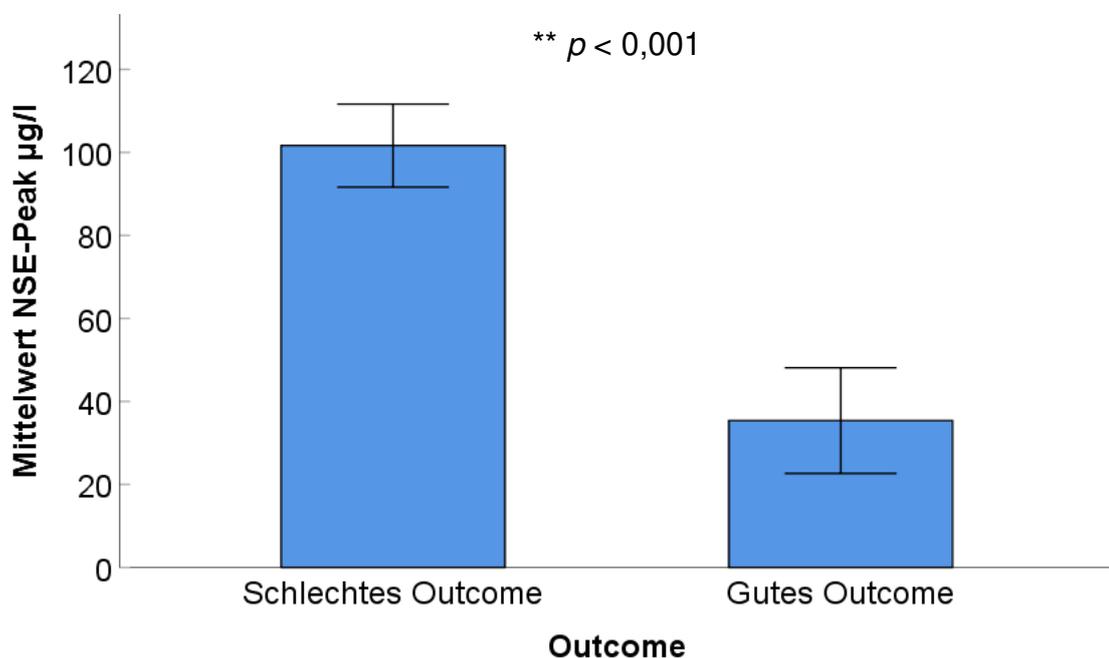


Abb. 13: NSE-Peak-Mittelwerte und *Outcome*. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

## ROC-Kurven

Es wurde eine ROC-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert der NSE-Peaks unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „Tod“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 14 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein *Cut-off* von 155 µg/l ( $N = 442$ ) für das Ereignis „Tod“, wobei die Sensitivität 25 % betrug. Die *area-under-the-curve* (AUC) betrug 0,71 (95 %-KI [0,66, 0,76]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 14: ROC-Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von Mortalität**

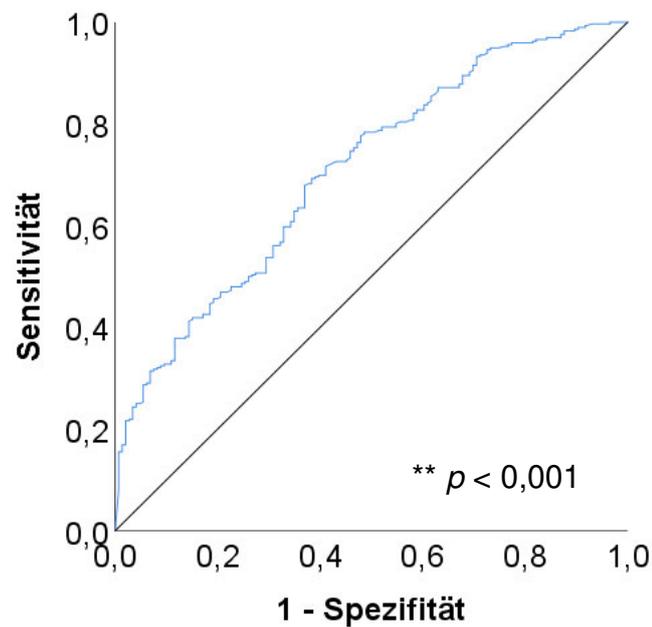


Abb. 14: ROC-Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von Mortalität. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

Es wurde eine *ROC*-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert des NSE-Peaks am Tag der Reanimation unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „schlechtes *Outcome*“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 15 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein Cut-off von 76,5 µg/l (N = 423) für das Ereignis „schlechtes *Outcome*“, wobei die Sensitivität 36,6 % betrug. Die *AUC* betrug 0,8 (95 %-KI [0,72, 0,89]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 15: *ROC*-Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von schlechtem *Outcome***

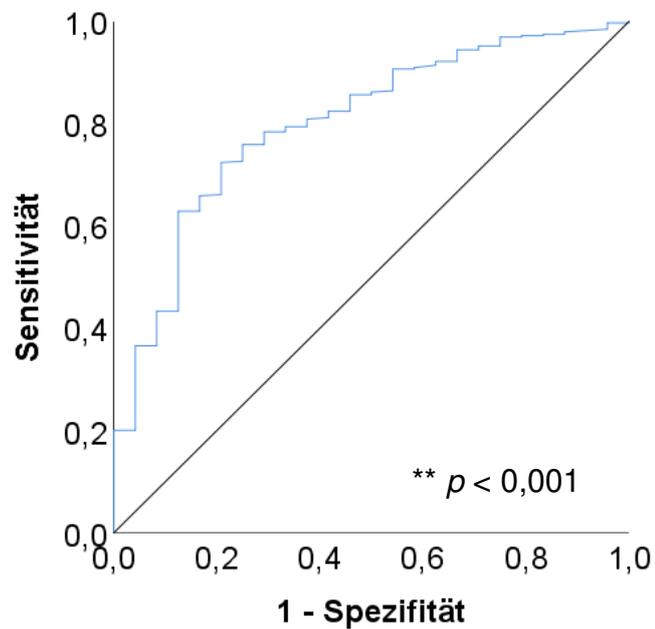


Abb. 15: *ROC*-Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von schlechtem *Outcome*. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

## Lactat

Die Lactat-Werte wurden im Verlauf wiederholt bestimmt. Am Tag der Reanimation betragen sie im Mittel  $11,02 \pm 7,08$  mmol/l ( $N = 847$ ). Am Tag eins post-Reanimation betragen sie  $6,02 \pm 6,35$  mmol/l ( $N = 478$ ), am Tag zwei  $3,23 \pm 3,73$  mmol/l ( $N = 372$ ), am Tag drei  $2,36 \pm 3,07$  mmol/l ( $N = 320$ ), am Tag vier  $1,91 \pm 1,9$  mmol/l ( $N = 292$ ) und am Tag fünf  $1,79 \pm 1,64$  mmol/l ( $N = 258$ ). Den Verlauf als Kurvendiagramm stellt Abb. 16 dar.

**Abb. 16: Lactat- Mittelwerte im Verlauf**

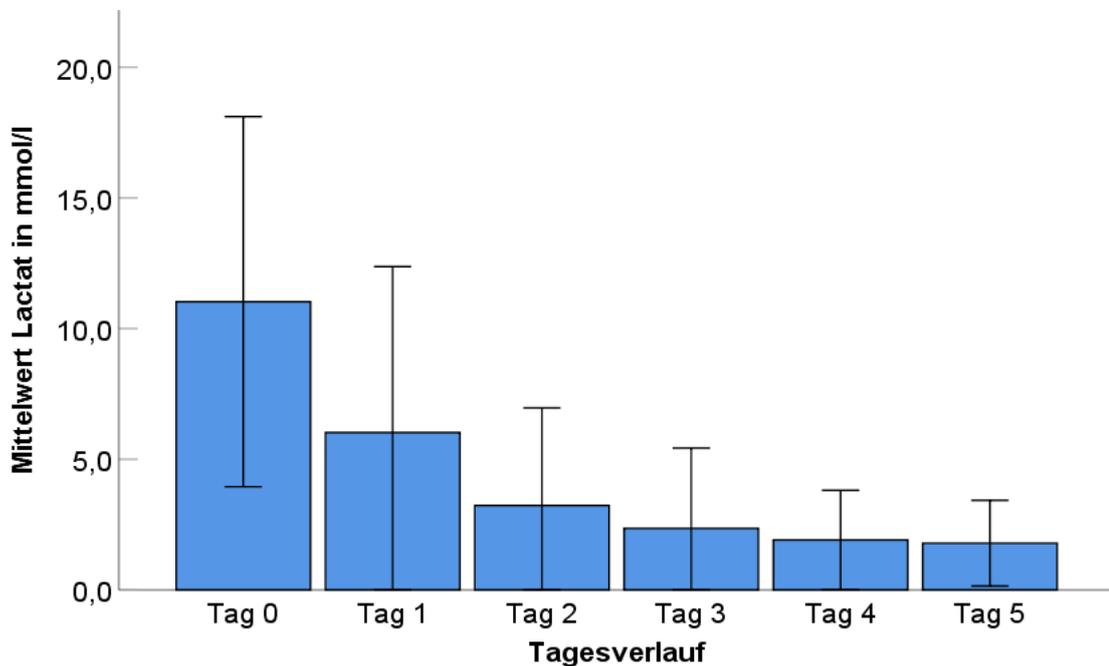


Abb. 16: Lactat- Mittelwerte im Verlauf. Fehlerbalken Standardabweichung.

### Mittelwertvergleiche

Es wurden die Mittelwerte für Lactat an Tag 0 innerhalb der Gruppen von überlebenden und verstorbenen Patienten untersucht. Bei den überlebenden Patienten zeigte sich im Mittel ein Lactat-Wert von  $5,13 \pm 4,35$  mmol/l ( $N = 239$ ), bei verstorbenen Patienten betrug der Lactat-Wert im Mittel  $13,35 \pm 6,59$  mmol/l ( $N = 608$ ). Abb. 17 stellt diesen Sachverhalt dar. Verstorbene Patienten wiesen signifikant höhere mittlere Lactatwerte auf als überlebende Patienten ( $U(N = 608, N = 239) = 21281,5, z = -16,03, p < 0,001$ )

**Abb. 17: Lactat-Mittelwerte und Mortalität**

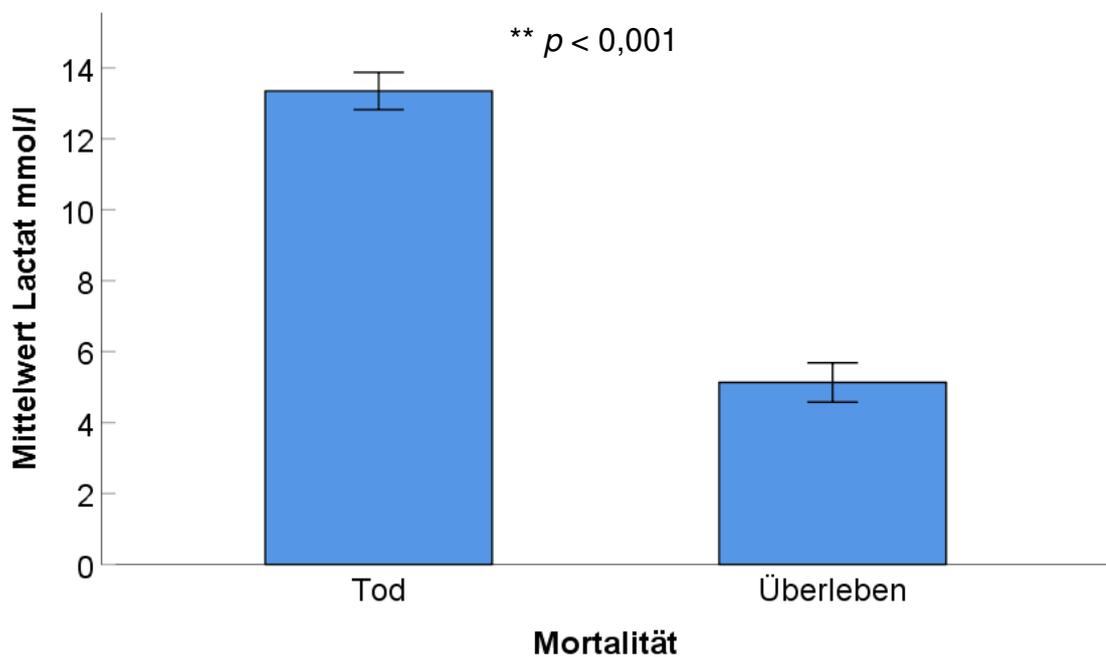


Abb. 17: Lactat-Mittelwerte und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Es wurden die Mittelwerte für Lactat an Tag 0 innerhalb der Gruppen von Patienten mit gutem *Outcome* und schlechtem *Outcome* untersucht. Bei den Patienten mit gutem *Outcome* zeigte sich im Mittel ein Lactat-Wert von  $3,6 \pm 3,22$  mmol/l ( $N = 48$ ), bei Patienten mit schlechtem *Outcome* betrug der Lactat-Wert im Mittel  $11,86 \pm 6,94$  mmol/l ( $N = 759$ ). Abb. 18 stellt diesen Sachverhalt dar. Patienten mit schlechtem *Outcome* wiesen signifikant höhere mittlere Lactat-Werte auf als Patienten mit gutem *Outcome* ( $U(N = 759, N = 48) = 5050,5, z = -8,41, p < 0,001$ ).

**Abb. 18: Lactat-Mittelwerte und *Outcome***

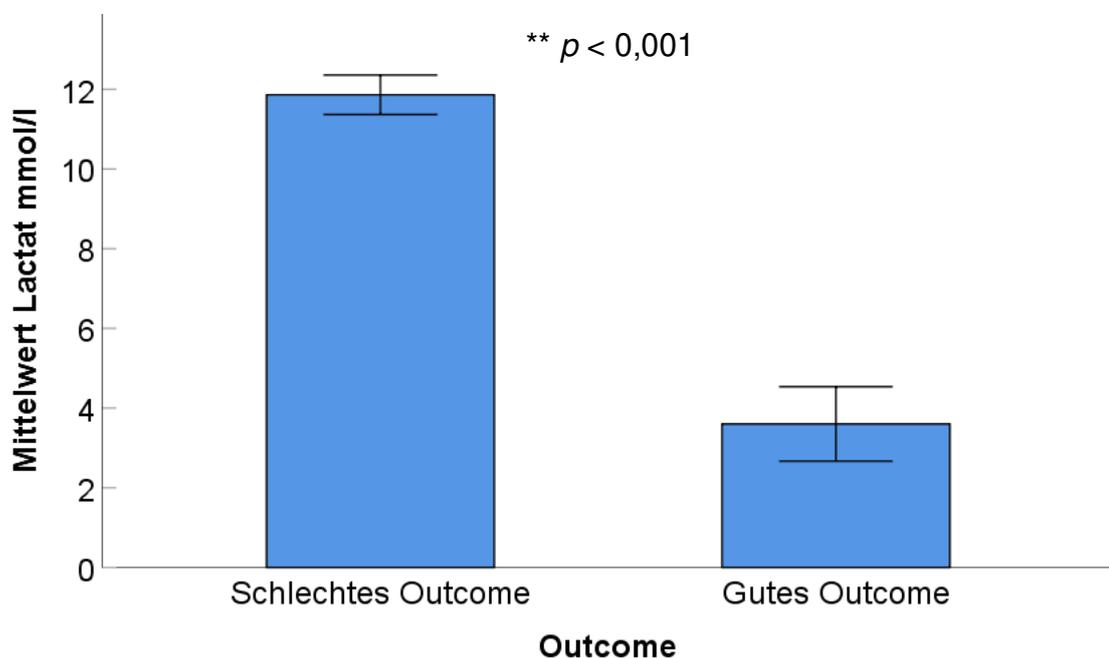


Abb. 18: Lactat-Mittelwerte und *Outcome*. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

## ROC-Kurven

Es wurde eine *ROC*-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert für Lactat an Tag 0 unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „Tod“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 19 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein *Cut-off* von 14,4 mmol/l ( $N = 847$ ) für das Ereignis „Tod“, wobei die Sensitivität 14,4 % betrug. Die *AUC* betrug 0,85 (95 %-KI [0,83, 0,88]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 19: ROC-Kurve Lactat zur Prädiktion von Mortalität**

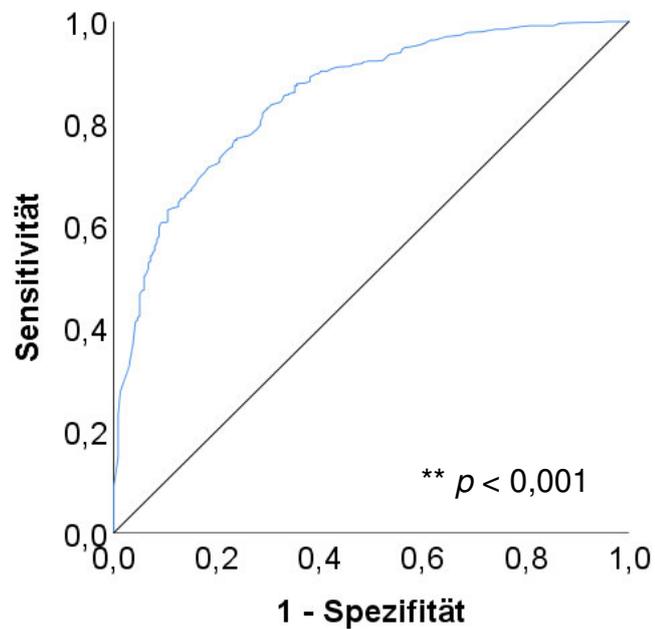


Abb. 19: *ROC*-Kurve Lactat zur Prädiktion von Mortalität. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

Es wurde eine *ROC*-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert für Lactat an Tag 0 unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „schlechtes *Outcome*“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 20 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein *Cut-off* von 9,40 mmol/l ( $N = 807$ ) für das Ereignis „schlechtes *Outcome*“, wobei die Sensitivität 60 % betrug. Die *AUC* betrug 0,86 (95 %-KI [0,82, 0,91]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 20: *ROC*-Kurve Lactat zur Prädiktion von schlechtem *Outcome***

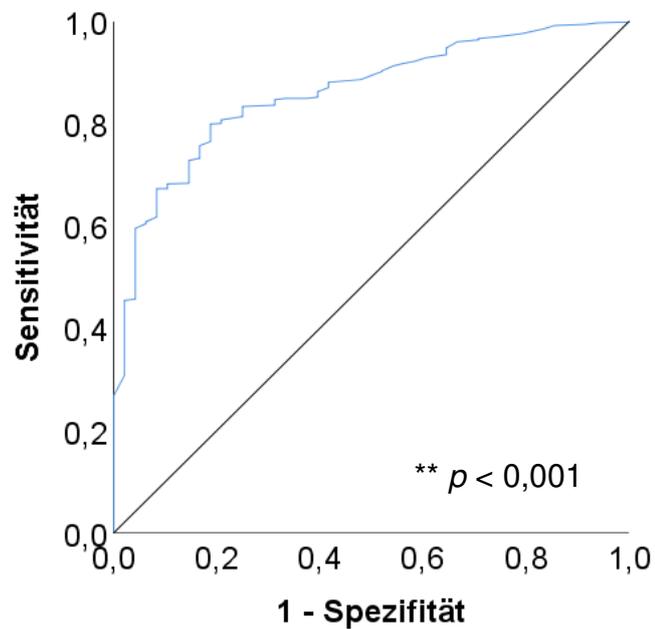


Abb. 20: *ROC*-Kurve Lactat zur Prädiktion von schlechtem *Outcome*. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

## Phosphat

Die Phosphat-Werte wurden im Verlauf wiederholt bestimmt. Am Tag der Reanimation betragen sie im Mittel  $2,26 \pm 1,08$  mmol/l ( $N = 573$ ). An Tag eins post-Reanimation betragen sie  $1,26 \pm 0,63$  mmol/l ( $N = 457$ ), an Tag zwei  $1,28 \pm 0,52$  mmol/l ( $N = 374$ ), an Tag drei  $1,2 \pm 0,44$  mmol/l ( $N = 306$ ), an Tag vier  $1,11 \pm 0,37$  mmol/l ( $N = 276$ ) und an Tag fünf  $1,07 \pm 0,37$  mmol/l ( $N = 250$ ). Den Verlauf als Kurvendiagramm stellt Abb. 21 dar.

**Abb. 21: Phosphat-Mittelwerte im Verlauf**

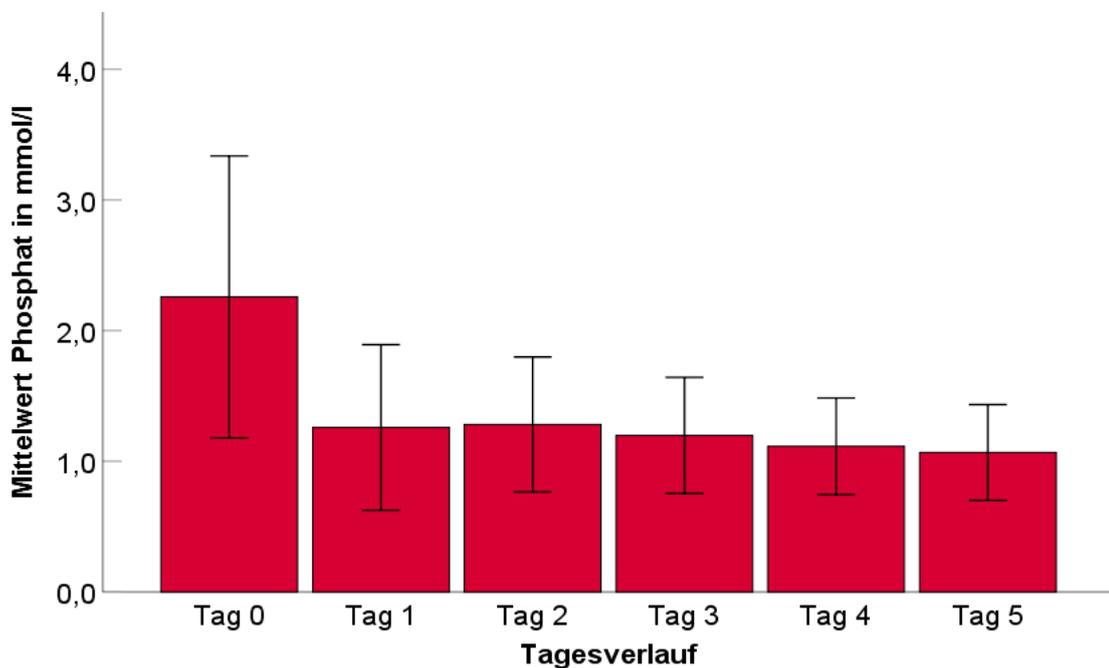


Abb. 21: Phosphat-Mittelwerte im Verlauf. Fehlerbalken Standardabweichung.

## Kreuztabellen

Abb. 22 zeigt die Verteilung von Patienten mit normwertigem ( $\leq 1,45$  mmol/l) ( $N = 151$ ) oder erhöhtem Phosphat ( $> 1,45$  mmol/l) an Tag 0 ( $N = 422$ ) über die Gruppen „Überleben“ ( $N = 180$ ) und „Tod“ ( $N = 393$ ).

26,4 % ( $N = 151$ ) der Patienten wiesen normwertige Phosphatwerte auf. Innerhalb dieser Gruppe überlebten 62,9 % ( $N = 95$ ) und verstarben 37,1 % ( $N = 56$ ) der Patienten. 73,6 % ( $N = 422$ ) wiesen Phosphatwerte jenseits des oberen Normwerts auf. Innerhalb dieser Gruppe überlebten 20,1 % ( $N = 85$ ) und es verstarben 79,9 % ( $N = 337$ ).

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Phosphatwerten an Tag 0 und der Mortalität ( $\chi^2(1, N = 573) = 94,43, p < 0,001$ ).

**Abb. 22: Zusammenhang von Phosphat und Mortalität**

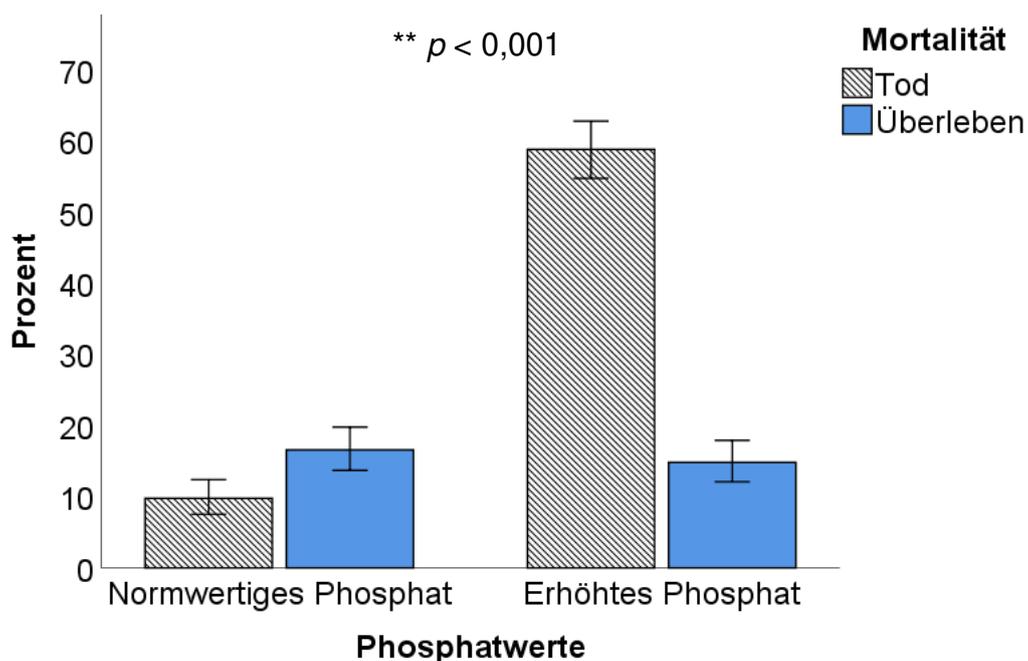


Abb. 22: Zusammenhang von Phosphat und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Abb. 23 zeigt die Verteilung von Patienten mit normwertigem ( $N = 134$ ) oder erhöhtem Phosphat an Tag 0 ( $N = 407$ ) über die Gruppen „gutes Outcome“ ( $N = 38$ ) und „schlechtes Outcome“ ( $N = 503$ ).

24,8 % ( $N = 134$ ) wiesen normwertige Phosphatwerte auf. Innerhalb dieser Gruppe erreichten 17,9 % ( $N = 24$ ) ein gutes Outcome und 82,1 % ( $N = 110$ ) ein schlechtes Outcome.

75,2 % ( $N = 407$ ) wiesen Phosphatwerte jenseits des oberen Normwerts auf. Innerhalb dieser Gruppe erreichten 3,4 % ( $N = 14$ ) ein gutes Outcome und 96,6 % ( $N = 393$ ) ein schlechtes Outcome.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Phosphatwerten an Tag 0 und dem Outcome ( $X^2(1, N = 541) = 32,324, p = < 0,001$ ).

**Abb. 23: Zusammenhang von Phosphat und Outcome**

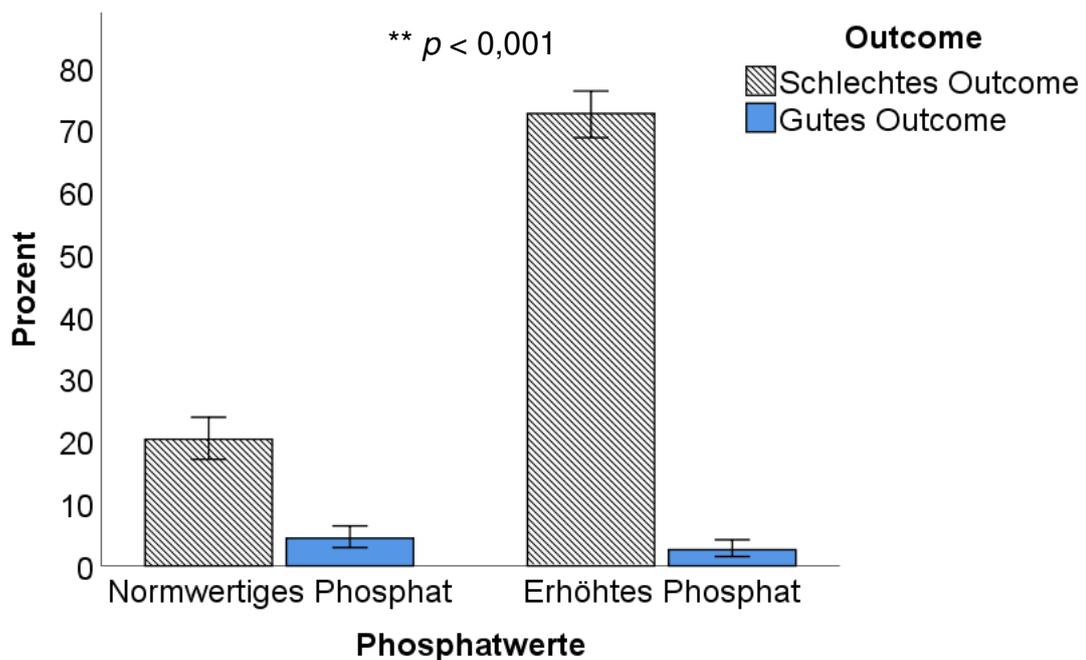


Abb. 23: Zusammenhang von Phosphat und Outcome. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

### Mittelwertvergleiche

Es wurden die Mittelwerte für Phosphat am Tag der Reanimation innerhalb der Gruppen von überlebenden und verstorbenen Patienten untersucht. Bei den überlebenden Patienten zeigte sich im Mittel ein Phosphatwert von  $1,65 \pm 0,79$  mmol/l ( $N = 180$ ), bei verstorbenen Patienten betrug der Phosphatwert im Mittel  $2,53 \pm 1,08$  mmol/l ( $N = 393$ ). Abb. 24 stellt diesen Sachverhalt dar. Verstorbene Patienten wiesen am Tag der Reanimation signifikant höhere mittlere Phosphatwerte auf als überlebende Patienten ( $U(N = 393, N = 180) = 16789,5, z = -10,1, p < 0,001$ ).

**Abb. 24: Phosphat-Mittelwert und Mortalität**

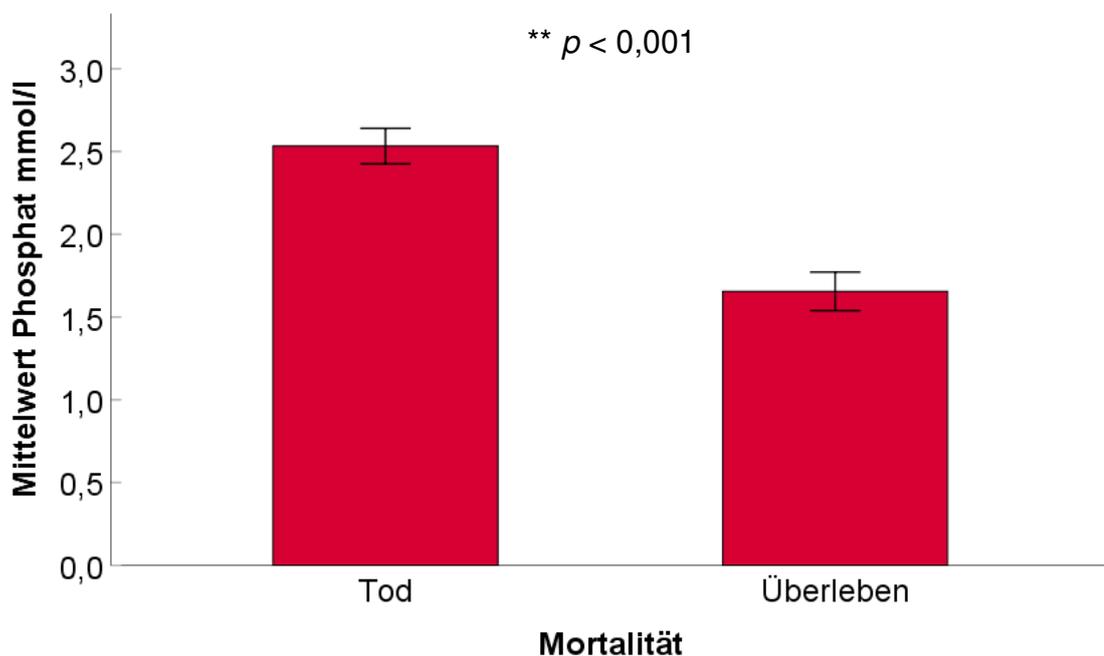


Abb. 24: Phosphat-Mittelwert und Mortalität. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

Es wurden die Mittelwerte für Phosphat am Tag der Reanimation innerhalb der Gruppen von Patienten mit gutem *Outcome* und schlechtem *Outcome* untersucht. Bei den Patienten mit gutem *Outcome* zeigte sich im Mittel ein Phosphatwert von  $1,44 \pm 0,67$  mmol/l ( $N = 38$ ), bei Patienten mit schlechtem *Outcome* betrug der Phosphatwert im Mittel  $2,36 \pm 1,08$  mmol/l ( $N = 503$ ). Abb. 25 stellt diesen Sachverhalt dar. Patienten mit schlechtem *Outcome* wiesen am Tag der Reanimation signifikant höhere mittlere Phosphatwerte auf als Patienten mit einem gutem *Outcome* ( $U(N = 503, N = 38) = 4183,5, z = -5,78, p < 0,001$ ).

**Abb. 25: Phosphat-Mittelwert und *Outcome***

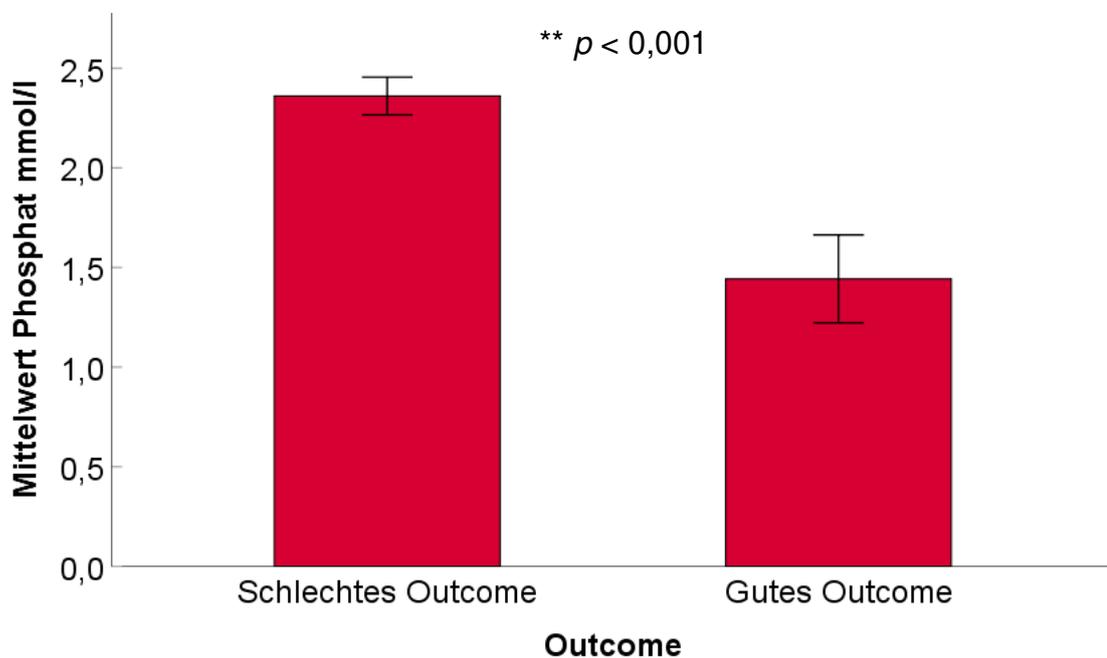


Abb. 25: Phosphat-Mittelwert und *Outcome*. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

### Binäre logistische Regression

Es wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt, welche die Abhängigkeit der Mortalität vom initialen Phosphatwert zeigte ( $N = 573$ ). Abb. 26 zeigt den Regressionsgraphen. Die Modellierung zeigte sich im Gesamten signifikant ( $X^2(1, N = 573) = 100,917, p < 0,001$ ). Der Regressionskoeffizient  $B = 1,095$  für Phosphat war ebenfalls signifikant ( $Wald(1, N = 573) = 71,238, p < 0,001$ ). Das  $R^2$  nach Nagelkerke betrug 0,23, was nach Cohen [62] einem starken Effekt entsprach ( $f = 0,54$ ). Die *Odds-Ratio* (*OR*) betrug 2,99 (95 %-KI [2,32, 3,85]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 26: Logistische Regression zur Prädiktion der Mortalität durch Phosphat**

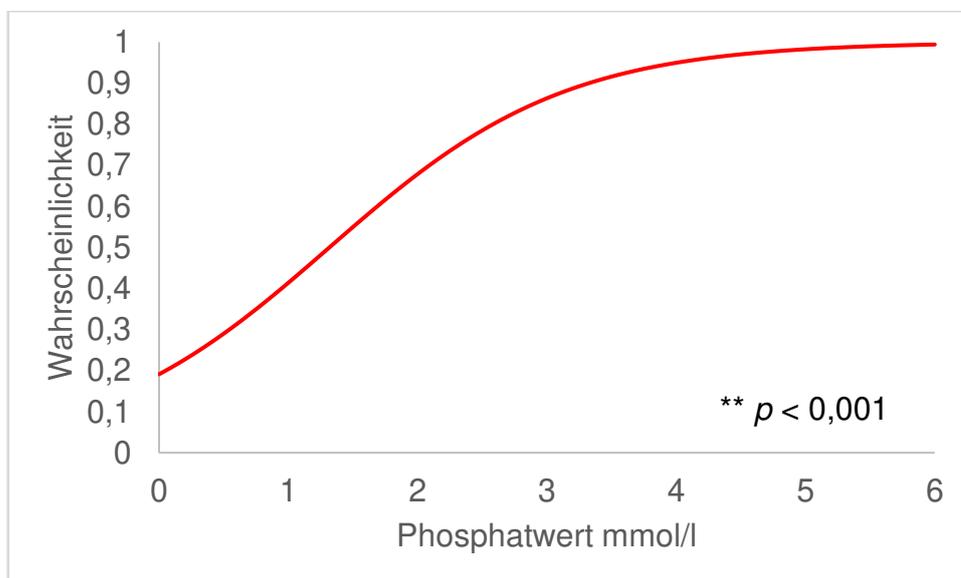


Abb. 26: Logistische Regression zur Prädiktion der Mortalität durch Phosphat

Es wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt, welche die Abhängigkeit des *Outcomes* vom initialen Phosphatwert zeigte ( $N = 541$ ). Abb. 27 zeigt den Regressionsgraphen. Die Modellierung zeigte sich im Gesamten signifikant ( $\chi^2(1, N = 541) = 34,968, p < 0,001$ ). Der Regressionskoeffizient  $B = 1,321$  für Phosphat war ebenfalls signifikant ( $Wald(1, N = 541) = 23,860, p < 0,001$ ). Das  $R^2$  nach Nagelkerke betrug 0,16, was nach Cohen [62] einem starken Effekt entsprach ( $f = 0,43$ ). Die *OR* betrug 3,75 (95 %-KI [2,21, 6,37]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 27: Logistische Regression zur Prädiktion von *schlechtem Outcome* durch Phosphat**

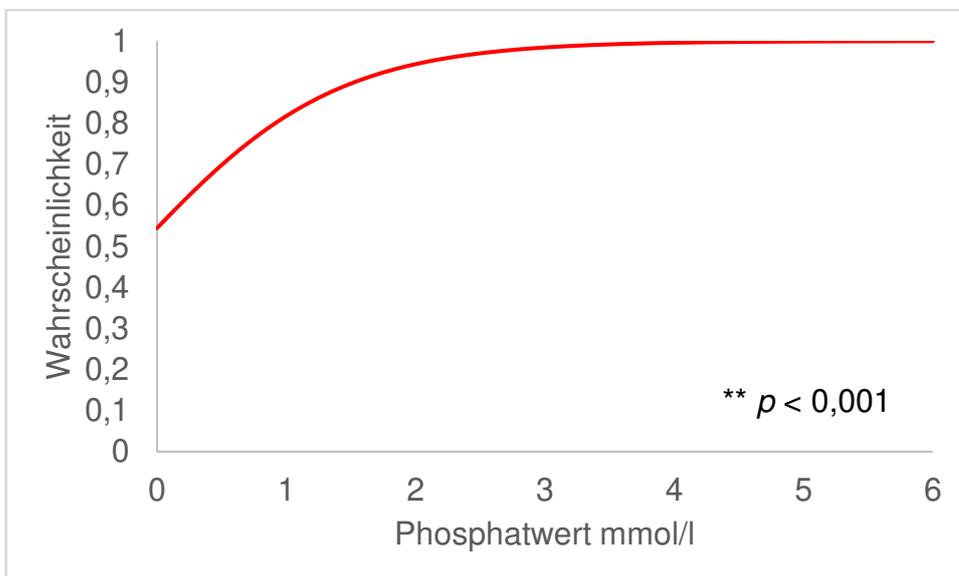


Abb. 27: Logistische Regression zur Prädiktion von schlechtem *Outcome* durch Phosphat

## ROC-Kurven

Es wurde eine *ROC*-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert des Phosphats am Tag der Reanimation unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „Tod“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 28 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein *Cut-off* von 3,3 mmol/l ( $N = 573$ ) für das Ereignis Tod, wobei die Sensitivität 20,4 % betrug. Die *AUC* betrug 0,76 (95 %-KI [0,72, 0,81]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 28: ROC-Kurve Phosphat zur Prädiktion von Mortalität**

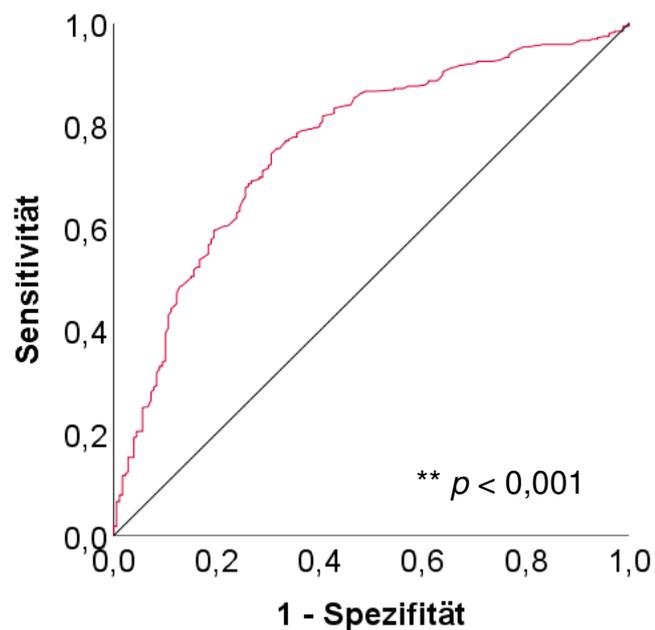


Abb. 28: *ROC*-Kurve Phosphat zur Prädiktion von Mortalität. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

Es wurde eine *ROC*-Kurve angefertigt, mit der untersucht wurde, ab welchem Grenzwert des Phosphats am Tag der Reanimation unter Beachtung einer höchstmöglichen Spezifität mit dem Ereignis „schlechtes *Outcome*“ zu rechnen ist. Die Kurve ist in Abb. 29 dargestellt. Unter Maßgabe einer angestrebten Spezifität von 95 % ergab sich ein Cut-off von 2,78 mmol/l ( $N = 503$ ) für das Ereignis „schlechtes *Outcome*“, wobei die Sensitivität 31,05 % betrug. Die *AUC* betrug 0,78 (95 %-KI [0,71, 0,85]),  $p < 0,001$ ).

**Abb. 29: *ROC*-Kurve Phosphat zur Prädiktion von schlechtem *Outcome***

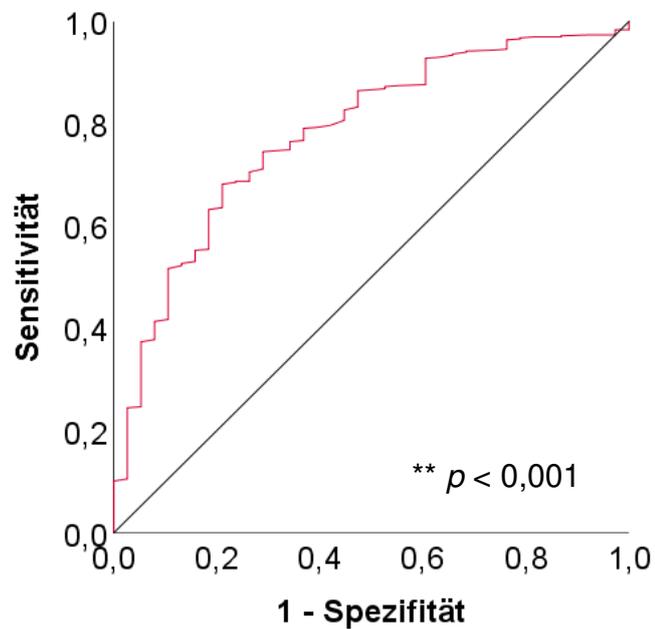


Abb. 29: *ROC*-Kurve Phosphat zur Prädiktion von schlechtem *Outcome*. Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen. Diagonale Bezugslinie für 50 % Sensitivität und Spezifität.

### Vergleich der Überlebenszeit

Es wurden die Mittelwerte der Überlebenszeit in Tagen bis zum Versterben innerhalb der Gruppen von Patienten mit einem Phosphatwert an Tag 0 von  $\leq 3,3$  mmol/l und  $> 3,3$  mmol/l untersucht (zur Herleitung des gewählten *Cut-Off* siehe Seite 46). Patienten mit einem Phosphatwert an Tag 0 von  $\leq 3,3$  mmol/l verstarben im Mittel nach  $5,27 \pm 11,33$  Tagen ( $N = 313$ ). Patienten mit einem Phosphatwert an Tag 0 von  $> 3,3$  mmol/l verstarben im Mittel nach  $1,6 \pm 3,77$  Tagen ( $N = 80$ ). Abb. 30 stellt diesen Sachverhalt dar. Patienten mit einem Phosphatwert an Tag 0 von  $> 3,3$  mmol/l zeigten im Vergleich zu Patienten mit einem Phosphatwert an Tag 0 von  $\leq 3,3$  mmol/l eine signifikant kürzere Überlebenszeit ( $U(N = 80, N = 313) = 9860, z = -3,08, p = 0,002$ ).

**Abb. 30: Mittelwert Überlebenszeit in Phosphatgruppen**

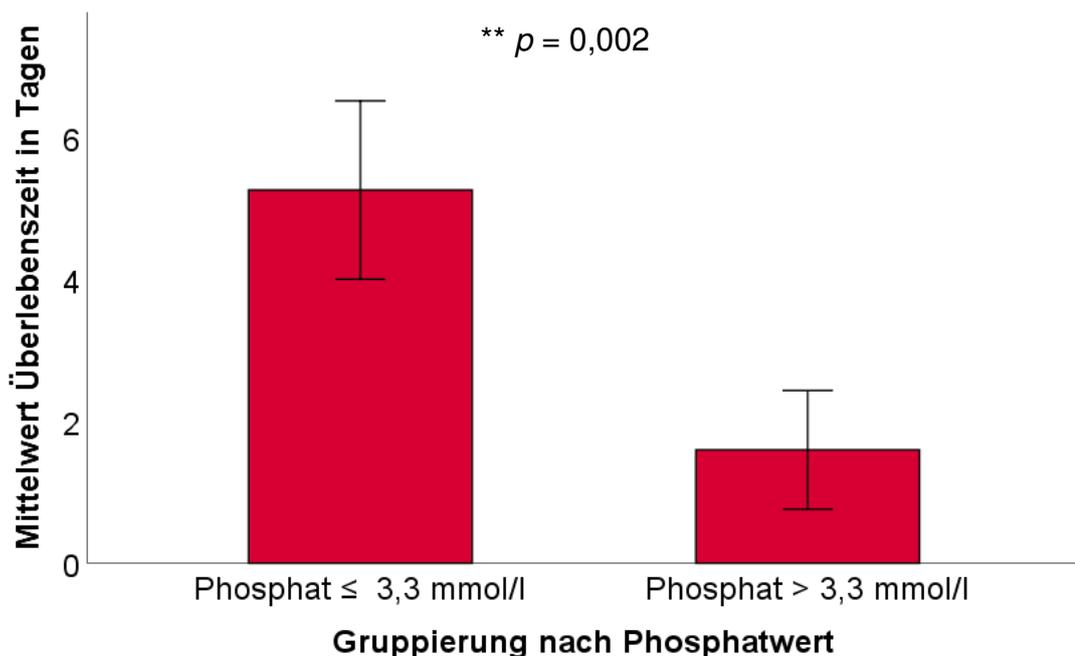


Abb. 30: Mittelwert Überlebenszeit in Phosphatgruppen. Fehlerbalken 95 %-Konfidenzintervall.

## Korrelationsanalysen

Es wurde eine Rangkorrelation nach Spearman für den Phosphatwert an Tag 0 mit dem höchsten jeweils im Verlauf gemessenen NSE-Wert (*NSE-Peak*) durchgeführt. Die gemessenen Phosphatwerte korrelierten signifikant positiv mit den entsprechenden *NSE-Peaks*. Nach Cohen [62] ergab sich eine mittlere Effektstärke ( $r_s (N = 339) = 0,43, p = 0,01$ ).

Es wurde ebenfalls eine Rangkorrelation nach Spearman für den Phosphatwert an Tag 0 mit dem Lactatwert an Tag 0 durchgeführt. Die gemessenen Phosphatwerte korrelierten signifikant positiv mit den entsprechenden Lactat-Werten. Nach Cohen [62] ergab sich ein starker Effekt ( $r_s (N = 501) = 0,61, p = 0,01$ ).

## Prädiktive Werte

Es wurden die positiv prädiktiven Werte für die Phosphat-*Cut-Offs* bestimmt. Die Grenzwerte wurden aus den erstellten *ROC*-Kurven entnommen. Grundlage der Berechnung stellten Kontingenztafeln dar, deren Signifikanz jeweils mit einem geeigneten Test geprüft wurde.

Für Phosphatwerte größer als 3,3 mmol/l ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,9 ( $X^2(1, N = 573) = 22,190, p < 0,001$ ) hinsichtlich des Versterbens.

Für Phosphatwerte größer als 2,78 mmol/l ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,99 ( $X^2(1, N = 541) = 10,419, p = 0,001$ ) hinsichtlich schlechten *Outcomes*.

## 4. Diskussion

Es ist bekannt, dass eine kardiopulmonale Reanimation trotz aller Bemühungen häufig den Tod oder schwere neurologische Einschränkungen zur Folge hat. Das Stellen einer validen Prognose des Behandlungsergebnisses unter Zuhilfenahme von klinischen, radiologischen und laborchemischen Parametern ist eine Herausforderung.

Unbekannt war, ob und in welchem Umfang die Bestimmung von Phosphat im Serum nach Herz-Kreislauf-Stillstand einen Nutzen für die Prognosestellung hat.

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Ein Großteil der Patienten verstarb trotz aller Bemühungen am Herz-Kreislauf-Stillstand. Überlebende Patienten litten häufig an einem schlechten neurologischen *Outcome*. Bekannte Prognoseparameter, wie bildgebende Diagnostik, oder laborchemische Untersuchungen, wie die Bestimmung von NSE oder Laktat, erlaubten Rückschlüsse auf das zu erwartende Behandlungsergebnis. Nach kardiopulmonaler Reanimation zeigten sich erhöhte Phosphatwerte im Serum, welche mit einem erhöhten Sterberisiko und dem Erreichen eines schlechten neurologischen *Outcomes* assoziiert sind. Patienten, die letztlich verstarben oder ein schlechtes *Outcome* erlitten, wiesen erhöhte Phosphatwerte auf. Es konnten Grenzwerte für Phosphat berechnet werden, die mit hoher Spezifität ein Versterben oder ein schlechtes *Outcome* vorhersagten. Es bestand eine Assoziation von erhöhten Phosphatwerten mit erhöhten NSE- und Laktatwerten. Die Bestimmung von Phosphatwerten ergänzte etablierte Prognoseparameter für Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand.

## 4.1 Beurteilung der demografischen, präklinischen und situativen Parameter

### Alters- und Geschlechtsverteilung

Der durchschnittlich untersuchte Patient erlitt den Herz-Kreislauf-Stillstand mit ca. 70 Jahren im frühen Rentenalter. In der Literatur finden sich nahezu identische Altersangaben. Das deutsche Reanimationsregister gab in den Jahresberichten der Jahre 2016 bis 2019 ein Durchschnittsalter zwischen 68,6 und 69,9 Jahren an [1, 63-65]. Etwa ein Viertel der Patienten war über 80 Jahre alt. Die Angaben der Literatur liegen mit einem Anteil an über-80-Jährigen von 29 bis 32 % für die Jahre 2017 bis 2019 geringfügig darüber [1, 63, 64]. Durch den zunehmenden demographischen Wandel kann die Differenz zur Stichprobe erklärt werden, da diese Daten ab dem Jahr 2013 erfasst wurden.

In der Stichprobe sind Männer mit 63,2 % deutlich überrepräsentiert. Diese Überrepräsentation kommt ebenfalls in den Daten des deutschen Reanimationsregisters zur Darstellung [1, 63, 64]. Männer erkranken früher und versterben häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Frauen [66].

### Vorerkrankungen

Eine kardiale Vorerkrankung konnte in 68,8 % der Fälle festgestellt werden. Herzerkrankungen, vor allem die koronare Herzerkrankung, sind für 80 % der spontanen Herztode verantwortlich [67]. Das Alter ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [68]. Aufgrund des mit 70 Jahren fortgeschrittenen Durchschnittsalters der Stichprobe war eine hohe Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erwarten.

### Ätiologie des Herzkreislaufstillstandes

Die häufigste Ursache war mit 45,3 % die kardiale Genese. Dies bleibt hinter den Angaben des deutschen Reanimationsregisters für 2019 zurück, welches die kardiale Genese mit 60,6 % als ursächlich anführt [1]. Darüber hinaus zeigt sich in der Stichprobe mit 30,5 % ein, im Gegensatz zu den Angaben des deutschen Reanimationsregisters, deutlich erhöhter Anteil an unklaren Ursachen. Denkbar erscheint eine Differenz in der Definition der Ursächlichkeiten der tatsächlichen Todes- bzw. Reanimationsursache.

## Reanimationsort

Für *OHCA* war das eigene Zuhause der Patienten mit 55,8 % der häufigste angegebene Ort. Mit 30,6 % war der öffentliche Raum der zweithäufigste Ort. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur, das deutsche Reanimationsregister veröffentlichte für 2018 ähnliche Zahlen [63].

Innerklinische Reanimationen fanden zu 31,7 % überwiegend auf der Intensivstation statt. Dies erscheint plausibel, da auf der Intensivstation die am schwersten erkrankten Patienten behandelt werden und diese ein entsprechend höheres Risiko für einen Herz-Kreislauf-Stillstand aufweisen. Den zweithäufigsten Ort stellt mit 23,6 % die Normalstation dar. Es muss beachtet werden, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten im Krankenhaus auf einer Normalstation behandelt wird und deshalb dort eine entsprechend hohe Anzahl an Herz-Kreislauf-Stillständen registriert wird.

## Beobachteter Zusammenbruch, Latenz, Laienreanimation

*OHCA* konnte in 80,2 % der Fälle beobachtet werden. Die Beobachtungsquote liegt damit deutlich über der vom deutschen Reanimationsregister angegebenen Quote von 52,8 % im Jahr 2018 [63]. Eine Erklärungsmöglichkeit bietet zum einen die Tatsache, dass Düsseldorf eine sehr hohe Bevölkerungsdichte aufweist und die Anfahrt des Rettungsdienstes innerhalb kürzester Zeit möglich ist.

Im Mittel vergingen 3,1 Min bis zum Beginn des *BLS* durch Laien oder professionelle Helfer. Im Vergleich dazu gibt das deutsche Reanimationsregister die Anfahrtszeit des ersteintreffenden Rettungsfahrzeuges mit 6:38 Min an [63]. Auch wenn der Vergleich nur unter Vorbehalt gezogen werden kann, so erfolgt der Beginn des *BLS* in der Stichprobe vergleichsweise zeitnah.

Eine Laienreanimation wurde in 25,8 % der Fälle eingeleitet. Damit wurde im Vergleich zu Daten des deutschen Reanimationsregisters für 2018 mit 39,1 % insgesamt seltener durch Laien reanimiert [63]. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland unter dem Durchschnitt von 47,3 % initiiertes Laienreanimationen [14]. Eine Erklärungsmöglichkeit ist ein *Under-Reporting* einer eventuell durchgeführten Laienreanimation. Darüber hinaus bietet der Großraum Düsseldorf eine ausgebaute Infrastruktur mit dichtem Notarztnetz und kurzen Anfahrtszeiten. Es ist daher denkbar, dass sich eventuelle Ersthelfer in der

Akutsituation auf die zügige Hilfe durch den Rettungsdienst verlassen, statt selbst eine Laienreanimation zu beginnen.

Die enorme Bedeutung der Laienreanimation ist hinlänglich bekannt und wird in den Leitlinien des *ERC* entsprechend gewürdigt. Das sofortige Beginnen mit Maßnahmen des *BLS* und ggf. Einsatz eines AED erhöhen die Überlebenschancen um ein Vielfaches [31, 69]. Durch eine Erhöhung der Laienreanimationsquote könnte die Versorgung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand optimiert werden.

### Initialer Rhythmus

Ein defibrillierbarer Rhythmus (Kammerflimmern, pulslose ventrikuläre Tachykardie) lag in 29,3 % der Fälle vor, 70,3 % der Initialrhythmen waren nicht defibrillierbar. Eine ähnliche Verteilung gibt das deutsche Reanimationsregister für das Jahr 2019 in den erhobenen Daten an [1]. Für den Großteil der Patienten ergibt sich ausgehend vom Rhythmus eine ungünstigere Prognose, da der seltenere defibrillierbare Rhythmus mit einer deutlich erhöhten Überlebenschancen einhergeht [28]. Es gilt ebenfalls zu beachten, dass Kammerflimmern im Verlauf zu einer pulslosen elektrischen Aktivität oder Asystolie degenerieren kann [70]. Es gibt demnach einen Anteil an Patienten, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand durch Kammerflimmern erleiden aber im ersten abgeleiteten EKG bereits eine pulslose elektrische Aktivität oder Asystolie zeigen.

### Reanimationsdauer bis ROSC

Die mittlere Reanimationsdauer bis zum ersten *ROSC* betrug  $15,61 \pm 15,82$  Min. Die Dauer der *No-flow-time* bzw. *low-flow-time* ist von erheblicher Bedeutung für die Mortalität und das neurologische *Outcome* [17]. Eine 15-minütige Mangelversorgung des gesamten Körpers mit Sauerstoff führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines ausgeprägten Postreanimationssyndroms inklusiver einer hypoxischen Hirnschädigung und ist damit mittelbar verantwortlich für die schlechte Prognose [2]. Aufgrund der mit wenigen Minuten äußerst geringen Ischämietoleranz des Hirns ist jede Minute Minderversorgung relevant für das neurologische *Outcome*. Die Wiederherstellung eines Spontankreislaufes ist oberstes Ziel der

Reanimationsbemühungen. Erst durch den körpereigenen Kreislauf kann eine ausreichende Durchblutung des Körpergewebes und insbesondere des Hirns gewährleistet werden. Auffällig ist zudem die hohe Standardabweichung von 15 Minuten. Ein relevanter Anteil an Patienten erreicht innerhalb kürzester Zeit ein *ROSC* und hat damit von vornherein eine bessere Prognose. Ebenso erreicht ein relevanter Anteil erst sehr spät ein *ROSC*, was in vielen Fällen zu einer nahezu infausten Prognose führen kann. Es gilt aber auch zu beachten, dass Patienten selbst nach über 30 Minuten einen Spontankreislauf zurückerlangen können. Unter prolongierter Reanimationsbehandlung muss die Indikation zur Weiterführung der Maßnahmen stetig geprüft werden. Die Chancen auf Wiederreichen eines Kreislaufs werden mit jeder Minute schlechter [32]. Wann eine Weiterführung oder Einstellung der Reanimationsmaßnahmen indiziert ist, ist letztlich eine Einzelfallentscheidung, die unter medizinischen als auch ethischen Gesichtspunkten getroffen werden muss.

## 4.2 Beurteilung der Befunde der cerebralen Bildgebung

Eine cerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT wurde in 18,3 % der Fälle durchgeführt. Die Rate erscheint vordergründig niedrig. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Bedeutung von bildgebender Diagnostik für Prognosezwecke in den Leitlinien hinter anderen Untersuchungen zurückfällt. Darüber hinaus ist eine CT- oder MRT-Untersuchung eines kritisch erkrankten Patienten durchaus mit einem Risiko verbunden und eine logistische Herausforderung. Die eventuelle Diagnose oder der Ausschluss einer Pathologie abseits eines hypoxischen Hirnschadens als Ursache für eine Bewusstseinsminderung ist jedoch von hohem Wert und kann die weitere Therapie entscheidend beeinflussen.

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem Hirnschaden und Mortalität besteht. In 18,3 % der untersuchten Fälle wurde der Verdacht auf einen Hirnschaden gestellt bzw. dieser diagnostiziert. Diese Patienten verstarben zu 88 %. Bestand kein Verdacht auf einen Hirnschaden verstarben die Patienten in 48,9 % der Fälle. Der Zusammenhang zwischen Hirnschädigung und Mortalität zeigte sich signifikant. Dies ist konkordant zu den Angaben in der Literatur. Nach primär überlebter außerklinischer Reanimation ist die neurologische Schädigung die häufigste Todesursache [19]. Radiologisch nachweisbare Veränderungen, die mit einem Hirnschaden vereinbar sind, weisen auf eine schlechte Prognose hin. Allerdings ist die Aussagekraft von radiologischen Untersuchungen hinsichtlich der Prognose weiterhin Bestandteil von Diskussionen und Forschung [24, 71]. Die Problematik zeigt sich auch in den oben genannten Ergebnissen. Ein Hirnschaden in der Bildgebung weist auf eine schlechte Prognose hin, kann diese Aussage aber nicht mit ausreichender Sicherheit treffen. Hingegen kann der Ausschluss einer Schädigung das Überleben nicht vorhersagen.

Es wurde zudem untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem Hirnschaden und dem neurologischen *Outcome* besteht. In 19,2 % der untersuchten Fälle wurde der Verdacht auf einen Hirnschaden gestellt. Alle dieser Patienten erlitten ein neurologisches schlechtes *Outcome*. 80,8 % der untersuchten Patienten hatten unauffällige Befunde. Von diesen erlitten 94,4 %

ein schlechtes *Outcome*. Der Zusammenhang zwischen Hirnschädigung und *Outcome* zeigte sich signifikant. Der Zusammenhang zeigt sich stärker als in der Literatur angegeben [24, 71]. In der untersuchten Stichprobe erlitten alle Patienten mit auffälligen CT-Befunden auch ein schlechtes *Outcome*, sodass die Bildgebung in diesem Fall als Untersuchung mit hohem prädiktivem Wert betrachtet werden kann. Problematisch ist hier der geringe Umfang der Stichprobe mit 308 untersuchten Patienten. Die Untergruppe mit auffälligen Befunden ist für diese Analyse mit einem Umfang von 59 Patienten nochmals deutlich kleiner. Eine größere Stichprobe wäre eventuell in der Lage gewesen, den Zusammenhang sicherer zu zeigen.

Auffällige CT-Befunde, die mit einem Hirnschaden vereinbar sind, lassen sich mit großer Sicherheit mit einem zu erwartenden schlechten *Outcome* vereinbaren. Hingegen schließen unauffällige Befunde nicht aus, dass es zu einem schlechten *Outcome* kommt.

Analog zur Hypothese, dass erhöhte Phosphatspiegel bei Patienten gefunden werden, die an einer langanhaltenden Ischämie litten, sollten Patienten mit Hirnschaden ebenfalls erhöhte Phosphatwerte aufweisen. Daher wurde untersucht, inwiefern sich die Mittelwerte für Phosphat an Tag 0 in Patienten mit oder ohne Hirnschaden unterscheiden. Patienten mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Hirnschaden wiesen mit 2,77 mmol höhere Phosphatwerte an Tag 0 im Blut auf als Patienten mit unauffälligen Befunden in der Bildgebung. Der Unterschied zeigte sich signifikant. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit erhöhten Phosphatwerten infolge einer längeren Ischämie auch entsprechend häufiger cerebrale Schäden aufweisen.

## 4.3 Beurteilung des Temperaturmanagements

Ein Temperaturmanagement wurde in 22,8 % der Fälle angewendet. Das deutsche Reanimationsregisters ermittelte für 2018, dass 23,1 % der Patienten nach Reanimation ein Temperaturmanagement erhielten [63]. Das Ergebnis für diese Stichprobe liegt damit im Durchschnitt.

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und Mortalität besteht. Ein Temperaturmanagement wurde in 22,8 % der Fälle angewendet, wovon 65,7 % verstarben. Keine Anwendung von Temperaturmanagement erfolgte in 77,2 % der Fälle, wovon 76,5 % verstarben. Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und Mortalität zeigte sich signifikant. Eine geringere Mortalität unter der Anwendung von Temperaturmanagement war zu erwarten und entspricht den Angaben der Literatur. Die Auswirkung von Hypothermie auf den menschlichen Körper zur Neuroprotektion nach Reanimation ist umfassend beschrieben [21]. Das Temperaturmanagement ist ein fester Bestandteil der *ERC-Guidelines* und wird regelhaft angewendet [3]. Es war lange Zeit unklar, welche Patientengruppe am meisten von Temperaturmanagement profitiert und welche Zieltemperatur das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis bietet [72]. Eine aktuelle Studie von Lascarrou et al. konnte zeigen, dass die therapeutische Hypothermie bei 33 °C der kontrollierten Normothermie hinsichtlich Mortalität und neurologischem *Outcome* überlegen ist [22].

Es wurde weiterhin untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und *Outcome* besteht. Ein Temperaturmanagement wurde in 22,9 % der Fälle angewendet, wovon 94,9 % ein schlechtes *Outcome* erreichten. Keine Anwendung von Temperaturmanagement erfolgte in 77,1 % der Fälle, wovon 94,5 % ein schlechtes *Outcome* erreichten. Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Temperaturmanagement und dem *Outcome* zeigte sich nicht signifikant. Ungewöhnlich erscheint die Tatsache, dass es in der Gruppe unter Anwendung von Temperaturmanagement ebenso häufig zu einem schlechten *Outcome* kam, wie in der Gruppe ohne Anwendung. Das widerspricht den Angaben der Literatur, laut welcher ein Temperaturmanagement das neurologische *Outcome* verbessert

[73]. Eine mögliche Erklärung ist der mit 224 Patienten kleine Stichprobenumfang für diese Untersuchung. Eine umfangreichere Stichprobe hätte aller Wahrscheinlichkeit nach den positiven Einfluss von Temperaturmanagement auf das *Outcome* gezeigt. Weiterhin kann diskutiert werden, ob die Patientengruppe unter Anwendung von Temperaturmanagement nicht schon vorab eine Selektion erfährt, die zu einem schlechteren *Outcome* führt. Die Leitlinien empfehlen aktuell die Anwendung von Temperaturmanagement für Patienten, die nach *ROSC* bewusstlos bleiben [3]. Länger andauernde Bewusstlosigkeit ist mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert [24]. Ein Zusammenhang erscheint möglich.

Temperaturmanagement birgt ein großes Potential, die Mortalität zu senken und das *Outcome* zu verbessern. Weiterführende, qualitativ hochwertige Forschung zu diesem Thema ist dringend nötig. Die oben angeführte Studie von Lascarrou et al. ist deshalb von besonderem Interesse und besonderer Relevanz, weil sie eine explizite Empfehlung der therapeutischen Hypothermie von 33 °C ausspricht und die Studienpopulation nur aus Patienten besteht, die einen nicht-schockbaren Initialrhythmus aufwiesen. Die Ergebnisse stellen potenziell eine wichtige Ergänzung für die *ERC-Guidelines* 2015 dar, in welchen bisher keine explizite Empfehlung für die Bevorzugung der therapeutischen Hypothermie gegenüber der kontrollierten Normothermie ausgesprochen wird. Zudem enthalten die Guidelines bisher nur eine schwache Empfehlung für die Anwendung von Temperaturmanagement bei Patienten mit nicht-schockbarem Initialrhythmus, was sich nach den Ergebnissen der Studie ebenfalls ändern könnte.

## 4.4 Beurteilung des Reanimationsergebnisses

### Mortalität

In der vorliegenden Studie überlebten 12,9 % der Patienten den außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Das deckt sich mit der Angabe des deutschen Reanimationsregisters für 2018, welches 13,2 % lebende Entlassungen angibt [63]. Im europäischen Vergleich wird ein Überleben in 10,3 % der Fälle angegeben, was unter dem festgestellten Wert der Stichprobe liegt [14]. Die Mortalität ist insgesamt sehr hoch. Ein intereuropäischer oder internationaler Vergleich der Ergebnisse sollte mit Sorgfalt erfolgen, da verschiedene Begriffsdefinitionen, Datenerfassungs- und Behandlungsmethoden sowie auch kulturelle Unterschiede berücksichtigt werden müssen [74].

Den innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand überlebten 31,4 % der Patienten bis zur Entlassung. Im Vergleich zur Mortalität nach *OHCA* überleben diese Patienten zwei- bis dreimal häufiger. Patienten im Krankenhaus stehen unter nahezu ständiger Überwachung oder regelmäßiger Kontrolle und im Falle eines Herz-Kreislauf-Stillstandes kann und wird zeitnah mit den notwendigen Reanimationsmaßnahmen begonnen. Eine aktuelle Meta-Analyse zur Thematik zeigte ein Überleben bis zur Entlassung in nur 17,6 % der Fälle [12]. In dieser Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass verschiedene Subgruppen deutlich unterschiedliche Überlebenshäufigkeiten aufweisen. Patienten, die wegen einer Herzerkrankung behandelt wurden, überlebten in 39,3 % der Fälle bis zur Entlassung. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten, die aus anderer Indikation behandelt wurden, nur in 10,7 % der Fälle. Das bessere Überleben von kardiologischen Patienten wird unter anderem auf ein häufigeres Monitoring, häufigere defibrillierbare Rhythmen und eine höhere Inzidenz von reversiblen Reanimationsursachen zurückgeführt. Es ist davon auszugehen, dass dieser Subgruppenunterschied für die vergleichsweise geringe Mortalität der innerklinischen Reanimation in der erhobenen Stichprobe ursächlich ist.

Die ermittelte Mortalität für außer- und innerklinische Herz-Kreislauf-Stillstände liegt im Rahmen der Erwartbaren und ist mit den Literaturangaben vergleichbar.

## Outcome

Überlebten Patienten bis zur Entlassung, so konnte insgesamt in 24,9 % der Fälle ein gutes neurologisches *Outcome* nach CPC festgestellt werden. Entsprechend erreichten 75,1 % ein schlechtes neurologisches *Outcome*. Werden alle Fälle betrachtet, erreichen nur ca. 5 % der Patienten ein gutes neurologisches *Outcome*. Das neurologische *Outcome* nach Herz-Kreislauf-Stillstand ist umfassend untersucht. Einigkeit besteht darin, dass ein Großteil der Patienten nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand an kognitiven und neuropsychiatrischen Einschränkungen leidet [2, 24]. Eine exakte Einschätzung der vorhandenen Einschränkungen hängt vom verwendeten Instrument zur Bewertung und dem Einschätzungszeitpunkt ab. Wird eine Einschätzung nach *CPC* zum Entlassungszeitpunkt vorgenommen, so erreichen laut Literatur etwa 20–30 % der Patienten ein neurologisches gutes *Outcome* [60, 75]. Dies deckt sich mit den erhobenen Daten, in denen 24,9 % der Patienten nach Einstufung mittels *CPC* ein gutes *Outcome* erzielen. Bezogen auf die gesamten Fälle erreichen laut Literatur nur etwa 3–7 % der Patienten ihr vorheriges funktionelles Niveau [24]. Dies deckt sich mit der Feststellung eines guten *Outcomes* in 5 % der gesamten Fälle im eigenen Datensatz.

Das erhobene *Outcome*, sowohl für überlebende Patienten als auch für die gesamten Fälle der untersuchten Population, steht im Einklang mit den Angaben der Literatur.

## 4.5 Bewertung der laborchemischen Parameter

### Neuron-spezifische Enolase

Die NSE wurde als laborchemischer Parameter zur Prädiktion von Mortalität und *Outcome* untersucht. In der seriellen tageweisen Bestimmung ergaben sich die Höchstwerte an Tag drei bis vier nach Reanimation. Dies entspricht den Angaben der Literatur, laut welcher üblicherweise Messungen bis Tag drei vorgenommen werden [43]. Die *ERC-Guidelines* sehen die NSE-Bestimmung für die Tage drei bis fünf nach Reanimation und damit im selben Zeitraum bzw. noch darüber hinaus vor. Die erhobene Kinetik der NSE-Werte mit individuellen Höchstwerten an Tag zwei bis vier ist in der Literatur beschrieben [45].

In den Mittelwertvergleichen der Höchstwerte zeigten sich mit 35,39 µg/l vs 101,65 µg/l signifikante Unterschiede in den NSE-Höchstwerten für Patienten mit jeweils gutem oder schlechtem *Outcome*. Diverse Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Es finden sich Angaben von 12 bis 28,8 µg/l für gutes *Outcome* und von 54 µg/l bis 132 µg/l für schlechtes *Outcome* [43, 45, 46]. Eine Varianz der Ergebnisse erklärt sich durch Wahl der untersuchten Population, verwendeter Labor-Assays und Methodik bezüglich Bestimmungszeitpunkt. Die erhobenen Ergebnisse fügen sich in die Reihe der genannten Studien ein. Der für das neurologische *Outcome* gezeigte Mittelwertunterschied zeigt sich auch für die Mortalität signifikant. Überlebende oder verstorbene Patienten wiesen im Mittel Höchstwerte von 54 µg/l vs. 116,6 µg/l auf. Dies entspricht einer Erweiterung der oben genannten Ergebnisse des *Outcomes*. Die Hirnschädigung ist mit die häufigste Todesursache nach primär überlebter Reanimation, entsprechend zeigen verstorbene Patienten im Mittel deutlich erhöhte NSE-Höchstwerte. Die erhobenen Werte lassen nur einen indirekten Vergleich mit der Literatur zu, da die NSE üblicherweise nicht zur alleinigen Prognose der Mortalität herangezogen wird. Einige der oben genannten Studien inkludieren aber in ihrem Endpunkt *Outcome* auch den Tod, sodass ein Bezug herzustellen ist [43, 46]. Unter Beachtung der genannten Einschränkung erscheinen die Ergebnisse valide.

In den angefertigten *ROC*-Kurven ergibt sich eine  $AUC = 0,8$  für die Prädiktion des schlechten *Outcomes* durch NSE. Die Literaturangaben für die *AUC* liegen im Bereich von 0,86 bis 0,93 und besitzen damit eine bessere

Diskriminierungsfähigkeit [43, 45, 46]. Als *Cut-off* ergibt sich ein NSE-*Peak*-Wert von 76,5 µg/l zur Vorhersage des schlechten *Outcome* mit 95 %-Spezifität. Die genannten Studien geben einen *Cut-off* von 45 µg/l bis 97 µg/l an und liegen damit im Bereich des eigens ermittelten *Cut-off* [43, 45, 46]. Es gelten dieselben Einschränkungen, die im vorherigen Absatz diskutiert wurden. Hinzu kommt, dass die *Cut-offs* prinzipiell davon abhängig sind, welche Gütekriterien in welchem Maß erreicht werden sollen. Der eigens definierte *Cut-off* setzt die Spezifität mit 95 % sehr hoch an, damit möglichst wenigen gesunden Patienten die irrtümliche Prognose eines schlechten *Outcome* gestellt wird. Bezüglich des zu nutzenden *Cut-offs* besteht in der Forschung aktuell keine Einigkeit und auch der Prognose-Algorithmus des *ERC* gibt keine *Cut-offs* an. Die Prädiktion der Mortalität durch den NSE-*Peak*-Wert wurde ebenfalls durch eine *ROC*-Kurve geprüft. Die *AUC* betrug 0,71 und der *Cut-off* 155 µg/l. Die Ergebnisse ähneln denen der *ROC*-Kurve zum *Outcome* und unterstreichen die Wichtigkeit der Neurologie für das Überleben. Wie im vorherigen Absatz erwähnt, ist ein nur teilweiser Vergleich mit der Literatur möglich, da die NSE üblicherweise nicht zur Prädiktion der Mortalität verwendet wird. Die meisten Studien subsumieren unter *Outcome* auch den Tod, sodass eine Assoziation annehmbar ist [43, 46]. Beide Studien geben eine höhere *AUC* und einen niedrigeren *Cut-off* an.

Grundsätzlich ist die Bedeutung der NSE für die Prognose des *Outcomes* geklärt und konnte mittels der eigens erhobenen Daten gezeigt werden. Die Frage nach dem zu wählenden *Cut-off* für die sichere Prognose eines schlechten *Outcomes* ist weiterhin nicht geklärt und bleibt Bestandteil des wissenschaftlichen Diskurses.

## Lactat

Das Lactat wurde als laborchemischer Parameter zur Prädiktion von Mortalität und neurologischem *Outcome* untersucht. In der seriellen tageweisen Bestimmung ergaben sich die Höchstwerte für den Tag der Reanimation. In der Folge fielen die Werte kontinuierlich ab. Da Lactat ein Marker für Gewebshypoxie im Rahmen einer allgemeinen Minderperfusion ist, sind Höchstwerte direkt im Anschluss an einen Herz-Kreislauf-Stillstand pathophysiologisch erklärbar und in der Literatur beschrieben [76, 77].

In den Mittelwertvergleichen der initialen Lactatwerte zeigen sich mit 3,63 mmol/l vs. 11,86 mmol/l signifikante Unterschiede für Patienten mit jeweils gutem oder schlechtem neurologischem *Outcome*. Diese Unterschiede in den *Outcome*-Gruppen sind auch in der Literatur zu finden [76, 77]. Die Mittelwertangaben der Literatur liegen im Bereich von 2,5 mmol/l bis 7 mmol/l für gutes *Outcome* und 5,3 mmol/l bis 8 mmol/l für schlechtes *Outcome*. Die eigens erhobene Werte liegen im mittleren Bereich bzw. leicht darüber. Der für das *Outcome* gezeigte Mittelwertunterschied ist auch für die Mortalität signifikant. Überlebende oder verstorbene Patienten wiesen im Mittel Lactatwerte von 5,13 mmol/l vs. 13,35 mmol/l auf. Dieser erhebliche Unterschied lässt vermuten, dass verstorbene Patienten an einer deutlich stärkeren Minderperfusion und Gewebshypoxie litten als überlebende Patienten, und dass diese pathophysiologischen Vorgänge für das Überleben ausschlaggebend sind. Die Assoziation von erhöhten Lactatwerten nach Herz-Kreislauf-Stillstand und erhöhter Mortalität ist bekannt [76, 77]. Darüber hinaus gelten erhöhte Lactatwerte allgemein als Prädiktor von erhöhter Mortalität bei kritisch erkrankten Patienten [78].

In den angefertigten *ROC*-Kurven ergibt sich eine  $AUC = 0,86$  für die Prädiktion des schlechten *Outcome* durch Lactat. In der Literatur werden für die *AUC* Werte zwischen 0,69 und 0,735 angegeben [52, 77]. Beide Studien wählten unter anderem die Patientenaufnahme als Zeitpunkt der Lactatbestimmung, wohingegen in den eigenen Daten der Höchstwert am Tag der Reanimation bestimmt wurde. Dies erklärt die insgesamt geringfügig abweichende Diskriminierungsfähigkeit der erstellten *ROC*-Kurve. Die Kinetik des Lactatverlaufs kann so dynamisch sein, dass eine einmalige Bestimmung pro

Tag nicht ausreicht, sondern mehrere Bestimmungen in Abständen von wenigen Stunden durchgeführt werden müssen. Der Abnahmezeitpunkt hat offensichtlich Einfluss auf die Prognosefähigkeit. Darauf aufbauend wurde untersucht, inwiefern über die Bestimmung von Lactat eine Prädiktion der Mortalität gelingen kann. Die Berechnung einer *ROC*-Kurve ergab eine *AUC* von 0,85. Diese orientiert sich damit stark an der vorgenannten *ROC*-Kurve für schlechtes *Outcome* und ist ebenso vergleichbar mit den Literaturergebnissen.

Die Nutzung von Lactat für Prognosezwecke unterliegt gewissen Restriktionen. Grundsätzlich sind die pathophysiologischen Überlegungen hinter der Nutzung von Lactat zur Prognose valide, es existieren aber einige Einschränkungen. Die pathophysiologischen Vorgänge, die zu einer Lactaterhöhung führen, wie zum Beispiel eine Sepsis, können schon vor dem Herz-Kreislauf-Stillstand eingesetzt haben und zu erhöhten Lactatspiegeln zu Behandlungsbeginn führen. In der Literatur finden sich Beobachtungen, wonach die Lactat-*Clearance* ein stärkerer Prädiktor für das *Outcome* ist, als die Höhe der gemessenen Lactatwerte [49, 54]. Diverse weitere Pathologien können jedoch nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand dazu führen, dass die Lactatspiegel erhöht bleiben. Darunter fallen unter anderem das *SIRS*, kardiogener Schock und Sepsis [54]. Eine erhöhte Produktion von Lactat kann auch durch die Verwendung von Adrenalin im Rahmen der Therapie hervorgerufen werden [79].

Die Assoziation von Lactat und Mortalität bzw. neurologischem *Outcome* konnte im eigenen Datensatz grundlegend dargestellt werden und entspricht damit dem Forschungskonsens. Es ist weiterhin unklar, wie Lactatwerte, -Verlauf und-*Clearance* im Rahmen der oben genannten Einschränkungen für eine exakte Prognose genutzt werden können. Die Lactatbestimmung ist im Prognose-Algorithmus des *ERC* nicht enthalten und weitere Forschungen sind diesbezüglich notwendig.

## Phosphat

Das Phosphat im Serum wurde als laborchemischer Parameter zur Prädiktion von Mortalität und *Outcome* untersucht. Bereits am Tag der Reanimation konnten Werte gemessen werden, die deutlich über dem Referenzbereich lagen. In den Folgetagen normalisierten sich die Werte. Dies stimmt mit der Hypothese überein, dass erhöhte Phosphatspiegel grundsätzlich kurzzeitig nach einer Gewebischämie messbar sind [4, 6]. Der initial gemessene erhöhte Phosphatwert ist für diese Arbeit von Relevanz und Grundlage aller weiterführenden Berechnungen. Jung et al. untersuchten 2018 ebenfalls den prognostischen Wert von Phosphat nach kardiopulmonaler Reanimation [80]. Diese Studie bietet den einzigen direkten Bezugspunkt in der Literatur, darüber hinaus ist nur der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Ischämie und Phosphat beschrieben (vgl. Kapitel 1.3). Die genannte Studie ist grundsätzlich vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit, es existieren jedoch deutliche Unterschiede, wie etwa das mit sechs Stunden kürzere Bestimmungsfenster für Phosphat und der Ausschluss von Patienten mit Nebenschilddrüsenerkrankungen.

Es wurde geprüft, ob ein grundlegender Zusammenhang zwischen über die Norm erhöhten Phosphatwerten und Mortalität bzw. schlechtem *Outcome* besteht. Patienten mit erhöhten Phosphatwerten verstarben häufiger und erlitten häufiger ein schlechtes neurologisches *Outcome*. Die Assoziation zeigte sich signifikant. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur abgebildet [80]. Überlebende Patienten zeigten mit 1,65 mmol/l deutlich geringere Phosphatwerte als verstorbene Patienten mit 2,53 mmol/l. Gleiches galt für Patienten, die ein gutes *Outcome* erreichten (im Durchschnitt 1,44 mmol/l), im Vergleich zu Patienten, die ein schlechtes *Outcome* erlitten (im Durchschnitt 2,36 mmol/l). Identische Ergebnisse konnten in oben genannter Studie gezeigt werden [80]. Es ist aus pathophysiologischer Sicht erklärbar, dass Patienten mit erhöhten Phosphatwerten an einer länger andauernden Ischämie im Rahmen ihres Herz-Kreislauf-Stillstandes litten [4, 6]. Eine entsprechend schlechtere Prognose durch eine stärkere Ausprägung des Ischämie-bedingten Postreanimationssyndroms und der neuronalen Schädigung ist die Folge [17-19]. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass Patienten mit einem Phosphatwert von  $> 3,3$  mmol/l mit

1,6 Tagen eine erheblich kürzere Überlebenszeit aufweisen als Patienten mit einem Phosphatwert von  $\leq 3,3$  mmol/l mit 5,27 Tagen. Es wird ersichtlich, und unter oben angeführten pathophysiologischen Erklärungen verständlich, dass die Patienten, deren Phosphatwert auf eine ausgeprägte Ischämie hinweist, kürzer überleben und eine entsprechend schlechtere Prognose haben.

Mittels binärer logistischer Regression wurde untersucht, inwiefern Mortalität und das Erreichen eines schlechten *Outcomes* mit erhöhten Phosphatwerten assoziiert sind. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die *Odds Ratio* für Mortalität und schlechtes *Outcome* betrug jeweils 2,99 und 3,75. Jung et. al. stellten diese Assoziation ebenfalls fest, allerdings mit einer *Odds Ratio* von 1,43 in einer geringeren Ausprägung [80]. In der genannten Quelle werden neben Phosphat noch andere Parameter in die Modellierung und Berechnung einbezogen, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklärt.

Es wurden *ROC*-Kurven angefertigt, um die diagnostische Performance von Phosphat zu überprüfen. Zur Prädiktion des schlechten *Outcomes* ergab sich eine *AUC* von 0,78 und ein *Cut-off* von 2,78 mmol/l für eine Spezifität von 95 % bei einer Sensitivität von 31,05 %. Die *AUC* ist nahezu identisch zu der von Jung et al. angegebenen *AUC* von 0,805. Die genannte Studie gibt einen *Cut-off* von 1,87 mmol/l mit einer Spezifität von 76,1 % bei einer Sensitivität von 74,4 % an. Dies entspricht der theoretischen Maximierung beider Werte. Der eigens gewählte *Cut-off* wurde hingegen für eine maximale Spezifität gewählt, um möglichst keinem Patienten fälschlicherweise ein schlechtes *Outcome* zu prognostizieren, was eventuell das Einstellen einer lebenserhaltenden Therapie zur Folge haben könnte. In einer weiteren eigens erstellten *ROC*-Kurve wurde geprüft, inwiefern die Mortalität mithilfe von Phosphat vorhergesagt werden kann. Die *AUC* betrug 0,76 und der *Cut-off* lag bei 3,3 mmol/l für eine Spezifität von 95 %. Diese Berechnung findet sich in der Studie von Jung et al. nicht. Sie fügt sich aber als eine Erweiterung der *ROC*-Kurve zur Prädiktion des schlechten *Outcomes* ins Gesamtbild ein.

Zur besseren Einordnung wurden die prädiktiven Werte für die ermittelten Phosphat-*Cut-offs* bestimmt. Zur Prädiktion eines schlechten *Outcomes* ergab sich in einer Berechnung mit dem *Cut-off* von 2,78 mmol/l ein positiv prädiktiver

Wert von 0,99. Darüber hinaus ergab sich in einer Berechnung mit dem *Cut-off* von 3,3 mmol/l ein positiv prädiktiver Wert von 0,9 für die Prädiktion der Mortalität. Die Werte sind in sich schlüssig und entsprechen im Wesentlichen den von Jung et al. errechneten Ergebnissen, wonach Patienten mit Phosphatwerten > 2,74 mmol/l in über 90 % der Fälle ein schlechtes *Outcome* erleiden.

Um zu untersuchen, inwieweit eine Korrelation von Phosphat zu den anderen laborchemischen Prognoseparametern NSE und Lactat besteht, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es bestand eine signifikante Korrelation der initialen Phosphatwerte sowohl mit den NSE-Höchstwerten als auch den initialen Lactatwerten. Die Korrelation von Phosphat und Lactat wurde auch von Jung et al. festgestellt. Vor dem pathophysiologischen Hintergrund, dass erhöhte Werte beider Parameter mit verlängerter Ischämie einhergehen, ist dies plausibel.

Für die Betrachtung der Ergebnisse ist es bedeutsam, dass eine Mischpopulation von außerklinisch und innerklinisch reanimierten Patienten untersucht wurde. Damit konnte die Stichprobe vergrößert und die gemeinsame Endstrecke der Behandlung im Krankenhaus untersucht werden. Jedoch wurde die Population dadurch deutlich heterogener. Es ist nicht auszuschließen, dass die verschiedenen Settings einen Einfluss auf die Prognoseparameter und das Ergebnis haben.

Die Bedeutung von Phosphat für die Prognose konnte umfassend dargestellt werden. Es konnte demonstriert werden, dass erhöhte Phosphatwerte nach Reanimation mit erhöhter Mortalität und schlechtem *Outcome* assoziiert sind. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Jung et al., welcher diesen Zusammenhang 2018 erstmals ausführlich untersuchte. Es besteht zudem eine Assoziation zu anderen laborchemischen Prognoseparametern wie NSE. Die Stellung einer Prognose nach Reanimation kann durch Phosphat zeitnah und valide unterstützt werden. Eine Ergänzung der bisherigen Prognosealgorithmen durch eine zusätzliche Phosphatbestimmung ist sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

Die Mortalität für Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist hoch und das neurologische *Outcome* häufig schlecht. Eine zeitnahe und verlässliche Einschätzung der Prognose ist von höchster Bedeutung. Etablierte laborchemische Parameter wie die NSE können dazu genutzt werden, sind aber ungenau. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob durch die Bestimmung von Phosphat nach kardiopulmonaler Reanimation eine Einschätzung der Prognose vorgenommen werden kann. Es erfolgte eine retrospektive Datenerfassung zur Erstellung einer Datenbank aller Herz-Kreislaufstillständen, die im Zeitraum 2013 bis 2017 in der internistischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

In der untersuchten Population ( $n = 1086$ ) überlebten 26 % der Patienten. Überlebende Patienten erreichten in 24,9 % der Fälle ein gutes *Outcome*. Nach Herz-Kreislauf-Stillstand konnten im kurzfristigen Verlauf mit 2,26 mmol/l im Mittel erhöhte Phosphatwerte festgestellt werden. Verstorbene Patienten zeigten im Mittel höhere Phosphatwerte als überlebende Patienten mit 2,53 mmol/l vs. 1,65 mmol/l. Gleiches galt für Patienten mit schlechtem *Outcome* mit 2,36 mmol/l im Vergleich zu gutem *Outcome* mit 1,44 mmol/l. Patienten mit erhöhten Phosphatwerten verstarben 3,7 Tage früher. Durch Regression konnte die Abhängigkeit der Mortalität ( $OR\ 2,99$ ) und des schlechten *Outcomes* ( $OR\ 3,75$ ) von erhöhten Phosphatwerten gezeigt werden. Mittels *ROC*-Kurven konnten *Cut-Offs* von 3,3 mmol/l und 2,78 mmol/l ermittelt werden, unter deren Anwendung mit 95 %-Spezifität das Versterben oder Erreichen eines schlechten *Outcomes* prognostiziert werden kann. Eine Überprüfung der *Cut-Offs* durch Bestimmung der prädiktiven Werte zeigte die Validität der *Cut-Offs*. Korrelationsanalysen ergaben, dass eine Assoziation von Phosphat mit NSE-Höchstwerten und initialen Lactatwerten besteht.

Die Bestimmung von Phosphat im kurzfristigen Verlauf nach Herz-Kreislauf-Stillstand kann einen Beitrag zur Prognoseabschätzung liefern. Erhöhte Phosphatwerte gehen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und schlechtem *Outcome* einher. Etablierte laborchemische Methoden zur Prognosestellung können durch die Bestimmung von Phosphat valide und zeitnah ergänzt werden.

## 6. Abbildungsnachweis

Abb. 1: <i>Basic Life Support</i> , adaptiert nach <i>ERC</i> 2015 [7].....	3
Abb. 2: <i>Advanced Life Support</i> , adaptiert nach <i>ERC</i> 2015 [8] .....	4
Abb. 3: Prognose-Algorithmus nach <i>ERC</i> 2015 [3] .....	9
Abb. 4: Ergebnis der Bildgebung und Mortalität .....	22
Abb. 5: Ergebnis Bildgebung und <i>Outcome</i> .....	23
Abb. 6: Phosphat-Mittelwerte und Ergebnis der Bildgebung .....	24
Abb. 7: Temperaturmanagement und Mortalität.....	25
Abb. 8: Temperaturmanagement und <i>Outcome</i> .....	26
Abb. 9: <i>Outcome</i> nach <i>CPC</i> für gesamte Patienten.....	27
Abb. 10: <i>Outcome</i> nach <i>CPC</i> für überlebende Patienten.....	28
Abb. 11: NSE-Mittelwerte im Verlauf.....	29
Abb. 12: NSE-Peak-Mittelwerte und Mortalität .....	30
Abb. 13: NSE-Peak-Mittelwerte und <i>Outcome</i> .....	31
Abb. 14: <i>ROC</i> -Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von Mortalität .....	32
Abb. 15: <i>ROC</i> -Kurve NSE-Peak zur Prädiktion von schlechtem <i>Outcome</i> .....	33
Abb. 16: Lactat- Mittelwerte im Verlauf .....	34
Abb. 17: Lactat-Mittelwerte und Mortalität.....	35
Abb. 18: Lactat-Mittelwerte und <i>Outcome</i> .....	36
Abb. 19: <i>ROC</i> -Kurve Lactat zur Prädiktion von Mortalität .....	37
Abb. 20: <i>ROC</i> -Kurve Lactat zur Prädiktion von schlechtem <i>Outcome</i> .....	38
Abb. 21: Phosphat-Mittelwerte im Verlauf. Fehlerbalken .....	39
Abb. 22: Zusammenhang von Phosphat und Mortalität .....	40
Abb. 23: Zusammenhang von Phosphat und <i>Outcome</i> .....	41
Abb. 24: Phosphat-Mittelwert und Mortalität.....	42
Abb. 25: Phosphat-Mittelwert und <i>Outcome</i> .....	43
Abb. 26: Logistische Regression zur Prädiktion der Mortalität durch Phosphat	44
Abb. 27: Logistische Regression zur Prädiktion von schlechtem <i>Outcome</i> durch Phosphat.....	45
Abb. 28: <i>ROC</i> -Kurve Phosphat zur Prädiktion von Mortalität.....	46
Abb. 29: <i>ROC</i> -Kurve Phosphat zur Prädiktion von schlechtem <i>Outcome</i> .....	47
Abb. 30: Mittelwert Überlebenszeit in Phosphatgruppen.....	48

## 7. Literatur und Quellenverzeichnis

1. Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., Jantzen, T., B. Bein, Bohn, A., Ristau, P., & die teilnehmenden Rettungsdienste am, and D. Reanimationsregister, *Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2019*. . 2020.
2. Kollmar, R. and C. Storm, *Prognose nach Herz-Kreislauf-Stillstand – ein Update*. *Intensivmedizin up2date*, 2015. **11**(01): p. 33-44.
3. Monsieurs, K.G., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary*. *Resuscitation*, 2015. **95**: p. 1-80.
4. Smolenski, R.T., et al., *Purines, lactate and phosphate release from child and adult heart during cardioplegic arrest*. *Clinica Chimica Acta*, 1990. **192**(3): p. 155-163.
5. Makino, J., et al., *A quantitative analysis of the acidosis of cardiac arrest: a prospective observational study*. *Critical Care*, 2005. **9**(4): p. R357.
6. Dundar, Z.D., et al., *Serum Intestinal Fatty Acid Binding Protein and Phosphate Levels in the Diagnosis of Acute Intestinal Ischemia: An Experimental Study in Rabbits*. *The Journal of Emergency Medicine*, 2012. **42**(6): p. 741-747.
7. Perkins, G.D., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation*. *Resuscitation*, 2015. **95**: p. 81-99.
8. Soar, J., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support*. *Resuscitation*, 2015. **95**: p. 100-47.
9. Kouwenhoven, W.B., J.R. Jude, and G.G. Knickerbocker, *Closed-chest cardiac massage*. *Jama*, 1960. **173**: p. 1064-7.
10. Safar, P., et al., *Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man*. *Jama*, 1961. **176**: p. 574-6.
11. Lown, B., R. Amarasingham, and J. Neuman, *New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge*. *Jama*, 1962. **182**: p. 548-55.
12. Schlupe, M., et al., *One-year survival after in-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis*. *Resuscitation*, 2018. **132**: p. 90-100.
13. Seewald, S., Brenner, S., Fischer, M., Gräsner, J.-T., Wnent, J., Jantzen, T., and P. Ristau, B. Bein, B., & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister., *Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen Reanimationsregisters: Innerklinische Reanimation 2019*. . 2020.
14. Grasner, J.T., et al., *EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe*. *Resuscitation*, 2016. **105**: p. 188-95.
15. Thömke, F. and S.L. Weilemann, *Prognosis Following Cardiopulmonary Resuscitation*. *Dtsch Arztebl International*, 2007. **104**(42): p. A-2879.
16. Paradis, N.A., et al., *Simultaneous aortic, jugular bulb, and right atrial pressures during cardiopulmonary resuscitation in humans. Insights into mechanisms*. *Circulation*, 1989. **80**(2): p. 361-8.
17. Geri, G., et al., *Neurological consequences of cardiac arrest: where do we stand?* *Ann Fr Anesth Reanim*, 2014. **33**(2): p. 98-101.
18. Nolan, J.P., et al., *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): p. 350-379.
19. Laver, S., et al., *Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(11): p. 2126-8.

20. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 557-63.
21. Froehler, M.T. and R.G. Geocadin, *Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Mechanisms, clinical trials and patient care*. Journal of the Neurological Sciences, 2007. **261**(1): p. 118-126.
22. Lascarrou, J.-B., et al., *Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(24): p. 2327-2337.
23. Dragancea, I., et al., *The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(3): p. 337-342.
24. Nguyen, K.P.L., et al., *Prognostication in Anoxic Brain Injury*. Am J Hosp Palliat Care, 2018. **35**(11): p. 1446-1455.
25. Aguila, A., et al., *Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest*. Resuscitation, 2010. **81**(12): p. 1621-6.
26. Valenzuela, T.D., et al., *Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3308-13.
27. Sasson, C., et al., *Predictors of Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2010. **3**(1): p. 63-81.
28. Meaney, P.A., et al., *Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest*. Crit Care Med, 2010. **38**(1): p. 101-8.
29. Berdowski, J., et al., *Impact of Onsite or Dispatched Automated External Defibrillator Use on Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. Circulation, 2011. **124**(20): p. 2225-2232.
30. Blom, M.T., et al., *Improved Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Use of Automated External Defibrillators*. Circulation, 2014. **130**(21): p. 1868-1875.
31. Hasselqvist-Ax, I., et al., *Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(24): p. 2307-2315.
32. Larsen, M.P., et al., *Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model*. Ann Emerg Med, 1993. **22**(11): p. 1652-8.
33. Fischer, M., N.J. Fischer, and J. Schuttler, *One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the 'Utstein style'*. Resuscitation, 1997. **33**(3): p. 233-43.
34. Herlitz for the Swedish Cardiac Arrest Registry, J., M. Holmberg, and S. Holmberg, *Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden*. European Heart Journal, 2001. **22**(6): p. 511-519.
35. van Walraven, C., A.J. Forster, and I.G. Stiell, *Derivation of a clinical decision rule for the discontinuation of in-hospital cardiac arrest resuscitations*. Arch Intern Med, 1999. **159**(2): p. 129-34.
36. Bird, C.R., B.P. Drayer, and F.H. Gilles, *Pathophysiology of "reverse" edema in global cerebral ischemia*. American Journal of Neuroradiology, 1989. **10**(1): p. 95-98.
37. Kjos, B.O., M. Brant-Zawadzki, and R.G. Young, *Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion*. AJR Am J Roentgenol, 1983. **141**(6): p. 1227-32.
38. Fujioka, M., et al., *Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest*. Stroke, 1994. **25**(10): p. 2091-5.
39. Fugate, J.E., et al., *Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest*. Ann Neurol, 2010. **68**(6): p. 907-14.
40. Felgenhauer, K., & Beuche, W., *Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen*. 1999, Stuttgart: Thieme.
41. Sandroni, C., et al., *Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2013. **84**(10): p. 1324-1338.
42. Sandroni, C., et al., *Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2013. **84**(10): p. 1310-1323.
43. Daubin, C., et al., *Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study*. BMC Cardiovasc Disord, 2011. **11**: p. 48.
44. Zandbergen, E.G.J., et al., *Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma*. Neurology, 2006. **66**(1): p. 62-68.

45. Reisinger, J., et al., *Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase*. Eur Heart J, 2007. **28**(1): p. 52-8.
46. Stammet, P., et al., *Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(19): p. 2104-2114.
47. Steffen, I.G., et al., *Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R69.
48. Thomas, L., *Labor und Diagnose : Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Vol. 8. 2012, Frankfurt/Main: Th-Books-Verl.-Ges.
49. Williams, T.A., et al., *Use of serum lactate levels to predict survival for patients with out-of-hospital cardiac arrest: A cohort study*. Emerg Med Australas, 2016. **28**(2): p. 171-8.
50. Mikkelsen, M.E., et al., *Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1670-7.
51. Kliegel, A., et al., *Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(5): p. 274-9.
52. Shinozaki, K., et al., *Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2011. **82**(4): p. 404-9.
53. Starodub, R., et al., *Association of serum lactate and survival outcomes in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(8): p. 1078-82.
54. Donnino, M.W., et al., *Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest: a multicenter validation study*. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1804-11.
55. Wang, J., X.Y. Zhang, and Y.F. Guan, *[Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease (CKD)]*. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2015. **46**(4): p. 241-4.
56. Cho, Y.M., et al., *Blood ammonia is a predictive biomarker of neurologic outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia*. The American Journal of Emergency Medicine, 2012. **30**(8): p. 1395-1401.
57. Yanagawa, Y., T. Sakamoto, and H. Sato, *Relationship between laboratory findings and the outcome of cardiopulmonary arrest*. The American Journal of Emergency Medicine, 2009. **27**(3): p. 308-312.
58. *A randomized clinical trial of calcium entry blocker administration to comatose survivors of cardiac arrest: Design, methods, and patient characteristics*. Controlled Clinical Trials, 1991. **12**(4): p. 525-545.
59. Safar, P., *Resuscitation after brain ischemia*. Brain Failure and Resuscitation. 1981, London: Churchill Livingstone. 155–184.
60. Ajam, K., et al., *Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study*. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, 2011. **19**: p. 38-38.
61. Almaraz, A.C., et al., *Serum neuron specific enolase to predict neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a critically appraised topic*. Neurologist, 2009. **15**(1): p. 44-8.
62. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1988, Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
63. Wnent, J.G., J-T.; Seewald, S.; Brenner, S.; Jantzen, T.; Fischer, M.; Jakisch, B.; Bein, B.; Bohn, A., *Öffentlicher Jahresbericht: Ausserklinische Reanimation 2018 des Deutschen Reanimationsregisters*. 2019, Deutsches Reanimationsregister.
64. Wnent, J.G., J-T.; Seewald, S.; Jantzen, T.; Fischer, M.; Jakisch, B.; Brenner, S.; A. Bohn, *Außerklinische Reanimation 2017 des Deutschen Reanimationsregisters*. Anäst Intensivmed, 2018. **59**(Juni 2018): p. 355-377.
65. Gräsner, J.-T.W., J.; Seewald, S.; Brenner, S.; Jantzen, T.; Fischer, M.; Jakisch, B.; A. Bohn, *Jahresbericht Außerklinische Reanimationen 2016 des Deutschen Reanimationsregisters*. 2017.
66. Bots, S.H., S.A.E. Peters, and M. Woodward, *Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010*. BMJ Global Health, 2017. **2**(2): p. e000298.

67. Gräsner, J.-T. and L. Bossaert, *Epidemiology and management of cardiac arrest: What registries are revealing*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2013. **27**(3): p. 293-306.
68. Lakatta, E.G., *Age-associated Cardiovascular Changes in Health: Impact on Cardiovascular Disease in Older Persons*. Heart Failure Reviews, 2002. **7**(1): p. 29-49.
69. Holmberg, M., S. Holmberg, and J. Herlitz for the Swedish Cardiac Arrest Registry, *Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden*. European Heart Journal, 2001. **22**(6): p. 511-519.
70. Ilkhanoff, L. and J.J. Goldberger, *Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. Circulation, 2012. **126**(7): p. 793-796.
71. Wijdicks, E.F.M., et al., *Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2006. **67**(2): p. 203-210.
72. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.
73. *Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(8): p. 549-556.
74. Andersen, L.W., et al., *In-Hospital Cardiac Arrest: A Review*. Jama, 2019. **321**(12): p. 1200-1210.
75. Rittenberger, J.C., et al., *Association between Cerebral Performance Category, Modified Rankin Scale, and discharge disposition after cardiac arrest*. Resuscitation, 2011. **82**(8): p. 1036-40.
76. Kim, J.C., et al., *Association between lactate clearance during post-resuscitation care and neurologic outcome in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management*. Clin Exp Emerg Med, 2017. **4**(1): p. 10-18.
77. Dell'Anna, A.M., et al., *Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 101.
78. Khosravani, H., et al., *Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R90.
79. Totaro, R.J. and R.F. Raper, *Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass*. Crit Care Med, 1997. **25**(10): p. 1693-9.
80. Jung, Y.H., et al., *Prognostic value of serum phosphate level in adult patients resuscitated from cardiac arrest*. Resuscitation, 2018. **128**: p. 56-62.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Promotion ermöglicht haben.

Herrn PD Dr. med. Patrick Horn danke ich für seine Tätigkeit als Doktorvater und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe forschen zu dürfen.

Herrn Dr. med. Ralf Erkens danke ich für seinen großen persönlichen Einsatz und seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Hug Aubin danke ich für seine Tätigkeit als Co-Betreuer und seinen hilfreichen Input für diese Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Peter Schröder danke ich für seine lehrreichen Kurse im Rahmen der Doktorandenakademie.

Den Mitgliedern der AG *Heart Failure Medicine* danke ich für die kollegiale und hilfreiche Zusammenarbeit.

Der Studienstiftung berufliche Bildung danke ich für das bezogene Stipendium.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit tatkräftig unterstützt haben, als auch meiner Lebensgefährtin Frau Messerschmidt, die immer Verständnis für mich und meine Arbeit hatte.