

Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie

Prognosis for Brain Function Following Cardiopulmonary Resuscitation and Therapeutic Hypothermia

Autoren

C. Leithner¹, C. Storm², D. Hasper², C. J. Ploner¹

Institute

¹Klinik für Neurologie, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin

²Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

- Herzstillstand
- Hypothermie
- Prognose
- Reanimation
- hypoxische Enzephalopathie

Keywords

- cardiac arrest
- hypothermia
- prognosis
- resuscitation
- hypoxic encephalopathy

Zusammenfassung

Die milde therapeutische Hypothermie hat als Standardbehandlung die Prognose von Patienten nach Herzstillstand und Reanimation deutlich verbessert. Eine zunehmende Anzahl von Studien aus den letzten Jahren zeigt, dass die Hypothermie-Behandlung aber auch Einfluss auf etablierte klinische und paraklinische Prognoseparameter nimmt, sodass eine Neubewertung notwendig geworden ist. Insbesondere die motorische Reaktion auf Schmerzreize und eine Serumkonzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE) von $>33\mu\text{g/l}$ am Tag 3 nach Reanimation erlauben keine verlässliche Aussage mehr über ein mögliches Wiedererwachen. In der aktuellen Situation einer noch heterogenen Studienlage sollte die prognostische Einschätzung von mit Hypothermie behandelten Patienten nach Herzstillstand nur vorsichtig und in Gesamtschau mehrerer prognostischer Parameter erfolgen.

Abstract

Mild therapeutic hypothermia has become a standard treatment and has markedly improved the prognosis of patients after cardiac arrest and resuscitation. An increasing number of recent studies has shown that therapeutic hypothermia influences the prognostic value of clinical, laboratory and electrophysiological parameters in these patients. Hence, a re-evaluation of these parameters appears necessary. Specifically, motor response to painful stimuli and a serum concentration of neuron specific enolase (NSE) of $>33\mu\text{g/l}$ tested on day 3 after resuscitation do no longer allow for valid prognosis of the possibility of re-awakening. Facing the heterogeneous results from recent studies, prognosis in patients treated with hypothermia after cardiac arrest should always be based on careful interpretation of several prognostic parameters.

Einleitung

Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 100000 Patienten nach Herzstillstand reanimiert. Ein Spontankreislauf lässt sich hierdurch in bis zu 50% der Fälle etablieren [1]. Ein Großteil dieser Patienten ist nach der Reanimation komatös und wird auf Intensivstationen weiterbehandelt. Die Prognose bezüglich des Wiedererlangens relevanter kognitiver Funktionen wird durch das Ausmaß eines möglichen hypoxischen Hirnschadens bestimmt. Nach 2 positiven Studien im Jahre 2002 hat sich mittlerweile die milde therapeutische Hypothermie als Standardbehandlung durchgesetzt [2,3]. In den stark selektierten Patientengruppen dieser Studien hatte sich eine geringere Mortalität sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes neurologisches Outcome nach Hypothermie-Behandlung gezeigt.

Eine nationale Multicenter-Studie aus den Niederlanden zeigt für die klinische Alltagsanwendung eine relative Reduktion der Mortalität der Patienten durch die Hypothermie-Behandlung um 20% [4]. Der Effekt ist bei Patienten mit Kammerflimmern als initialem Rhythmus größer [5]. Die Patienten werden über 24 Stunden auf eine Körpertemperatur von 33°C heruntergekühlt und hierzu sediert (z.B. mit Midazolam und Fentanyl) und muskelrelaxiert (um Muskelzittern zu verhindern, z.B. mit Pancuronium). Anschließend erfolgt ein langsames Wiedererwärmen über etwa 16 Stunden ($0,25^\circ\text{C/h}$) bis zur Normothermie. Die pathophysiologischen Effekte der Hypothermie-Behandlung bestehen in der Modifikation sekundärer Schadensmechanismen nach zerebraler Hypoxie, viele Details sind aber noch unbekannt [6]. Die beiden prospektiven Therapiestudien [2,3] schlossen lediglich Patienten

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308995>
 Akt Neurol 2012; 39: 145–154
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Dr. Christoph Leithner
 Klinik für Neurologie
 Campus Virchow Klinikum
 Charité Universitätsmedizin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
christoph.leithner@charite.de

mit Kammerflimmern als initial dokumentiertem Rhythmus ein. Für Patienten mit Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität ist aktuell noch unklar, ob ebenfalls eine Verbesserung des Outcomes erzielt werden kann. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass dies der Fall ist [7–11]. Mehr als die Hälfte der Patienten, deren Kreislauf wieder stabilisiert werden kann, haben eine schlechte Prognose bezüglich des Wiedererlangens relevanter kognitiver Funktionen. Eine sichere prognostische Einschätzung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt könnte bei diesen Patienten und ihren Angehörigen die leidvolle Phase der Unsicherheit verkürzen und helfen, die aussichtslose Fortsetzung einer Intensivtherapie zu vermeiden. Da die Konsequenzen einer falschen prognostischen Einschätzung aber schwerwiegend sind (Therapiebeendigung bei einem Patienten, der wieder erwachen könnte), muss die Sicherheit einer schlechten Prognose sehr hoch sein. Eine ausführliche Diskussion der ethischen Prinzipien der Reanimation ist Bestandteil der neuen Richtlinien des European Resuscitation Council von 2010 [12].

Basierend auf einer Vielzahl von Studien wurde die prognostische Einschätzung von reanimierten Patienten in der Zeit vor Einführung der therapeutischen Hypothermie für normotherm behandelte Patienten etabliert und konsentiert. Wir empfehlen dem interessierten Leser hier zur Vertiefung die Lektüre der Leitlinien von 2006 [13]. Als beste prognostische Parameter hatten sich herauskristallisiert: 1) die Untersuchung der motorischen Reaktion auf Schmerzreize und der Hirnstammreflexe am Tag 3 nach Reanimation, 2) das Auftreten eines myoklonischen Status epilepticus innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reanimation, 3) bilateral fehlende N20 der Medianus-SEP an den Tagen 1–3 nach Reanimation, 4) eine Serumkonzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE) über 33 µg/l an den Tagen 1–3 nach Reanimation.

In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien belegt, dass die therapeutische Hypothermie nicht nur das neurologische Outcome verbessert, sondern auch die Aussagekraft der bislang etablierten prognostischen Parameter deutlich verändert. Es ist daher fraglich, ob die an Kollektiven normothermer Patienten etablierten Richtlinien [13] weiter verwendet werden dürfen. Für die Interpretation der Resultate aktueller Studien erscheinen dabei einige Punkte bedenkenswert. Manche der untersuchten prognostischen Parameter (z. B. bilateral fehlende N20 der Medianus-SEP, fehlende Hirnstammreflexe) wurden zwar re-evaluiert, gleichzeitig aber in der bisherigen Form in Entscheidungen über eine Beendigung der Intensivtherapie eingebunden, sodass sich das Problem einer ‚self-fulfilling prophecy‘ ergibt und die Aussagen dieser Studien dadurch mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet sind. Darüber hinaus sind die Fallzahlen einiger Studien gering, und es wurden einzelne prognostische Parameter nur an einem Teil der Studienpopulationen untersucht, sodass die Konfidenzintervalle der Rate falsch positiver Befunde oft groß sind (false positiv rate, FPR – Anteil an Patienten mit fälschlicherweise als schlecht prognostiziertem Outcome an allen Patienten mit gutem Outcome). Häufig geben Studien zur Beurteilung der prognostischen Parameter die FPR an. Im klinischen Alltag kann ein anderer Parameter allerdings hilfreicher sein: Die ‚false discovery rate‘ (FDR). Diese gibt den Anteil falsch positiver Befunde an allen positiven Befunden wieder. Im konkreten Fall gibt also FDR die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient mit dem positiven Befund eines bestimmten prognostischen Tests (z. B. mit fehlender motorischer Reaktion auf Schmerzreize) wieder erwacht. In aktuellen Hypothermie-Studien variiert der Anteil von Patienten mit schlechtem Outcome stark, bedingt durch sehr unterschiedliche Einschluss-

kriterien. Auch dies sollte bei Interpretation der Studien berücksichtigt werden. Während die meisten Studien zur Bewertung des Outcomes die ‚Cerebral Performance Category (CPC)‘ angeben, variieren Zeitpunkt (teils ‚best CPC achieved‘, teils CPC nach 3 oder 6 Monaten) und Bewertung als ‚gutes‘ oder ‚schlechtes‘ Outcome: CPC 3 (schwere neurologische Defizite) wird von einigen Autoren zusammen mit CPC 4 (vegetative state) und CPC 5 (Tod) als schlechtes Outcome gewertet, von anderen zusammen mit CPC 1 (kein neurologisches Defizit) und CPC 2 (moderates neurologisches Defizit) als gutes Outcome.

Im Folgenden werden wir auf die geänderte Studienlage bezüglich der einzelnen prognostischen Parameter eingehen und abschließend zur Frage eines pragmatischen Procederes zur prognostischen Einschätzung reanimierter Patienten in der aktuellen Situation einer sich noch konsolidierenden Studienlage Stellung nehmen.

Anamnese und Umstände der Reanimation

Der Zeitraum vom Herzstillstand bis zum Beginn der Reanimation (‚no flow time‘) sowie der Zeitraum von Beginn der Reanimation bis zur Etablierung eines stabilen Spontankreislaufs (‚low flow time‘) spielen eine entscheidende Rolle. Je früher nach dem Herzstillstand mit der Reanimation begonnen wird und je kürzer die Reanimation dauert, desto besser das Outcome. Die Bestimmung der ‚low flow time‘ ist im Alltag allerdings wenig verlässlich. Zudem kann bei optimal durchgeführter Reanimation eine ausreichende Perfusion und Oxygenierung des Gehirns auch über einen längeren Zeitraum erreicht werden, sodass ein Grenzwert der Reanimationsdauer, der ein sicher schlechtes Outcome anzeigt, nicht existiert. In ähnlicher Form sind das Alter des Patienten, Komorbiditäten, die Ätiologie des Herzstillstandes und der initiale Rhythmus (Kammerflimmern hat eine deutlich bessere Prognose als Asystolie) mit der Prognose assoziiert [14]. Eine sichere prognostische Einschätzung anhand dieser Parameter ist nicht möglich.

Neurologische Untersuchung – motorische Reaktion auf Schmerzreize

Die motorische Reaktion auf Schmerzreize wird durch intensive Schmerzreize an allen 4 Extremitäten getestet, ausgelöst durch Druck mit einem harten Gegenstand (z. B. Reflexhammer) auf das Nagelbett [15]. Ist eine motorische Reaktion vorhanden, wird durch Schmerzreize im Bereich des Sternums und supraorbital getestet, ob eine gezielte Abwehr oder Lokalisation des Schmerzreizes erfolgt. Eine fehlende motorische Reaktion auf Schmerzreize sowie Strecksynergismen als Reaktion auf Schmerzreize werden innerhalb der Glasgow Coma Scale (GCS) mit einem bzw. 2 Punkten gewertet (GCS-M ≤ 2). Die meisten Studien zur neurologischen Untersuchung als prognostischem Parameter beschreiben nicht detailliert den Ort des Schmerzreizes oder die Haltung der Extremitäten während des Schmerzreizes. Beides kann aber die Reaktion beeinflussen [16]. Zusätzlich variiert das Ausmaß des Schmerzreizes von Untersucher zu Untersucher. Die Interrater-Reliabilität ist daher eingeschränkt. Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchern könnten daher Sensitivität und Spezifität dieses Parameters beeinträchtigen [17].

Bei nicht mit Hypothermie behandelten Patienten beschreiben die Richtlinien der American Academy of Neurology von 2006 eine sicher schlechte Prognose für den Befund GCS-M ≤ 2 drei

Studie	GCS-M \leq 2 72 h FPR/FDR/Sens	Pupillenrefl. 72 h FPR/FDR/Sens	Kornealrefl. 72 h FPR/FDR/Sens	Myoklonus FPR/FDR/Sens	Schlechtes outcome
Daubin 2011	16%	0/18 (0%) 18/87 (21%)	0/31 (0%) 31/87 (36%)	0% at 24h 8% at 72h (c)	72/97 (74%)
Al Thenayan 2008	2/14 (14%) 12/37 (32%)	0/6 (0%) 6/36 (17%)	0/6 (0%) 6/37 (16%)	0% (0/8) (d) 8/37 (22%)	not reported
Bisschops 2011	4/36 (11%) 23/67 (34%)	0/10 (0%) (GCS < 3 + PR -/- + CR -/-) 10/67 (15%) (a)		2/26 (8%) (e) 24/67 (36%)	67/103 (65%)
Rossetti 2010	11/45 (24%) 58/66 (88%)	2/45 (4%) (mind. 1 Reflex fehlt) 45/66 (68%) (b)		2/45 (4%) (f) 35/66 (53%)	66/111 (59%)
Fugate 2010	2/17 (12%) 15/45 (33%)	0/8 (0%) 8/45 (18%)	0/9 (0%) 9/45 (20%)	0/9 (0%) (g) 9/45 (20%)	45/103 (44%)
Rittenberger 2010	1/23 (4%) 22/69 (32%)	0/16 (0%) 16/46 (35%)	0/20 (0%) 20/47 (43%)	-	69/97 (71%)
Samaniego 2011	4/47 (9%) 43/53 (81%)	0/15 (0%) 15/52 (29%)	2/22 (9%) 20/53 (38%)	0/9 (0%) (h) 9/53 (17%)	53/82 (62%)

Tab. 1 Klinische Prognoseparameter.

Je nach Studie sind die ‚false positive rates‘ (FPR, Anteil von Patienten mit falsch als schlecht eingeschätztem Outcome an allen Patienten mit gutem Outcome) oder ‚false discovery rates‘ (FDR, Anteil an Patienten mit falsch als schlecht eingeschätztem Outcome an allen Patienten mit als schlecht eingeschätztem Outcome) sowie die Sensitivität des Parameters für ein schlechtes Outcome angegeben. Falls möglich wurden nur die Resultate von Hypothermie-Patienten verwendet, für Samaniego et al. und Daubin et al. die Angaben zur Gesamtkohorte. Einschlusskriterien, Zeitpunkt der Bestimmung und Definition von schlechtem Outcome variieren zwischen Studien. (a) GCS < 3 und fehlender Pupillenreflex und fehlender Kornealreflex, (b) Pupillenreflex, Kornealreflex oder oculocephaler Reflex, (c) ‚myoclonus‘ (d) ‚myoclonus status epilepticus‘ (e) ‚spontaneous myoclonus‘ (f) ‚early myoclonus‘ (g) ‚early myoclonic status epilepticus‘ (h) ‚status myoclonus at any time‘. Falls in den Studien differenziert sind die Werte für Testung nach 72 Stunden angegeben.

Tage nach Reanimation [13]. Eine neuere Studie zieht allerdings diese Aussage in Zweifel: 2 von 10 normotherm behandelten Patienten überlebten mit gutem Outcome trotz GCS-M \leq 2 bei Testung 72 Stunden nach Reanimation [18].

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein substantieller Anteil von mit Hypothermie behandelten Patienten trotz des Befundes GCS-M \leq 2 an Tag 3 eine gute Prognose aufweist. Die FPR liegt für diesen Parameter nach Hypothermiebehandlung je nach Studie (► **Tab. 1**) bei 4–24% [18–22]. Eine sichere prognostische Einschätzung anhand des Parameters ‚motorische Reaktion auf Schmerzreize an Tag 3 nach Reanimation‘ kann daher nicht mehr getroffen werden.

Eine mögliche Ursache für die eingeschränkte Validität dieses Parameters ist der Einfluss der Sedierung. Samaniego et al. fanden eine FPR von 12% bei sedierten, aber von 0% bei nicht sedierten Patienten nach therapeutischer Hypothermie [22]. An Tag 3 nach Reanimation erhält ein relevanter Anteil von Hypothermie-Patienten weiterhin eine sedierende Medikation, zudem verändert die Hypothermie deren Abbau und Ausscheidung, sodass Plasmaspiegel während der Hypothermie erhöht [23] und noch lange nach Erreichen der Normothermie nachweisbar sein können. Dies gilt insbesondere dann, wenn der veränderte Metabolismus bei Festlegung der Dosierung nicht berücksichtigt wird.

Al Thenayan et al. beschreiben 2 Patienten die trotz fehlender motorischer Reaktion auf Schmerzreize bis zu 5 bzw. 6 Tage nach Reanimation wieder erwachten [19]. Ebenso beschreiben Bisschops et al. eine FPR von 2,8% bei Testung der motorischen Reaktion auf Schmerzreize 7 Tage nach Reanimation [20]. Cronberg et al. beschreiben für die Testung 72 Stunden nach Erreichen der Normothermie, also etwa 4,5 Tage nach Reanimation eine sehr hohe Sensitivität für ein schlechtes Outcome (96%, GCS-M \leq 2 bei 27/28 zu diesem Zeitpunkt noch komatösen Patienten), allerdings überlebte auch in dieser Studie ein Patient trotz GCS-M \leq 2, wenn auch mit schweren neurologischen Defiziten [24]. Aktuell ist daher noch ungeklärt, ab welchem Zeitpunkt eine fehlende Reaktion auf Schmerzreize bzw. Strecksynergismen eine schlechte Prognose sicher anzeigen.

Fazit

Eine fehlende motorische Reaktion bzw. Strecksynergismen als Reaktion auf Schmerzreize (GCS-M \leq 2) bei Testung an Tag 3 oder früher nach Reanimation ist bei mit Hypothermie behandelten Patienten kein sicherer Indikator einer schlechten Prognose. Der Effekt einer möglichen Sedierung und deren veränderte Pharmakokinetik durch die Hypothermie-Behandlung müssen bedacht werden. Ist ein weiterhin bestehender Effekt sedierender Medikation ausgeschlossen, sinkt die Anzahl von Fehleinschätzungen ab etwa 5 Tage nach Reanimation deutlich ab. Dann kann die motorische Reaktion auf Schmerzreize in Zusammenschau mit anderen prognostischen Parametern vorsichtig wieder verwendet werden.

Neurologische Untersuchung – Hirnstammreflexe

Da im Rahmen der globalen Hypoxie während des Herzstillstandes der Kortex früher irreversibel geschädigt wird als der Hirnstamm, ist der Ausfall der Hirnstammreflexe ein pathophysiologisch plausibler Parameter für die Prognose eines schlechten Outcomes. Systematisch in Studien erfasst wurden der Pupillenreflex und Kornealreflex, seltener der okulozephaler Reflex. Die Interobserver-Reliabilität ist für die Testung der Hirnstammreflexe nicht optimal [25]. Zudem wird zumindest die Auslösbarkeit des Kornealreflexes wahrscheinlich auch durch sedierende Medikation beeinflusst [22].

Die Aussage, dass fehlende Hirnstammreflexe (Pupillenreflex und/oder Kornealreflex) bei nicht mit Hypothermie behandelten Patienten an den Tagen 1–3 nach Reanimation eine schlechte Prognose sicher anzeigen [13], trifft für Patienten, die mit Hypothermie behandelt wurden, nicht uneingeschränkt zu. Im Gegensatz zur motorischen Reaktion auf Schmerzreize, bei der falsch positive Befunde in größerem Umfang einheitlich von fast allen neueren Studien berichtet werden, scheint der Einfluss der Hypothermie auf die Validität des Prognoseparameters ‚Hirnstammreflexe‘ allerdings geringer zu sein, sofern diese 72 Stunden nach Reanimation, also etwa einen Tag nach Erreichen der Normothermie, getestet werden. Für diesen Zeitpunkt berichten die meisten Studien weiterhin eine FPR von 0% [18–20, 26, 27].

Allerdings fand eine Studie auch bei Testung nach 72 Stunden noch Patienten, die trotz fehlender Hirnstammreflexe ein gutes neurologisches Outcome aufwiesen [21]. Leider wird in dieser Studie nicht explizit erwähnt, welche Hirnstammreflexe nicht auslösbar waren. Samaniego et al. berichten 2 sedierte Patienten, die trotz fehlender Kornealreflexe 72 Stunden nach Reanimation im weiteren Verlauf wieder erwachten [22]. Einer dieser beiden Patienten war mit Hypothermie behandelt worden. Insgesamt wiesen 15 sedierte Patienten fehlende Kornealreflexe auf, sodass die FDR in dieser Gruppe bei 13% lag. In einem abstract werden eine FPR von 1% für den Pupillenreflex und 4% für den Kornealreflex berichtet. Die ausführliche Publikation dieser Daten steht aber noch aus (PROPAC-II Studie aus den Niederlanden) [28]. Unmittelbar nach Reanimation gibt die Testung der Hirnstammreflexe zwar einen prognostischen Hinweis, ist aber mit einer substantiellen FDR behaftet. Eine Studie beschreibt ein gutes Outcome für 5 von 51 Patienten mit fehlender Pupillenreaktion bei Eintreffen (FDR 10%) [18]. Auch bei Testung der Hirnstammreflexe 24–36 Stunden nach Reanimation fand eine Studie eine FPR von 12% für den Kornealreflex und 4% für den Pupillenreflex, bei FPR von 0% für Testung nach 72 Stunden für beide Reflexe in derselben Studie [26]. Die Sensitivität der Hirnstammreflexe als prognostische Parameter für ein schlechtes Outcomes ist relativ gering (► Tab. 1).

Fazit

Eine fehlende Pupillenreaktion 72 Stunden nach Reanimation ist auch bei mit Hypothermie behandelten Patienten ein sehr starkes, nach jetzigem Wissensstand aber nicht absolut sicheres Kriterium für eine schlechte Prognose. Ein fehlender Kornealreflex ist ebenfalls ein Hinweis für eine schlechte Prognose, aber mit einer größeren Unsicherheit behaftet als eine fehlende Pupillenreaktion. Bei der Interpretation des Kornealreflexes sollte ein möglicher Einfluss sedierender Medikation beachtet werden.

Neurologische Untersuchung – myoklonischer Status epilepticus

Myoklonien sind ein häufiges Phänomen nach hypoxischem Hirnschaden. Schon 1963 beschrieben Lance und Adams stimulus-sensitive und durch willkürliche Bewegungen auslösbare Myoklonien bei wieder erwachten Patienten nach hypoxischer Hirnschädigung [29]. Dieses Phänomen wird daher heute als Lance-Adams-Syndrom bezeichnet.

In der Originalarbeit findet sich aber auch die Beschreibung von anhaltenden generalisierten Myoklonien in der frühen, komatösen Phase. Im Gegensatz zu Myoklonien im Rahmen des Lance-Adams-Syndroms bei wieder erwachten Patienten haben diese früh nach der Reanimation auftretenden Myoklonien bei komatösen Patienten eine prognostische Bedeutung. Young et al. definierten ‚myoclonic jerks present during most of the first postresuscitation day‘ als ‚myoclonic status‘ und fanden bei allen 11 normotherm behandelten Patienten ihrer Studie ein schlechtes Outcome [30]. Eine größere Studie konnte dies an 40 normotherm behandelten Patienten mit myoklonischem Status epilepticus bestätigen, ‚Myoklonischer Status‘ wurde dabei von den Autoren definiert als ‚spontaneous or sound-sensitive, repetitive, irregular brief jerks in both face and limb‘, keiner der 40 Patienten erwachte [31]. Dieser myoklonische Status epilepticus tritt typischerweise in den ersten 24 Stunden nach der Reanima-

tion auf und ist charakterisiert durch anhaltende multifokale oder generalisierte Myoklonien beim komatösen Patienten mit nachfolgendem Sistieren der Myoklonien innerhalb von 1–2 Tagen. Bereits vor Einführung der Hypothermie sind Einzelfälle von Patienten mit gutem Outcome trotz myoklonischem Status epilepticus beschrieben worden. Die Abgrenzung zu einzelnen epileptischen Anfällen oder auch in der späteren Phase zu einem schweren Lance-Adams-Syndrom kann Probleme bereiten [32]. Die Einschätzung von früh nach Reanimation auftretenden Myoklonien sollte daher ein in der Beurteilung von solchen Patienten erfahrener Neurologe vornehmen.

Mehrere aktuelle Arbeiten deuten darauf hin, dass die prognostische Aussagekraft des myoklonischen Status epilepticus durch die Hypothermie-Behandlung beeinflusst wird. Rossetti et al. berichten 6 Patienten, die trotz Status epilepticus nach Reanimation ein gutes Outcome aufwiesen [33]. Dies waren 9,5% aller Patienten mit Status epilepticus nach Reanimation (FDR 9,5%). 3 dieser 6 Patienten zeigten klinisch in komatösem Zustand kontinuierliche Myoklonien, während die anderen bei fehlenden Myoklonien einen Status epilepticus in der EEG aufwiesen. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass diese Patienten konsequent über mindestens 24 Stunden vor einer Re-Evaluation antiepileptisch behandelt wurden. In einer weiteren Studie fanden Rossetti et al. 2 Patienten, die trotz früher Myoklonien nach therapeutischer Hypothermie ein gutes Outcome aufwiesen [21]. Ebenso beschreiben Bisschops et al. 2 (von 26, FDR 8%) Patienten, die trotz spontaner Myoklonien wieder erwachten. Allerdings bleibt unklar, ob das Ausmaß der Myoklonien bei diesen Patienten die Diagnose eines myoklonischen Status gerechtfertigt hätte [20]. Auch Lucas et al. berichten 3 Patienten, die trotz Myoklonien in der frühen Phase nach dem Herzstillstand mit gutem neurologischem Outcome überlebten [34]. Hingegen berichten Fugate et al. sowie Al Thenayan et al. keine Patienten, die trotz eines myoklonischen Status ein gutes Outcome aufwiesen, bei allerdings lediglich 8 bzw. 9 Patienten mit diesem Befund [19, 27]. In einer Studie von Daubin et al. lag die FPR für ‚Myoclonus‘ bei Diagnose 72 Stunden nach Reanimation bei 8%. Traten die Myoklonien 24 Stunden nach Reanimation auf, wies keiner der insgesamt 26 Patienten ein gutes Outcome auf. In dieser Studie waren allerdings nur 67% der Patienten mit Hypothermie behandelt, eine Aufschlüsselung nach Behandlungsgruppe wird nicht angegeben.

Fazit

Eine sicher schlechtes Outcome kann bei Patienten mit myoklonischem Status epilepticus in der Frühphase nach Reanimation nicht prognostiziert werden. Der Versuch einer antiepileptischen Therapie über mindestens 24 Stunden erscheint sinnvoll. Die Beurteilung von nach Reanimation auftretenden Myoklonien sollte durch einen erfahrenen Neurologen erfolgen. Im Rahmen einer Gesamtbeurteilung kann das Auftreten eines frühen myoklonischen Status epilepticus als zusätzlicher Hinweis für ein schlechtes Outcome gewertet werden.

Medianus-SEP

Aufgrund des globalen Schädigungsmechanismus der Hypoxie während des Herzstillstandes zeigt das Fehlen der frühen kortikalen Antwort (N20) der Medianus-SEP im Regelfall eine ausgehende Schädigung des Kortex an. Voraussetzungen für diesen Befund sind sicher reproduzierte periphere und spinale Potenziale, mindestens 2-malige Ableitungen für jede Seite und eine

Studie	SEP (N20) 72 h FDR/Sens	Nicht reakt. EEG FDR/Sens	Burst-Suppr. FDR/Sens	SE-EEG FDR/Sens	Flat/suppr. EEG FDR/Sens	Schlechtes outcome
Rossetti 2007				3/26 (12%) 23/38 (61%)		38/63 (60%)
Leithner 2010	1/36 (3%) 35/60 (58%)					60/112 (54%)
Cronberg 2011	0/14 (0%) 14/28 (50%)		0/16 (0%) 16/28 (57%)	1/23 (4%) 22/28 (79%)	0/3 (0%) (a) 3/28 (11%)	28/34 (82%)
Bisschops 2011	0/18 (0%) 18/38 (47%)	0/15 (0%) 15/23 (65%)	0/2 (0%) 2/23 (9%)		1/10 (10%) (b) 9/23 (39%)	67/103 (65%)
Rossetti 2010	0/33 (0%) 33/56 (59%)	3/56 (5%) 53/65 (81%)				
Fugate 2010	0/2 (0%) 2/10 (20%)	0/9 (0%) 9/21 (41%)	0/1 (0%) 1/21 (5%)	0/4 (0%) 4/21 (18%)	0/3 (0%) (c) 3/21 (14%)	53/85 (62%)
Samaniego 2011	0/23 (0%) 23/36 (64%)					42/95 (44%)
Rundgren 2010			0/7 (0%) 7/42 (17%)	0/17 (0%) 17/42 (40%)	3/9 (33%) (d) 6/42 (14%)	42/95 (44%)

Tab. 2 Elektrophysiologische Prognose-Parameter.

Angegeben in grün die false discovery rate (FDR) sowie in blau die Sensitivität des Parameters für schlechtes Outcome. (a,d), flat EEG – extremely low – voltage background (peak-peak amplitude < 10 µV in the original EEG)* (b,c) ‚generalized suppression‘

ausreichende Verstärkung der kortikalen Ableitungen. Da eine technisch einwandfreie Ableitung Voraussetzung für eine sichere Befundung ist, sollte bei Vorliegen von Muskelartefakten der Patient zur Ableitung ausreichend muskelrelaxiert werden. Eine retrospektive Studie aus den Niederlanden gibt den Anteil an SEP, bei denen das Vorhandensein einer N20 technisch nicht sicher bestimmt werden konnte mit ca.10% an [35]. Die frühe kortikale Komponente des Medianus-SEP ist, im Gegensatz zur EEG, weitgehend unempfindlich gegen sedierende Medikation [36].

Für normotherm behandelte Patienten ist die FPR für bilateral fehlende N20 des Medianus-SEP, abgeleitet an den Tagen 1–3 nach Reanimation extrem gering. In den Richtlinien der American Academy of Neurology wird sie aufgrund einer Metaanalyse von bis 2006 vorliegenden Studien mit 0,7% angegeben, mit einem engem 95% Konfidenzintervall von 0–3% [13].

Wir fanden in einer retrospektiven Analyse eigener Patienten einen Fall mit bilateral fehlender N20 am Tag 3 nach Reanimation, der dennoch mit gutem neurologischem Outcome überlebte [37]. Bei 36 Patienten mit bilateral fehlender N20 bedeutet dies eine FDR von 3% (24 dieser 36 Patienten erhielten SEP zwischen 48 und 96 Stunden nach Reanimation). Eine FPR von 1% wurde darüber hinaus in einem abstract berichtet, [28] die ausführliche Publikation dieser Daten steht aber noch aus. Andere aktuelle Studien an Hypothermie-Patienten geben die FPR für Testung am Tag 3 nach Reanimation mit 0% an [20,21,24]. Die Sensitivität der Medianus-SEP für die Prognose eines schlechten Outcomes liegt relativ einheitlich um 50% [20,21,24,37]. Die Anzahl von Patienten mit bilateral fehlender N20 ist allerdings in einigen Studien gering, zudem wurden die SEP meist in der Entscheidung über einen Therapieabbruch weiterhin als sicheres Kriterium eines schlechten Outcomes verwendet, sodass sich auch hier möglicherweise das Problem einer ‚self-fulfilling prophecy‘ ergibt (• Tab. 2).

Fazit

Bilateral fehlende Medianus-SEP am Tag 3 nach Reanimation sind weiterhin ein sehr starker Hinweis für eine schlechte Prognose. Für die Testung an den Tagen 1 und 2 nach Reanimation liegen für mit Hypothermie behandelte Patienten keine ausreichenden Daten vor. Die Gesamtkonstellation des Patienten und Ergebnisse der übrigen prognostischen Tests müssen berücksichtigt werden, da ein gutes outcome trotz bilateral fehlender N20 in seltenen Fällen möglich zu sein scheint. Aktuelle Studien zu SEP als prognostischem Parameter beinhalten darüber hinaus die Möglichkeit einer ‚self-fulfilling prophecy‘.

EEG

Verschiedene EEG-Muster sind als Prädiktoren für ein schlechtes Outcome identifiziert worden: ‚Burst-Suppression with generalized epileptic activity‘, ‚generalized suppression ≤ 20 µV‘, ‚generalized periodic complexes on flat background‘, ‚flat EEG‘. Aufgrund uneinheitlicher Einteilung der EEG-Muster und uneinheitlicher Zeitpunkte der Ableitung ist die EEG kein Bestandteil des diagnostischen Algorithmus, der in den Richtlinien der American Academy of Neurology von 2006 für nicht mit Hypothermie behandelte Patienten empfohlen wird [13]. Problematisch ist darüber hinaus die Beeinflussung der EEG durch Medikamente. Dies trifft aufgrund der häufigeren Anwendung sedierender Medikation sowie veränderter Pharmakokinetik auf mit Hypothermie behandelte Patienten in besonderer Weise zu. Synek et al. haben eine Skala zur Einteilung der EEG-Befunde nach hypoxischem Hirnschaden publiziert [38], dennoch werden EEG-Muster auch in aktuellen Studien weiterhin in heterogener Einteilung publiziert. Häufig werden mehrere Muster unter dem Oberbegriff ‚malignes EEG (malignant EEG)‘ zusammengefasst. Die Vergleichbarkeit der Studien wird durch diese Inhomogenität beeinträchtigt.

Status epilepticus EEG

Rossetti et al. definieren das EEG Muster eines Status epilepticus als ‚spontaneous occurrence of repetitive, rhythmic (at least 2Hz), focal or generalized epileptiform discharges, or by periodic or rhythmic waves evolving in shape, amplitude, distribution, and frequency over time, and lasting at least 5 min [33]. In einer Studie von mit Hypothermie behandelten Patienten haben diese Autoren gezeigt, dass der EEG-Nachweis eines Status epilepticus ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome ist [39]. Allerdings lag die FDR bei 12%: 3 von 26 Patienten mit EEG-Nachweis eines Status epilepticus hatten ein gutes Outcome. Auch Kaplan und Morales berichten einen Patienten, der trotz EEG-Muster eines Status epilepticus, aufgezeichnet an Tag 6 nach Reanimation, wieder erwachte [40]. In einer weiteren Studie überlebte ein Patient mit Status epilepticus im EEG, allerdings mit schweren neurologischen Defiziten (CPC 3) [24].

Burst Suppression Muster

Burst Suppression Muster sind charakterisiert durch periodische, generalisierte Potenziale (spikes, scharfe Wellen, langsame Wellen), unterbrochen von Phasen sehr niedrigamplitudiger Aktivität ($< 20\mu\text{V}$). Meist wird eine Dauer der Suppressions-Phasen von mindestens einer Sekunde vorausgesetzt [41]. Einige in der Intensivmedizin häufig verwendete Medikamente können ein burst-suppression-EEG erzeugen (z.B. Propofol). Burst-suppression-Muster in der EEG nach Reanimation sind häufig transient und gehen häufig in areaktive alpha-EEG, flache EEG oder EEG-Muster eines Status epilepticus über [41].

Wenige aktuelle Studien an Hypothermie-Patienten beschreiben burst-suppression als separaten prognostischen Parameter. Bisschops et al. fanden ein burst-suppression Muster bei 2 von 27 Patienten, die mit EEG untersucht wurden. Beide hatten ein schlechtes Outcome [20]. Ebenso fanden Fugate et al. bei einem von 21 Patienten, die ein EEG erhielten, ein burst-suppression Muster. Der Patient verstarb [27]. Cronberg et al. beschreiben 16 Patienten mit burst-suppression-Muster am Tag 3 nach Reanimation, davon 15 in Kombination mit elektroenzephalografischem Status epilepticus. Ein Patient zeigte ein isoliertes burst-suppression-Muster. Alle 16 Patienten hatten ein schlechtes Outcome [24]. Rundgren et al. fanden im Rahmen eines kontinuierlichen EEG-Monitorings nach Reanimation ein transientes burst-suppression-Muster bei 14 Patienten zu Beginn der Aufzeichnung und bei 7 Patienten nach Erreichen der Normothermie. Alle Patienten hatten ein schlechtes Outcome [42]. Diese Studien deuten darauf hin, dass ein burst-suppression EEG, sofern nicht durch Medikamente hervorgerufen, ein deutlicher Hinweis für ein schlechtes Outcome ist. Die niedrige Anzahl von mit Hypothermie behandelten Patienten bei denen dieses spezifische Muster beschrieben ist, sollte beachtet und die Ergebnisse daher vorsichtig interpretiert werden.

Niedrigamplitudiges/flaches EEG

Eine dauerhaft sehr niedrigamplitudige EEG-Aktivität (als ‚suppression‘, ‚generalized suppression‘ oder ‚flat EEG‘ beschrieben) wird von wenigen Studien an mit Hypothermie behandelten Patienten als separater EEG-Parameter berichtet. In einer Studie von Fugate et al. erwachte keiner von 3 Patienten mit flachem EEG (als ‚suppression‘ beschrieben, keine absolute Grenze angegeben) [27]. Hingegen berichten Bisschops et al. einen Patienten, der trotz EEG-

Musters einer ‚generalized suppression‘ wieder erwachte (ebenefalls ohne Angabe einer absoluten Grenze der Potenzialamplitude) [20]. Auch Rundgren et al. fanden 3 von 9 Patienten, die trotz eines flachen EEGs, abgeleitet nach Wiedererlangen der Normothermie, ein gutes Outcome hatten [42]. Ein flaches EEG während der Hypothermie, wiesen 47 Patienten auf, von denen 26 ein gutes Outcome hatten [42]. In dieser Studie wird ein Grenzwert der ‚peak amplitude‘ von $10\mu\text{V}$ für den Befund eines ‚flat EEG‘ angegeben.

Nicht-reaktives EEG

Rossetti et al. beschreiben Reaktivität im EEG als ‚clear, reproducible change in background frequency (and mostly amplitude) following auditory or noxious stimuli‘. Ein nicht-reaktives EEG hat sich in wenigen Studien als relativ sensitiver (~50%), allerdings nicht absolut sicherer Parameter für ein schlechtes Outcome erwiesen. So fanden Rossetti et al. 3 von 56 Patienten, die bei Entlassung aus der Klinik trotz nicht-reaktiven EEGs ein gutes Outcome aufwiesen (FDR 5%) [21]. Auch Thenayan et al. fanden einen von 18 Patienten, der trotz fehlender Reaktivität im EEG wieder erwachte [43]. In einer weiteren kleinen Studie fanden Rossetti et al. keine weiteren Patienten, die trotz fehlender Reaktivität des EEGs wieder erwachten [44].

Fazit

Für kein einzelnes EEG-Muster ist derzeit die sichere Vorhersage eines schlechten Outcomes ausreichend etabliert. Der deutliche Einfluss einiger häufig in der Intensivmedizin verwendeter Medikamente auf die EEG muss beachtet werden, insbesondere aufgrund eines veränderten Metabolismus unter Hypothermie. Die Beurteilung einer EEG von Patienten mit hypoxischem Hirnschaden sollte daher ein erfahrener Neurophysiologe vornehmen. Burst-suppression-Muster, Status epilepticus, und fehlende Reaktivität im EEG sind Hinweise für ein schlechtes Outcome, sollten aber stets vorsichtig im Gesamtkontext von Medikation, klinischer Konstellation und den übrigen prognostischen Parametern bewertet werden.

NSE

Im Rahmen des Zelluntergangs nach globaler zerebraler Hypoxie werden neuronale und astrozytäre Proteine freigesetzt und sind im Serum und Liquor messbar. In zahlreichen Studien untersucht und leicht verfügbar ist die Bestimmung der Neuronen spezifischen Enolase (NSE). Die NSE ist ein neuronales intrazytoplasmatisches glykolytisches Enzym. Sie kommt allerdings unter anderem auch in Thrombozyten und Erythrozyten vor, sodass die Serumkonzentration durch Hämolyse zunehmen kann [45]. In den 2006 publizierten Richtlinien der American Academy of Neurology wird eine Serumkonzentration der NSE von über $33\mu\text{g/l}$, bestimmt an den Tagen 1–3 nach Reanimation, als sicherer Indikator für eine schlechte Prognose angegeben. Allerdings hatte eine kleinere Studie an nicht mit Hypothermie behandelten Patienten dies bereits in Zweifel gezogen [46]. Mehrere neue Studien haben gezeigt, dass ein Grenzwert von $33\mu\text{g/l}$ (bestimmt an Tag 1-3 nach Reanimation) für mit Hypothermie behandelte Patienten definitiv nicht mehr zutreffend ist [26,27,47,48]. In einer Studie lag die FDR bei einem Grenzwert von $33\mu\text{g/l}$ bei 39% [27]. Eine Prognose allein anhand der NSE Serumkonzentration hätte somit bei 39% der Patienten mit

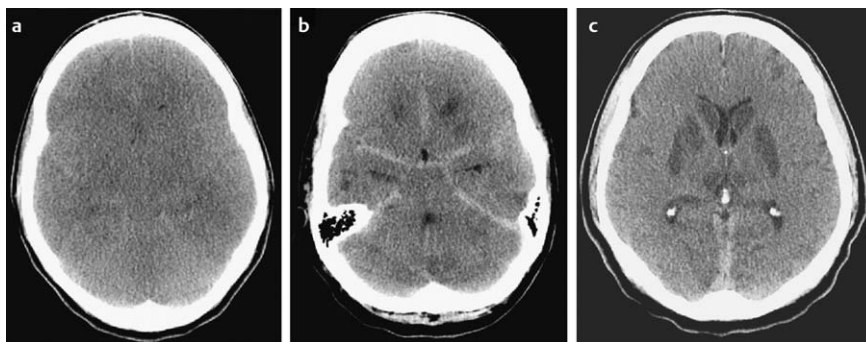


Abb. 1 CCT des hypoxischen Hirnschadens. **a** CCT bei einem Patienten nach Reanimation mit Befund eines generalisierten Hirnödems. Wir fanden bei etwa der Hälfte der Patienten mit generalisiertem Hirnödem auch Zeichen einer ‚Pseudo-SAB‘ (Hyperdensitäten in den basalen Zisternen, **b**, bei etwa einem Viertel symmetrische Hypodensitäten im Bereich der Basalganglien **c**.

NSE > 33 µg/l fälschlicherweise eine schlechtes Outcome angenommen, mit potenziell fatalen Konsequenzen für diese Patienten. Der höchste bislang publizierte Wert eines Patienten mit gutem neurologischem Outcome liegt aktuell bei 97 µg/l [26]. Eine Ursache der deutlich höheren cutoff-Werte bei mit Hypothermie behandelten Patienten könnte der verminderte Abbau der NSE aufgrund eines unter Hypothermie reduzierten hepatischen Metabolismus sein [49], analog zum verminderten Abbau mancher Sedativa [23]. Eine neuere Studie deutet darauf hin, dass bei Bestimmung der NSE 3 Tage nach Wiedererreichen der Normothermie (also etwa 4,5 Tage nach Reanimation) ein Grenzwert von 33 µg/l eine schlechte Prognose sicher anzeigt [24]. Allerdings hatten von 34 Patienten dieser Studie lediglich 6 ein gutes Outcome, sodass aufgrund der großen Unsicherheit dieser Aussage eine Anwendung dieses Grenzwertes 3 Tage nach Wiedererreichen der Normothermie noch nicht empfohlen werden kann.

S-100B

Die Bestimmung des astrozytären Proteins S-100B im Blut ist aktuell weniger einfach verfügbar und weniger gut untersucht als die Bestimmung der NSE. Einige neue Studien sprechen aber dafür, dass die Bestimmung der S-100B bereits 24 Stunden nach Reanimation eine verlässliche Prognose liefern könnte [50, 51]. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit gutem Outcome in diesen Studien sollten diese Ergebnisse aber vorsichtig bewertet werden und können noch nicht in den klinischen Alltag übertragen werden.

Fazit

Nach Behandlung mit therapeutischer Hypothermie ist der bisherige Grenzwert der Serumkonzentration der NSE von 33 µg/l mit einer hohen Rate von Fehleinschätzungen behaftet und darf nicht mehr verwendet werden. Der höchste bislang berichtete Wert eines Patienten mit gutem Outcome liegt bei 97 µg/l. Darüber liegende Werte können vorsichtig im Rahmen einer Gesamtbeurteilung in die Prognose einfließen. Die Bestimmung der S-100B ist noch nicht ausreichend etabliert, um im klinischen Alltag verwendet zu werden.

Bildgebung

Die kraniale Bildgebung, meist in Form einer nativen CT, spielt eine wichtige Rolle in der Differenzialdiagnostik der Ursachen des Herzstillstandes sowie der Beurteilung möglicher Komplikationen. Eine kürzlich publizierte japanische Studie fand eine primäre Subarachnoidalblutung bei 16% der Patienten mit Herzstillstand [52]. Der Anteil ist in Europa wahrscheinlich deutlich

niedriger [53]. Allerdings sollte bei fehlender anderer plausibler Erklärung eine primär intrakranielle Pathologie als Ursache eines Herzstillstandes in Betracht gezogen und eine frühe kraniale Bildgebung veranlasst werden. Es sollte beachtet werden, dass Subarachnoidalblutungen kardiale Folgen haben können, z. B. Takotsubo-Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Troponin-Erhöhen. In den letzten Jahren haben darüber hinaus einige Studien das Potenzial der kranialen Bildgebung in der prognostischen Einschätzung des hypoxischen Hirnschadens untersucht.

CCT

Aufgrund der guten Verfügbarkeit auch für intensivmedizinisch versorgte Patienten kommt derzeit der CCT die größte Bedeutung als bildgebendem Verfahren zu. Typischer Befund in den ersten Tagen nach Reanimation bei Patienten mit schwerem hypoxischem Hirnschaden ist ein generalisiertes Hirnödem (◉ **Abb. 1a**). Wir konnten bei etwa der Hälfte aller Patienten mit generalisiertem Hirnödem bildmorphologisch eine sogenannte Pseudo-SAB [54] beobachten (◉ **Abb. 1b**), in etwa einem Viertel der Fälle bilaterale Hypodensitäten in den Basalganglien (◉ **Abb. 1c**). Ein Wiedererwachen konnten wir bei keinem von 25 Patienten mit generalisiertem Hirnödem beobachten. In anderen retrospektiven Studien hatten ebenfalls alle Patienten mit dem CCT Befund eines generalisierten Hirnödems ein schlechtes Outcome. So überlebte z. B. in der Studie von Fugate et al. keiner von 11 mit Hypothermie behandelten Patienten mit generalisiertem Hirnödem [27]. Da Kriterien für eine Quantifizierung des Hirnödems nicht angegeben werden, sollten diese Aussagen allerdings vorsichtig bewertet werden.

Als objektives Kriterium eines diffusen Hirnödems scheint sich die Bestimmung der ‚gray-white matter ratio‘ zu etablieren. Eine große retrospektive aktuelle Studie legt nahe, dass eine ‚gray-white matter ratio‘ von < 1,2, gemessen anhand einer CCT innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reanimation, eine schlechte Prognose anzeigt. Allerdings nicht mit absoluter Sicherheit, denn 2 von 51 mit Hypothermie behandelte Patienten, die dieses Kriterium aufwiesen, überlebten mit gutem Outcome (FDR 4%) [55]. Eine kleinere retrospektive Studie berichtet einen cut-off von 1,22 mit einer FDR von 0% bei hoher Sensitivität (67%) für ein schlechtes Outcome [56]. Die Autoren berichteten aber nicht, ob ihre Patienten mit Hypothermie behandelt wurden. Zudem ist die Anzahl von Patienten mit gutem Outcome sehr niedrig.

Fazit

Die CCT kann aktuell nicht als sicherer Parameter für die Prognose des Outcomes verwendet werden. Die Quantifizierung der ‚gray-white matter ratio‘ erscheint vielversprechend

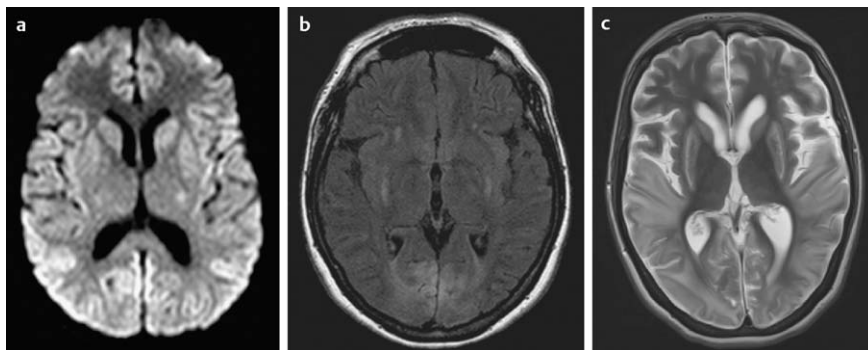


Abb. 2 MRT des hypoxischen Hirnschadens. MRT Beispiele von 3 verschiedenen Patienten mit hypoxischem Hirnschaden. **a** In der DWI in der frühen Phase hyperintenses Signal des Kortex, insbesondere okzipital, sowie symmetrisch in den Basalganglien. **b** FLAIR Sequenz eine Woche nach Reanimation mit Hyperintensitäten symmetrisch okzipital und in den Basalganglien. **c** T2-gewichtete MRT mehrere Wochen nach Reanimation, mit Befund einer posthypoxischen Leukenzephalopathie okzipito-temporal sowie bilateral in den Basalganglien, weniger ausgeprägt auch frontal.

als zusätzlicher früher und starker prognostischer Parameter. Der Einfluss der therapeutischen Hypothermie auf diesen Parameter ist aktuell noch unklar.

MRT

Aufgrund des hohen Aufwandes und Risikos für Patienten unter laufender Intensivtherapie haben nur wenige Studien die MRT als prognostischen Parameter für den hypoxischen Hirnschaden untersucht. Zusätzlich ergibt sich, ähnlich zur Bewertung der CCT das Problem der Objektivierung der Befunde. Typische MRT Befunde nach hypoxischer Hirnschädigung sind Diffusionsrestriktionen insbesondere im Kortex (parietal > okzipital > frontal > temporal) und den Basalganglien [57]. Die Veränderungen des apparent diffusion coefficient (ADC) treten mit einer zeitlichen Verzögerung auf und erreichen ihr Maximum etwa 3–5 Tage nach Reanimation [58]. **Abb. 2** zeigt einige MRT-Befunde bei Patienten mit hypoxischem Hirnschaden.

Wu et al. beschreiben in einer Studie an 80 Patienten eine FDR von 0% für einen mittleren ADC des gesamten Gehirns unterhalb von $665 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ [59]. Allerdings wurden in diese Studie lediglich 14 mit Hypothermie behandelte Patienten eingeschlossen, sodass eine sichere Aussage über diese Patientengruppe nicht möglich ist. Wijman et al. fanden keinen Patienten mit gutem Outcome, bei dem mehr als 10% des Gehirns einen ADC unter $650 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ aufwies. Auch in dieser Studie war die Anzahl von Patienten gering (31 mit Hypothermie behandelte Patienten). Die Ergebnisse sollten daher vorsichtig interpretiert werden [60]. Järnum et al. beschreiben an 20 Hypothermie-Patienten eine deutlich höhere Anzahl von diffusion weighted imaging (DWI)-Läsionen bei Patienten, die ein schlechtes Outcome hatten [57]. Erwähnenswert ist aber, dass auch einige Patienten mit gutem Outcome insbesondere in den Basalganglien, dem Kleinhirn und im Frontallappen DWI-Läsionen zeigten, sodass der Nachweis von DWI-Läsionen allein kein sicherer Indikator einer schlechten Prognose ist. Auch Fugate et al. beschreiben 4 von 14 Patienten mit gutem Outcome, die DWI-Läsionen in der MRT aufwiesen [27].

Fazit

Anzahl und Ausdehnung der in der DWI abgrenzbaren Läsionen korrelieren mit dem Outcome der Patienten. Ein gutes Outcome ist aber mit DWI-Läsionen vereinbar. Eine ausreichend validierte Objektivierung des Ausmaßes der hypoxischen Hirnschädigung über die cMRT, die eine sichere Aussage über ein schlechtes Outcome ermöglicht, gibt es derzeit noch nicht.

Schlussfolgerung

Bereits ein Blick auf das Datum der Publikation aktueller Studien zur Prognose von komatösen Patienten nach Herzstillstand, Reanimation und therapeutischer Hypothermie legt nahe, dass abschließende Empfehlungen derzeit noch nicht gegeben werden können. Es erscheint ratsam, die sich kontinuierlich verfestigende Studienlage weiter zu beobachten und ggf. das pragmatische Vorgehen anzupassen.

Als am besten verlässlich bei weiterhin komatösen Patienten dürfen derzeit die Testung der Medianus-SEP 3 Tage nach Reanimation (mit Sensitivität um 50% und einer sehr geringen FDR) sowie die Testung der Pupillenreaktion auf Lichtreize (mit ebenfalls sehr geringer FDR, aber wahrscheinlich niedrigerer Sensitivität) gelten. Es sollte aber bedacht werden, dass für beide Parameter Einzelfälle mit gutem Outcome beobachtet wurden. Für den myoklonischen Status epilepticus liegen wenige Daten an mit Hypothermie behandelten Patienten vor. Hier wurden mehrere Fälle mit gutem Outcome beschrieben. Hingegen ist für den Parameter „motorische Reaktion auf Schmerzreize an Tag 3“ eine relevante FPR/FDR mittlerweile unstrittig. Dieser Parameter sollte deshalb in der bisherigen Form nicht mehr verwendet werden. Ebenso ist mittlerweile sicher, dass eine Serumkonzentration der NSE von $33 \mu\text{g/l}$ bei mit Hypothermie behandelten Patienten nicht länger als prognostisch relevanter Grenzwert verwendet werden darf. Aktuell Studien deuten auf einen Grenzwert von mindestens $97 \mu\text{g/l}$ für diese Patienten.

Das aktuelle Vorgehen an unserer Klinik zeigt **Abb. 3**. Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass wir exemplarisch das aktuelle Vorgehen an unserer Klinik darstellen und dass es aufgrund der angestrebten Übersichtlichkeit nicht möglich war, jede denkbare klinische Konstellation bei Patienten nach Reanimation abzubilden. Wir verfahren bei Patienten nach „in-hospital cardiac arrest (IHCA)“ analog, weisen aber darauf hin, dass viele Studien sich auf OHCA Patienten beschränken. Wir empfehlen eine multimodale Diagnostik, die routinemäßig die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Neurologen, die Medianus-SEP und die Bestimmung der NSE an Tag 3 nach Reanimation vorsieht. Wird eine EEG durchgeführt, sollte diese eine Testung der Reaktivität beinhalten. Sprechen lediglich einzelne Befunde an Tag 3 für eine schlechte Prognose, sollte aufgrund der noch unsicheren Studienlage eine weitere klinische Verlaufsbeobachtung über einige Tage erwogen werden. Ergibt sich in diesem Zeitraum keine Verbesserung des neurologischen Befundes und besteht eine Gesamtkonstellation mit mehreren Parametern, die stark für eine schlechte Prognose sprechen, sollte eine Therapiebegrenzung diskutiert werden.

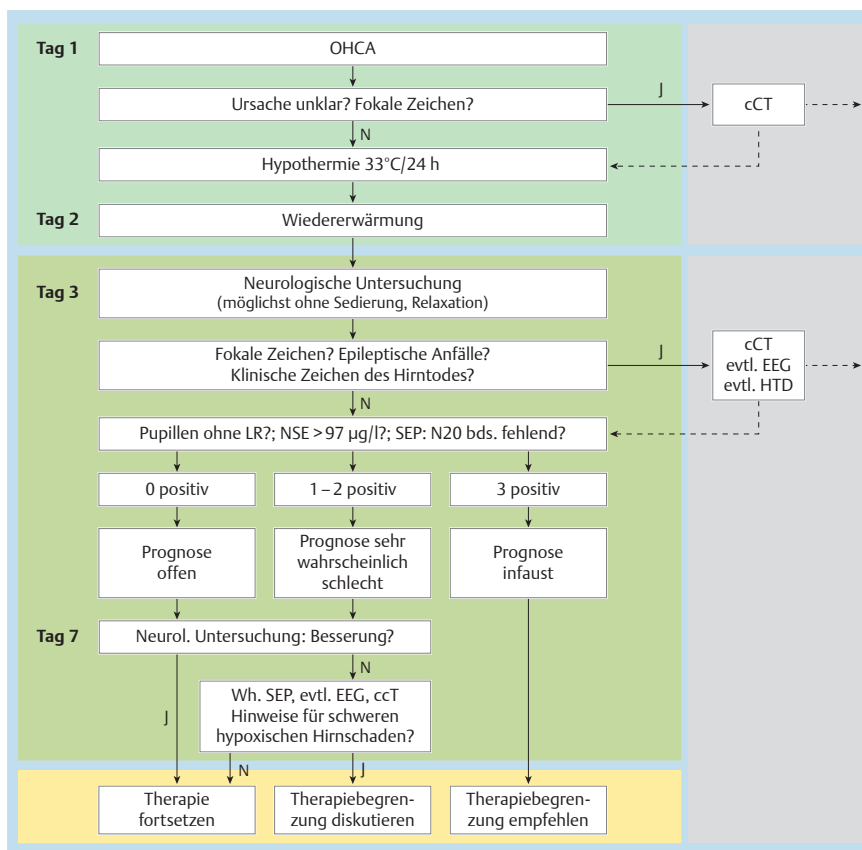


Abb. 3 Exemplarischer klinischer Algorithmus zur prognostischen Einschätzung nach Herzstillstand und therapeutischer Hypothermie. Der Algorithmus zeigt den aktuellen klinikübergreifenden Konsens zur diagnostisch-prognostischen Beurteilung reanimierter Patienten in den ersten Behandlungstagen in der Charité, Campus Virchow-Klinikum. Etablierte Leitlinien zur Prognose der Hirnfunktion nach Herzstillstand (AAN, DGN) wurden entsprechend der aktuellen Studienlage modifiziert. OHCA: out-of-hospital cardiac arrest; HTD; Hirntodiagnostik. Die prognostische Einschätzung an Tag 3 haben wir der Übersichtlichkeit halber als ‚offen‘, ‚sehr wahrscheinlich schlecht‘ und ‚infaust‘ bezeichnet. Die zugrunde liegende Studienlage ist ausführlich im Text und den **Tab. 1, 2** dargestellt.

Zur Person



Dr. med. Christoph Leithner, Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie der Charité Berlin am Standort Virchow-Klinikum und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für experimentelle Neurologie. Studium der Humanmedizin, Promotion und Facharztausbildung an der Charité Berlin. Experimentelle Forschungsschwerpunkte Blutflussregulation im

Gehirn und kernspintomografische Bildgebung im Schlaganfallmodell bei Kleintieren, klinische Forschungsschwerpunkte Prognose nach Reanimation und therapeutischer Hypothermie.



Prof. Dr. Christoph J. Ploner, Stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Neurologie der Charité Berlin am Standort Virchow-Klinikum; Studium der Humanmedizin in Köln; Ausbildung an der Charité Berlin und der Salpêtrière Paris; Habilitation zum Thema räumliches Arbeitsgedächtnis beim Menschen; Leiter der Arbeitsgruppe

„Brain & Behavior“ an der Charité; Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Kognitive Neurologie, Neurologische Akut- und Intensivmedizin; Augenbewegungsstörungen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Trappe HJ. Prä- oder intrahospitaler Herz-Kreislaufstillstand. Häufigkeit, Ergebnisse, Perspektiven. *Der Kardiologe* 2009; 3: 37–46
- 2 Bernard SA, Gray TW, Buist MD *et al.* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557–563
- 3 *Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group.* Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–556 Erratum in: *N Engl J Med* 2002; 346: 1756
- 4 van der Wal G, Brinkman S, Bisschops LL *et al.* Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 84–88
- 5 Storm C, Nee J, Krüger A *et al.* 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010; 8: 2
- 6 Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186–S202
- 7 Storm C, Nee J, Roser M *et al.* Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emerg Med J* 2012; 29: 100–103
- 8 Dumas F, Grimaldi D, Zuber B *et al.* Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011; 123: 877–886
- 9 Kim YM, Yim HW, Jeong SH *et al.* Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* 2012; 83: 188–196
- 10 Lundbye JB, Rai M, Ramu B *et al.* Therapeutic hypothermia is associated with improved neurological outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythmus. *Resuscitation* 2012; 83: 202–207
- 11 Testori C, Sterz F, Behringer W *et al.* Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011; 82: 1162–1167

- 12 Lippert FK, Raffay V, Georgiou M *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 10. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2010; 81: 1445–1451
- 13 Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB *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. *Neurology* 2006; 67: 203–210
- 14 Aguila A, Funderburk M, Guler A *et al.* Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 1621–1626
- 15 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 13: 81–84
- 16 Barolat-Romana G, Larson SJ. Influence of stimulus location and limb position on motor responses in the comatose patient. *J Neurosurg* 1984; 61: 725–728
- 17 Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV *et al.* Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58: 585–593
- 18 Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M *et al.* Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 1128–1132
- 19 Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M *et al.* Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008; 71: 1535–1537
- 20 Bisschops LL, van Alfen N, Bons S *et al.* Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 2011; 82: 696–701
- 21 Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G *et al.* Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010; 67: 301–307
- 22 Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF *et al.* Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2011; 15: 113–119
- 23 Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T *et al.* Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation* 2004; 60: 225–230
- 24 Cronberg T, Rundgren M, Westhall E *et al.* Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011; 77: 623–630
- 25 Born JD, Hans P, Albert A *et al.* Interobserver agreement in assessment of motor response and brain stem reflexes. *Neurosurgery* 1987; 20: 513–517
- 26 Daubin C, Quentin C, Allouche S *et al.* Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 48
- 27 Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J *et al.* Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68: 907–914
- 28 Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA *et al.* Prognosis and prognostication after cardiac arrest and hypothermia; results of PROPACII, a Dutch multicenter, prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2010; 36: S297
- 29 Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963; 86: 111–136
- 30 Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990; 40: 1843–1848
- 31 Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994; 35: 239–243
- 32 English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009; 64: 908–911
- 33 Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L *et al.* Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744–749
- 34 Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J *et al.* Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012; 83: 265–269
- 35 Bouwes A, Binnekade JM, Verbaan BW *et al.* Predictive value of neurological examination for early cortical responses to somatosensory evoked potentials in patients with postanoxic coma. *J Neurol* 2012; 259: 537–541
- 36 Koht A, Schutz W, Schmidt G *et al.* Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effect of fentanyl and nitrous oxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 435–441
- 37 Leithner C, Ploner CJ, Hasper D *et al.* Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010; 23: 965–969
- 38 Synek VM. Validity of a revised EEG coma scale for predicting survival in anoxic encephalopathy. *Clin Exp Neurol* 1989; 26: 119–127
- 39 Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L *et al.* Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007; 69: 255–260
- 40 Kaplan PW, Morales Y. Re: Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2008; 70: 1295 author reply 1295–1296
- 41 Thömke F, Brand A, Weilemann SL. The temporal dynamics of postanoxic burst-suppression EEG. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 24–31
- 42 Rundgren M, Westhall E, Cronberg T *et al.* Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2010; 38: 1838–1844
- 43 Thenayan EA, Savard M, Sharpe MD *et al.* Electroencephalogram for prognosis after cardiac arrest. *J Crit Care* 2010; 25: 300–304
- 44 Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F *et al.* Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010; 14: R173
- 45 Ramont L, Thoannes H, Volondat A *et al.* Effects of hemolysis and storage amount on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: Implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215–1217
- 46 Pfeifer R, Börner A, Krack A *et al.* Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005; 65: 49–55
- 47 Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ *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: R69
- 48 Reisinger J, Höllinger K, Lang W *et al.* Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007; 28: 52–58
- 49 Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007; 35: 2196–2204
- 50 Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J *et al.* S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation* 2011; 82: 26–31
- 51 Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T *et al.* Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80: 870–875
- 52 Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H *et al.* Subarachnoid hemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009; 80: 977–980
- 53 Kürkciyan I, Meron G, Sterz F *et al.* Spontaneous subarachnoid hemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 51: 27–32
- 54 Yuzawa H, Higano S, Mugikura S *et al.* Pseudo-subarachnoid hemorrhage found in patients with postresuscitation encephalopathy: characteristics of CT findings and clinical importance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1544–1549
- 55 Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX *et al.* Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; 82: 1180–1185
- 56 Choi SP, Park HK, Park KN *et al.* The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J* 2008; 25: 666–669
- 57 Järnum H, Knutsson L, Rundgren M *et al.* Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2009; 80: 425–430
- 58 Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM *et al.* Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 2010; 41: 1665–1672
- 59 Wu O, Sorensen AG, Benner T *et al.* Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009; 252: 173–181
- 60 Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF *et al.* Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009; 65: 394–402