

Hypoxische Enzephalopathie (HE)*

Global Cerebral Hypoxia

Autoren

G. F. Hamann¹, A. Bender², B. Voller³, R. Bühler⁴, W. von Scheidt⁵, H. C. Hansen⁶

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Schlüsselwörter

- globale Hypoxie
- Reanimation
- Prognose

Keywords

- global cerebral hypoxia
- resuscitation
- outcome

Zusammenfassung

Die hypoxische Enzephalopathie (HE) erfährt aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung und der besseren Reanimationserfolge nach Herz-Kreislauf-Stillstand eine wachsende Bedeutung. Zunehmend mehr Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation erreichen die Klinik. Bei Herz-Kreislauf-Stillstand gelten folgende Reanimationsregeln: Der ungeübte Laie soll sich auf eine effektive Herzmassage konzentrieren, ein einheitliches Kompressions-Beatmungs Verhältnis von 30:2 wird präklinisch vom geübten Helfer bei Erwachsenen wie Kindern verwendet. Die Kompressionsfrequenz beträgt 100/min und empfohlen wird die frühe Defibrillation bei Kamertachykardie/Kammerflimmern. Wird die Klinik erreicht, sollte für die ersten 24 Stunden mit milder therapeutischer Hypothermie (TH) (32–34 °C) behandelt werden. Hiermit wird eine deutlich bessere Prognose erreicht. Ein wichtiger, neurologischer Aspekt der HE ist die Prognosestellung. Hierbei gilt: Es gibt derzeit keinen einfachen Prognosealgorithmus für Patienten, die mit TH behandelt wurden. In den ersten 24 Stunden nach Reanimation vermag keine klinische oder technische Testung zuverlässig eine schlechte Prognose vorauszusagen, speziell kein Einzelparameter. Unter den Voraussetzungen eines fehlenden Medikamenteneffekts und einer nicht durchgeführten therapeutischen Hypothermie zeigt ein posthypoxisch tiefes Koma mit bis zum Tag 3 anhaltend erloschener Lichtreaktion der Pupille und erloschenem Kornealreflex die schlechte Prognose wahrscheinlich sicher an. Der erloschene okulozephale Reflex nach 24 Stunden und ein GCS Motor-Punktwert unter

Abstract

The concept of global cerebral hypoxia and subsequent hypoxic encephalopathy (HE) has become increasingly important due to the aging population as well as the growing acceptance and use of resuscitation after cardiac arrest. Therefore, more patients reach the hospital after cardiopulmonary resuscitation (CPR). The present review summarises the current knowledge on HE. The actually valid rules for CPR are as follows: Untrained bystanders should concentrate on cardiac compression (100/min). Trained or medical personnel should use a 30:2 ratio of compression to ventilation in adults as well as children. Early defibrillation is recommended. After hospital admission, a mild therapeutic hypothermia (TH) treatment (32–34 °C) is recommended for the first 24 h. TH improves the prognosis significantly. From the neurological point of view, an important part of HE is an evaluation of the prognosis. Unfortunately, there is no proven algorithm for the prognostic evaluation of patients with HE after the use of TH. No clinical or technical test is able to predict a poor prognosis within the first 24 h. Excluding sedation and hypothermia, a deep coma with loss of pupillary reaction and corneal reflexes for 3 days after HE is highly predictive of a poor prognosis. Loss of the oculocephalic reflex after 24 h or a GCS motor score under 3, i.e., no motor reaction or merely extensor posturing after 72 h, are less predictive. Validity has not been shown for other clinical signs, including myoclonus. Proven loss of SEP on both sides within 2–3 days following HE is a valid measure confirming a poor prognosis, if sufficient experience with the method has been gained by the examiner. Blood NSE values correlate with the amount of damage to brain structures. Nevertheless, no proven limits are defined up to which a relevant recovery could still be possible. Using TH leads to enlarged time intervals

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1314871>
 Online-Publikation: 28.6.2012
 Akt Neurol 2012; 39: 309–321
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gerhard F. Hamann
 Neurologische Klinik
 Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH
 Ludwig-Erhard-Straße 100
 65199 Wiesbaden
gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de

*Diese Übersichtsarbeit entspringt einer gemeinsamen Leitlinienarbeit der Autoren und beinhaltet Teile der Leitlinie Hypoxische Enzephalopathie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

3 (d.h. ausgefallene Motorik oder Streckesynergismen) nach 72 Stunden sind weniger verlässlich. Andere klinische Zeichen, einschließlich des Myoklonus, sind ungeeignet. Der Nachweis des beidseitigen SEP Verlustes innerhalb der Tage 2–3 nach Beginn einer HE spricht unter der Bedingung ausreichender Erfahrung mit der Methode ohne TH für eine schlechte Prognose. Nach TH ist diese Sicherheit allein aufgrund des kompletten SEP-Ausfalls innerhalb von 3 Tagen nicht gegeben. Die Höhe der NSE-Werte im Serum ist mit dem Ausmaß der Hirnschädigung korreliert. Derzeit können keine sicheren oberen Grenzwerte, bis zu denen eine Erholung noch möglich ist, definiert werden. Die Zeitintervalle für die Prognosestellung nach TH müssen verlängert werden und sowohl die klinischen, wie technischen Untersuchungen mit Vorsicht gewichtet werden. In erster Linie wird auf Kongruenz der Untersuchungsergebnisse und Ausschluss von Störfaktoren (z.B. Medikationsüberhang) zu achten sein. Die Konstellation „Ausfall der Lichtreaktionen und der Kornealreflexe oder Motor GCS unter 3 kombiniert mit einem Ausfall bei der N 20 bilateral im Medianus-SSEP oder einem areaktiven EEG nach 3 Tagen weist deutlich auf eine schlechte Prognose hin. Eine überlebte Reanimation infolge Kammertachykardie/Kammerflimmern stellt nach zerebraler Restitution bei Fehlen einer selbst limitierenden Ursache eine ICD Indikation dar.

Einleitung

Die Zahl der primär erfolgreich reanimierten Patienten nimmt durch verstärkte Anstrengungen zur weiteren Verbreitung des Wissens der Laienreanimation und verbesserte präklinische Maßnahmen zu. Zusätzlich ist mit der systemischen Hypothermie eine therapeutische Option vorhanden. Die Prognoseabschätzung von Patienten mit globaler zerebraler Hypoxie wird weiter ein wesentlicher Bestandteil der Therapiesteuerung sein. In den USA rechnet man mit ca. 180 000–450 000 Todesfällen pro Jahr durch Herz-Kreislauf-Stillstände, in der europäischen Gemeinschaft kommt es jährlich zu rund 400 000 Reanimationen mit rund 270 000 Todesfällen [1,2]. Bei einer Inzidenz von ca. 1:1000 pro Jahr kann man in Deutschland also von rund 80 000 Patienten jährlich ausgehen. Nur 25–40% der reanimierten Patienten überleben bis zur Klinikaufnahme. Das Bewusstsein wird von 40% der primär Überlebenden nicht wiedererlangt, das heißt, diese Patienten versterben später oder verbleiben im Vegetative State (VS, rund 50%). Lediglich 10–15% der Patienten werden aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen. Etwa ein Drittel dieser Patienten behält körperlich-neurologische Defizite unterschiedlicher Ausprägung und bis zur Hälfte der Patienten bleibende neuropsychologische Defizite. Damit erreichen nur wenige Prozent der Patienten den prämorbidem Aktivitätszustand wieder.

Begriffsdefinition

Es handelt sich bei der HE um eine globale zerebrale Ischämie mit dem daraus resultierenden neurologischen Teil des sog. Postreanimationssyndrom (☉ Tab. 1) Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand oder mit einer globalen zerebralen Hypoxie können primär gleich wieder erwachen (d.h. unmittelbar nach der hypoxischen Episode), sekundär erwachen (nach einer Phase der längeren Bewusstlosigkeit), bewusstlos bleiben oder aus der Bewusstlosigkeit in das Stadium

between HE onset and the clinical and technical evaluation of prognosis. Clinical and technical findings have to be interpreted with great caution in patients after TH. Great emphasis has to be given to the congruence of the findings, i.e., that the clinical and technical results are in accordance and interfering parameters can be fully excluded. The combination of loss of pupillary reaction and loss of corneal reflexes together with a motor GCS under 3 and a complete loss of the N20 of the medianus-SEP or an areactive EEG on day 3 after HE is a very strong indicator of a poor prognosis. After successful resuscitation with documented ventricular fibrillation the implantation of an ICD is mandatory, unless it is a rare case of a self-limiting heart disease.

des „vegetative state“ (VS) übergleiten (Augen geöffnet, aber ohne sonstige Wachheitsfunktion wie Erkennen, Blickfolgen oder Reaktivität). Ein Übergangsstadium bei Erholung aus dem VS ist der sogenannte „minimal conscious state“ (MCS). Hierbei sind reproduzierbare einfache Reaktionen auf die Umwelt nachweisbar und eine weitere Erholung, aber auch ein Verbleib auf diesem Funktionsniveau, sind möglich. Neben der Veränderung der Wachheit können unterschiedliche neurologische Ausfälle vorliegen, wie Hirnnervenausfälle, Hemiparesen, Tetraparesen, Augenmotilitätsstörungen, Anfallsleiden, Bewegungsstörungen und andere neuropsychologische Veränderungen, die eine verminderte Gedächtnisleistung sowie reduzierte Aufmerksamkeit, Konzentration und visuokonstruktive Leistungsfähigkeit bedingen können. So sind viele der wiedererwachten Patienten zwar körperlich weitgehend wiederhergestellt, aber durch erhebliche neuropsychologische Defekte nicht mehr in der Lage, in ihr früheres Lebensumfeld zurückzukehren.

Pathophysiologie

Nach Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Gehirns ist nur noch für 6–8s eine neuronale Aktivität möglich, so lange wie die ATP-Speicher ausreichend Energie für die Neurone bereitstellen [3]. Dieser Befund korreliert mit der klinischen Beobachtung, dass es nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand einige Sekunden bis zum Bewusstseinsverlust dauert. Tierexperimentell kommt es bei anhaltender Hypoxie nach ca. 30s zum Erlöschen des EEGs. Erste neuropathologisch nachweisbare Nervenzelluntergänge werden nach 3 min beobachtet. Die vollständige globale zerebrale Ischämie führt zu weitreichenden neuropathologischen Zerstörungen nach etwa 10 min [4] (☉ Abb. 1). Die Mechanismen der Schädigung sind nicht rein global [4]. 2 wesentliche Aspekte sind entscheidend: selektive Vulnerabilität und Apoptose. Daneben spielen Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) und sog. No-Reflow-Phänomene in der Mikro-

Tab. 1 Postreanimationssyndrom (nach [4]).

Syndrom	Pathophysiologie	Manifestation	Mögliche Behandlung
Postreanimations- enzephalopathie (HE)	verschlechterte, zerebrovaskuläre Autoregulation, postischämische Neurodegeneration	Koma Anfälle Myoklonus kognitive Dysfunktion persistente vegetative State sekundärer Parkinson kortikale Schlaganfälle spinale Schlaganfälle Hirntod	therapeutische Hypothermie Anfallskontrolle frühe, hämodynamische Stabilisierung Atemwegssicherung und mechanische Beatmung kontrollierte Reoxygenierung mit einem SAO ₂ von 94 bis 96 T unterstützende Behandlung
Postreanimations- Herzschaden	Globale Hypokinese ACS	reduzierter Herzauswurf Hypotension Dysrhythmie Herzinsuffizienz	frühe Revaskularisation frühe, hämodynamische Optimierung intravenöse Flüssigkeit inotrope Medikamente intraaortale Ballonpumpe linksventrikulärer Unterstützungs-device Ekmo-extrakorporale Membran-oxygenation
systemische Isch- ämie und Reper- fusionsschaden	systemische Entzündungszeichen verminderte Gefäßregulation erhöhte Gerinnungsneigung Niereninsuffizienz verminderte Sauerstoffaufnahme und Umsetzung verminderte Abwehr gegen Infektionen	verstärkte Gewebsischämie Hypotension Herzinsuffizienz Fieber Hyperglykämie Multiorganversagen Infektion	frühe, hämodynamische Stabilisation intravenöse Flüssigkeit Vasopressoren hämphilie Diathese Temperaturkontrolle Glukosekontrolle Antibiotika
Zu Grunde liegende zur Reanimations-Si- tuation führende Pathologie	kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Kardiomyopathie IDC) Lungenerkrankung (COPD, Asthma) ZNS-Erkrankung (Schlaganfall, Basilaristhrombose) Thromboembolische Erkrankung (Lungenembolie) Vergiftungen (Überdosierungen) Infektionen (Sepsis, Pneumonie) Hypovolämie (hämorrhagische Diathese Dehydratation)	spezifisch zu den jeweiligen Veränderungen der Reani- mation	krankheitsspezifische Intervention

zirkulation eine wesentliche Rolle durch Verlängerung sekundärer Ischämiezeiten.

Selektive Vulnerabilität

Dieses Konzept wurde aus neuropathologischen Beobachtungen generiert. Nach primär überlebten Herz-Kreislauf-Stillständen und sekundärem Tod durch andere Ursachen (Pneumonie usw.) wurde festgestellt, dass trotz klinisch guter anfänglicher Erholung bestimmte Hirnareale deutliche Neuronenverluste, Nekrosezonen und Blutungen zeigten. Besonders wichtig sind diese Veränderungen in folgenden Regionen bei Erwachsenen:

- ▶ Hippokampus (CA1-Neurone)
- ▶ Großhirnrinde (3., 5. und 6. Schicht), laminäre Nekrosen
- ▶ Kleinhirn (Purkinje-Zellen)
- ▶ Basalganglien (Nucl. caudatus, Putamen, Pallidum)
- ▶ Marklager

Neben der regionalen anatomischen Präferenz für selektive Vulnerabilität existieren auch eine biochemisch-molekulare und eine genetische Vulnerabilität. Alle diese molekularen Ergebnisse sind experimentell gewonnen und nur im Analogieschluss auf den Menschen übertragbar. Zusätzlich bestimmen Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Restperfusion usw. durchaus die Chancen einer Reanimation und Gewebsrettung. Aus diesen unterschiedlichen Bedingungen resultiert, dass die Veränderungen im Einzelfall schwer vorhersagbar sind.

Die Bedeutung des Marklagers und damit der zerebralen Konnektionen bei hypoxischer Enzephalopathie tritt zunehmend klarer hervor. Neuroradiologische Untersuchungen konnten kli-

nische, kognitive Behinderung mit Läsionen des frontalen Marklagers und Läsionsvolumen exzellent korrelieren [5].

Apoptose

Viele verschiedene pathophysiologische Veränderungen führen zeitabhängig zu Zelluntergängen:

- ▶ Energiemangel (ATP-Verlust): 6–12 s
- ▶ Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat): 20–30 min
- ▶ Enzymaktivierung, -deaktivierung: 2–3 Stunden
- ▶ Membranstörungen (vor allem Ca⁺⁺): 6–12 Stunden
- ▶ Proteinsynthesestörung: 6–12 Stunden
- ▶ DNA- und Kernschäden (Frühzeichen der Apoptose): 6–12 Stunden
- ▶ Ödementwicklung: 12–24 Stunden
- ▶ Verlust der mikrovaskulären Integrität: 12–24 Stunden

Eine überragende Bedeutung wird der Apoptose zugesprochen, d. h. dem sog. „delayed neuronal cell death“. Inkomplette Ischämie führt gehäuft zu sekundärer neuronaler Zerstörung („delayed“). Im Abstand von Stunden bis mehreren Tagen sterben Neurone durch Kondensierung, Abschnürung und Vakuolisierung, nicht durch Zellschwellung und Auflösung (Nekrose). Besonders betroffen sind die CA1-Neurone des Hippokampus durch eine apoptotische Schädigung nach globaler Ischämie. Wichtig ist, dass die TH an sehr viele Stellen dieser unüberschaubaren und sicher nur unvollständigen pathophysiologischen Veränderungen angreift und damit eine breite experimentelle Basis einer klinischen Wirkung hat [6]. Interessanterweise scheinen die neuen Arbeiten zu Genderaspekten auch Ergebnis-

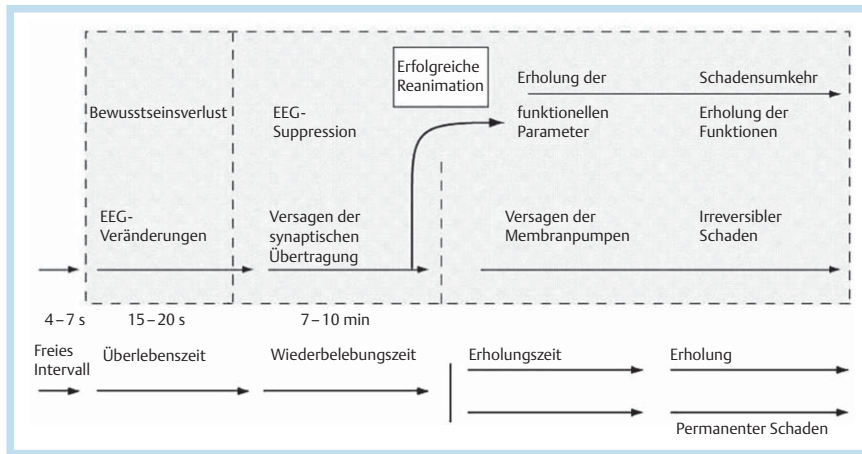


Abb. 1 Zusammenhang zwischen der Dauer der globalen Hypoxie und dem Ausmaß der neuronalen Schädigung (mod. nach [3]).

se bei der HE zu haben, das männliche Geschlecht und damit erhöhte Testosteronspiegel führen nach einer experimentellen HE zu einer signifikanten Zunahme von Neuronenuntergängen verglichen mit Androgenrezeptor-blockierten Tieren [7].

Klassifikation

Man kann 2 verschiedene Gruppen hypoxischer Enzephalopathien unterscheiden:

Globale Ischämie bei insuffizientem Cerebral Blood Flow (CBF), z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand, prolongierte kardiopulmonale Reanimation und

Primär zerebrale Hypoxie bei erhaltenem CBF (fakultativ mit sekundär reduziertem CBF), z. B. Sauerstoffmangel (wie Status asthmaticus) oder reduzierte Sauerstofftransportkapazität (wie CO-Intoxikation).

Diagnostik

Aufgrund der derzeitigen Praxis der Hypothermiebehandlung werden viele anerkannte Richtlinien für die Diagnostik und Prognoseabschätzung in den nächsten Jahren neu evaluiert werden und evtl. auch neu bewertet werden müssen.

Kardiale Diagnostik

Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death, SCD)

Die hypoxische Enzephalopathie ist in den meisten Fällen Folge eines „abgewendeten“ plötzlichen Herztodes [8]. Die gebräuchlichste Definition des SCD ist Tod durch einen unerwarteten Kreislaufstillstand, üblicherweise infolge einer Arrhythmie, innerhalb einer Stunde nach Beginn von Symptomen [8]. Während Hochrisikogruppen für das Auftreten eines SCD klar definiert und primär- oder sekundärpräventiv mittels Implantation eines internen Cardioverter Defibrillators (ICD) geschützt werden können (z. B. SCD-Überlebende), tritt die Mehrheit aller SCDs bei Menschen ein, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht als gefährdet erkannt wurden, d. h. bei „scheinbar Gesunden“ [8, 9] (Abb. 2). Eine frühe Identifikation des künftigen Risikos eines SCD für Menschen außerhalb aktuell definierter Hochrisikogruppen ist gegenwärtig nicht etabliert [9]. Vielfältige Risikoprädiktionsparameter jenseits einer höhergradig verminderten Auswurfraction werden erforscht, um bedrohte Individuen besser definieren zu können. Dies umfasst u. a. EKG-, Langzeit- und Belastungs-EKG-basierte Parameter der ventrikulären Depolarisation,

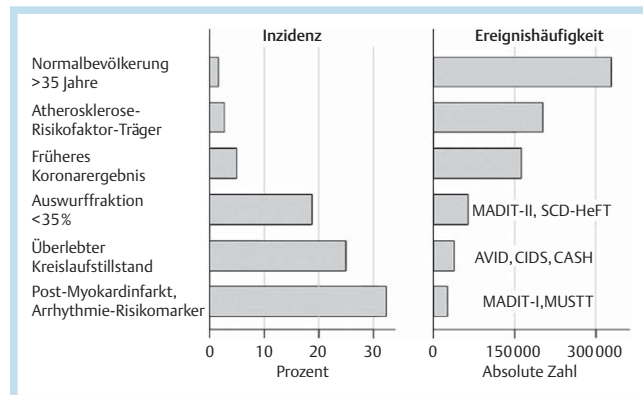


Abb. 2 Paradoxon zwischen Inzidenz und Ereignishäufigkeit des plötzlichen Herztodes (SCD) in unterschiedlichen Populationen. Die meisten SCD-Fälle treten bei bis zum Eintritt als „gesund“ erachteten Mitgliedern der „Normalbevölkerung“ oder bei unerkannter KHK auf. Bei im Verhältnis dazu kleinen Hochrisiko-Gruppen, die gut diagnostizierbar sind, besteht zwar eine hohe Inzidenz, aber eine geringere Gesamtzahl von Ereignissen. Durch die unzureichende Erkennung gefährdeter vermeintlich Gesunder wird die SCD-Prävention stark limitiert. Die Akronyme auf der rechten Seite der Abbildung beziehen sich auf Studien, die den Nutzen eines ICD in den jeweiligen Gruppen untersucht haben (mod. nach [8]).

Heterogenität der Repolarisation, oder der autonomen Imbalance (z. B. QT-Dispersion, Spätpotenziale, T-Wellen-Alternans, Herzfrequenzvariabilität), Biomarker, Phänotypisierung mittels Bildgebung (z. B. Hypertrophie, interstitielle Fibrose), „molecular imaging“ (z. B. Plaquestruktur, autonome kardiale Innervation) und genetische Charakterisierung [1, 9–11]. Ziel dieser Bemühungen ist die Entwicklung eines Risiko-Scores für SCD bei bislang unerkannt Bedrohten (d. h. für die Mehrheit der künftigen Opfer eines plötzlichen Herztodes) einerseits und die Vorhersage einer guten Prognose bei einem Teil der Patienten trotz deutlich verminderter Auswurfraction andererseits [9].

Ursachen des SCD

Da die koronare Herzkrankheit (KHK) mit mutmaßlich 75% die häufigste Ursache des SCD darstellt, sind die konventionellen KHK-Risikofaktoren zugleich auch Risikofaktoren für den SCD. Zweithäufigste SCD-Ursache sind die unterschiedlichen Kardiomyopathie-Formen (CMP). Neben der ischämischen CMP sind dies vor allem dilatative CMP-Formen (genetisch bedingt, postmyokarditisch, hypertensiv u. a.), die genetisch bedingten hypertrophen Kardiomyopathien (nicht obstruktiv oder obstruktiv), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD),

Tab. 2 Klinische und apparative Parameter vor und nach hypoxischer zerebraler Schädigung (HE) und ihre Relevanz für die Prognose.

Parameter	Ungünstige Befunde
Pränoxischer Zustand und Reanimationsablauf	
Alter	> 70 Jahre
Temperatur, Serumglukose	hohe Serumglukose Hyperthermie
kardiale Begleiterkrankungen und zerebrale Vorschädigung	NYHA III, IV Schlaganfall
Einleitung und Art der Reanimation	Durchführung und Zeitintervall bis BLS Defibrillation langes Zeitintervall bis zur Reanimation
Reanimationsdauer	> 30 min ungünstiger als < 15 min
kumulative Adrenalinosis	4 mg ungünstiger als 1 mg
initialer Herzrhythmus	Asystolie ungünstiger als K-Flimmern
Postanoxische Befunde	
klinisch-neurologische Befunde	
– Bewusstseinslage	anhaltendes Koma am Tag 3
– motorische Antwort (Störfaktor: Hypothermie)	vollständiger Ausfall oder Streck-synergismen am Tag 3
– Hirnstammreflexe (Störfaktor: Hypothermie)	vollständiger Ausfall am Tag 3
– myoklonische Anfälle	anhaltender Status am Tag 3
neurophysiologische Parameter	
– SSEP (2-Kanal-Technik!)	bilateraler Ausfall kortikaler Potenziale am Tag 2 oder später
– EEG (medikamentöse Störfaktoren!)	Burst-Suppression- oder Nieder-spannungs-EEG oder Areaktivität auf Außenreize am Tag 3 oder später
biochemische Parameter	
– Neuron-spezifische Enolase (NSE) (Störfaktor: Hypothermie)	Nachweis NSE deutlich erhöht ab Tag 1
Intrakranielle O ₂ - und ICP-Messungen	ICP > 20 cm H ₂ O
neuroradiologische Befunde (CCT/MRT)	Hirnödem ausgedehnte Diffusionsstörungen ungünstig

Alle Nennungen zu Tagen beziehen sich auf den Krankheitsverlauf nach Restitution eines stabilen Spontankreislaufs. Der Rückschluss auf eine etwaige günstige Prognose ist aus dem Fehlen dieser Parameter nicht möglich!

akute Myokarditiden und infiltrative CMP-Formen (z.B. Sarkoidose, Amyloidose). Auch Koronarspasmen können zum plötzlichen Herztod führen. Die asymptotische Aortenstenose führt extrem selten zum SCD, die symptomatische Aortenstenose häufig. Genetisch bedingte Ionenkanalstörungen sind die häufigsten SCD-Ursachen bei Patienten mit unauffälliger morphologischer kardialer Diagnostik. Hierzu zählen Long-QT-Syndrome (LQTS) mit polymorphen Kammertachykardien, die sog. Torsades-de-pointes-Tachykardien (TdP), das Brugada-Syndrom, Short-QT-Syndrom, frühe Repolarisation und die katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie [12]. Betont werden muss die sehr hohe Dunkelziffer von Menschen mit angeborener Neigung zu einem LQTS ohne vollständige Ausprägung. Hier kann die Einnahme repolarisationsverlängernder Medikamente (Antiarrhythmika, Makrolidantibiotika, Antihistaminika, Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika) zur Auslösung von TdP-Tachykardien mit tödlichem Ausgang führen (s. hierzu www.torsades.org oder www.qt drugs.org). Häufigste Ursachen des SCD bei Kindern, Jugendlichen und unter 30-jährigen Erwachsenen sind hypertrophe Kardiomyopa-

thien, Koronaranomalien mit Ischämie und Ionenkanalerkrankungen. Zu Details sei auf entsprechende Leitlinien und Übersichten verwiesen [8, 12].

Nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand findet sich im Rahmen der stattgehabten Ganzkörper-Ischämie eine variabel ausgeprägte „hypoxische Kardiomyopathie“ bzw. Post-Kreislaufstillstand-Myokarddysfunktion im Sinne eines globalen „myocardial stunning“ [5]. Von einer unmittelbar nach Reanimation echokardiografisch erfassten eingeschränkten Myokardfunktion kann daher nicht unbedingt auf eine vorbestehende Kardiomyopathie geschlossen werden. Hier sind serielle Bestimmungen der Auswurfraction erforderlich.

Mechanismen des SCD

Der häufigste SCD-auslösende Herzrhythmus ist das Kammerflimmern in 75–80%, gefolgt von Asystolie/ausgeprägter Bradyarrhythmie und pulsloser elektrischer Aktivität (PEA). Abweichend hiervon fand sich in einer japanischen Studie bei über 4000 Herz-Kreislauf-Stillständen außerhalb des Krankenhauses als häufigster initialer Rhythmus eine Asystolie in 51 % aller Fälle [13]. PEA als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes nimmt zu. Der EKG-erstdokumentierte Rhythmus muss nicht dem auslösenden Rhythmusereignis entsprechen. Kammerflimmern kann nach mehreren Minuten in eine Asystolie münden. Umgekehrt kann z.B. ein drittgradiger AV-Block in Kammerflimmern enden. Fatale Rhythmusereignisse entstehen wahrscheinlich aus der Kombination eines (meist transienten) dynamischen Triggers (wie z.B. Ischämie, körperliche Anstrengung, emotionaler Stress, Elektrolytstörung, neuroendokrine Aktivität, Medikamenteneinfluss) mit einem zugrunde liegenden Substrat (z.B. struktureller Myokardschaden, genetische Ionenkanalvarianten).

HE-Ursachen ohne SCD-Auslösung

Andere, nicht primär kardiale Ursachen einer hypoxischen Enzephalopathie sind überlebte Kreislaufstillstände bei Schockformen wie Blutung, Sepsis oder Anaphylaxie, fulminante Lungenembolie, Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie Intoxikationen. Primäre Hypoxämien (bei akuten und chronischen pulmonalen Erkrankungen, Kohlenmonoxidvergiftung) können je nach Ausmaß, Dauer und fehlender Adaptation in einen rhythmogen vermittelten Herz-Kreislauf-Stillstand münden.

Prognoseabschätzung

▼ Persistierende schwere neurologische Defizite (Koma und Hirnstammfunktionsstörungen) zeigen den meist ungünstigen Krankheitsverlauf der hypoxischen Enzephalopathie an (in 70–80% der Fälle Tod oder VS/MCS). Prognostische Aussagen lassen sich aufgrund von Informationen aus klinischen Verlaufsuntersuchungen, elektrophysiologischen und biochemischen Befunden treffen, üblicherweise aus den ersten 3 Krankheitstagen ohne TH und mit TH in bis zu 7 Tagen (► **Tab. 2**).

Grundsätzlich gilt unter der Voraussetzung fehlender Störfaktoren wie Medikation, metabolische Entgleisungen (Hypoglykämie) und TH, dass

- ▶ das Ausbleiben jedweder Besserung über den Tag 3 hinaus eine ungünstige Prognose anzeigt,
- ▶ die Betrachtung einzelner neurologischer Befunde vor Tag 3 nicht ausreichend prognostisch aussagekräftig ist und

- ▶ die frühe Besserung des klinischen Gesamtbefundes bis zur Normalisierung eine eher günstige Prognose anzeigt. Nach TH verlängern sich die zur prognostischen Sicherheit notwendigen klinischen Beobachtungszeiträume um einige Tage. Allerdings scheinen Patienten, die sich verbessern mit oder ohne TH innerhalb von 3 Tagen das Bewusstsein wiederzuerlangen [14].

Bedeutung der Umstände der globalen zerebralen Hypoxie/Reanimation

Für keine dieser Variablen existieren, vorwiegend wegen einer zu hohen Rate falsch ungünstiger Prognosen und unsicherer Angaben, praktisch nutzbare Grenzwerte, die eine verlässliche Unterscheidung zwischen guter und schlechter Prognose ermöglichen.

Bedeutung klinisch-neurologischer Befunde

Die Bedeutung einer wiederholten Erhebung des klinischen neurologischen Befundes kann nicht hoch genug eingeschätzt werden und sollte trotz technischer Zusatzuntersuchungen immer Voraussetzung einer Prognoseeinschätzung sein. Greer et al. [15] konnten zeigen, dass v. a. die erhaltene Pupillenreaktion ein wichtiger klinischer Parameter ist und höher zu werten, als der okulozephaler Reflex oder die Motorantwort auf Schmerzreize. Im Krankheitsverlauf wird die perakute Phase mit Koma, schlafem Muskeltonus, Tetraplegie, ausgefallener Pupillen-Lichtreaktion sowie anderer Hirnstammreflexe von der Phase der beginnenden Stabilisierung unterschieden. Diese wird neben der Rückkehr der Hirnstammreflexe von einem Wandel der motorische Befunde charakterisiert (pathologische Streckreaktionen, Beugemuster, ungezielte Abwehr, gezielte Greif- und Abwehrreaktionen). Typisch und stadienunabhängig treten Myoklonien, Krampfanfälle, vegetative Zeichen (Schwitzen, Tachykardie, Hypothermie, Hypertension) sowie orale Automatismen auf. Auf Analgosedierung (Metaboliten!) ist zu achten, da ansonsten die klinischen Untersuchungen keine Prognoseaussagen gestatten.

Voraussage der schlechten Prognose Bewusstseinslage

Prospektive klinische Studien [16,17] und auch Metaanalysen [18] belegten, dass ohne TH-Behandlung der bis zum 3. Tag schlechte motorische Status (GCS motorisch <3, keine motorische Reaktion, nicht besser als oder Streckreaktionen) die schlechte Prognose verlässlich anzeigt (Tod oder apallisch). Solche Befunde sind jedoch zu früheren Untersuchungszeitpunkten mit einer hohen Rate falsch ungünstiger Prognosen belegt. Spätere klinische Besserungen ergeben sich bei ca. 10–20% der Patienten, die mit TH behandelt wurden [19–21].

Hirnstammreflexe

Anhaltend über 24–72 Stunden nach Reanimation ausgefallene Pupillen-Lichtreflexe belegen wahrscheinlich in jedem Fall ohne durchgeführte Hypothermie eine schlechte Prognose [16–18]. Für anhaltend bis Tag 3 nach Reanimation ausgefallene Kornealreflexe und vestibulookuläre Reflexe (VOR) gilt ebenfalls eine infauste Prognose (Cave: Medikamenteneffekt). Dagegen treten nach erfolgter TH in Einzelfällen klinische Besserungen trotz Einschränkung der Hirnstammreflexe im Zeitfenster 36–72 Stunden auf [19,22].

Status myoklonischer Anfälle

Trat diese Symptomatik am Aufnahmetag auf (repetitive spontane generalisierte Myoklonien im Gesicht und den Extremitäten), war sie (wenn auch seltener zu beobachten) stets mit einem infausten Krankheitsverlauf verknüpft [18]. Da Einzelfallberichte mit guter Erholung vorliegen und pharmakogene Mechanismen stören können (Induktion durch Hypnotika wie Propofol bzw. Suppression durch Benzodiazepine, Relaxation), ist die Brauchbarkeit im klinischen Alltag eingeschränkt. Nach erfolgter Hypothermie sind Patienten mit guter Erholung trotz Status myoklonischer Fälle berichtet worden [19,22]. Insofern ist das Auftreten eines Status myoklonischer Anfälle am Tag 1 nur als prognostischer Hinweis zu werten.

Status epileptischer Anfälle

Der Status epileptischer Anfälle ist mit und ohne Hypothermie ein Indikator, aber kein Beleg für eine schlechte Prognose [23].

Voraussage der guten Prognose

Derzeit existieren keine randomisierten Studien, die zuverlässige prognostisch günstige Schlussfolgerungen aus klinischen Befunden gestatten.

Prognostisch nicht aussagekräftige Befunde

Fokale sporadische Myoklonien oder einzelne generalisierte epileptische Anfälle im Krankheitsverlauf können nach Hypothermie nicht als prognostisch schlechtes Zeichen gewertet werden [17].

Bedeutung elektrophysiologischer Untersuchungsbefunde Evozierte Potenziale

Das schlechte Outcome scheint in Fällen ohne Hypothermiebehandlung verlässlich im Zeitfenster von 3 Tagen nach hypoxischer Schädigung durch den Nachweis eines beidseits erloschenen kortikalen Primärkomplexes (N20–P25) im Medianus-SEP vorhersagbar zu sein [17,18]. Grundsätzlich scheint die Erholung vormals erloschener SEP möglich [24], aber nicht mit einer relevanten klinischen Besserung verknüpft [18]. SEP-Untersuchungen bei Hypoxiepatienten nach TH sind nach der überwiegenden Anzahl der vorliegenden monozentrischen [19,21] und multizentrischen [17,25] prospektiven Studien grundsätzlich nicht anders zu beurteilen [26].

Prognostisch nicht aussagekräftige Befunde

Der Umkehrschluss auf die (gute) Prognose bei partiell oder ganz erhaltenem SEP ist nicht zutreffend! Prognostische Rückschlüsse sind bei Patienten mit nur halbseitigen Pathologien des SEP ebenfalls nicht möglich.

Für andere evozierte Potenziale (AEP nach akustischer Reizung, VEP nach Stimulation mit der Blitzbrille) liegen keine relevanten Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft vor. Die Ableitung mittelpäter kortikaler Reizantwortkomponenten im SEP (N70, N35) ist gegenwärtig bei HE-Patienten nicht ausreichend untersucht, um prognostische Empfehlungen abzuleiten.

EEG



Bedeutsam ist das EEG zunächst vor allem zur Frage eines Status epilepticus unter Relaxation und zur Therapiekontrolle [19].

Die Kategorisierung und Zuordnung der EEG-Befunde nach zerebraler Hypoxie werden durch die Komplexität der Befunde, ihren zeitlichen Wandel im Krankheitsverlauf, die Empfindlichkeit der Methode gegenüber Pharmaka und metabolischen Dysregulationen sowie die uneinheitliche EEG-Nomenklatur erschwert. Eine prospektive multizentrischen Untersuchung von Zandbergen et al. [17] zeigte, dass innerhalb von 3 Tagen nach hypoxischer Schädigung (ohne therap. Hypothermie) das Burst-Suppression-EEG oder Niederspannungs-EEG ($<20\mu\text{V}$) ausnahmslos mit ungünstiger Prognose verknüpft war. Dieser hohen Aussagekraft stand das seltene Auftreten der Befunde entgegen (weniger als 15% der 280 Patienten). Allerdings zeigten EEG-Befunde in einigen Fällen die schlechte Prognose an, wenn dies die SEP-Befunde nicht taten.

Eine erste prospektiv-monozentrischen Untersuchung bei erwachsenen Patienten ergab, dass auch nach therapeutischer Hypothermie das nachgewiesene Fehlen einer EEG-Reaktivität auf Außenreize (innerhalb 72 Stunden) mit einer guten neurologischen Erholung inkompatibel ist; ihre Wiedererlangung zeigt umgekehrt meist die bevorstehende Erholung an [19,22].

Bedeutung biochemischer Untersuchungsbefunde

Die Vorteile dieses Ansatzes liegen in der weitgehenden Unabhängigkeit von den übrigen Behandlungsbedingungen (Intensivstation, Kooperation, Analgosedativa). Als Marker der hypoxischen Schädigung wurden die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und das astrogliale Protein S-100 im Blut bei Patienten mit HE systematisch untersucht. Die Serumspiegel variieren mit dem zeitlichen Abstand der Blutentnahme zur hypoxischen Schädigung, dem Auftreten einer Hypothermie, der Schwere der Schädigung und der biochemischen Nachweisteknik, sodass spezielle, auch verfahrensbezogene Grenzwert-Definitionen berücksichtigt werden müssen. Übereinstimmend mit vielen gleichsinnigen Voruntersuchungen wies eine prospektive multizentrische Studie [17,27] nach, dass NSE-Blutspiegelbestimmungen bei Patienten ohne Hypothermiebehandlung die schlechte Prognose voraussagen, sobald ein Cut-off ([17]: $33\mu\text{g/l}$) zwischen Tag 1 und 3 überschritten wird. Im Gegensatz zur S-100-Bestimmung, die falsch prognostisch negative Aussagen in 5% erbrachte, lieferte die NSE-Untersuchung keine fehlerhaften prognostischen Einschätzungen. Nachteilig für die Anwendung von NSE-Bestimmungen ist die mäßig hohe Prävalenz pathologischer Befunde ([17]: 60% aller prognostisch schlechten Patienten). Der Umkehrschluss einer guten Prognose bei wenig erhöhtem NSE ist nicht erlaubt. Verfälscht werden (falsch positiv) kann die Untersuchung bei Patienten mit NSE-produzierenden Tumorleiden (z.B. bronchial). Es muss außerdem beachtet werden, dass die NSE bei hämolytischen Blutproben falsch zu hoch gemessen wird. Bereits das mehrstündige Liegenlassen eines NSE-Serumröhrchens vor der Zentrifugation kann zu einer signifikanten Zunahme der NSE-Werte führen. Unter den Bedingungen der TH wird die Verlässlichkeit von NSE Bestimmungen angezweifelt [14]. Ausreichende prospektive Daten aus multizentrischen Studien fehlen derzeit. Die AHA Empfehlungen [26] sprechen sich gegen die Benutzung eines biochemischen Markers alleine aus. Die Liquorkonzentration von Neurofilament und hirngebundener Kreatinkinase (CK-BB) haben uneinheitliche Ergebnisse mit höheren Raten falsch positiver Voraussagen gezeigt und können nicht empfohlen werden.

Monitoring von intrakraniellm Druck (ICP) und zerebraler Sauerstoffbilanz

Derzeit gestattet die Datenlage keine Empfehlung zur Prognosefindung aus ICP oder jugular-venösen Sauerstoffmessungen nach erlittener HE.

Bedeutung bildgebender Verfahren

Der prädiktive Wert des Nachweises eines Hirnödems im CCT wurde bislang überwiegend retrospektiv und zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Obwohl eine prospektive Studie [14] für alle dort an Tag 1 bis 5 nach CPR und Hypothermie untersuchten Patienten mit Hirnödemen eine schlechte Prognose (22% der 192) nachwies, reicht derzeit ein Hirnödembefund im CCT zur sicheren Voraussage eines schlechten Krankheitsverlaufs nicht aus (unklare Zeitraum-/Befundkriterien). Auch der Läsionsnachweis mittels MRT in DWI- und Flair-Technik reicht derzeit nicht zur Voraussage der Prognose aus [28], obwohl genauere Quantifizierungen (ADC-Absenkung) nach Ergebnissen von Wijman et al. [29] der Sicherheit der alleinigen klinischen Prognostik bereits ebenbürtig werden. Zur Aussage von bildgebenden Untersuchungen hinsichtlich einer schlechten oder guten Prognose liegen unzureichende Daten vor.

Kombination von verschiedenen Verfahren

Inwieweit die gemeinsame Anwendung mehrerer Verfahren z. B. die diagnostische Sicherheit zu frühen Zeitpunkten auch unter und nach Hypothermie erhöht, ist derzeit nicht ausreichend geklärt. Die Arbeit von Wu et al. [30] zeigt, dass eine aufwändige CCT-Dichtemethode (Dichte des Putamen gegen eine mittlere Ganzhirndichte) kombiniert mit dem GCS am Tag 3 eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 100% für eine schlechte Prognose hat.

Keine Prognoseabschätzung unter laufender TH

Es muss dringend vor einer voreiligen Prognoseabschätzung unter laufender TH abgeraten werden, diese ist nicht gerechtfertigt und führt evtl. zu einem Abbruch von therapeutischen Bemühungen [31]. So konnten 6 von 28 Patienten (21%) mit initialer schlechter Prognose nach TH ein günstiges neurologisches Outcome erreichen [31].

Therapie

Thrombolyse

Bei ca. 50–70% der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist ein akuter Gefäßverschluss (Myokardinfarkt, Lungenembolie) Ursache für den Kreislaufstillstand. Eine medikamentöse Thrombolyse kann gefäßverschießende Thromben bzw. Emboli auflösen und sowohl die Ursache des Kreislaufstillstands kausal therapieren als auch die Mikrozirkulation verbessern [32]. Gegenwärtig ist ein Vorteil der Thrombolyse nur bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt bei Spontankreislauf und fehlender Verfügbarkeit einer interventionellen Revaskularisationsmöglichkeit mittels primärer PCI sowie beim Kreislaufstillstand durch eine fulminante Lungenembolie nachgewiesen. Ob die Thrombolyse das Überleben bei anderen Ursachen eines primär kardial bedingten Kreislaufstillstands steigern kann, wurde in einer großen präklinischen Studie (Thrombolysis in Cardiac Arrest, TROICA) in Europa untersucht [33]. Ein Nutzen der Thrombolyse war für diese Patientengruppe nicht nachweisbar. Grund-

Tab. 3 Postreanimationsmonitoring.

generalisiertes Intensivmonitoring	hämodynamisches Monitoring
arterielle Katheter	Echokardiografie
Sauerstoffmessung mit Pulsoximetrie	Herzauswurfleistungsmessung nicht invasiv oder Pulmonalkatheter
kontinuierliches EKG	Zerebrales Monitoring EEG, CT, MRT
zentral venöser Druck	
zentral venöse Sauerstoffsättigung	
Temperatur	
Urinausscheidung	
arterielle Blutgase	
Serumlaktat	
Blutglukose	
Elektrolyte	
Blutbild	
Lungenröntgen	

sätzlich stellt eine kardiopulmonale Reanimation keine Kontraindikation für die Gabe von Thrombolytika dar.

Weitere, spezielle Therapieformen Reanimationsrichtlinien

Es wird auf die Leitlinien des German Resuscitation Council (<http://www.grc-org.de/leitlinien2010>) verwiesen [26].

Postreanimationsphase

Eine hämodynamische Instabilität ist nach Reanimation üblich. Eine Optimierung der hämodynamischen Situation (Volumenstatus, Inotropika, Vasopressoren), Ventilation und Oxygenierung, ggf Nierenersatztherapie ist erforderlich. Relative Nebeniereninsuffizienz sowie Infektionsanfälligkeit sind zu beachten. Jede systemische Hypotension gefährdet die zerebrale Perfusion und verstärkt den neurologischen Schaden. Zwischen einem ungünstigen neurologischen Outcome nach Reanimation und hohen Blutglukosewerten besteht eine strenge Assoziation. Es wird daher empfohlen, die Blutglukosewerte nach Reanimation engmaschig zu kontrollieren und Interventionsgrenzen festzulegen [4]. • **Tab. 3** zeigt die wesentlichen Monitoringparameter nach einer Reanimation.

Hypothermie

Definitionsgemäß wird unter Hypothermie eine Körperkern-temperatur von < 36 °C verstanden. Je nach Ausmaß der Absenkung wird zwischen milder Hypothermie (32–35 °C), moderater Hypothermie (28–32 °C) und tiefer Hypothermie (16–28 °C) unterschieden. Im Allgemeinen wird bei der therapeutischen Hypothermie eine milde Form praktiziert [34]. Eine Hypothermie kann das Missverhältnis zwischen O_2 -Angebot und -bedarf in der Phase der postischämischen Hypoperfusion vermindern. Zudem supprimiert eine TH die oben genannten pathophysiologischen Vorgänge [35].

Nach den Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation [36] sollen komatöse Patienten mit Spontanatmung nach präklinischem Kammerflimmern schnellstmöglich auf 32–34 °C abgekühlt und diese Temperatur für 12–24 Stunden aufrechterhalten werden. Eine TH ist wahrscheinlich auch nach nicht defibrillationswürdigem präklinischem Kreislaufstillstand oder innerklinischer kardiopulmonaler Reanimation sinnvoll. Da schon eine Infusion von 30 ml/kg einer 4 °C kalten Kochsalzlösung die Körperkerntemperatur um ca. 1,5° senken

kann, ist zu erwägen, die Kühlung schon präklinisch durch den Notarzt zu beginnen.

Die TH sollte Teil eines standardisierten Behandlungsprotokolls für die komatösen Überlebenden einer Reanimation (hypoxischen Enzephalopathie) sein. Klinische Studien und eine Metaanalyse zeigten ein deutliches, verbessertes Outcome bei Erwachsenen, die nach einer Reanimation komatös blieben und die innerhalb von kurzer Zeit nach Wiedererlangen einer Kreislaufsituation gekühlt wurden. Die Patienten wurden in diesen Studien in einen Therapiebereich von 32 bis 34 Grad für 12 bis 34 Stunden gekühlt. Besonders profitieren Patienten, die nach einem Kammerflimmern und einer Reanimation in einer Out-of-hospital-Situation wiederbelebt werden. Die TH hat die Überlebensraten erhöht. Tierstudien demonstrieren einen Vorteil des frühen Kühlens, auch bei kurzen Kühlperioden von 1 bis 2 Stunden, wenn eine Kühlphase von über 24 Stunden benutzt wird, ist relativ wenig Information vorhanden. Die praktische TH kann in 3 Phasen unterteilt werden: die Induktion, die Erhaltungsphase und die Wiederaufwärmung. Die Induktion der therapeutischen Hypothermie kann einfach und kostengünstig durch die Gabe intravenöser, eiskalter Flüssigkeiten (Kochsalz 0,9% oder Ringerlaktat) oder mit herkömmlichen Kühlpacks, die in die Leiste, die Achseln, um den Nacken und den Kopf platziert werden, erreicht werden. In den meisten Fällen kann man den Patienten rasch kühlen. Wenn man gleichzeitig eine neuromuskuläre Blockade und Sedierung macht, um Kältezittern zu verhindern, kann dies die Induktion verkürzen. In der Erhaltungsphase muss ein effektives Temperaturmonitoring erfolgen. Dies gelingt am besten mit internen oder externen Kühlgeräten und -systemen. Externe Kühlung kann Kühldecken, Wasser gefüllte Zirkulationssysteme und Kühlluftzirkulationssysteme mit Ventilator beinhalten. Die intravaskuläre Kühlung erfolgt über Katheter nach dem umgekehrten Tauchsiederprinzip. Sind beide Systeme nicht vorhanden, kann man auch mit nassen Decken, die um Körper und Extremitäten geschlungen werden, oder weiter mit Eispackungen und eiskalter Flüssigkeit arbeiten. Diese Methoden sind aber sehr zeitaufwändig, pflegepersonalintensiv und resultieren in größeren Temperaturschwankungen. Eiskalte Flüssigkeit alleine als Infusionsmöglichkeit sollte nicht benutzt werden, um die Hypothermie zu erhalten. Die Wiedererwärmungsphase kann mit ex- oder internen Systemen, am besten gesteuert werden. Die optimale Rate der Wiedererwärmung ist unbekannt, derzeit besteht aber Konsensus, dass man mit zirka 0,25–0,5° Grad pro Stunde erwärmen sollte.

Die wichtigsten Komplikationen der therapeutischen Hypothermie sind Kältezittern, erhöhte, vaskuläre Widerstände und reduzierter Herzauswurf. Arrhythmien können durch die Hypothermie induziert werden, insbesondere Bradykardien. Hypothermie induziert eine Diurese und kann eine begleitende Hypovolämie und damit eine hämodynamische Instabilität verstärken. Eine verstärkte Diurese kann Elektrolytauffälligkeiten und Abweichungen, insbesondere eine Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie verursachen, die wiederum andere Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörung oder neuromuskuläre Symptome erzeugen können. Von daher sollten die Plasmakonzentration dieser Elektrolyte häufiger gemessen werden und Elektrolyte ersetzt werden, um die Normalwerte zu erhalten. Die Hypothermie reduziert die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion, dies führt zu einer Hyperglykämie. Von daher sollte Insulin zur Glukosekontrolle eingesetzt werden. Blutplättchen und Gerinnungswerte sollten kontrolliert werden, da eine Hypothermie eine ver-

minderte Gerinnung auslösen und Blutungen verstärken kann, außerdem kann das Immunsystem geschwächt und Infektionsraten erhöht werden. In klinischen Studien war die Pneumonierate erhöht. Die Serumamylase kann sich während der Hypothermie erhöhen, die Bedeutung ist unklar. Magnesium als natürlicher Kalzium-Rezeptorantagonist reduziert das Kältezittern und kann deshalb während des Kühlens gegeben werden, es wirkt außerdem vasodilatatorisch und verbessert die Kühlraten. Da es zusätzlich antiarrhythmische Eigenschaften hat, ist es günstig, Magnesiumsulfat 5g, zum Beispiel über 5 Stunden in der Periode der Hypothermieinduktion zu geben. Wenn man intravaskulär kühlt (Kühlkatheter), kann man, um das Kältezittern zu verhindern, von außen eine Wärmedecke geben. Sollte die Hypothermie aus technischen Gründen nicht möglich sein oder aufgrund von Begleiterkrankungen kontraindiziert sein, sollte zumindest Fieber vermieden werden. Dies tritt häufig in den ersten 48 Stunden nach Reanimation auf. Das Risiko, schlechter, neurologischer Prognose, erhöht sich mit jedem Grad erhöhter Körpertemperatur.

Derzeit ist Konsens, dass die Kühlzeit mindestens 24 Stunden, mit 32–34 Grad sein sollte [4].

Therapieoptionen zugrunde liegender Erkrankungen

Bei eingetretener hypoxischer Enzephalopathie bedarf es für alle kausalen Therapieentscheidungen des sicherstmöglichen Ausschlusses einer infausten Prognose. Weitreichende Therapie-maßnahmen wie die Implantation eines ICD erfolgen üblicherweise erst, wenn eine zerebrale Erholung eingetreten oder klar absehbar ist. Vordringlich ist zunächst die Therapie der zum Herz-Kreislauf-Stillstand führenden Grunderkrankung. Bei akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt stellt dies – bei Verfügbarkeit – die akut-interventionelle Revaskularisation dar. Es muss daher bei fehlender Einschätzbarkeit der zerebralen Situation die Indikationsstellung zur Koronarangiografie und Katheterintervention gestellt werden. Bei Fehlen einer eindeutigen anderen Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes sollte auch ohne beweisendes EKG von einem akuten Koronarsyndrom als Ursache ausgegangen und die Indikationsstellung zur Koronarangiografie großzügig erfolgen [4,26]. Pragmatisch sollte im Falle einer noch offenen Prognose die Katheterintervention durchgeführt werden, um im Falle einer zerebralen Restitution die bestmögliche kardi-ale Prognoseverbesserung erzielt zu haben. Bei fehlender Verfügbarkeit einer Koronarangiografiemöglichkeit muss individuell über eine Lysetherapie des ST-Hebungsinfarktes (nicht aber der anderen Formen eines akuten Koronarsyndroms) entschieden werden.

Wichtigste Entscheidung nach Beeinflussung der Grunderkrankung ist die Indikationsstellung zur sekundärpräventiven Implantation eines ICD. Eine erfolgreich überlebte Reanimation infolge einer Kammertachykardie oder eines Kammerflimmerns stellt bei Fehlen einer reversiblen Ursache eine klare Implantationsindikation dar.

Erfolgreich überlebte Reanimationen infolge Bradykardie/Asystolie (z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand infolge eines intermittierenden AV-Block III. Grades ohne einsetzenden Ersatzrhythmus bei einem älteren Menschen) werden mittels konventioneller Schrittmacherimplantation behandelt (s. hierzu die entsprechenden Leitlinien: [4,26,36,37]).

Empfehlungen zur Prophylaxe der HE



Grunderkrankung und Pharmakotherapie

Primärpräventive Ansätze sollten vor allem auf die Erkennung des KHK-Risikokollektivs und entsprechende Therapiemaßnahmen (Lebensstiländerung, Gewichtsnormalisierung, mediterrane Kostform, Nikotinverzicht, prognoserelevante Pharmakotherapie mit Statinen, Antihypertensiva, Antidiabetika, ASS usw.) fokussieren. Bezüglich der Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bzw. der hypoxischen Enzephalopathie bei den anderen auslösenden Erkrankungen sei auf entsprechende Leitlinien und Übersichten verwiesen [4,12,26,36,37].

Primärpräventive ICD-Implantation

Es können Hochrisiko-Kollektive für den plötzlichen Herztod definiert werden, die durch die primärpräventive ICD-Implantation prognostisch eindeutig profitieren.

Rehabilitation



Die Rehabilitation von Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie erfolgt symptomorientiert in Analogie zur Rehabilitationsbehandlung, wie sie auch bei Schlaganfall- und Schädel-Hirn-Trauma-Patienten durchgeführt wird. Eine für diese Indikation spezifische und evidenzbasierte neurologische Rehabilitationsbehandlung existiert nicht. Die entscheidende Frage ist hingegen in der klinischen Praxis bei oft eingeschränkten Ressourcen eher, ob bei schwerst betroffenen Patienten ein Rehabilitationsversuch überhaupt unternommen oder aufgrund einer angenommenen schlechten Prognose als nicht indiziert oder aussichtslos erachtet wird.

Prognose von Rehabilitationsergebnisse

Die hypoxische Enzephalopathie umfasst ein breites Spektrum an klinischen Syndromen und Schweregraden, sodass auch Rehabilitationsverlauf und Outcome sehr unterschiedlich sein können.

Am schwer betroffenen Ende des klinischen Spektrums, also bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen, muss zunächst das klinische Syndrom diagnostiziert werden, was unter Umständen sehr mühevoll und zeitaufwändig sein kann. Nach wie vor muss von ca. 30–40% Fehldiagnosen ausgegangen werden, d. h. Patienten mit der Diagnose VS sind tatsächlich im Zustand des MCS, zeigen also reproduzierbar bewusste Reaktionen auf ihre Umgebung [38,39]. Die seit 2010 ins Deutsche übersetzte Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) ist ein zwischenzeitlich international etabliertes Messinstrument, das hierbei sowohl zur Diagnosestellung wie auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden kann [40].

Für die Beurteilung von Rehabilitationsverlauf und Outcome der schwer betroffenen Patienten (VS oder MCS) wird nach wie vor häufig auf die „Multi-Society Task Force on PVS“-Publikation hingewiesen [41,42]. Von 169 Patienten, die auch noch einen Monat nach dem Schädigungsereignis im VS waren, erlangten 11% innerhalb von 3, 12% innerhalb von 6 und 15% innerhalb von 12 Monaten das Bewusstsein wieder. Nur ein Patient hatte dabei ein funktionell gutes neurologisches Outcome. Einschränkend muss hierzu jedoch bemerkt werden, dass es sich bei dieser Studie nur um eine gepoolte Analyse von Patienten mehrerer einzelner Studien mit Daten aus den Jahren 1977–1987 handelte. Diese einzelnen Studien fanden somit nicht nur weit vor dem

Zeitalter von Hypothermiebehandlung und moderner Intensiv- und Rehabilitationsmedizin statt, sondern waren auch teilweise nur retrospektiv oder beinhalteten keine Aussagen über die Durchführung einer Rehabilitationsbehandlung.

Aktuellere Daten belegen, dass es auch zu einem späteren Zeitpunkt noch zu einem Wiedererlangen des Bewusstseins kommen kann. Von 14 Patienten mit einer hypoxischen Enzephalopathie und dem klinischen Bild eines VS für eine Dauer von mindestens 6 Monaten, erlangten 2 Patienten (14%) das Bewusstsein wieder, einer 18, der andere 25 Monate nach dem Schädigungsereignis [43]. Diese Daten zeigen, dass es nicht vertretbar ist, eine feste Zeitgrenze festzulegen, ab der ein VS als dauerhaft und irreversibel anzusehen ist.

Eine andere aktuelle prospektive Untersuchung zeigt, wie irreführend es sein kann, wenn man die Indikation für das Durchführen einer Rehabilitationsbehandlung vom Vorhandensein bisher als nahezu sicher geltender Parameter für eine schlechte Prognose abhängig macht. Bereits 3–6 Monate nach dem Reanimationsereignis hatten 8% der Patienten mit mindestens einem ausgefallenen Hirnnervenreflex und 16% der Patienten mit einer schlechteren motorischen Reaktion als Beugesynergismen (Strecksynergismen oder keine Reaktion) auf Schmerzreize ein gutes neurologisches Outcome [19]. In dieser Studie wurden alle Patienten leitliniengerecht hypotherm behandelt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer anderen aktuellen retrospektiven Untersuchung an 103 komatösen Überlebenden eines Herz-Kreislauf-Stillstandes [44]. Keiner der Patienten mit gutem Outcome wies allerdings die Kombination aus Strecksynergismen bzw. fehlender motorischer Reaktion und ausgefallener Pupillenlichtreaktion sowie Kornealreflexen auf.

In einer prospektiven Verlaufsuntersuchung aus dem deutschsprachigen Raum [45] mit 50 schwerst betroffenen Patienten (maximaler FIM-Summenscore 27 Punkte) besserte sich der FIM-Score im Mittel um 8 Punkte während einer Rehabilitation von im Mittel 82 Tagen. 77% der Patienten zeigten jedoch kaum eine Besserung (maximal 9 Punkte, also 0,5 Punkte bei der 18 Items umfassenden Scala, d.h. an der Grenze der Beurteilbarkeit), während 23% der Patienten zwischen 15 und 60 Punkte hinzugewannen, d.h. eine klinisch relevante Besserung zeigten. Die Prognose ließ sich mithilfe der Koma-Remissions-Skala (KRS) abschätzen, denn keiner der 23 Patienten mit einem KRS-Score von weniger als 11 Punkten zeigte eine klinisch relevante Verbesserung. Die Besserung setzte in der 5–12. Woche nach Hypoxie ein, nur in einem Fall erst in der 19. Woche.

Bei der Gruppe der schwer betroffenen Patienten mit zum Zeitpunkt der Übernahme in die neurologische Rehabilitationsbehandlung noch bestehender schwerer Bewusstseinsstörung (VS bzw. MCS) sollte versucht werden bei den Angehörigen und Betreuern eine realistische Erwartungshaltung herbeizuführen. Das Rehabilitationsziel einer Wiedereingliederung in den bisherigen Beruf wird in dieser Konstellation eher eine seltene Ausnahme sein wohingegen das Ziel einer Kontaktaufnahme und einer Kommunikationsmöglichkeit sowie häuslichen Pflegefähigkeit durchaus noch realistisch sein kann. Selbstverständlich ergeben sich hier Fragen und Diskussionen aus dem medizin-ethischen Bereich. Gerade jüngere Daten bei anderen neurologischen Erkrankungen zeigen jedoch, dass auch in Fällen einer schwersten Behinderung, wie z.B. im Falle eines Locked-In-Syndroms noch bei ca. der Hälfte der Betroffenen von einer normalen Lebensqualität ausgegangen werden kann [46].

Anders stellt sich die Situation dar bei Patienten, die bereits rasch nach dem Reanimationsereignis das Bewusstsein wieder-

erlangt haben. Bei ca. 42–50% dieser Patienten muss mit kognitiven Defiziten gerechnet werden [47]. Diese treten insbesondere in den Domänen Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit in Erscheinung, können jedoch nahezu alle kognitiven Bereiche betreffen. Erstaunlicherweise konnte in dieser Metaanalyse kein sicherer Zusammenhang zwischen Patientenalter und kognitivem Outcome beobachtet werden.

Eine weitere Langzeit-Verlaufsbeobachtung über ca. 5 Jahre hat zudem ergeben, dass Patienten nach einem überlebten Herz-Kreislauf-Stillstand trotz der kognitiven Defizite eine nahezu normale Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung haben können [48]. Eine etwas aktuellere Untersuchung aus den Niederlanden an 63 Überlebenden nach Herz-Kreislaufstillstand berichtet eine etwas niedrigere Lebensqualität gemessen mit dem SF-36 im Vergleich zur entsprechenden Normalbevölkerung, wobei der Bereich der psychischen bzw. mentalen Lebensqualität mehr betroffen scheint als der der physischen Lebensqualität [47]. Insbesondere depressive Störungen und Angst aber auch kognitive Defizite sowie Fatigue-Symptomatik korrelierten mit der reduzierten Lebensqualität, wohingegen Einschränkungen in den Bereichen soziale Teilhabe und Aktivitäten des täglichen Lebens eine eher untergeordnete Rolle spielten.

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage des Einflusses der TH auf kognitive Funktion und Lebensqualität der Überlebenden. Auch trotz Hypothermiebehandlung ist bei ca. 50% der Patienten mit gutem Outcome mit kognitiven Defiziten zu rechnen [49]. Die TH hatte in einer weiteren prospektiven Untersuchung im Vergleich zu einer historischen prospektiven Kontrollgruppe keinen Effekt auf kognitive Leistung oder Lebensqualität [50].

Ca. 20–64% der Angehörigen und Betreuer von Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie berichten über eine starke eigene Belastung, die sich in vermehrtem Stress, Sorgen und Ängstlichkeit ausdrücken kann [51, 52].

Rehabilitationsbehandlung

Die bei Verlegung meist gegebene Sedierung sollte nach Möglichkeit ggf. unter EEG-Kontrollen ausgeschlichen und die antiepileptische Medikation auf wenig sedierende Substanzen umgestellt werden. Die Behandlung von postanoxischen Anfällen und Myoklonien erweist sich oft als schwierig, sodass häufig eine Mehrfachmedikation erforderlich ist. Es besteht nur eine relative Indikation zur Behandlung, da die Myoklonien eher Ausdruck der Folgen der HE, als Ausdruck deren pathophysiologischer Perpetuierung sind. Typischerweise wird mit Valproat begonnen, es hat sich gegen epileptische Anfälle bewährt. Alternativ und in Kombination kann Piracetam (bis zu hohen Tagesdosen von 20–40 g) gegen Myoklonien und v.a. Levetiracetam eingesetzt werden. Valproat führt bei schweren Hirnläsionen zu unerwünschter Sedierung. Neuere Antikonvulsiva, wie z.B. Lacosamid können als Add-On-Therapie erfolgreich eingesetzt werden. Grundsätzlich wird nur bei ca. 50% der Patienten ein völliges Sistieren und bei einem weiteren Drittel eine Reduktion der Myoklonien erreicht. Einige Patienten bleiben völlig unbeeinflusst bzgl. der posthypoxischen Myoklonien.

Oft stellt sich die Frage medikamentöser und nicht-medikamentöser Stimulationsverfahren zum beschleunigten Wiedererlangen des Bewusstseins. Insbesondere dopaminerg wirksame Substanzen, wie Amantadin, L-Dopa und Bromocriptin kommen hierbei zum Einsatz. Eine aktuelle Metaanalyse fand die beste Evidenz (Grad I) für Amantadin bei Kindern und Jugendlichen. Die Ergebnisse bei erwachsenen Komapatienten waren hingegen nicht so eindeutig [49]. Dennoch ist zur Vigilanzsteigerung

Tab. 4 Wissenslücken zur hypoxischen Enzephalopathie (nach [4])

Epidemiologie	Pathophysiologie	Therapie	Prognose
Was sind die geeigneten epidemiologischen Parameter, um Trends der Rate und Schwere der HE zu überwachen?	Was sind die Mechanismen und Zeitverläufe für die hypoxische Enzephalopathie bedingte Bewusstseinsstörung? Was sind die Mechanismen und was ist der Zeitverlauf für die hypoxische enzephalopathisch bedingte Neurodegeneration?	Was ist die optimale Art der Durchführung der therapeutischen Hypothermie? Welche Patienten profitieren von der Therapie, Beginn der Therapie, Dauer der Therapie und wie soll wieder aufgewärmt werden? Was ist die bestmögliche Kühltechnik (extern vs. intern)? Was sind die Indikationen für eine neuromuskuläre Blockade? Welche Patienten sollten eine frühe, kardiale Intervention haben? Was ist die optimale Therapie der Postreanimationsherzdysfunktion? Was ist der Vorteil einer Glykokortikoidtherapie? Was ist der Vorteil der prophylaktischen Gabe von Antikonvulsiva? Was ist der klinische Vorteil einer Periode der Sedierung und künstlichen Beatmung? Gibt es neuroprotektive Medikamente?	Was ist die optimale Prognoseregulierung? Was bedeutet die therapeutische Hypothermie für die Zuverlässigkeit der Prognosestellung?

in Deutschland (intravenöses) Amantadin das einzig zugelassene Medikament, das wegen prokonvulsiver Wirkung und der Begünstigung ventrikulärer Arrhythmien vorsichtig einschleichend – ggf. unter EEG- und EKG-Kontrollen – dosiert werden sollte. Bei der i.v.-Anwendung (typische Zieldosis: 200 mg, 2-mal täglich) ist auf eine langsame Infusionsgeschwindigkeit (mind. 3 Stunden Infusionsdauer) sowie auf eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz zu achten. Weiter kommen L-Dopa, Methylphenidat (prokonvulsiv, BTM-pflichtig), Modafinil und Antidepressiva mit antriebssteigernder Komponente, z. B. Citalopram, Escitalopram, Reboxetin (prokonvulsive Eigenschaften) und Atomoxetin, als Off-Label-Therapieversuche in Betracht. Paradoxerweise könnte auch das Schlafmittel Zolpidem in Einzelfällen durch Disinhibition des Thalamus eine stimulierende Wirkung bei Komapatienten haben [53]. Hierbei muss jedoch die Einnahme morgens erfolgen.

Auf nicht-medikamentöser Ebene wurden in o.g. Metaanalyse auf niedrigem Evidenzniveau Hinweise zur Wirksamkeit von Musiktherapie in Verbindung mit multimodaler Stimulation gefunden. Die Daten bezüglich repetitiver Nervus medianus-Stimulation waren hingegen widersprüchlich.

Aus neuropsychologischer Sicht kann sich die am häufigsten betroffene Gedächtnisfunktion wieder bessern. So waren von 68 reanimierten Patienten nach 3 Monaten 60% von Gedächtnisstörungen betroffen, nach einem Jahr noch 48% [54]. Häufig sind die Gedächtnisstörungen wegen der bilateralen Läsion relativ schwer. In dieser Situation ist das Gedächtnistraining wenig aussichtsreich. Es ist dann besser, auf kompensatorische Strategien wie das systematische Führen eines Gedächtnisbuches auszuweichen. Eine gute Übersicht (über 171 Publikationen) für die Empfehlungen zur neuropsychologischen Therapie findet sich bei [55].

Auch eine medikamentöse Therapie der kognitiven Symptomatik ist zu erwägen, denn DeBette et al. [56] konnten in einer kleinen Patientenserie an posthypoxischen Patienten durch die Gabe von 200/50 mg bis 400/100 mg L-Dopa/Benserazid sowohl eine Verbesserung der neuropsychologischen Symptome (Unruhe, Orientierungsstörung, Adynamie, Aufmerksamkeitsstörung) beobachten wie auch eine Verbesserung der Motorik (Rigidität, Hypokinese, unwillkürliche Bewegungen), aber nicht der Gedächtnisstörung. Wenn bei einer erheblichen Tetraspastik die orale antispastische Therapie nicht ausreicht, ist eine Baclofen-Pumpe indiziert. Das dann mögliche Absetzen bzw. Reduzieren der hochdosierten oralen Antispastika wirkt sich günstig auf Vigilanz und Kontaktfähigkeit aus.

Nachdem die Basalganglien zu den vulnerablen Hirnregionen bei einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung zählen, entwickelt ein Teil der Überlebenden Bewegungsstörungen, die von

Parkinson-Syndromen, über choreatiforme Störungen, Tremor und Myoklonien bis hin zu Dystonien reichen können. Diese entwickeln sich häufig erst im Verlauf der Erkrankung und können einen langsam progredienten Verlauf nehmen. Die typischen medikamentösen Therapien mit Dopaminergika und Anticholinergika zeigen in dieser Konstellation oftmals nur eine unbefriedigende Symptomkontrolle [57].

Selten (0,1–3% der Patienten) kann es ca. 1–4 Wochen nach einer vollständigen Erholung von einer zerebralen Hypoxie zu einer sogenannten verzögerten posthypoxischen Leukenzephalopathie (delayed posthypoxic leucoencephalopathy) mit rascher klinischer Verschlechterung mit kognitiven Defiziten, Inkontinenz und extrapyramidal-motorischen Symptomen kommen [58]. Im MRT finden sich Läsionen im Bereich von Basalganglien und Substantia nigra. Ätiologie und Therapie sind unklar. In ca. der Hälfte der Fälle soll mit einer erneuten klinischen Besserung gerechnet werden können, jedoch kann es sogar zur Verschlechterung bis hin zu einem VS kommen.

Zukünftige Therapien



Die präischämische Konditionierung remoter Areale (Armschämie) könnte eine erfolgreiche Methode bei Patienten mit „geplantem“ Zirkulationsstillstand werden (wie bei schweren Herz-OP oder neurochirurgischen Eingriffen) [59].

Es bleiben aber derzeit, wie **Tab. 4** zeigt, noch viele Fragen zu klären, deren Lösungen erst dann weitere therapeutische Schritte ermöglichen. Eine neue Übersicht in dieser Zeitschrift [60] versucht einen pragmatischen Prognosealgorithmus darzustellen, dessen Alltagstauglichkeit zu testen ist.

Abkürzungen



CBF	Cerebral Blood Flow
CMP	Kardiomyopathie
HE	hypoxische Enzephalopathie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LQTS	Long QT-Syndrom
MCS	Minimal Conscious State
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PVS	Persistent Vegetative State
SCD	Sudden Cardiac Death
TdP	Torsade de points
TH	therapeutische Hypothermie
VS	Vegetative State

Der Begriff des PVS – Persistent Vegetative State – sollte vermieden werden, da es Berichte von Patienten gibt, die nach über einem Jahr remittierten. Die früher in der deutschsprachigen Literatur häufiger verwendeten Begriffe wie „apallisches Syndrom im Vollbild“ oder „apallisches Syndrom in Remission“ haben in der angloamerikanischen Literatur keinen Einzug gefunden. Es wird von der European Taskforce on Disorders of Consciousness der zeitlich nicht beschränkte, neutralere Begriff „unresponsive wakefulness syndrome“ vorgeschlagen [61].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Neurologische Klinik, Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH, Wiesbaden
- ² Therapiezentrum Burgau und Klinik für Neurologie, Klinikum der Universität München
- ³ Medizinische Universitätsklinik Wien
- ⁴ Neurologische Klinik, Bürgerhospital Solothurn
- ⁵ Herzzentrum Augsburg-Schwaben, Klinikum Augsburg
- ⁶ Kliniken für Neurologie und Psychiatrie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus GmbH, Neumünster

Literatur

- 1 Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 318–326
- 2 Kong M, Fonarow GC, Peterson ED et al. Systematic Review of the Incidence of Sudden Cardiac Death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 794–801
- 3 Geocadin RG, Koernig MA, Stevens RD et al. Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin* 2007; 22: 619–636
- 4 Neumar RW, Nolan JP, Adrie C et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Consensus Statement Post-Cardiac Arrest Syndrome. *Circulation* 2008; 118: 2452–2483
- 5 Ammermann H, Kassubek J, Lotze M et al. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *J Neurol Sci* 2007; 260: 65–70
- 6 González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol* Feb 3 2011; 2: 4
- 7 Nakano T, Hurn PD, Herson PS et al. Testosterone exacerbates neuronal damage following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Brain Res* 2010; 1357: 124–130
- 8 ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8: 746–837
- 9 Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH et al. AHA/ACC/HRS Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008; 118: 1497–1518
- 10 Chopra N, Knollmann BC. Genetics of sudden cardiac death syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 196–203
- 11 Gollob MH, Blier L, Brugada R et al. Recommendations for the Use of Genetic Testing in the Clinical Evaluation of Inherited Cardiac Arrhythmias Associated with Sudden Cardiac Death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Joint Position Paper. *Can J Cardiol* 2011; 27: 232–245
- 12 Modi S, Krahn AD. Sudden Cardiac Arrest Without Overt Heart Disease. *Circulation* 2011; 123: 2994–3008
- 13 SOS-Kanto Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only: an observational study. *Lancet* 2007; 369: 920–926
- 14 Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68: 907–914
- 15 Greer DM, Yang J, Scripko PD et al. Clinical examination for outcome prediction in nontraumatic coma. *Crit Care Med* 2011; Oct 20 [Epub ahead of print]
- 16 Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994; 343: 1055–1059
- 17 Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM et al. for the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* 2006; 66: 62–68
- 18 Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic ischaemic coma. *Lancet* 1998; 352: 1808–1812
- 19 Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744–749
- 20 Samaniego EA, Persoon S, Wijman CA. Prognosis after cardiac arrest and hypothermia: a new paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 111–119
- 21 Fugate JE, Wijdicks EF, White RD et al. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* 2011; 77: 1346–1350
- 22 Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010; 67: 301–307
- 23 Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007; 69: 255–260
- 24 Guérit JM, Tourchaninoff M, de Soveges L et al. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin* 1993; 23: 209–226
- 25 Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009; 73: 1457–1461
- 26 AHA/ILCOR 2010. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 1–14. *Circulation* 2010; 122 (Suppl 2): S250–S638
- 27 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
- 28 Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 254–259
- 29 Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009; 65: 394–402
- 30 Wu O, Batista LM, Lima FO et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011; 42: 985–992
- 31 Perman SM, Kirkpatrick JN, Reitsma AM et al. Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011; Nov 10 [Epub ahead of print]
- 32 Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S et al. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 2006; 22: 1214–1223
- 33 Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al. TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651–2662
- 34 Meixensberger J, Renner C. Therapeutische Hypothermie auf der Intensivtherapiestation. *Anaesthesist* 2007; 56: 945–948
- 35 Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W et al. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropath* 2001; 101: 101–113
- 36 Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57: 231–235
- 37 ACC/AHA/HRS 2008. guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1–e62
- 38 American Heart Association. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005; 112: III-1–III-136
- 39 Schnakers C, Vanhauzenhuysse A, Giacino J et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35
- 40 Maurer-Karattup P, Giacino J. Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil* 2009; 16 (32): 246
- 41 The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1499–1508
- 42 The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572–1579

- 43 *Estraneo A, Moretta P, Loreto V et al.* Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010; 75: 239–245
- 44 *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
- 45 *Dauch WA.* Frührehabilitation nach hypoxischer Enzephalopathie – Eine prospektive Observationsstudie über die Vorhersagbarkeit der funktionellen Besserung bei schwerstbetroffenen Patienten. *Neurol Rehabil* 2003; 9: 28–33
- 46 *Lulé D, Zickler C, Häcker S et al.* Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res* 2009; 177: 339–351
- 47 *Moulaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA et al.* Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010; 42: 553–558
- 48 *Bunch TJ, White RD, Gersh BJ et al.* Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003; 348: 2626–2633
- 49 *Torgersen J, Strand K, Bjelland TW et al.* Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 721–728
- 50 *Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI et al.* The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 171–176
- 51 *Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J et al.* Acute management of acquired brain injury Part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma. *Brain Inj* 2010; 24: 722–729
- 52 *Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C et al.* Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 517–522
- 53 *Whyte J, Myers R.* Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88: 410–418
- 54 *Roine RO, Kajaste S, Kaste M.* Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *J Am Med Ass* 1993; 269: 237–242
- 55 *Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K et al.* Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1596–1615
- 56 *Debette S, Kozlowski O, Steinlin M et al.* Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *J Neurol* 2002; 249: 1678–1682
- 57 *Venkatesan A, Frucht S.* Movement disorders after resuscitation from A cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006; 24: 123–332
- 58 *Thacker AK, Asthana AB, Sarkari NB.* Delayed post-anoxic encephalopathy. *Postgrad Med J* 1995; 71: 373–374
- 59 *Jensen HA, Loukogeorgakis S, Yannopoulos F et al.* Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2011; 123: 714–721
- 60 *Leithner C, Storm C, Hasper D et al.* Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. *Akt Neurol* 2012; 39: 145–154
- 61 *Laureys S, Celesia GG, Cohadon F et al.* European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68