

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Der Optikusnervenscheidendurchmesser als Instrument
zur Prognoseeinschätzung bei Patienten
mit hypoxischer Enzephalopathie
nach erfolgreicher Reanimation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sarah-Lucia Küttner, geb. Weber

aus Augsburg

Würzburg, August 2020

Referent: Professor Dr. med. Markus Naumann

Koreferent/in: Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Wurmb

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1. Grundlagen der hypoxischen Enzephalopathie	2
1.1.1. Definition und Ätiologie	2
1.1.2. Epidemiologie	2
1.1.3. Pathophysiologie	3
1.1.4. Klinik	4
1.1.5. Diagnostik	5
1.1.6. Therapie	6
1.2. Prognoseeinschätzung bei hypoxischer Enzephalopathie	9
1.2.1. Ausgangsbefunde nach Reanimation	11
1.2.2. Neurologische Untersuchung	11
1.2.3. Elektrophysiologie	13
1.2.4. Biochemie	16
1.2.5. Bildgebung	18
1.2.6. Zusammenfassender Prognosealgorithmus	23
1.3. Einführung in den Optikusnervenscheidendurchmesser	29
1.3.1. Allgemeines zur transorbitalen Sonographie	29
1.3.2. Allgemeines zur intrazerebralen Druckerhöhung	30
1.3.3. Diagnostik einer intrazerebralen Druckerhöhung anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers	30
2. Zielsetzung der Dissertation	33
3. Methodik	34
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	34
3.2. Sonographische Bestimmung des Optikusnervenscheidendurchmessers	37
3.2.1. Durchführung und Technik	37
3.2.2. Geräteeinstellungen und gesundheitliche Sicherheit	40
3.3. Weitere Untersuchungsmethoden	41
3.3.1. FOUR-Score zur Beurteilung der Klinik	41
3.3.2. CPC-Score zur Erfassung des neurologischen Outcomes	44
3.4. Dokumentation weiterer Untersuchungen	46
3.5. Statistische Methoden	47
4. Ergebnisse	49
4.1. Patientencharakteristika	49
4.2. Therapie mittels milder Hypothermie	52
4.3. Kategorisierung des Outcomes	53
4.3.1. Einteilung anhand des CPC-Score	53
4.3.2. Einteilung hinsichtlich des Überlebens	54

4.4. Vorhersage des Outcomes	56
4.4.1. Prognostik anhand etablierter Parameter	56
4.4.1.1. Neurologische Untersuchung	56
4.4.1.2. Elektrophysiologie	57
4.4.1.3. Biochemie	59
4.4.1.4. Bildgebung	60
4.4.2. Prognostik anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers	62
4.4.2.1. Alleinige Betrachtung des Optikusnervenscheidendurchmessers	63
4.4.2.2. Kombinierte Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Therapie mittels milder Hypothermie bzw. Gray-White-Matter-Ratio	65
4.4.2.3. Festlegung eines prognostischen Cut-Off-Wertes	66
5. Diskussion	69
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	69
5.2. Diskussion der Methodik	70
5.2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	70
5.2.2. Sonographische Bestimmung des Optikusnervenscheidendurchmessers	71
5.3. Diskussion der Ergebnisse	74
5.3.1. Patientencharakteristika	74
5.3.2. Therapie mittels milder Hypothermie	75
5.3.3. Kategorisierung des Outcomes	76
5.3.4. Prognostik anhand etablierter Parameter	78
5.3.4.1. Neurologische Untersuchung	79
5.3.4.2. Elektrophysiologie	80
5.3.4.3. Biochemie	82
5.3.4.4. Bildgebung	83
5.3.5. Prognostik anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers	84
5.3.5.1. Alleinige Betrachtung des Optikusnervenscheidendurchmessers	84
5.3.5.2. Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Therapie mittels milder Hypothermie	88
5.3.5.3. Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Gray-White-Matter-Ratio	89
5.3.5.4. Festlegung eines prognostischen Cut-Off-Wertes	90
6. Zusammenfassung der Dissertation	92
Anhang	IV
Literaturverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XXIII
Abbildungsverzeichnis	XXIV
Danksagung	
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

ACS	„acute coronary syndrome“ bzw. akutes Koronarsyndrom
ADC	„apparent diffusion coefficient“ bzw. apparenter Diffusionskoeffizient
ALARA	As-Low-As-Reasonably-Achievable
AMV	Atemminutenvolumen
ATP	Adenosintriphosphat
CPC (-Score)	Cerebral-Performance-Category (-Score)
CPP	„cerebral perfusion pressure“ bzw. zerebraler Perfusionsdruck
CR	„corneal reflex“ bzw. Kornealreflex
CT	Computertomographie
DWI	„diffusion weighted imaging“ bzw. Diffusionswichtung
EEG	Elektroenzephalographie
ERC	European-Resuscitation-Council
FiO ₂	„fraction of inspired oxygen“ bzw. inspiratorische Sauerstofffraktion
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
FOUR (-Score)	Full-Outline-of-UnResponsiveness (-Score)
FPR	Falsch-Positiv-Rate
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GOS	Glasgow-Outcome-Scale
GWR	Gray-White-Matter-Ratio
HACA	The-Hypothermia-after-Cardiac-Arrest-Study-Group
ICP	„intracranial pressure“ bzw. intrakranieller Druck
ICU	„intensive care unit“ bzw. Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
M	Mittelwert
MAP	„mean arterial pressure“ bzw. mittlerer arterieller Blutdruck
Max	Extremwert-Maximum
Mdn	Median
MI	mechanischer Index
Min	Extremwert-Minimum

MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NSE	neuronenspezifische Enolase
OND	Optikusnervendurchmesser
ONSD	Optikusnervenscheidendurchmesser
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PR	Pupillenreflex
PTCA	„percutaneous transluminal coronary angioplasty“ bzw. perkutane transluminale koronare Angioplastie
ROSC	„return of spontaneous circulation“ bzw. Rückkehr des Spontankreislaufs
SD	Standardabweichung
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
sO ₂	Sauerstoffsättigung
TI	thermischer Index
TOS	transorbitale Sonographie
TTM	„targeted temperature management“ bzw. zielgerichtetes Temperaturmanagement
VOR	vestibulookulärer Reflex
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

1. Einleitung

Die in den 1950er und 1960er Jahren gelegten Meilensteine der modernen Reanimation revolutionieren die Medizin bis heute [1]. War ein Herz-Kreislauf-Stillstand zuvor eine sicher zum Tode führende Diagnose, so konnten in den letzten Jahrzehnten zunehmend mehr Patienten primär erfolgreich reanimiert werden [2]. Dies ist sowohl auf eine ständige Optimierung der präklinischen Abläufe als auch auf erweiterte therapeutische Maßnahmen zurückzuführen: eine schnellstmögliche Einleitung von Reanimationsmaßnahmen [3], frühzeitige Defibrillation entsprechender Herzrhythmen [4] und möglicherweise auch die Durchführung einer milden Hypothermie [5] verbessern die Überlebensraten. So erreichen inzwischen 23,8% der außerklinisch reanimierten Patienten lebend das Krankenhaus [6].

Dieser Erfolgsgeschichte stehen allerdings bereits die Kurzzeitprognosen gegenüber: etwa zwei Drittel dieser primär erfolgreich reanimierten Patienten versterben noch innerhalb der Klinik. Insgesamt überleben folglich nur 7,6% aller außerklinisch Reanimationspflichtigen bis zur Krankenhausentlassung [6]. Bei bereits innerklinisch stattgefundenen Reanimationen können im Verlauf 17% der Patienten entlassen werden [7].

Häufigste Ursache dieser Mortalität ist mit einem Anteil von 46% der während des Herz-Kreislauf-Stillstandes erworbene hypoxische Hirnschaden [8]. Dieser stellt nicht nur die häufigste Todesursache nach Reanimation dar, auch unter den Langzeitüberlebenden leiden einen Monat nach Reanimation 57,1% der Patienten unter schweren neurologischen Defiziten [9].

Daher ist eine frühzeitige Diagnostik mit anschließender Prognoseeinschätzung dieses Krankheitsbildes von entscheidender Bedeutung, um die Betroffenen einer adäquaten Behandlung zuführen und somit sowohl eine langwierige Maximaltherapie bei schlechter Prognose als auch einen frühzeitigen Therapieabbruch bei guter Prognose verhindern zu können [10].

Die Todesfälle infolge einer hypoxischen Enzephalopathie sind zu 81% auf einen Therapieabbruch nach Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes zurückzuführen [11]. Für eine fundierte Entscheidungsfindung in diesen klinisch alltäglichen Situationen sind folglich insbesondere verlässliche Prognoseparameter unverzichtbar.

1.1. Grundlagen der hypoxischen Enzephalopathie

1.1.1. Definition und Ätiologie

Der Begriff hypoxische Enzephalopathie beschreibt eine globale Hirnschädigung unterschiedlichen Ausmaßes infolge einer Minderversorgung mit Sauerstoff [12].

Dieser Hypoxie liegen gemäß Graham [12] unterschiedliche Ätiologien zugrunde:

Beruhet der Sauerstoffmangelzustand auf einer kompletten Unterbrechung der Gewebepfusion, spricht man von ischämischen Hypoxien. Diese können durch thromboembolische Ereignisse lokal begrenzt oder im Rahmen einer Herzinsuffizienz global auftreten. Als maximale Ausprägungsform stellt ein Herz-Kreislauf-Stillstand die Ursache dar.

Anoxische Hypoxien beruhen hingegen auf einer vollständigen Unterbindung der Sauerstoffversorgung von Geweben und treten häufig in Kombination mit ischämischen Hypoxien auf, wie es auch beim Herz-Kreislauf-Stillstand der Fall ist.

Tritt lediglich eine Verminderung der Gewebepfusion bzw. Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf, so lassen sich außerdem die Unterformen der oligämischen bzw. hypoxämischen Hypoxien abgrenzen. Weiterhin unterscheidet man anämische Hypoxien, welche durch eine eingeschränkte Sauerstoffbindung oder Sauerstofftransportkapazität verursacht werden sowie durch Zellgifte ausgelöste zytotoxische Hypoxien.

1.1.2. Epidemiologie

Über die Epidemiologie der hypoxischen Enzephalopathie lassen sich aufgrund der unzureichenden Studienlage nur wenige Aussagen treffen. Da globale Ischämien im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation am häufigsten eine hypoxische Enzephalopathie bedingen [13], lässt sich anhand der zahlreichen epidemiologischen Daten zu diesen Themengebieten näherungsweise auf die Verbreitung der hypoxischen Enzephalopathie schließen:

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen nicht nur in Deutschland [14], sondern auch weltweit [15] die weitaus häufigste Todesursache dar. Das für diese Statistik hauptverantwortliche Krankheitsbild ist die chronisch ischämische Herzkrankheit, auch koronare Herzkrankheit (KHK) genannt, welche wiederum in engem Zusammenhang mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand steht. So konnte bei 80% der Patienten mit plötzlichem

Herztod, welcher als irreversible Folge eines Herz-Kreislauf-Stillstandes definiert ist, eine KHK als Ursache nachgewiesen werden [16].

Jährlich erleiden ca. 7,25 Millionen Menschen¹ weltweit einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses. Das entspricht einer Inzidenz von 95,9 pro 100.000 Personenjahre. In Europa sind bei einer Inzidenz von 86,4 pro 100.000 Personenjahre jährlich ca. 640.000 Menschen² betroffen [17]. Hiervon werden bei einer Inzidenz von 37,7 pro 100.000 Personenjahre ca. 275.000 Personen reanimiert [18] und unterliegen im Falle einer erfolgreichen Reanimation dem potentiellen Risiko eine hypoxische Enzephalopathie auszubilden.

Da ein durch Reanimation erfolgreich abgewendeter Herz-Kreislauf-Stillstand mit 71% der Fälle die häufigste Ursache für hypoxische Enzephalopathien darstellt [13], bezieht sich die vorliegende Dissertation im Folgenden ausschließlich auf diese Konstellation.

1.1.3. Pathophysiologie

Das Gehirn ist als sehr stoffwechselaktives Organ zur Aufrechterhaltung seiner Funktion auf eine konstante Durchblutung angewiesen, um eine ausreichende Energieversorgung trotz der begrenzten Energiespeicher gewährleisten zu können. Durch einen Herz-Kreislauf-Stillstand wird ebendiese unterbrochen, was neben der Ischämie auch eine Anoxie nach sich zieht [19,20].

Die hiermit verbundene Umstellung von aerober zu weniger effizienter anaerober Energiegewinnung führt zu einer raschen Reduktion der Energiespeicher [19]: innerhalb von ca. 2-4 Minuten sind die Reserven an energiereichem Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht [21]. Dieser Zeitraum korreliert mit der Ischämietoleranzzeit des Gehirns [22] und jede länger andauernde Unterversorgung führt aufgrund der folgenden Mechanismen zu irreversiblen Nervenzellschädigungen:

Der Energiemangel bewirkt eine Fehlfunktion verschiedener ATP-abhängiger transmembranöser Kanäle, wie auch der für die Stabilisierung des Ruhemembranpotentials hauptverantwortlichen Na⁺-K⁺-ATPase. Daraus resultiert eine Depolarisation der Zellmembran, welche einen massiven Calcium-Einstrom in die Zellen nach sich zieht.

¹ errechnet aus zugehöriger Inzidenz [17] und aktueller Weltbevölkerung [23]

² errechnet aus zugehöriger Inzidenz [17] und aktueller europäischer Bevölkerung [23]

Erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentrationen wirken über eine Aktivierung destruktiver Enzyme wie Proteasen und Lipasen sowie die Produktion freier Sauerstoff-Radikale zytotoxisch und setzen den Untergang der Neurone in Gang [19,20].

Ein weiterer Effekt der durch die Depolarisation veränderten Membranpermeabilität ist ein verstärkter Natrium-Einstrom in die Zellen. Dieser zieht passiv Wasser mit sich, wodurch es zur Zellschwellung mit Ausbildung eines zytotoxischen intrazellulären Hirnödems kommt [24]. Die begrenzte Möglichkeit zur räumlichen Ausdehnung innerhalb des knöchernen Schädels führt folglich zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP), welcher im Sinne eines Circulus vitiosus die Unterversorgung des Gehirns weiter verschärft [25].

Mit der Wiederherstellung einer adäquaten Kreislauffunktion und Oxygenierung endet zwar die Phase der ischämisch-anoxischen Hypoxie, aber auch über diesen Zeitraum hinaus wird die Nervenzellschädigung durch eine erneute Calcium-Verschiebung und fortdauernde Produktion freier Sauerstoff-Radikale aufrechterhalten, was auch als Reperfusionsschaden bezeichnet wird [19,26].

Abhängig von der Stärke der Stoffwechselaktivität und der Lage in arteriellen Grenzstromgebieten sind verschiedene Hirnregionen unterschiedlich vulnerabel gegenüber einer Hypoxie. Zu den am schnellsten beeinträchtigten Hirnregionen zählen der für die Gedächtnisleistung verantwortliche Hippocampus sowie Kleinhirn und Neokortex [20,27].

1.1.4. Klinik

Der klinische Verlauf der hypoxischen Enzephalopathie ist abhängig von Ätiologie und Dauer der zerebralen Hypoxie stark variabel und kann vom irreversiblen Hirnfunktionsausfall bis zu einer vollständigen Erholung ohne bleibende neurologische Defizite reichen [28]. Eine ausbleibende Besserung der Symptomatik ist je nach Ausmaß der Hirnschädigung prinzipiell in jedem Krankheitsstadium möglich [29].

Bereits 20 Sekunden nach Eintritt eines Herz-Kreislauf-Stillstandes kommt es zur Bewusstlosigkeit [30]. Diese persistiert während der posthypoxischen Akutphase als tiefes Koma und wird begleitet von einem schlaffen Muskeltonus sowie inkonstant vorhandenen oder fehlenden Hirnstammreflexen. Während der sich anschließenden Stabilisierungsphase wandeln sich diese Charakteristika des posthypoxischen Komats. Die abnehmende Komatiefe ist zunächst an einer Erholung der Hirnstammreflexe zu

erkennen, welcher sich motorisch anfangs Strecksynergismen und im Verlauf eine stufenweise Rückkehr der Extremitätenmotorik gemäß der „Glasgow-Coma-Scale“ (GCS) anschließen [31,32].

Des Weiteren können Schwankungen vegetativer Funktionen wie der Temperatur-, Kreislauf- und Atemregulation auftreten. Myoklonien und epileptische Anfälle stellen ebenfalls typische Symptome in dieser Phase dar [29,31].

Da der Hirnstamm aufgrund seiner geringeren Vulnerabilität gegenüber Hypoxien eine schnellere Erholung als die Großhirnrinde aufweist [28], kann vorübergehend das Stadium des „vegetative state“ durchlaufen werden. Dieses ist durch eine anhaltende Bewusstlosigkeit bei gleichzeitig intermittierend auftretenden und durch motorische Reflexantworten auf äußere Reize charakterisierte Wachheitsphasen gekennzeichnet [33]. In 12% der Fälle bleibt dieser Zustand allerdings persistent [34].

Bei ausreichender Erholung der Großhirnrinde kann im weiteren Verlauf das Bewusstsein wiedererlangt werden, wobei dies in 90% der Fälle während der ersten drei Tage nach Eintritt des hypoxischen Ereignisses geschieht und zunehmend unwahrscheinlicher wird je länger der komatöse Zustand andauert [35].

Die Wahrscheinlichkeit für ein Erwachen ohne neurologische Defizite sinkt ebenfalls mit der Dauer des Komas [35] und dementsprechend variiert auch der Schweregrad klinischer Symptome. Dysfunktionen der in Kapitel 1.1.3. bereits genannten besonders vulnerablen Hirnregionen ziehen v.a. motorische und neuropsychologische Einschränkungen nach sich: Bewegungsstörungen können in Form von Hypo- oder Hyperkinesien, Dystonien und Myoklonien manifest werden [36], weitaus häufiger treten allerdings Defizite kognitiver Fähigkeiten auf und betreffen allen voran die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen. So lassen sich auch sechs Monate nach dem hypoxischen Ereignis noch in etwa der Hälfte der Fälle kognitive Defizite nachweisen [37].

Unter den Betroffenen, die ihre Unabhängigkeit aufgrund einer nur gering ausgeprägten Symptomatik wiedererlangen konnten, verhindern Depressionen, Angstzustände und chronische Fatigue häufig eine vollständige neurologische Erholung [38].

1.1.5. Diagnostik

Die unspezifische Klinik der hypoxischen Enzephalopathie erschwert eine korrekte Diagnosestellung. Kongruierende Befunde aus Anamnese, neurologischer und elektro-

physiologischer Untersuchung, Biochemie und Bildgebung können den Verdacht auf eine hypoxische Enzephalopathie erhärten.

Da all diese Maßnahmen neben ihrer diagnostischen auch prognostische Wertigkeit besitzen, werden sie in dem gesonderten Kapitel 1.2. ausführlicher behandelt.

Neben der neurologischen ist auch die internistisch-kardiologische Diagnostik von zentraler Bedeutung. Um eine hypoxische Enzephalopathie nicht nur symptomatisch, sondern auch kausal therapieren zu können, gehören zudem beispielsweise EKG und Koronarangiographie zur Routine-Diagnostik nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand [39,40].

1.1.6. Therapie

Um auch langfristig eine ausreichende Zirkulation und Oxygenierung des Körpers wiederherzustellen, steht nach der kardiopulmonalen Reanimation primär eine kausale Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes im Vordergrund. Diesem liegen häufig kardiale Grunderkrankungen, wie das akute Koronarsyndrom (ACS) als mögliche Komplikation einer KHK, zugrunde [41]. Daher wird die Indikation zur Koronarangiographie und ggf. perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) nicht nur bei gesicherter Ursache, sondern bereits bei entsprechendem Verdacht auch ohne beweisendes EKG gestellt [39].

Neuroprotektive Maßnahmen zur Verringerung sekundärer Hirnschädigungen stehen ebenfalls im Zentrum der Therapie einer hypoxischen Enzephalopathie. Hierbei ist die Stabilisierung der hämodynamischen Situation ein wesentlicher Bestandteil, um eine Optimierung der anhand des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) ($CPP = MAP - ICP$) gemessenen zerebralen Durchblutung zu erreichen: durch Volumengabe bzw. den Einsatz vasopressiv oder inotrop wirkender Substanzen sollte der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) auf Werte im Bereich 65-100 mmHg, abhängig von der kardialen Situation und dem üblichen Blutdruck des Patienten, eingestellt werden [42]. Der CPP sollte hierdurch Werte > 70 mmHg erreichen. Außerdem sollte ein im Rahmen eines Hirnödems erhöhter ICP mittels 30°-Oberkörperhochlagerung, Osmotherapie oder entsprechender Medikamente auf Werte < 20 mmHg gesenkt werden [43].

Des Weiteren ist eine individuell angepasste Beatmung von entscheidender Bedeutung, um eine optimale Oxygenierung und Ventilation zu gewährleisten: die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) sollte so gewählt werden, dass eine Sauerstoffsättigung (sO_2)

im Bereich 94-96% erreicht wird [42,44]. Hyperoxien sind ebenso wie Hypoxien mit schlechteren Überlebensraten assoziiert und sollten daher vermieden werden [42,45]. Außerdem sollte das Atemminutenvolumen (AMV) so angepasst werden, dass eine Normokapnie unter Umgehung von Hyper- und Hypoventilation erzielt wird [42].

Zudem ist die Behandlung von Situationen mit erhöhtem zerebralen Stoffwechselbedarf, wie etwa Hyperglykämien, epileptischen Anfällen und Fieber, ein relevanter Aspekt in der neuroprotektiven Therapie einer hypoxischen Enzephalopathie:

Im Rahmen der Blutzuckereinstellung mittels Insulininfusionen sollten Blutglukosewerte im Bereich 6-8 mmol/l bzw. 108-144 mg/dl angestrebt werden. Eine strengere Einstellung der Blutglukose erhöht lediglich die Hypoglykämierate ohne weitere Mortalitätsreduktion [42,46].

Im Fall des Auftretens prolongierter epileptischer Anfälle sollten antiepileptische Medikamente zum Einsatz kommen. Eine prophylaktische Therapie epileptischer Anfälle wird momentan aufgrund der unzureichenden Studienlage allerdings nicht empfohlen [42].

Mit jeder Temperaturerhöhung um 1°C über eine Körpertemperatur von 37°C hinaus erhöht sich zunehmend das Risiko für schlechte neurologische Langzeitergebnisse nach kardiopulmonaler Reanimation [47]. Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang auch durch die mittels milder Hypothermie erreichbare Mortalitätsreduktion [5] und Verbesserung der neurologischen Ergebnisse [48]. Da einige Standards für die Therapie der milden Hypothermie jedoch erst definiert werden müssen, bestehen eindeutige Empfehlungen für eine Durchführung momentan nur für außerklinisch stattgefundene Reanimationen aufgrund defibrillierbarer Herzrhythmen. Bei diesen Patienten sollte für 12-24 Stunden eine Kühlung der Körperkerntemperatur auf 32-34°C erfolgen [49]. Vermutlich profitieren aber auch innerklinisch sowie aufgrund nicht defibrillierbarer Herzrhythmen reanimierte Patienten von dieser Maßnahme [49,50].

Ist die Therapie der milden Hypothermie nicht durchführbar oder gar kontraindiziert, sollte auftretendes Fieber alternativ durch fiebersenkende Medikamente therapiert werden [42].

Während der Festlegung weiterer Standards für die Therapie der milden Hypothermie geraten die anfangs uneingeschränkten Empfehlungen hierfür innerhalb der letzten Jahre zunehmend ins Wanken [51]. Dies ist insbesondere auf eine neuere Studie mit

großem Patientenkollektiv zurückzuführen, in welcher sich die neurologischen Ergebnisse der Patienten mit Durchführung einer milden Hypothermie auf 33°C nicht signifikant von denjenigen mit einer Regulierung der Körperkerntemperatur auf 36°C unterscheiden [52]. In Zukunft scheint daher der Begriff des „targeted temperature management“ (TTM) treffender, welcher die gezielte Kontrolle der Körpertemperatur unter Vermeidung des Auftretens von Fieber in den Vordergrund stellt. Die Entscheidung zur Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie sollte demnach ebenso wie diejenige bezüglich der geeigneten Zieltemperatur und Kühlmethode angepasst an die jeweilige Situation erfolgen [53].

Standardisierte Behandlungsprotokolle für den Umgang mit Patienten nach Reanimation sowie die Therapie einer hypoxischen Enzephalopathie fehlen allerdings bis heute und sind daher Gegenstand aktueller Studien [40].

1.2. Prognoseeinschätzung bei hypoxischer Enzephalopathie

Nach primär erfolgreichen außerklinischen Reanimationen versterben 67,7% der Patienten aufgrund einer hypoxischen Enzephalopathie noch vor der Krankenhausentlassung [8]. Mehrere Studien [11,54,55] belegen, dass die überwiegende Anzahl dieser Todesfälle die Folge eines Therapieabbruchs nach Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes sind. Dieses Erkenntnis zeigt nicht nur die möglicherweise fatalen Folgen einer irrtümlich negativen Einschätzung des Krankheitsverlaufs auf, sondern verdeutlicht auch den hohen Stellenwert von verlässlichen Prognoseparametern für den klinischen Alltag.

Ebendiese Prognoseeinschätzung stellt bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation allerdings weiterhin eine Herausforderung für behandelnde Ärzte dar [10]. Die Aussagekraft der zahlreichen vorhandenen Studien zu dieser Thematik bleibt v.a. aufgrund der folgenden häufig auftretenden Limitationen kritisch zu beurteilen:

Als entscheidendes Gütekriterium für die Verlässlichkeit eines Parameters gilt die für ihn ermittelte Falsch-Positiv-Rate (FPR) ($FPR = 1 - \text{Spezifität}$). Diese gibt das Risiko für ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome unter den Patienten mit eigentlich gutem Outcome an und sollte im Idealfall daher einen Wert von 0 annehmen [56]. Viele Studienergebnisse erbrachten allerdings intolerabel hohe FPR bei darüber hinaus nur geringer Präzision und niedriger Sensitivität der untersuchten Parameter [10].

Des Weiteren sind die Ergebnisse vieler Studien aufgrund der wegen mangelnder Verblindung auftretenden sog. „self-fulfilling prophecy“ nur eingeschränkt beurteilbar [10]. Diese „selbsterfüllende Prophezeiung“ beschreibt eine Verfälschung der prognostischen Aussagekraft eines zu untersuchenden Parameters durch eine zu frühzeitig getroffene Entscheidung zum Therapieabbruch auf dessen Grundlage [56] und wird in Kapitel 5.3.5.1. des Diskussionsteils nochmals näher beschrieben.

Ferner variierte, wie anschließend aufgeführt, je nach Studie die Definition eines schlechten neurologischen Outcomes [10].

Zudem greift die seit wenigen Jahren als fester Therapiebestandteil geltende Durchführung einer milden Hypothermie stark modifizierend in neurologische Schädigungs- und Erholungsprozesse ein [57] und macht daher eine neue Evaluation bereits gültiger

Prognoseparameter sowie eine entsprechend angepasste Einteilung der betroffenen Patienten in prognostische Gruppen erforderlich [58].

Aufgrund dieser Limitationen herrscht in internationalen Leitlinien Einigkeit darüber, dass eine Prognoseeinschätzung stets auf einer Kombination mehrerer kongruenter Parameter beruhen und sich nach Möglichkeit nie auf einzelne Parameter stützen sollte [56,59]. Ein einheitlicher Prognosealgorithmus wurde zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch nicht dargelegt, da zentrale Aspekte, wie beispielsweise die verlässlichste Kombination der Prognoseparameter und der beste Untersuchungszeitpunkt, noch Gegenstand aktueller Forschungen sind.

Die in den folgenden Unterkapiteln aufgeführten Daten zur Evaluation verschiedener potentieller und bereits gültiger Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation basieren im Wesentlichen auf zwei im Jahr 2013 veröffentlichten systematischen Reviews und Metaanalysen von Sandroni et al. [60,61]. Diese ermöglichen neben der Betrachtung großer Patientenkollektive mit dementsprechend bedeutender Relevanz für den klinischen Alltag auch eine Einteilung der Patienten in die zwei oben genannten prognostischen Gruppen je nach Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie.

Die Erfassung des neurologischen Outcomes erfolgte im Allgemeinen anhand des „Cerebral-Performance-Category-Score“ (CPC-Score), welcher in Kapitel 3.3.2. des Methodenteils nochmals erläutert wird. Allerdings erfolgten abhängig von der Therapie mittels milder Hypothermie unterschiedliche Definitionen eines schlechten neurologischen Outcomes: im ersten Teil der Arbeit wurde die Prognose für Patienten ohne diese therapeutische Maßnahme betrachtet und ein schlechtes Outcome, falls nicht anders angegeben, als CPC-Score 4-5 definiert [60]. Der zweite Teil der Arbeit untersuchte die Prognose für Patienten nach Durchführung einer milden Hypothermie und definierte ein schlechtes Outcome, falls nicht anders angegeben, als CPC-Score 3-5 [61].

1.2.1. Ausgangsbefunde nach Reanimation

Ein erster prognostischer Trend lässt sich bereits an den Umständen, welche die Reanimation begleiten, erkennen.

Nichtkardiale Ursachen bzw. initial nicht defibrillierbare Herzrhythmen bei kardialer Ursache eines Herz-Kreislauf-Stillstandes sind tendenziell mit einem schlechteren Outcome hinsichtlich des Überlebens assoziiert. Selbiges gilt für ein länger als 5 Minuten anhaltendes Zeitintervall vom Kollaps bis zum Beginn der Wiederbelebungsmaßnahmen sowie für eine Reanimationsdauer von über 20 Minuten [62]. All diesen Variablen gemein sind intolerabel hohe FPR mit Werten im Bereich 20-27%, weshalb ihre prognostische Aussagekraft nicht verlässlich genug und daher unzureichend ist [58].

Ein höheres Lebensalter ist zwar mit einer erhöhten Mortalität, aber nicht mit einem schlechteren neurologischen Outcome, verbunden. Das Geschlecht scheint sich hingegen auf keinen der beiden Faktoren auszuwirken [62].

Des Weiteren können beispielsweise der derzeitige Gesundheitszustand sowie die Qualität der kardiopulmonalen Reanimation das Outcome beeinflussen [42].

1.2.2. Neurologische Untersuchung

Die im Folgenden aufgeführten Befunde der neurologischen Untersuchung wurden als Prognoseparameter bereits von zahlreichen Studien validiert und stellen eine unverzichtbare Grundlage jeder Prognoseeinschätzung nach Reanimation dar [63,64].

Ohne Durchführung einer milden Hypothermie gilt hierbei ein fehlender Pupillenreflex (PR) 72 Stunden nach Reanimation als verlässlichster Parameter für ein schlechtes neurologisches Outcome [60]. Nach dieser Zeitspanne konnte ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome mit einer FPR von 0% und hoher Präzision bei einem engen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 0-8% sicher ausgeschlossen werden. Da die Sensitivität dieses klinischen Befundes allerdings 18% betrug, konnte ein fehlender PR nur in ca. einem Fünftel der Fälle mit schlechtem Outcome dieses auch sicher vorhersagen [60,65,66].

Ein fehlender Kornealreflex (CR) sprach ebenfalls für ein schlechtes Outcome, erreichte im Gegensatz zum PR jedoch zu keinem Zeitpunkt eine FPR von 0% [60,65,67].

Auch eine Kombination aus fehlendem PR und fehlendem CR 72 Stunden nach Reanimation brachte im Vergleich zur alleinigen Betrachtung des PR keine weiteren Vorteile [60,65].

Der Ausfall des vestibulookulären Reflexes (VOR) wurde im Rahmen einer Prognoseeinschätzung bisher wenig untersucht. Hierfür konnte zwar bereits 24 Stunden nach Reanimation eine FPR von 0% nachgewiesen werden, aufgrund des kleinen Studienkollektivs allerdings nur sehr unpräzise bei einem 95%-KI von 0-31% [60,67].

Das Auftreten eines Status myoclonus, welcher als Unterform des Status epilepticus durch prolongiert auftretende generalisierte Myoklonien gekennzeichnet und subkortikalen Ursprungs ist [68], konnte bis 72 Stunden nach Reanimation zu jedem Zeitpunkt mit einer FPR von 0% ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome ausschließen. Das kleinste 95%-KI mit 0-3% wurde 24 Stunden nach Reanimation erreicht, wobei die Sensitivität allerdings 9% betrug [60,65,67,69,70]. Dennoch zählt das Auftreten eines Status myoclonus zu den verlässlichsten Prognoseparametern bei hypoxischer Enzephalopathie [60].

Dem hingegen eignete sich das Auftreten kortikal generierter und daher meist stimulus-sensitiver fokaler Myoklonien [68] nicht zur verlässlichen Prognoseeinschätzung. Ebenso konnten einzelne epileptische Anfälle ein schlechtes Outcome nicht sicher vorhersagen [65].

Die prognostische Verlässlichkeit des motorischen Status der GCS bleibt bis heute umstritten: für eine motorische GCS ≤ 2 , entsprechend keiner motorischen Reaktion oder Strecksynergismen, 72 Stunden nach Reanimation schwankten die Werte der FPR zwischen 0% [58] und 35% [65], alle mit Angabe breiter 95%-KI. Ebenso variierten die Werte zur Sensitivität dieses Befundes, welche in einem Bereich von 53-74% [58,60] lagen. Einigkeit herrscht hingegen darüber, dass eine Betrachtung der kompletten GCS nicht zur Prognoseeinschätzung geeignet ist [60].

Nach Behandlung mit milder Hypothermie konnte eine alleinige neurologische Untersuchung weniger verlässlich ein schlechtes Outcome prognostizieren als ohne die Durchführung dieser therapeutischen Maßnahme. Dies wurde primär durch höhere Werte der FPR bzw. deren 95%-KI deutlich: für einen fehlenden PR 72 Stunden nach Reanimation wurde eine FPR von 1% mit einem 95%-KI von 0-7% dokumentiert [61,71,72], beim Status myoclonus stieg die FPR auf 5% mit einem 95%-KI von 3-9% [61,72-77]. Unter Beibehaltung der für Patienten ohne Therapie mittels milder Hypothermie verwendeten Definition eines schlechten Outcomes als CPC-Score 4-5

wurden für beide Parameter zu diesem Zeitpunkt weiterhin FPR von 0% erreicht, allerdings mit breiteren 95%-KI [61,78,79].

Die ungenügende Aussagekraft des motorischen Status der GCS im Anschluss an eine Behandlung mit milder Hypothermie ist bei einer FPR von 11% und einem 95%-KI von 7-16% 72 Stunden nach Reanimation kaum umstritten [61,72,80]. Durch die Kombination der klinischen Befunde aus motorischer GCS ≤ 2 , fehlendem PR und fehlendem CR konnte zu diesem Zeitpunkt dagegen eine FPR von 0% mit einem 95%-KI von 0-8% bei einer Sensitivität von 15% nachgewiesen werden [61,80]. Nach einer Therapie mittels milder Hypothermie stellt dies den einzig verbliebenen sehr verlässlichen Prognoseparameter für ein schlechtes neurologisches Outcome dar [61].

Um möglichst verlässliche Ergebnisse aus den aufgeführten Befunden zu erhalten, sollten mögliche Störfaktoren wie Dysregulationen von Kreislauf, Stoffwechsel und Atmung oder sedierende Medikamente vor Beginn der neurologischen Untersuchung möglichst minimiert werden [56].

Eine übersichtliche Tabelle der wichtigsten und daher detaillierter ausgeführten Parameter der neurologischen Untersuchung findet sich im Anhang (s. Anhang 1: Tabelle 14).

1.2.3. Elektrophysiologie

Sowohl die Ableitung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) des Nervus medianus als auch die Elektroenzephalographie (EEG) zählen zu den zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation herangezogenen elektrophysiologischen Untersuchungen der Neurologie und sind hierfür ebenfalls unverzichtbar [64].

Ohne Durchführung einer milden Hypothermie konnten beidseits erloschene kortikale N20 Reizantworten der SEP ein schlechtes neurologisches Outcome sowohl 24 als auch 48 Stunden nach Reanimation mit einer FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-5% sicher ausschließen. Auch 72 Stunden nach Reanimation besaß dieser Befund noch prognostische Aussagekraft, allerdings etwas unpräziser bei einem breiteren 95%-KI von 0-9%. Die Sensitivität zeigte sich während der gesamten Zeitspanne konstant und betrug 46% [60,65,81–85]. Beidseits erloschene N20 kortikale SEP werden somit zu den verlässlichsten Prognoseparametern bei hypoxischer Enzephalopathie gezählt [60].

Für ein- oder beidseits erloschene N20 kortikale SEP konnte 72 Stunden nach Reanimation ebenfalls eine FPR von 0% nachgewiesen werden. Aufgrund des kleinen Studienkollektivs war diese Prognose bei einem 95%-KI von 0-26% allerdings sehr unpräzise [60,86].

Ein beidseitiger Ausfall der verzögert auftretenden kortikalen N70 Reizantworten des SEP konnte bisher hingegen zu keinem Zeitpunkt eine FPR von 0% erreichen [60,65,67,87].

Ein wesentlicher Vorteil in der Ableitung der SEP besteht in der nur minimalen Beeinflussung durch sedierende Medikamente [60]. Dennoch können Störfaktoren durch im intensivmedizinischen Bereich verwendete elektronische Geräte auftreten, welche vor der Durchführung dieser elektrophysiologischen Untersuchung bestmöglich vermieden werden sollten [56].

Von den als Prognoseparameter verwendeten EEG-Mustern wurden bisher insbesondere das Alpha-Koma, Niedervoltage-EEG und Burst-Suppression-Muster untersucht. Diese galten gemäß der in anfänglichen Untersuchungen herangezogenen dichotomen Einteilung als maligne EEG-Muster und wurden dementsprechend einer als benigne geltenden Gruppe von EEG-Mustern gegenübergestellt [64].

Während das Alpha-Koma, definiert als monomorphe Alpha-Aktivität mit 10-50 μV Amplitude [88], ein schlechtes Outcome nicht sicher ausschließen konnte, ist das Auftreten eines Niedervoltage-EEG wiederum als sehr verlässlicher Prognoseparameter zu werten [60].

Innerhalb von 72 Stunden nach Reanimation wies ein Niedervoltage-EEG mit kontinuierlichen Amplituden $\leq 20\text{-}21 \mu\text{V}$ eine FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-6% auf und konnte damit ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome sicher ausschließen. Die vergleichsweise niedrige Sensitivität dieses Befundes betrug 28% [60,65,67].

Neben dem Niedervoltage-EEG stellt auch das Burst-Suppression-Muster, welches durch $> 50\%$ mit Amplituden $< 10 \mu\text{V}$ im Wechsel mit hochamplitudigen Signalen gekennzeichnet ist, eine Vorstufe zum aus kontinuierlichen Amplituden $< 10 \mu\text{V}$ bestehenden und als Kriterium für einen irreversiblen Hirnfunktionsausfall verwendeten isoelektrischen EEG dar [88,89]. Ebenso wie das Alpha-Koma eignete sich das Burst-Suppression-Muster nicht zur verlässlichen Prognoseeinschätzung [60,65,67].

Diese kann stattdessen durch eine Kombination maligner EEG-Muster erreicht werden: für die Kombination aller oben genannter Parameter wurde innerhalb von 48 Stunden nach Reanimation eine FPR von 0% dokumentiert, allerdings bei einem 95%-KI von 0-19% eher unpräzise [60,90].

Zusätzlich zu zahlreichen uneinheitlichen Klassifikationssystemen stellt die hohe Sensibilität der EEG gegenüber sedierenden Medikamenten und Stoffwechselentgleisungen den weitaus größten Nachteil dieser elektrophysiologischen Untersuchung dar. Bestimmte maligne EEG-Muster können durch Sedativa induziert werden und stellen dementsprechend häufige, aber nur transient auftretende, Erscheinungen im Rahmen der Therapie einer hypoxischen Enzephalopathie dar [60].

Nach Behandlung mit milder Hypothermie stellen beidseits erloschene kortikale N20 Reizantworten des SEP weiterhin einen der verlässlichsten Parameter dar, um ein schlechtes neurologisches Outcome zu prognostizieren [61]. Sowohl während der Kühlungsphase als auch nach Wiederaufwärmung konnten FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-2% bzw. 0-4% erreicht werden. Die zugehörige Sensitivität lag etwas niedriger als ohne die Durchführung dieser therapeutischen Maßnahme und betrug 28% bzw. 42% [61,72,76,77,80–82,91,92].

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft der EEG nach Behandlung mit milder Hypothermie wurden neben der bereits genannten dichotomen Einteilung insbesondere dynamische Veränderungen der EEG untersucht [64]. So ist eine auf exogene Reize nicht reaktive EEG-Hintergrundaktivität nach Wiederaufwärmung ebenfalls als sehr verlässlicher Prognoseparameter zu werten [61]. Für diesen Befund konnte mit einer FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-3% ein schlechtes Outcome sehr präzise vorhergesagt werden. Außerdem wurde hierfür eine hohe Sensitivität von 62% dokumentiert [61,73,76,77].

Hinsichtlich des Niedervoltage-EEG konnte zwar während der Kühlungsphase weiterhin eine FPR von 0% nachgewiesen werden, allerdings bei einem breiteren 95%-KI von 0-11% [61,92].

Wie bereits ohne die Durchführung einer milden Hypothermie konnten weder das Alpha-Koma noch das Burst-Suppression-Muster bei Einzelbetrachtung ein schlechtes Outcome verlässlich prognostizieren [61,76,92,93].

Erneut konnte eine FPR von 0% nach Wiederaufwärmung durch eine Kombination der malignen EEG-Muster erreicht werden, diesmal bei einem engeren 95%-KI von 0-9% [61,73], weshalb dies als sehr verlässlicher Parameter zu werten ist [61].

Um möglichst verlässliche Ergebnisse aus der EEG zu erhalten, sollten sowohl die anhand der dichotomen Einteilung erhobenen malignen bzw. benignen EEG-Muster als auch die dynamischen Veränderungen im Sinne einer fehlenden bzw. vorhandenen Reaktivität der EEG berücksichtigt werden [64].

Ein wesentlicher Nachteil beider elektrophysiologischer Untersuchungen besteht in der Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse. Während diese bei der Ableitung der SEP überwiegend auf die Qualität der technischen Geräte und damit verbunden das unterschiedliche Signal-Rausch-Verhältnis zurückzuführen ist [94], hängt die Verlässlichkeit der Ergebnisse der EEG maßgeblich von der Qualifikation des Untersuchers ab [64].

Auch für die wichtigsten und hier detaillierter ausgeführten Parameter der Elektrophysiologie findet sich eine übersichtliche Tabelle im Anhang (s. Anhang 2: Tabelle 15).

1.2.4. Biochemie

Trotz zahlreicher Studien ist die Aussagekraft laborchemischer Parameter zur Prognoseeinschätzung nach Reanimation aktuell aufgrund einer hohen Variabilität der als prognostisch relevant geltenden Grenzwerte eingeschränkt [64]. Bisher wurden insbesondere die Serumproteine neuronenspezifische Enolase (NSE) (physiologischer Wert $< 12,5 \mu\text{g/l}$ [95]) und S-100B (physiologischer Wert $< 0,1 \mu\text{g/l}$ [96]) untersucht, welche bei hypoxischer Nervenzellschädigung vermehrt freigesetzt werden [60].

Ohne Durchführung einer milden Hypothermie konnten FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-8% für einen NSE-Grenzwert von $33 \mu\text{g/l}$ sowohl 24 Stunden als auch 48 Stunden nach Reanimation nachgewiesen werden. Die höchste Sensitivität von 61% konnte 48 Stunden nach Reanimation erreicht werden [60,65]. Damit zu diesem Zeitpunkt eine noch präzisere Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes, entsprechend einem 95%-KI von 0-3%, getroffen werden konnte, musste der NSE-Wert auf $65 \mu\text{g/l}$ fast verdoppelt werden. Für eine ebenso genaue Prognose 72 Stunden nach Reanimation erhöhte sich der NSE-Grenzwert auf $80 \mu\text{g/l}$ [60,97]. Eine Erhöhung der NSE-Werte über die sich zeitlich verändernden Grenzwerte hinaus gilt dementsprechend als verlässlicher Prognoseparameter bei hypoxischer Enzephalopathie [60].

Für das Serumprotein S-100B wurde eine verlässliche Prognoseeinschätzung mit einer FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-8% erst 72 Stunden nach Reanimation für einen Grenzwert von 0,7 µg/l nachgewiesen. Ein weiterer Nachteil im Vergleich zur NSE lag in der mit 42% relativ niedrigen Sensitivität dieses laborchemischen Parameters [60,65]. Zwar konnte bereits 48 Stunden nach Reanimation für einen S-100B-Wert von 0,2 µg/l eine FPR von 0% dokumentiert werden [60,98], dies bleibt allerdings kritisch zu beurteilen, da einerseits eine Erhöhung des S-100B-Grenzwertes auf 0,7 µg/l einen Anstieg der FPR auf 5% ergab [60,65] und andererseits nur ein kleines Studienkollektiv untersucht wurde.

Nach Behandlung mit milder Hypothermie verschiebt sich eine verlässliche Prognoseeinschätzung mittels NSE auf spätere Zeitpunkte nach Reanimation sowie höhere Grenzwerte. So konnten unmittelbar sowie 24 Stunden nach Reanimation für NSE-Werte von 41,5 µg/l bzw. 49,6 µg/l zwar FPR von 0% erreicht werden, aufgrund des kleinen Studienkollektivs allerdings nur bei einem breiten 95%-KI von 0-29% [61,99].

Präzisere und sehr verlässliche Prognosen mit einem engen 95%-KI von 0-2% konnten frühestens 48 Stunden nach Reanimation für einen NSE-Wert von 81,8 µg/l getroffen werden [61,72]. Innerhalb von 72 Stunden nach Reanimation konnte ein ähnlicher NSE-Grenzwert von 78,9 µg/l ebenfalls mit einer FPR von 0% bei einem 95%-KI von 0-6% ein schlechtes neurologisches Outcome verlässlich anzeigen. Die maximal 48% betragende Sensitivität zeigte sich nach Therapie mittels milder Hypothermie vergleichsweise eher niedrig [61,100]. Zudem konnte nun für einen NSE-Grenzwert von 33 µg/l zu keinem Zeitpunkt eine FPR von 0% erreicht werden [61,72,76,78,101].

Das Serumprotein S-100B wurde nach Behandlung mit milder Hypothermie bisher nur von wenigen kleineren Studien untersucht. Dennoch konnte sowohl 24 Stunden als auch 48 Stunden nach Reanimation für einen S-100B Grenzwert von 0,18-0,21 µg/l bzw. 0,3 µg/l ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome mit einer FPR von 0% bei einem engen 95%-KI von 0-7% sicher ausgeschlossen werden [61,102–104]. Der laborchemische Parameter ermöglicht somit auch eine verlässliche Prognose nach Reanimation [61].

In der Zusammenschau unterliegen die als prognostisch relevant geltenden Grenzwerte der laborchemischen Parameter aktuell einer hohen Variabilität und ein mit der Zeit konsistenter Grenzwert mit einer FPR von 0% konnte noch nicht ermittelt werden.

Diese uneinheitliche Datenlage könnte auf unterschiedlichen Nachweismethoden sowie einer extrazerebralen Bildung der betreffenden Laborparameter beruhen [61]. So wird das Serumprotein NSE beispielsweise im Rahmen einer Hämolyse aus zerfallenden Erythrozyten freigesetzt und S-100B ist physiologischer Bestandteil von Muskel- und Fettgewebszellen [105].

Die zahlreichen Vorteile der Biochemie, wie beispielsweise die simple Methodik, Erstellung quantitativer Ergebnisse und Unabhängigkeit von möglichen situationsbedingten Störfaktoren, werden von der prognostischen Heterogenität geschmälert [60]. Daher sollten NSE und S-100B im Rahmen der Prognoseeinschätzung nach Reanimation aktuell nicht als primäre Prognoseparameter herangezogen werden, sondern vielmehr sekundär als Zuhilfenahme bei unzureichend verlässlicher Aussagekraft anderer Prognoseparameter Verwendung finden [56,64].

Auch für diese beiden Parameter der Biochemie findet sich eine Übersicht der wichtigsten Grenzwerte in einer Tabelle im Anhang (s. Anhang 3: Tabelle 16).

1.2.5. Bildgebung

Die aktuelle Studienlage zum Einsatz von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) im Rahmen einer Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation ist unzureichend. Der überwiegende Anteil bisher vorhandener Studien ist unter anderem aufgrund eines kleinen Patientenkollektivs und folglich geringer Präzision mit breiten 95%-KI eher kritisch zu beurteilen [106].

Einen typischen CT-Befund bei hypoxischer Enzephalopathie stellt initial die herabgesetzte Rinden-Mark-Differenzierung dar. Diese entsteht aufgrund einer Dichteabnahme der grauen Substanz der Hirnrinde und kann durch die Gray-White-Matter-Ratio (GWR) quantifiziert werden, welche das Dichteverhältnis zwischen der grauen und weißen Substanz angibt. Die Ausbildung eines sekundären Hirnödems tritt im Verlauf als diffuse Hirnschwellung in Erscheinung [107].

Die mittels CT erhobene GWR ist ein in zahlreichen Studien untersuchter Parameter, für welchen bisher kein konsistenter Grenzwert mit einer FPR von 0% ermittelt werden konnte. Die Vergleichbarkeit einzelner Studien untereinander ist aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Messmethoden [106], der unterschiedlichen Definitionen eines

schlechten neurologischen Outcomes sowie der fehlenden Einteilung der Patienten je nach Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie stark eingeschränkt.

Anfängliche Untersuchungen definierten eine GWR-Bestimmung im Bereich der Basalganglien als sensitivste Methode und prognostizierten für einen GWR-Wert $< 1,18$ innerhalb von 48 Stunden nach Reanimation mit einer FPR von 0% sicher ein schlechtes neurologisches Outcome [108], wobei die Sensitivität für diesen Befund 37% betrug [109]. Diese Annahme wurde anschließend jedoch widerlegt, als für denselben GWR-Wert innerhalb derselben Zeitspanne eine FPR von 17% dokumentiert werden konnte. Aufgrund des kleinen Studienkollektivs war diese Prognose allerdings weiterhin sehr unpräzise bei einem breiten 95%-KI von 0-64% [53,110].

Für ein weniger stark vermindertes Dichteverhältnis mit einer GWR $< 1,22$ konnte nun innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation erneut eine FPR von 0% bei einem engeren, aber dennoch intolerabel breiten, 95%-KI von 0-28% nachgewiesen werden. Dieser Befund zeigte außerdem eine verhältnismäßig hohe Sensitivität von 63% [53,109].

Eine Untersuchung desselben GWR-Wertes unmittelbar nach Reanimation konnte ein schlechtes Outcome mit einer FPR von 0% ebenfalls sicher ausschließen, allerdings bei einem deutlich breiteren 95%-KI von 0-63% und damit wesentlich unpräziserer Prognose [61,71].

Paradoxerweise wurde für einen unmittelbar nach Reanimation bestimmten GWR-Wert $< 1,10$, für welchen ein noch eindeutigeres Ergebnis hinsichtlich des schlechten Outcomes zu erwarten wäre, eine FPR von 8% bei einem 95%-KI von 0-38% ermittelt. Auch hier konnte eine hohe Sensitivität von 81% erreicht werden [107,111].

Um aussagekräftigere Ergebnisse aus der GWR zu erhalten, wurden zunehmend mehr Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt. Um nun eine FPR von 0% innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation nachweisen zu können, musste der GWR-Wert auf $< 1,10$ gesenkt werden. Hierunter sank allerdings auch die Sensitivität, welche lediglich 3,5-5,6% betrug [112].

Außerdem definierten neuere Untersuchungen die Bestimmung der durchschnittlichen GWR aus jener von Basalganglien und Kortex als sensitivste Messmethode [113]. Für diese konnten im Verlauf einheitlichere Ergebnisse gewonnen werden: für GWR-Werte im Bereich $< 1,16$ bis $< 1,13$ konnte 24 Stunden nach Reanimation anhaltend eine FPR

von 0%, allerdings bei von 38% auf 3,5% zunehmend abnehmender Sensitivität, erreicht werden [112,114].

Ein Grenzwert von $< 1,20$ 24 Stunden nach Reanimation schien für eine Prognose mittels der Bestimmung der durchschnittlichen GWR nicht mehr ausreichend zu sein. Die initial dokumentierte FPR von 3% bei einem 95%-KI von 1-13% konnte nach Korrektur der GWR auf einen Wert von $< 1,15$ auf 0% gesenkt werden [113].

Als weitere Limitation neben der uneinheitlichen Studienlage ist aktuell noch nicht abschließend geklärt, ob die Ergebnisse der GWR-Bestimmung mittels CT durch die Durchführung einer milden Hypothermie beeinflusst werden [114], wobei erste Studien Hinweise darauf gaben [113].

Das zweite computertomographische Merkmal einer hypoxischen Enzephalopathie, eine diffuse Hirnschwellung im Rahmen eines Hirnödems, konnte 72 Stunden nach Reanimation mit einer FPR von 5% bei einem 95%-KI von 0-25% ein fälschlicherweise als schlecht prognostiziertes Outcome nicht sicher ausschließen [60,109,110,115].

In MRT-Befunden wird ein Hirnödem bei hypoxischer Enzephalopathie durch eine Hyperintensität in sog. „diffusion weighted imaging“ (DWI)-Sequenzen auffällig, welche im Wesentlichen Störungen der Wasserzirkulation in Bereichen geschädigter Neurone widerspiegeln [60]. Diese Veränderungen in DWI-Sequenzen können durch eine nachträgliche Computerberechnung als sog. „apparent diffusion coefficient“ (ADC) (physiologischer Wert $700-800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ [53]) quantifiziert werden [60].

Trotz einer besseren räumlichen Auflösung wurde die Prognoseeinschätzung mittels MRT aufgrund des höheren Kostenaufwands, der möglicherweise fehlenden Geräteausstattung und der eingeschränkten Durchführbarkeit bei instabilen Patienten bisher nur von wenigen Studien untersucht [60]. Da das beste Zeitfenster für den Nachweis von ADC-Veränderungen außerdem erst 72 Stunden nach Reanimation beginnt [116], sind MRT-Befunde aufgrund ihrer geringen prognostischen Aussagekraft aktuell kein fester Bestandteil der Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation [60].

Zudem bedingen auch hier unterschiedliche Messmethoden eine fehlende Vergleichbarkeit der Ergebnisse: verschiedene Ansätze beziehen sich auf ADC-Erniedrigungen über allen Hirnarealen [117], nur in bestimmten Hirnregionen [99] oder auf eine Kombination derer mit dem Hirnvolumen [118]. So konnte bisher beispielsweise nach-

gewiesen werden, dass ADC-Werte $< 665 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ über allen Hirnarealen ein schlechtes Outcome mit einer FPR von 0% bei einem 95%-KI von 0-21% und einer Sensitivität von 40% sicher vorhersagen können [53,117].

Zusammenfassend nehmen bildgebende Untersuchungen momentan einen höheren diagnostischen Stellenwert zum Ausschluss von Differentialdiagnosen ein, da sie eine topographische Zuordnung neurologischer Schädigungen ermöglichen und darüber hinaus nicht durch sedierende Medikamente beeinflusst werden [10,63]. Aufgrund uneinheitlicher Befundkriterien, Untersuchungsergebnisse und -zeitpunkte sollten allerdings weder CT noch MRT als primäre Prognoseparameter herangezogen und nur in Kombination mit anderen Prognoseparametern verwendet werden [64,107].

Die im Anschluss dargestellte Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der bisher in Studien untersuchten und hier detaillierter ausgeführten bildgebenden Parameter.

Tabelle 1

Prognoseparameter der Bildgebung

Zeitpunkt nach Reanimation	Parameter	Grenzwert	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
CT						
unmittelbar danach	GWR-BG	< 1,22	0 (0-63)	100 (55-100)	8	[61,71]
	GWR-BG	< 1,10	8 (0-38)	81	52	[107,111]
bis 24 Stunden	GWR-BG	< 1,22	0 (0-28)	63	28	[53,109]
	GWR-BG	< 1,10	0	3,5-5,6	283	[112]
	GWR \emptyset	< 1,13	0	3,5	283	[112]
	GWR \emptyset	< 1,20	3 (1-13)	36 (29-45)	240	[113]
	GWR \emptyset	< 1,15	0		240	[113]
	GWR \emptyset	< 1,16	0	38	98	[114]
bis 48 Stunden	GWR-BG	< 1,18	0	37	25	[108,109]
	GWR-BG	< 1,18	17 (0-64)		32	[53,110]
72 Stunden	diffuse Hirn- schwellung		5 (0-25)	54 (43-64)	113	[60,109] [110,115]
MRT						
ohne Zeit- angabe	ADC ($\times 10^{-6}$ mm ² /s)	< 665	0 (0-21)	40 (28-53)	80	[53,117]

Anmerkungen. Die einzelnen Studien verwendeten unterschiedliche Definitionen eines schlechten Outcomes. Eine Einteilung der Patienten je nach Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie wurde nicht vorgenommen. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall. CT = Computertomographie. GWR-BG = Bestimmung der Gray-White-Matter-Ratio auf Höhe der Basalganglien. GWR \emptyset = durchschnittliche Gray-White-Matter-Ratio. MRT = Magnetresonanztomographie. ADC = apparenter Diffusionskoeffizient.

1.2.6. Zusammenfassender Prognosealgorithmus

In der folgenden Tabelle 2 sind die in dieser Dissertation erarbeiteten und als am verlässlichsten geltenden Prognoseparameter für ein schlechtes neurologisches Outcome bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation aufgelistet. Sie weisen alle eine große prognostische Aussagekraft bei einer FPR von 0% und eine hohe Präzision bei einem 95%-KI von $< 10\%$ auf.

In Anlehnung daran hat das European Resuscitation Council (ERC) in den aktuellen Reanimationsleitlinien aus dem Jahr 2015 erstmals einen Prognosealgorithmus nach momentanem Stand der Wissenschaft veröffentlicht [56]. Dieser ist in Abbildung 1 dargestellt und sieht eine mehrstufige Einschätzung der betroffenen Patienten unter Berücksichtigung der anschließenden Punkte vor.

Tabelle 2

Prognoseparameter mit großer prognostischer Aussagekraft (FPR = 0%) und hoher Präzision (95%-KI < 10%)

Zeitpunkt nach Reanimation	Untersuchung	Parameter	Befund	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
ohne Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 4-5)							
24 Stunden	neurologische Untersuchung	Status myoclonus		0 (0-3)	9 (7-13)	471	[65,67]
	Elektrophysiologie	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-5)	46 (40-53)	295	[65,82,85]
	Biochemie	NSE	33 µg/l	0 (0-8)	48 (42-55)	272	[65]
48 Stunden	neurologische Untersuchung	Status myoclonus		0 (0-5)	8 (5-11)	464	[65,70]
	Elektrophysiologie	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-5)	46 (40-52)	328	[65,81] [83,84]
	Biochemie	NSE	33 µg/l	0 (0-8)	61 (54-68)	241	[65]
		NSE	65 µg/l	0 (0-3)	62 (47-75)	156	[97]
bis 72 Stunden	Elektrophysiologie	EEG	Niedervoltage ≤ 20-21 µV	0 (0-6)	28 (23-34)	355	[65,67]
72 Stunden	neurologische Untersuchung	PR fehlend		0 (0-8)	18 (15-23)	382	[65,66]

Fortsetzung Tabelle 2

Prognoseparameter mit großer prognostischer Aussagekraft (FPR = 0%) und hoher Präzision (95%-KI < 10%)

Zeitpunkt nach Reanimation	Untersuchung	Parameter	Befund	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
72 Stunden	Elektrophysiologie	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-9)	46 (40-52)	293	[65,85]
	Biochemie	NSE	80 µg/l	0 (0-3)	43 (29-58)	152	[97]
		S-100B	0,7 µg/l	0 (0-8)	42 (34-50)	207	[65]
mit Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 3-5)							
während Kühlungsphase	Elektrophysiologie	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-2)	28 (22-34)	421	[72,82] [91,92]
nach Wieder- aufwärmung	Elektrophysiologie	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-4)	42 (36-48)	339	[72,76,77] [80,81]
		EEG	Kombination maligner Muster	0 (0-9)	89 (65-99)	51	[73]
	EEG	nicht reaktive Hintergrundaktivität	0 (0-3)	62 (53-70)	223	[73,76,77]	
24 Stunden	Biochemie	S-100B	0,18-0,21 µg/l	0 (0-7)	65 (44-83)	66	[102,103]
48 Stunden	Biochemie	NSE	81,8 µg/l	0 (0-2)	18 (13-25)	310	[72]

Fortsetzung Tabelle 2

Prognoseparameter mit großer prognostischer Aussagekraft (FPR = 0%) und hoher Präzision (95%-KI < 10%)

Zeitpunkt nach Reanimation	Untersuchung	Parameter	Befund	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
48 Stunden	Biochemie	S-100B	0,3 µg/l	0 (0-7)	21 (9-38)	75	[104]
bis 72 Stunden	Biochemie	NSE	78,9 µg/l	0 (0-6)	48 (32-63)	97	[100]
72 Stunden	neurologische Untersuchung	M < 2 + PR fehlend + CR fehlend		0 (0-8)	15 (7-26)	103	[80]

Anmerkungen. Übereinstimmungen mit der Reanimationsleitlinie des ERC von 2015 [56] wurden grau hervorgehoben: besonders robuste und daher zur primären Prognoseeinschätzung heranzuziehende Parameter wurden dunkelgrau, weniger robuste und daher zur sekundären Prognoseeinschätzung heranzuziehende Parameter wurden hellgrau hervorgehoben. Alle aufgeführten Daten basieren auf den Reviews und Metaanalysen von Sandroni et al. [60,61], weshalb die Literatur der Tabelle lediglich die zugehörigen Primärstudien angibt. ERC = European Resuscitation Council. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall. CPC = Cerebral-Performance-Category. SEP = somatosensibel evozierte Potentiale. NSE = neuronenspezifische Enolase. EEG = Elektroenzephalographie. PR = Pupillenreflex. M < 2 = motorischer Status der Glasgow-Coma-Scale. CR = Kornealreflex.

Eine erste Prognoseeinschätzung sollte unabhängig von der Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie frühestens 72 Stunden nach Reanimation erfolgen [56], da zu diesem Zeitpunkt von keiner weiteren neurologischen Erholung auszugehen ist [35]. Dennoch sollten bereits frühzeitig erhobene Befunde mit in die Beurteilung aufgenommen werden [56].

Nach bestmöglicher Reduktion diverser und in Kapitel 1.2. bereits erwähnter Störfaktoren sollte gemäß dem ERC [56] nach dem folgenden Schema vorgegangen werden:

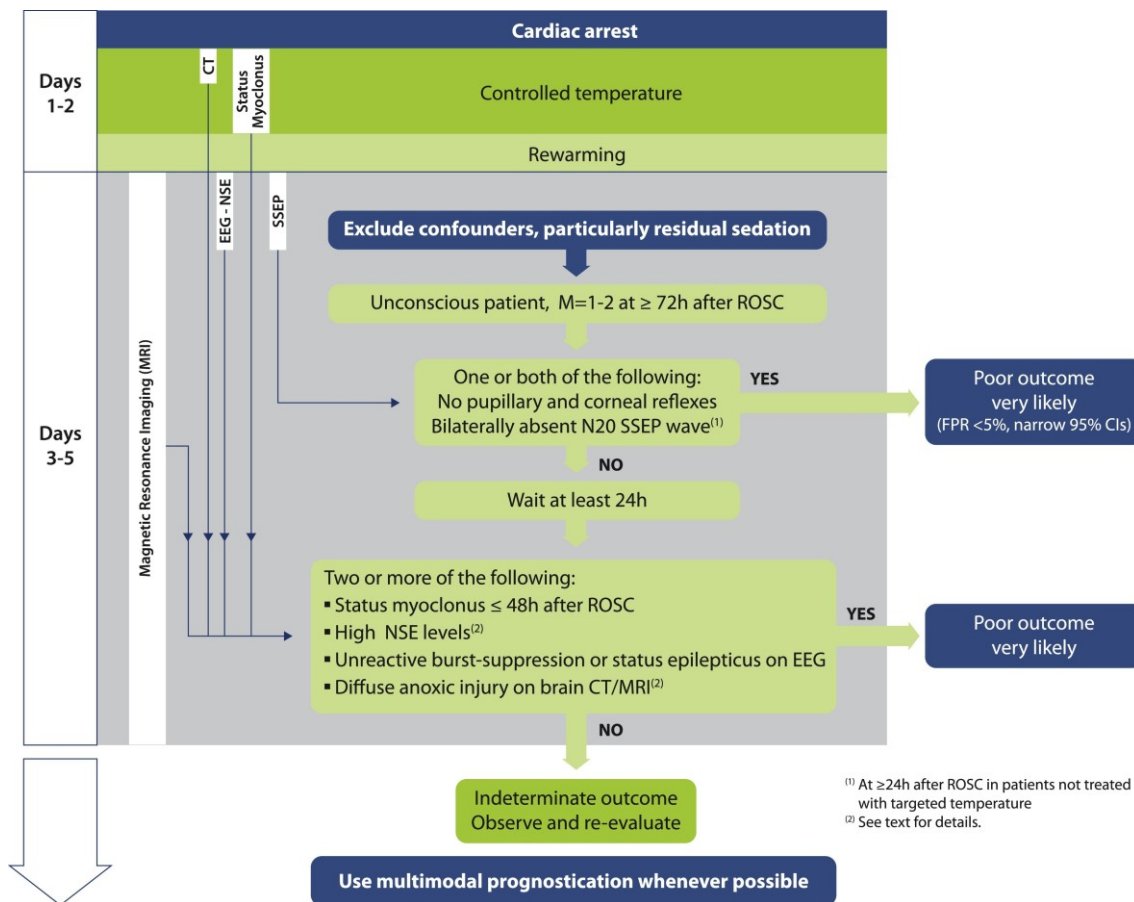


Abbildung 1. Prognosealgorithmus der Reanimationsleitlinien des ERC von 2015. M=1-2 = motorischer Status der Glasgow-Coma-Scale. ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs. SSEP = somatosensibel evozierte Potentiale. NSE = neuronenspezifische Enolase. EEG = Elektroenzephalographie. CT = Computertomographie. MRI = Magnetresonanztomographie. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. Die Abbildung wurde aus einer Studie von Nolan et al. [56] entnommen. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier ©, alle Rechte vorbehalten.

Zunächst sollte dasjenige Patientenkollektiv ermittelt werden, welches prinzipiell einer Prognoseeinschätzung bedarf. Hierzu zählen weiterhin bewusstlose Patienten und auch der aufgrund seiner hohen FPR ansonsten nicht empfohlene motorische Status der $GCS \leq 2$ kann dank der hohen Sensitivität herangezogen werden [56].

Anschließend sollte das Outcome dieser Patienten anhand besonders robuster Prognoseparameter, welche eine FPR von 0% bei einem sehr engen 95%-KI aufweisen, beurteilt werden [56]. Die diesbezügliche Empfehlung zur Verwendung der beidseits erloschenen kortikalen N20 Reizantworten der SEP stimmt mit den vorangegangenen Ausführungen dieser Dissertation überein. Dem entgegen wird allerdings die kombinierte Betrachtung aus fehlendem PR und fehlendem CR empfohlen, welche nach Expertenmeinung der alleinigen Betrachtung des PR vorgezogen werden sollte [56].

Ist hierdurch keine eindeutige Prognostizierung eines schlechten Outcomes möglich, sollte im Abstand von 24 Stunden eine erneute Einschätzung unter Zuhilfenahme weiterer etwas weniger robuster Prognoseparameter erfolgen [56]. Auch hier herrscht eine große Übereinstimmung der diesbezüglichen Empfehlungen zu den bisher erarbeiteten Ausführungen dieser Dissertation, wobei gemäß der obigen Literaturrecherche auch das S-100B sowie das Niedervoltage-EEG zusätzlich in der Prognoseeinschätzung berücksichtigt werden könnten. Hierbei ist allerdings die kombinierte Betrachtung maligner und gleichzeitig nicht reaktiver EEG anstelle der alleinigen Betrachtung eines Burst-Suppression-Musters oder Status epilepticus entscheidend [64]. Ein aussagekräftiger Einsatz bildgebender Verfahren kann aufgrund der uneinheitlichen Studienlage hingegen nicht bestätigt werden.

Hat auch dies zu keiner eindeutigen Prognoseeinschätzung geführt, wird eine langfristige Beobachtung der Patienten empfohlen, um bei weiterhin ausbleibender neurologischer Verbesserung ein schlechtes Outcome wahrscheinlicher vorhersagen zu können. Da keiner der etablierten Prognoseparameter trotz niedriger FPR und hoher Präzision bei alleiniger Betrachtung ein schlechtes neurologisches Outcome mit absoluter Sicherheit vorhersagen kann, wird ausschließlich eine multimodale Prognoseeinschätzung empfohlen [56].

1.3. Einführung in den Optikusnervenscheidendurchmesser

1.3.1. Allgemeines zur transorbitalen Sonographie

Bei der transorbitalen Sonographie (TOS) handelt es sich um eine simple diagnostische Methode, mit welcher zahlreiche sowohl lokale als auch systemische Erkrankungen insbesondere von Auge und zentralem Nervensystem untersucht werden können.

Während ihre möglichen Einsatzgebiete in der Neurologie im Anschluss noch näher beleuchtet werden, soll ihre Anwendung in der Augenheilkunde an dieser Stelle aber nicht unerwähnt bleiben: die TOS kann hier beispielsweise der Diagnostik von Tumoren oder vaskulären Anomalien des Auges dienen und ermöglicht im Gegensatz zu anderen Methoden wie der Fundoskopie eine Darstellung von hinter der Retina gelegenen Strukturen [119].

Auf diese Eigenschaft wird auch im Fachgebiet der Neurologie zurückgegriffen [120]: Im Rahmen der Diagnostik vaskulärer Erkrankungen können mittels der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) beispielsweise Veränderungen im Blutfluss der zentralen retinalen Arterie auf eine okuläre Mitbeteiligung bei Arteriitis temporalis hinweisen [121,122]. Eine komplette Okklusion hingegen kann v.a. bei älteren Patienten ein Hinweis für ein thromboembolisches Ereignis mit Augenbeteiligung sein [123,124].

Aber auch mittels der einfachsten sonographischen Darstellung als B-Bild können bereits wegweisende neurologische Befunde gewonnen werden. In diesem Zusammenhang ist die Bestimmung des Optikusnervenscheidendurchmessers (ONSD) zur Diagnostik eines erhöhten ICP von besonderer Relevanz und wird daher in Kapitel 1.3.3. detaillierter beschrieben. Der Ablauf einer Untersuchung mittels TOS und anschließender Bestimmung des ONSD wird in Kapitel 3.2.1. des Methodenteils erläutert.

Bisher hat die TOS allerdings nur bedingt Einzug in die klinische Routine gefunden, obwohl sowohl die Sonographie im Allgemeinen als auch die TOS im Speziellen zahlreiche Vorteile bietet: es handelt sich um eine einfach zu erlernende und schnell auch direkt am Patientenbett durchführbare Methode mit breiter Verfügbarkeit, welche zuverlässig und komplikationslos auch wiederholte Echtzeit-Darstellungen ermöglicht. Die TOS ist im Gegensatz zu anderen aufwändigeren bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise dem CT, ein kostengünstiges sowie zeit- und personalsparendes diagnostisches Mittel mit nur geringer Untersucherabhängigkeit [119].

1.3.2. Allgemeines zur intrazerebralen Druckerhöhung

Eine Erhöhung des ICP ist ein typisches Phänomen zahlreicher neurologischer Erkrankungen [25].

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Volumenzunahme innerhalb des Schädelknochens können Schwellungen von Hirnstrukturen unterschiedlichster Genese, wie beispielsweise als Folge eines Traumas oder im Rahmen eines Tumorleidens, zu einer Erhöhung des ICP führen. Dies birgt wiederum das Risiko für eine Kompression, Verlagerung und womöglich potentiell lebensbedrohliche Einklemmung von Hirnteilen [25].

Eine pathologische intrazerebrale Druckerhöhung liegt per Definition ab einem Wert von > 20 mmHg vor. In Abhängigkeit vom erreichten Maximaldruck und der Geschwindigkeit des Druckanstiegs reicht die klinische Symptomatik von Kopfschmerzen mit vegetativer Begleitsymptomatik wie Übelkeit und Erbrechen über fokalneurologische Defizite bis hin zu Somnolenz und tiefem Koma [25].

Diagnostisch kann die Bestimmung eines erhöhten ICP über eine Druckmessung im auch als Ventrikelsystem bezeichneten inneren Liquorraum erfolgen. Diese sehr präzise invasive Methode stellt derzeit den medizinischen Goldstandard dar [125], da sie trotz diverser möglicher Komplikationen eine bei schwerstkranken Patienten meist notwendige kontinuierliche Messung des ICP sowie intermittierend eine therapeutische Liquordrainage ermöglicht [25]. Anhand der häufig eingesetzten bildgebenden Darstellung eines Hirnödems mittels CT kann hingegen lediglich eine Abschätzung des ICP erfolgen [126].

Diesen beiden aufwändigen und teils unzureichenden diagnostischen Mitteln kann die TOS mit Bestimmung des ONSD als einfache und zuverlässige Methode vorgeschaltet werden, um wertvolle Hinweise auf eine Erhöhung des ICP zu erhalten [120,127].

1.3.3. Diagnostik einer intrazerebralen Druckerhöhung anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers

Der Nervus opticus und die ihn ummantelnde Optikusnervenscheide sind als Bestandteile des zentralen Nervensystems von den Meningen umgeben und stehen in direkter Verbindung mit dem äußeren Liquorraum. Da dieser wiederum in Verbindung mit dem inneren Liquorraum steht, wirken sich Veränderungen des ICP auch auf die Weite der dehnbaren Optikusnervenscheide aus [119]. Ergänzend zu den oben genannten Metho-

den kann eine Erhöhung des ICP daher auch mittels der sonographischen Bestimmung des ONSD diagnostiziert werden [120]. Dies wurde bereits von mehreren Studien untersucht.

So konnte nachgewiesen werden, dass grundlegend ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ONSD und ICP besteht: im Sinne einer positiven Korrelation gehen erhöhte ONSD-Werte auch mit einer intrazerebralen Druckerhöhung einher und umgekehrt. Ebenso verhält es sich mit deren Veränderungen im zeitlichen Verlauf [128]. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass der ONSD ein schnell reagibler Parameter ist, der Veränderungen des ICP bereits innerhalb von 24 Stunden verlässlich anzeigt [129].

Für die Betrachtung des Optikusnervendurchmessers (OND) anstelle des ONSD konnte zu den bisherigen Erkenntnissen nur ein weit weniger starker Zusammenhang zum ICP gezeigt werden [128,129].

Bisher wurde kein einheitlicher Cut-Off-Wert definiert, der eine verlässliche Prognose von ICP-Werten > 20 mmHg anhand des ONSD ermöglicht. Ein möglicher Bereich hierfür scheint bei ONSD-Werten zwischen 5,7 mm und 5,9 mm zu liegen, wobei die jeweils zugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten, wie in Tabelle 3 dargestellt, je nach Studie stark variierten [128–131]. Die Wahl eines niedrigeren Cut-Off-Wertes von 5,2 mm war hingegen mit einer niedrigeren Spezifität und damit einer höheren Rate an fälschlicherweise mit erhöhten ICP-Werten in Zusammenhang gebrachten ONSD-Werten verbunden [132].

Tabelle 3

ONSD-Werte zur Prognose von ICP-Werten > 20 mmHg

Cut-off-Wert des ONSD [mm]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	N	Literatur
5,70	100		62	[130]
5,70	74	100	76	[131]
5,80	90	84	35	[129]
5,86	95	79	37	[128]
5,90	87	94	62	[130]

Anmerkungen. ONSD = Optikusnervenscheidendurchmesser.
ICP = intrakranieller Druck.

Hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit einer intrazerebralen Druckerhöhung konnte nachgewiesen werden, dass die Zuverlässigkeit der sonographischen Bestimmung des ONSD vergleichbar mit der von invasiven Methoden ist: eine Metaanalyse aus verschiedenen Studien konnte hierfür eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 85% ermitteln. Die TOS stellt daher insbesondere bei fehlender Verfügbarkeit oder bestehenden Kontraindikationen eine potentielle Alternative zur intraventrikulären Druckmessung dar [133].

Im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren konnte außerdem gezeigt werden, dass eine starke Korrelation zwischen den sonographisch bestimmten und anhand von MRT-Untersuchungen gemessenen ONSD-Werten besteht und diese daher vergleichbare Ergebnisse liefern [134]. Die in der CT sichtbaren Veränderungen im Rahmen einer Erhöhung des ICP konnten mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 63% durch sonographisch bestimmte ONSD-Werte $> 5,0$ mm prognostiziert werden [135].

Zusammenfassend stellt die TOS mit Bestimmung des ONSD daher nicht nur initial ein wertvolles diagnostisches Mittel insbesondere bei fehlender Verfügbarkeit oder bestehenden Kontraindikationen für invasive Methoden dar [133], sondern kann auch im Verlauf zum Monitoring von Therapieeffekten von Nutzen sein [129].

2. Zielsetzung der Dissertation

Die Bestimmung des ONSD mittels TOS hat sich bereits als nützliche Methode im Rahmen der Diagnostik einer intrazerebralen Druckerhöhung bewährt.

Zahlreiche Erkrankungen, so auch die hypoxische Enzephalopathie, sind mit einer Erhöhung des ICP verbunden [25]. In diesem Zusammenhang stellen neben der Diagnostik insbesondere die auf Grundlage einer Prognoseeinschätzung getroffenen Entscheidungen hinsichtlich des angemessenen Therapieregimes weiterhin eine große Herausforderung für klinisch tätige Ärzte dar [10].

Ziel der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie ist es daher, den mittels TOS ermittelten ONSD hinsichtlich seiner Verlässlichkeit als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation zu überprüfen.

Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Zeitintervall innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reanimation, in welchem nach derzeitigem Stand der Wissenschaft [136,137] und gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen [56] aufgrund einer bestehenden prognostischen Lücke keine Prognoseeinschätzung erfolgen sollte.

Da insbesondere die Therapie der milden Hypothermie eine zuverlässige Prognoseeinschätzung mittels bereits etablierter Parameter erschwert [10], sollen darüber hinaus erste Erkenntnisse über den Einfluss dieser Behandlung auf den ONSD gewonnen werden.

Bisher wurde zur Prognoseeinschätzung v.a. eine Kombination unterschiedlicher Parameter herangezogen [56]. Ob und in welchem Ausmaß eine Kombination mit dem ONSD eine präzisere Vorhersage ermöglicht, wird daher ebenfalls überprüft.

Außerdem soll ein prognostischer Cut-off-Wert für den ONSD identifiziert werden, welcher ein schlechtes Outcome bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation verlässlich vorhersagen und daher als Entscheidungshilfe für zukünftige therapeutische Strategien dienen kann.

3. Methodik

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der im Rahmen dieser Dissertation angefertigten klinischen Studie handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, welche durch die lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Universitätskliniken des Klinikum Augsburg und des St. Josef Hospitals Bochum (Zulassungsnummer: 2015-12 und 16-5770) genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde.

Zwischen September 2015 und August 2017 wurden insgesamt 49 Patienten, welche einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitten haben, im Rahmen dieser Studie untersucht. Die Datenerhebung erfolgte an den neurologischen Instituten der beiden genannten deutschen Universitätskliniken, wobei der überwiegende Anteil aus dem Klinikum Augsburg und ein kleinerer Teil aus dem St. Josef Hospital Bochum stammte. So wurden die Daten von 9 Patienten (18,4%) von Dr. med. Christoph Schroeder und Dr. med. Christos Krogias aus Bochum sowie nochmals 9 Patienten (18,4%) von PD Dr. med. Michael Ertl aus Augsburg bereits vorab zur Verfügung gestellt. Die weitere Datenerhebung von 31 Patienten (63,3%) erfolgte im Rahmen dieser Dissertation.

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Datenqualität ging der eigentlichen Datenerhebung eine Einarbeitung durch PD Dr. med. Michael Ertl in die in Kapitel 3.2.1. beschriebene Technik voraus. Auch die ersten selbständigen Messungen des ONSD erfolgten weiterhin unter Supervision am Patientenbett. Im Verlauf wurde eine nochmalige Überprüfung der erhobenen Daten anhand der Bilddokumentation durchgeführt. Alle Patienten oder deren legale Stellvertreter gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Erhebung und vollständig anonymisierten Auswertung der Daten. Die hierfür angefertigten Unterlagen, bestehend aus einem an die Ansprechpartner ausgehändigten Aufklärungsbogen und die zu unterschreibende Einwilligungserklärung, sind im Anhang zu finden (s. Anhang 4: Abbildung 13 und Anhang 5: Abbildung 14).

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Studie wurden festgelegt: Patientenalter < 18 Jahre, Herz-Kreislauf-Stillstand neurologischer (im Rahmen akuter primärer Hirnerkrankungen, wie beispielsweise intrakranieller Blutung oder Schlaganfall) oder traumatologischer (im Rahmen akuter sekundärer intrakranieller Folgen eines Traumas) Genese, Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit Orbita- und/oder Augapfel-

Beteiligung bzw. schweren Gesichtsverletzungen mit folglich erschwerter sonographischer Beurteilbarkeit der Augen, bekannte chronische ophthalmologische Erkrankung, wie beispielsweise Glaukom oder Exophthalmus, sowie fehlende Einwilligung zur Teilnahme. Außerdem wurden Patienten, bei welchen aufgrund organisatorischer oder krankheitsbedingter Gegebenheiten keine Messung des ONSD innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reanimation möglich war, von der Studie ausgeschlossen.

Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie war neben einer primär erfolgreichen Reanimation mit anschließender Aufnahme auf die Intensivstation (ICU) des Krankenhauses eine initiale Bewusstlosigkeit, welche als $GCS \leq 6$ definiert wurde.

Bei diesen Patienten wurde insgesamt viermal eine Bestimmung des ONSD mittels TOS durchgeführt: zweimal innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation (definiert als Tag 0), sowie im Verlauf jeweils einmal an Tag 1 (24-48 Stunden nach Reanimation) und Tag 2 (48-72 Stunden nach Reanimation). Die genaue Methodik hierzu wird in Kapitel 3.2.1. detaillierter beschrieben. Bei 21 der insgesamt 49 Patienten (43%) war aus organisatorischen Gründen, wie beispielsweise im Rahmen einer spätabendlichen Krankenhausaufnahme, nur eine einzelne Messung des OSND an Tag 0 möglich.

Außerdem wurde zur klinischen Beurteilung der Patienten bis 72 Stunden nach Reanimation jeweils einmal pro Tag der sog. FOUR-Score erhoben, welcher in Kapitel 3.3.1. genauer erläutert wird.

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Patienten überwiegend von erfahrenen Kardiologen auf der ICU betreut. Außerdem wurde bei 22 der insgesamt 49 Patienten (45%) ein neurologischer Konsiliarius zur fachspezifischen Mitbeurteilung herangezogen. Die Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zu keinem Zeitpunkt durch das Studiendesign beeinflusst. Alle an der Studie beteiligten Personen waren nicht in die Behandlung involviert.

Je nach Ermessen des behandelnden Arztes wurden im Rahmen der Therapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand weitere Untersuchungen veranlasst, von welchen neben der Durchführung einer milden Hypothermie insbesondere bereits etablierte Prognoseparameter von besonderer Relevanz für diese Studie waren und daher in die Datenauswertung mitaufgenommen wurden. Hierzu zählten die laborchemische Bestimmung der NSE, die elektrophysiologische EEG- und Medianus-SEP-Untersuchung sowie eine bildgebende Darstellung mittels CT. Da die Behandlung der Patienten von der

Studienteilnahme unbeeinflusst blieb, wurden vorab keine festen Zeitpunkte für die Erhebung dieser Parameter festgelegt.

Zur besseren Vergleichbarkeit der mittels CT erhobenen radiologischen Befunde wurde im Anschluss ein unabhängiger und bezüglich des klinischen Outcomes verblindeter Facharzt für Neuroradiologie zur Bestimmung der GWR herangezogen.

Nach Abschluss der Therapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand wurde als Parameter für das kurzfristige neurologische Outcome der CPC-Score erhoben, auf welchen in Kapitel 3.3.2. näher eingegangen wird.

Außerdem wurden weitere relevante Angaben, wie beispielsweise zu den Ausgangsbefunden nach Reanimation, mittels eines anschließenden Aktenstudiums erhoben und zusammen mit den bereits erwähnten Daten auf einem standardisierten Erhebungsbogen (s. Anhang 6: Abbildung 15) dokumentiert.

3.2. Sonographische Bestimmung des Optikusnervenscheidendurchmessers

3.2.1. Durchführung und Technik

Der ONSD wurde im Rahmen dieser Studie mittels TOS bestimmt.

Bei dieser Technik erfolgte die Darstellung des ONSD durch das geschlossene Auge des Patienten, welcher sich zur Optimierung der Untersuchungsbedingungen in Rückenlage befinden und den Blick starr geradeaus richten sollte. Da alle teilnehmenden Patienten aufgrund einer initialen $GCS \leq 6$ intubationspflichtig waren, konnte dies ausreichend realisiert werden.

Nach Auftragen von Ultraschallgel wurde die Ultraschallsonde horizontal auf das Augenlid platziert, wobei die Hand des Untersuchers auf dem Oberrand der Orbita abgelegt wurde, um den unterbewusst auf den Augapfel ausgeübten Druck und damit eine mögliche Reduktion der retroorbitalen Blutflussgeschwindigkeit zu minimieren [138]. Die okulären anatomischen Verhältnisse sowie die korrekte Position der Ultraschallsonde werden in Abbildung 2 gezeigt.

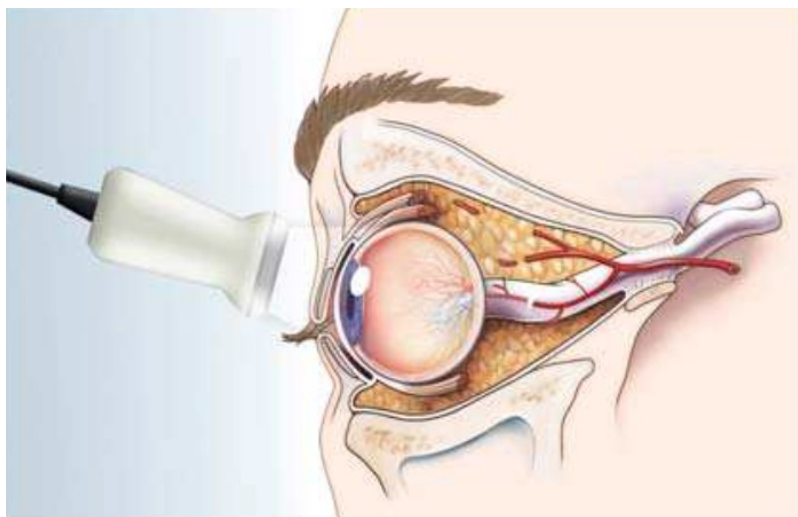


Abbildung 2. Sagittaler Querschnitt durch den Augapfel zur Veranschaulichung der anatomischen Verhältnisse und der zur sonographischen Bestimmung des ONSD korrekten Position der Ultraschallsonde.

Die Abbildung wurde aus einer Studie von Ertl et al. [119] entnommen. Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. M. Ertl ©, alle Rechte vorbehalten.

Im sonographischen B-Bild wurde zunächst der Nervus opticus als anatomische Landmarke zur Bestimmung des ONSD aufgesucht. Dieser imponiert als echoarme Struktur dorsal von Glaskörper und Retina. Da sich die Sehnervenpapille als Ausgangspunkt des Nervus opticus etwa 15° nasal befindet, wurde die Ultraschallsonde zu dessen erleichteter Auffindung leicht temporal auf dem Augenlid positioniert.

Die Optikusnervenscheide stellt sich anschließend als schmale, echoreiche und bilateral um den echoarmen Nervus opticus gelegene Linie dar. Ihre hohe Echogenität wird durch zahlreiche trabekuläre Strukturen bedingt, welche einen größeren Anteil des Ultraschalls reflektieren [119].

Der ONSD schließlich umfasst die Distanz zwischen den beiden Außengrenzen der echoreichen Optikusnervenscheide und wurde ca. 3 mm hinter der Sehnervenpapille gemessen.

Die beschriebene Methodik gilt als etabliertes Verfahren zur sonographischen Bestimmung des ONSD [120] und wird nochmals in Abbildung 3 veranschaulicht.

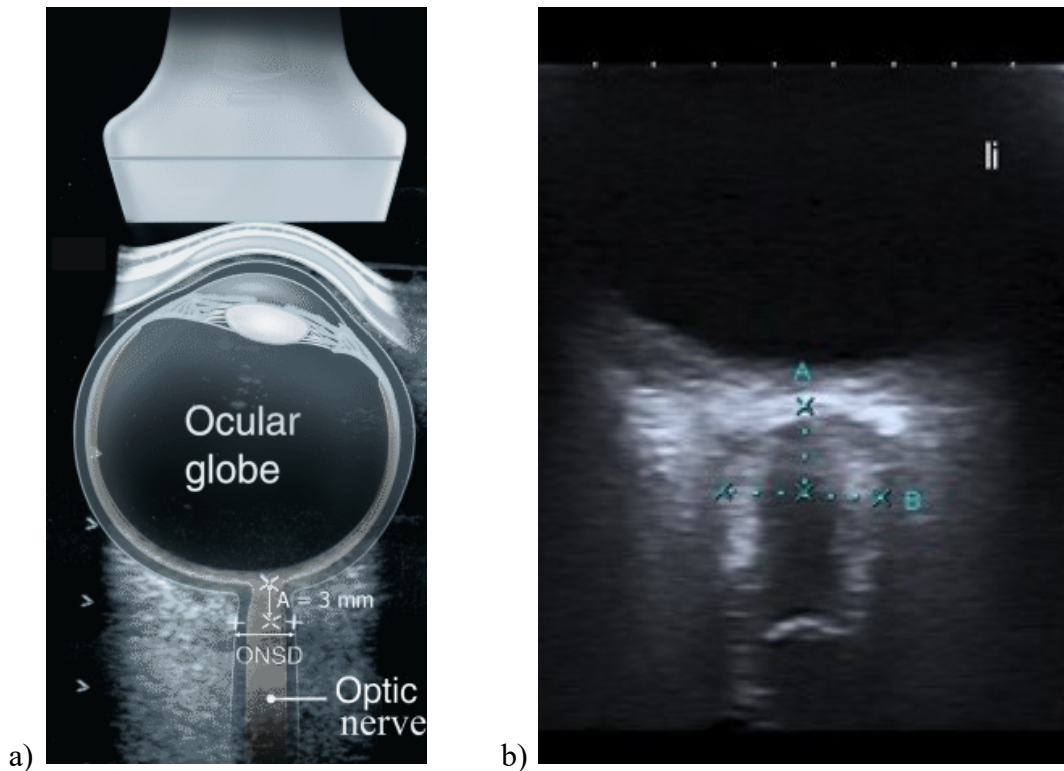


Abbildung 3. Anatomische Landmarken zur Bestimmung des ONSD.

- a) Die Messung des ONSD erfolgt ca. 3 mm hinter der Retina.
 „Ocular globe“ = Augapfel. „Optic nerve“ = Nervus opticus. ONSD =
 Optikusnervenscheidendurchmesser.
 Die Abbildung wurde aus einer Studie von Geeraerts et al. [130] ent-
 nommen. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature ©, alle
 Rechte vorbehalten.
- b) Ein exemplarisches Beispiel der Bilddokumentation im Rahmen der
 Datenerhebung. Der ONSD (Markierung B) imponiert als echoreiche,
 bilateral um den echoarmen Nervus opticus gelegene Struktur und
 wurde ca. 3 mm hinter der Retina gemessen (Markierung A).

Zur Reduktion der Messungenauigkeit erfolgte die Bestimmung des ONSD dreimal für jedes Auge, wobei die gemessenen ONSD-Werte wie vom verwendeten Ultraschallgerät angegeben mit zwei Dezimalstellen dokumentiert wurden. Anschließend wurde rechnerisch für jede Seite ein Mittelwert ermittelt, welcher letztendlich in die Datenauswertung einging.

Wie im Rahmen des Studiendesigns bereits beschrieben, wurde die TOS mit Bestimmung des ONSD insgesamt viermal durchgeführt: zwei Untersuchungen erfolgten an Tag 0 sowie jeweils eine Untersuchung erfolgte an Tag 1 und 2.

Per Konvention wurde zur Ermöglichung von Seitenvergleichen die Ultraschallsonde stets so positioniert, dass der nasale Teil des Auges auf der linken Seite des B-Bildes abgebildet wurde [119].

3.2.2. Geräteeinstellungen und gesundheitliche Sicherheit

Bei dem im Rahmen dieser Studie verwendeten Ultraschallgerät handelte es sich um das Produkt CX50 der Firma Philips Healthcare. Die TOS erfolgte unter Verwendung des Linearschallkopfes. Dieser ermöglichte dank des hohen Frequenzbereichs von ca. 9 MHz eine hohe räumliche Auflösung in geringer Eindringtiefe.

Aufgrund der geringen Ultraschallabsorption von Linse und Glaskörper könnte durch weitere Frequenzerhöhungen eine noch bessere räumliche Auflösung des ONSD erreicht werden ohne zu einer vermehrten Unschärfe bei abnehmender Eindringtiefe des Ultraschalls zu führen [119]. Prinzipiell sollte bei der Durchführung jeglicher medizinischer Maßnahme allerdings nach dem ALARA-Prinzip, einem Akronym aus den Worten „As-Low-As-Reasonably-Achievable“, vorgegangen werden, um potentielle Schädigungen des zu untersuchenden Gewebes so gering wie möglich zu halten [139]. Daher war eine beliebige weitere Frequenzerhöhung nicht indiziert.

Mögliche, durch die TOS verursachte, Gewebeschädigungen basieren auf mechanischen und/oder thermischen Vorgängen während der Untersuchung, deren gesundheitliche Risiken durch entsprechende Indices quantifiziert werden können.

Der mechanische Index (MI) beschreibt etwaige Schädigungen durch die als Kavitation bezeichnete Implosion kleiner Gasbläschen mit hoher Energiefreisetzung [140] und sollte gemäß amerikanischer Leitlinien bei Einsätzen am Auge einen Wert von 0,23 nicht überschreiten [141]. Im Rahmen dieser Studie wurde die Geräteeinstellung stets auf MI-Werte von 0,2 der anschließenden TOS angepasst.

Der thermische Index (TI) beschreibt etwaige Schädigungen durch lokale Temperaturanstiege und steigt mit der Dauer der Untersuchung [140]. Da eine sonographische Untersuchung des Auges im Allgemeinen weniger als 5 Minuten in Anspruch nimmt, war das Risiko gesundheitsrelevanter thermischer Vorgänge im Rahmen dieser Studie als vernachlässigbar gering einzustufen [120].

3.3. Weitere Untersuchungsmethoden

3.3.1. FOUR-Score zur Beurteilung der Klinik

Parallel zur sonographischen Bestimmung des ONSD wurde jeweils einmal an den Tagen 0, 1 und 2 der sog. FOUR-Score erhoben, um eine klinische Beurteilung von Patienten mit Bewusstseinsstörung zu ermöglichen.

Hierbei handelt es sich um ein Akronym aus den Worten „Full-Outline-of-UnResponsiveness“, welches im Jahr 2005 von Wijdicks et al. als Alternative zur GCS entwickelt wurde. Der FOUR-Score findet heute insbesondere bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation Verwendung, da er im Unterschied zur präklinisch häufig eingesetzten GCS v.a. bei schwer bewusstseinsgetrübten Patienten eine weitere Differenzierung der Komatiefe ermöglicht [142].

Wie in Tabelle 4 und Abbildung 4 dargestellt, umfasst der FOUR-Score die Testung von vier neurologischen Bereichen: anhand von Augenbewegungen („eye response“, Abkürzung im Erhebungsbogen: E) und motorischen Reaktionen der Extremitäten („motor response“, Abkürzung im Erhebungsbogen: M) soll analog zur GCS das Ausmaß der Reaktion auf äußere Reize untersucht werden. Darüber hinaus erfolgt im Unterschied zur GCS eine Überprüfung der Hirnstammreflexe („brainstem reflexes“, Abkürzung im Erhebungsbogen: B) sowie von Beatmungsart und -muster („respiration“, Abkürzung im Erhebungsbogen: R) [142].

Tabelle 4

Definition des FOUR-Score

Augenmotorik

- E4 Augenlider geöffnet, Blickfolgebewegung erhalten oder Blinzeln auf Kommando
 - E3 Augenlider geöffnet, Blickfolgebewegungen fehlend
 - E2 Augenlider geschlossen, aber Öffnen auf laute Ansprache
 - E1 Augenlider geschlossen, aber Öffnen auf Schmerzreiz
 - E0 Augenlider geschlossen auch bei Schmerzreiz
-

Extremitätenmotorik

- M4 Komplexe Handlung auf Kommando (Daumen-Hoch, Faustschluss, Peace-Sign)
 - M3 Gezielte Reaktion auf Schmerzreiz
 - M2 Beugesynergismen auf Schmerzreiz
 - M1 Streckesynergismen auf Schmerzreiz
 - M0 Keine Reaktion auf Schmerzreiz oder generalisierter Status myoclonus
-

Fortsetzung Tabelle 4

Definition des FOUR-Score

Hirnstammreflexe

- B4 Pupillen- und Kornealreflex erhalten
 - B3 Einseitig weite und lichtstarre Pupille
 - B2 Pupillen- oder Kornealreflex ausgefallen
 - B1 Pupillen- und Kornealreflex ausgefallen
 - B0 Pupillen-, Korneal- und Hustenreflex ausgefallen
-

Atmungsmuster

- R4 Nicht intubiert, normales Atemmuster
 - R3 Nicht intubiert, Cheyne-Stokes-Atmung
 - R2 Nicht intubiert, irreguläres Atemmuster
 - R1 Intubiert, Atmung oberhalb der Ventilatorrate
 - R0 Intubiert, Atmung nach Ventilatorrate oder Apnoe
-

Anmerkungen. FOUR = Full-Outline-of-UnResponsiveness. E = "eye response" bzw. Augenmotorik. M = "motor response" bzw. Extremitätenmotorik. B = "brainstem reflexes" bzw. Hirnstammreflexe. R = "respiration" bzw. Atmungsmuster. Die Erstellung erfolgte in Anlehnung an eine ähnliche Tabelle in einer Studie von Wijdicks et al. [142] und wurde ins Deutsche übersetzt. Mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons ©, alle Rechte vorbehalten.

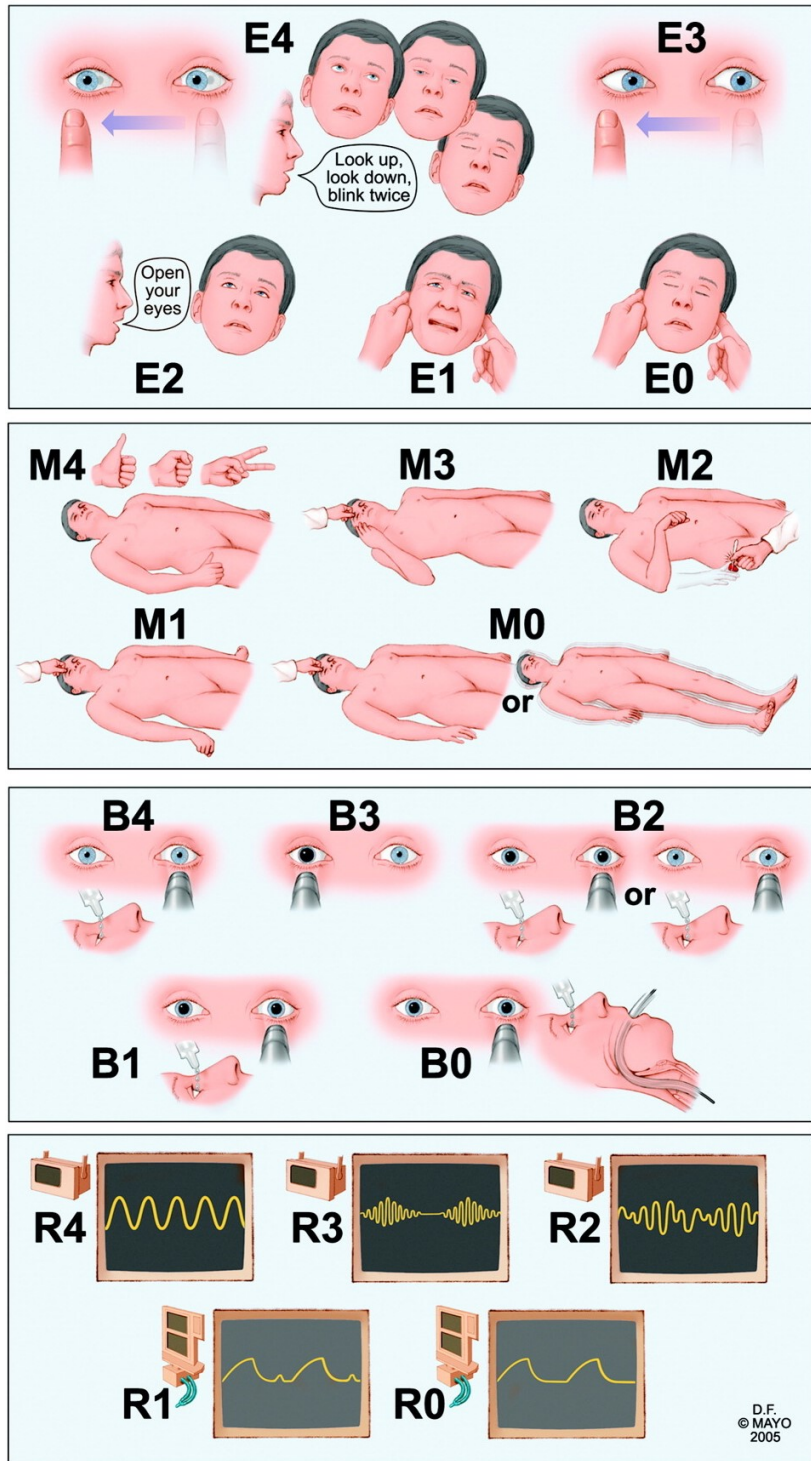


Abbildung 4. Definition des FOUR-Score (s. Tabelle 4 für weitere Erklärungen). Die Abbildung wurde aus einer Studie von Wijdicks et al. [142] entnommen. Mit freundlicher Genehmigung von Mayo Foundation for Medical Education and Research ©, alle Rechte vorbehalten.

3.3.2. CPC-Score zur Erfassung des neurologischen Outcomes

Außerdem wurde nach Therapieabschluss mittels eines Aktenstudiums die „Cerebral-Performance-Category“ erhoben. Dieser sog. CPC-Score wird heute häufig in der klinischen Routine eingesetzt, um eine Einschätzung des neurologischen Outcomes von Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand zu erhalten, zeigt nur eine geringe Untersucherabhängigkeit [143] und ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die Einteilung des neurologischen Outcomes wurde im Rahmen dieser Studie wie folgt vorgenommen: ein CPC-Score von 1 oder 2 wurde als gutes, ein CPC-Score von 3 oder 4 als schlechtes Outcome definiert und einem letalen Verlauf, entsprechend einem CPC-Score von 5, gegenübergestellt.

Tabelle 5

Definition des CPC-Score

1	Uneingeschränkte zerebrale Leistungsfähigkeit Normale Lebensführung	Bei Bewusstsein, voller Orientierung und Arbeitsfähigkeit Diese Kategorie beinhaltet leichte und nicht beeinträchtigende neurologische Defizite wie milde Dysphasie, Hirnnervenschädigung oder Hemisymptomatik.
2	Moderate zerebrale Beeinträchtigung Unabhängigkeit im alltäglichen Leben	Bei Bewusstsein mit ausreichenden zerebralen Funktionen für Selbstständigkeit in alltäglichen Abläufen (z.B. Ankleiden, Essenszubereitung, Verwendung öffentlicher Verkehrsmittel) oder Teilzeitarbeit in behindertengerechten Einrichtungen Diese Kategorie beinhaltet Einschränkungen durch Hemiplegie, Epilepsie, Ataxie, Dysarthrie, Dysphasie und bleibende Gedächtnisstörungen.
3	Schwere zerebrale Behinderung Pflegebedürftigkeit	Bei Bewusstsein mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten Hilfsbedürftigkeit im alltäglichen Leben (Unterstützung entweder Zuhause im familiären Umfeld oder von und in einer öffentlichen Einrichtung) Diese Kategorie umfasst ein breites Spektrum neurologischer Störungen und reicht von schweren Gedächtnisstörungen bis hin zu Lähmungen, welche lediglich eine Kommunikation über Augenbewegungen ermöglichen (z.B. Locked-In-Syndrom).

Fortsetzung Tabelle 5

Definition des CPC-Score

4	Vegetativer Status oder Koma	Bewusstlos mit fehlender Wahrnehmungsfähigkeit für die Umwelt Fehlen jeglicher Interaktion mit der Umgebung
5	Tod	Erfüllung der Kriterien des Hirntods oder allgemeine Todesfeststellung

Anmerkungen. CPC = Cerebral-Performance-Category.

Die Erstellung erfolgte in Anlehnung an eine ähnliche Tabelle in einer Studie von Ajam et al. [143] und wurde ins Deutsche übersetzt. Mit freundlicher Genehmigung von BioMed Central Ltd. ©, alle Rechte vorbehalten.

3.4. Dokumentation weiterer Untersuchungen

Da das Studiendesign keinen Einfluss auf die Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten nahm, wurden mittels eines nachträglichen Aktenstudiums weitere hierfür relevante Daten eingeholt und ebenfalls im Erhebungsbogen dokumentiert.

Hierzu zählten neben Alter und Geschlecht der Patienten auch die Ausgangsbefunde nach Reanimation: Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes, Liegedauer der Patienten bis zur Einleitung einer kardiopulmonalen Reanimation, Durchführung einer Laien-Reanimation sowie Zeitpunkt und Dauer der Reanimation.

Von den durchgeführten diagnostischen Maßnahmen wurden wie bereits erwähnt folgende Parameter in die Datenauswertung mitaufgenommen: Werte der laborchemisch gemessenen NSE, Befunde der elektrophysiologischen Untersuchungen Medianus-SEP und EEG sowie Befunde der bildgebenden CT und anschließende Bestimmung der GWR.

Aus dem Bereich der Therapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand war insbesondere das Kriterium relevant, ob die Behandlung mit bzw. ohne milde Hypothermie erfolgt ist.

Bezüglich des weiteren Verlaufs wurden neben dem bereits erwähnten CPC-Score außerdem die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie im Todesfall die vom behandelnden Arzt festgelegte Todesursache dokumentiert.

3.5. Statistische Methoden

Sämtliche statistischen Analysen im Rahmen dieser Studie wurden mit dem Programm SAS (Version 9.4) unter professioneller Unterstützung von Dipl.-Soz. Gertrud Hammel, Leiterin des Studienzentrums am Lehrstuhl und Institut für Umweltmedizin des UNI-KA-T in Augsburg, durchgeführt.

Als primärer Endpunkt wurde das Überleben der Patienten definiert, wobei eine Einteilung gemäß dem CPC-Score in zwei prognostische Gruppen erfolgte: die Patienten mit einem CPC-Score von 1 bis 4 wurden als „Überlebend“ den als „Verstorben“ geltenden Patienten mit einem CPC-Score von 5 gegenübergestellt.

Aus den anhand der sonographischen Bestimmung des ONSD erhobenen Daten wurde für jedes Auge ein Mittelwert aus den drei gemessenen Einzelwerten mit zwei Dezimalstellen berechnet und dieser schließlich für die statistische Analyse herangezogen.

Die kontinuierlichen Variablen, wie beispielsweise die NSE, GWR und auch der ONSD, wurden tabellarisch als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD) oder als Median (Mdn) mit Extremwerten (Min-Max) angegeben und graphisch mit Interquartilsabstand in Form von Boxplot-Diagrammen dargestellt. Die kategorialen Daten wurden als Anzahl (N) mit ihren prozentualen Anteilen angegeben.

Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen einzelnen Variablen und dem festgelegten Endpunkt erfolgte bei kontinuierlichen Variablen mittels t-Tests bzw. dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Rang-Test und bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Fisher-Test. Zusammenhänge zwischen verschiedenen kontinuierlichen Variablen wurden mittels Spearman Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt.

Zur Überprüfung der Einflussstärke unterschiedlicher Variablen auf die Vorhersage des Outcomes hinsichtlich des Überlebens wurden logistische Regressionsanalysen herangezogen. In diese wurden die folgenden Parameter aufgenommen: der während der ersten Messung an Tag 0/1 ermittelte ONSD-Wert, der CT-graphisch ermittelte GWR-Wert sowie die Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie. Die Vorhersagequalität dieses Risiko-Scores wurde als Konkordanz aufgeführt.

Die ebenfalls aus dieser logistischen Regressionsanalyse abgeleiteten Angaben für Sensitivität und Spezifität wurden genutzt, um einen möglichen prognostischen Cut-Off-Wert für den ONSD festzulegen. Konkret wurde hierfür der kleinste

ONSD-Wert bestimmt, für welchen der Risiko-Score zu einer Spezifität von 100% führt und dessen Wertigkeit anhand einer Überlebenszeitanalyse validiert.

Für alle durchgeführten statistischen Methoden wurde das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgelegt. Eine Anpassung des Signifikanzniveaus im Rahmen der multiplen Testung ist nicht erfolgt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 49 Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation untersucht.

Dabei handelte es sich überwiegend um männliche Patienten und lediglich 29% (14/49) der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Hinsichtlich der geschlechterabhängigen Altersverteilung war zu beobachten, dass das männliche Kollektiv durchschnittlich ca. 7 Jahre jünger war als die weibliche Vergleichsgruppe (62,6 Jahre vs. 69,4 Jahre). Das Durchschnittsalter aller Patienten belief sich auf 65 Jahre bei einer Altersspanne von 20 bis 96 Jahren.

Die Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes war bei der überwiegenden Anzahl der Patienten auf eine kardiale Genese zurückzuführen. Diese wurde wiederum anhand der unterschiedlichen Reanimationsabläufe in zwei Gruppen unterteilt: defibrillierbare Herzrhythmen, welche überwiegend durch das Auftreten von Kammerflimmern repräsentiert werden, wurden den nicht-defibrillierbaren Herzrhythmen, welche v.a. in Form einer Asystolie oder pulslosen elektrischen Aktivität (PEA) zutage treten, gegenübergestellt. Während andere weitere Ätiologien bei 4 der insgesamt 49 Patienten (8%) zu einer dritten Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst wurden, erlitten 59% (29/49) der Patienten einen Herz-Kreislauf-Stillstand primär aufgrund von Kammerflimmern. Bei einem Drittel (33% bzw. 16/49) der Patienten wurde initial ein nicht-defibrillierbarer Herzrhythmus dokumentiert.

Die Beobachtung des Herz-Kreislauf-Stillstandes konnte bei ca. der Hälfte (52% bzw. 25/48) der Patienten zur unmittelbaren Einleitung von Hilfemaßnahmen führen. Bei 17% (8/48) der Patienten blieb die als Liegedauer bezeichnete Zeitspanne vom Eintreten des Herz-Kreislauf-Stillstandes bis zum Beginn von Reanimationsmaßnahmen unbekannt. Unter den verbliebenen 15 Patienten (31% bzw. 15/48) konnte eine durchschnittliche Liegedauer von 7 Minuten bei einer Zeitspanne von 3 bis 15 Minuten ermittelt werden.

Bei 40% (19/48) der Patienten wurde bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes eine Reanimation durch Laien durchgeführt. Die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation bis zur Wiedererlangung eines Spontankreislaufs, auch „return of spontaneous circu-

lation“ (ROSC) genannt, betrug im Durchschnitt 19,5 Minuten bei einer Zeitspanne von 1 bis 60 Minuten.

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts bis zur Entlassung bzw. bis zum Versterben der Patienten belief sich auf durchschnittlich 11,3 Tage nach Reanimation bei einer Zeitspanne von 0 bis 37 Tagen.

Unter den bisher genannten Daten konnte in dieser Studie sowohl für das Alter der Patienten als auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden: ältere Patienten verstarben signifikant häufiger als die um durchschnittlich 10 Jahre jüngere Vergleichsgruppe der Überlebenden (69 Jahre vs. 59 Jahre, $p = 0,026$). Außerdem konnten die überlebenden Patienten, verglichen mit dem frühzeitigen Versterben der Vergleichsgruppe, signifikant später aus dem Krankenhaus entlassen werden (15,7 Tage vs. 7,4 Tage, $p < 0,001$). Diese Zusammenhänge werden nochmals anhand von Boxplot-Diagrammen in den Abbildungen 5 und 6 veranschaulicht.

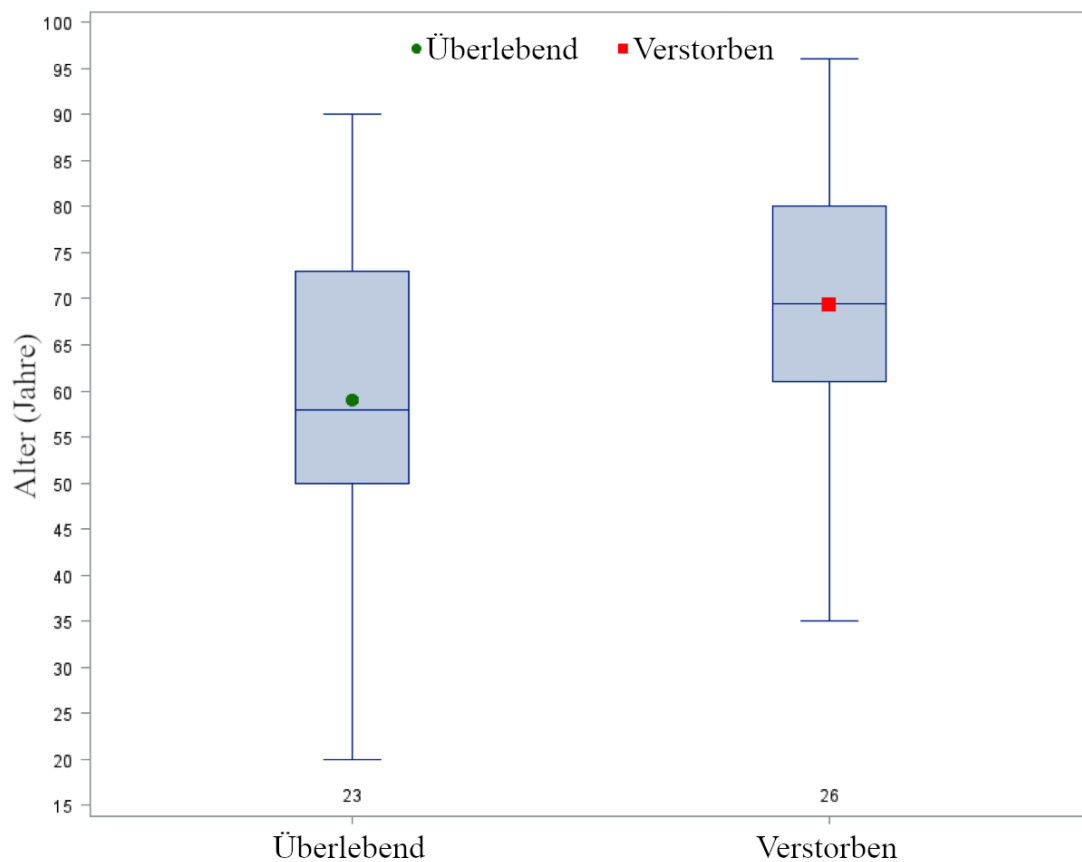


Abbildung 5. Boxplot zur Gegenüberstellung des Alters der Patienten in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,026$).

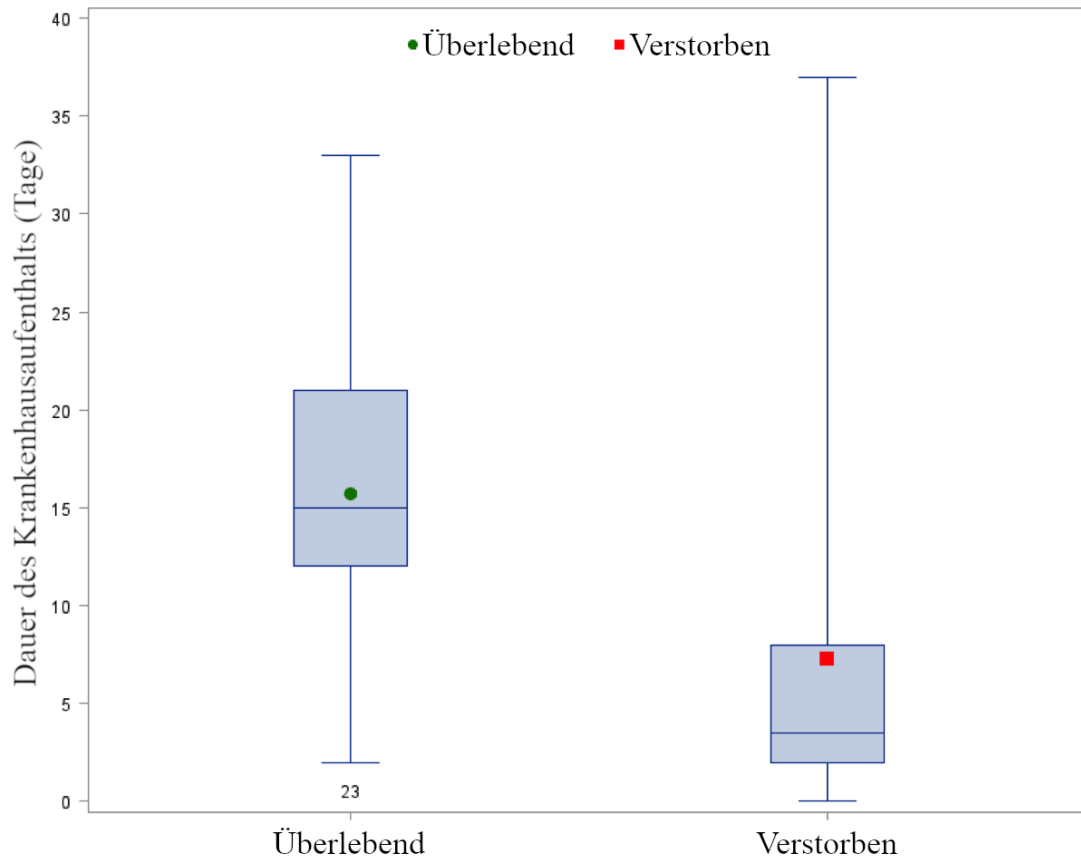


Abbildung 6. Boxplot zur Gegenüberstellung der Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens ($p < 0,001$).

Eine Übersicht der Charakteristika aller Patienten sowie eine Gegenüberstellung der in zwei Gruppen hinsichtlich des Überlebens eingeteilten Patienten zeigt Tabelle 7 in Kapitel 4.3.2..

4.2. Therapie mittels milder Hypothermie

Im Verlauf des stationären Aufenthalts wurden 60% (29/48) der in die Studie eingeschlossenen Patienten mittels milder Hypothermie behandelt.

Von den insgesamt 29 Patienten, an welchen eine Therapie der milden Hypothermie erfolgte, konnten 17 Patienten (59%) aus dem Krankenhaus entlassen werden, wohingegen nur 26% (5/19) der Patienten ohne diese therapeutische Maßnahme bis zu diesem Zeitpunkt überlebten.

Auch für diese Daten konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen und in Tabelle 7 in Kapitel 4.3.2. dargestellt werden: verglichen mit der Gruppe der Verstorbenen überlebten die Patienten, an welchen eine Behandlung mit milder Hypothermie durchgeführt wurde, signifikant häufiger (77% vs. 46%, $p = 0,022$). Dieser Zusammenhang wird nochmals in Abbildung 7 gezeigt.

Die Therapie der milden Hypothermie kann daher ebenfalls als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation herangezogen werden.

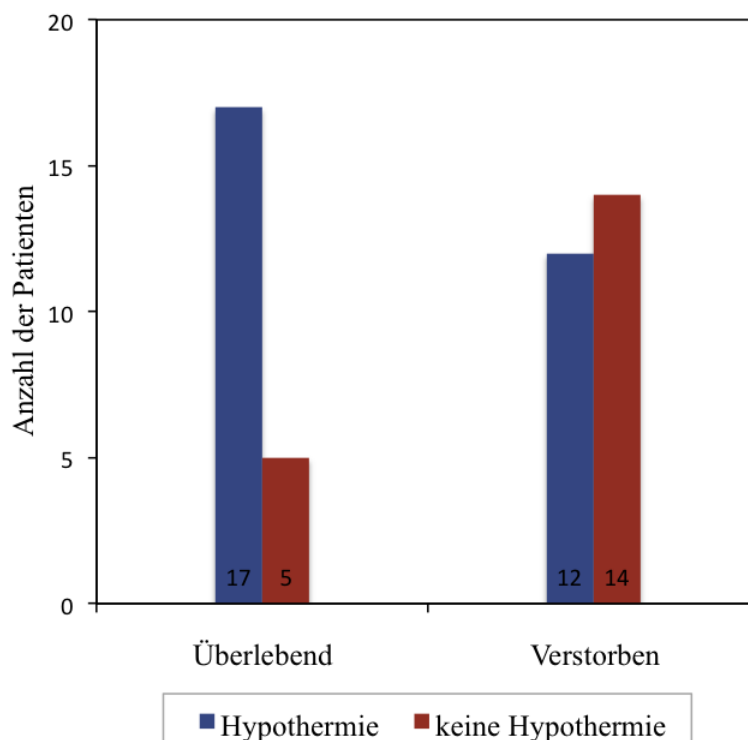


Abbildung 7. Balkendiagramm zur Veranschaulichung der Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens von der Durchführung einer milden Hypothermie ($p = 0,022$).

4.3. Kategorisierung des Outcomes

Die Kategorisierung des Outcomes bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation erfolgte in dieser Studie zunächst im Hinblick auf das Ausmaß neurologischer Defizite anhand des CPC-Score, welcher in Kapitel 3.3.2. des Methodenteils bereits vorgestellt wurde. Anschließend wurde eine Dichotomisierung des Outcomes hinsichtlich des Überlebens vorgenommen.

4.3.1. Einteilung anhand des CPC-Score

Das Outcome der Patienten wurde initial anhand des CPC-Score erfasst, wofür eine Einteilung in drei prognostische Gruppen vorgenommen wurde.

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wiesen 31% (15/48) der in die Studie eingeschlossenen Patienten keine bzw. nur leichte neurologische Defizite und somit ein gutes Outcome, entsprechend einem CPC-Score von 1 bzw. 2, auf. Bei 15% (7/48) der Patienten wurden zum gleichen Zeitpunkt schwere neurologische Defizite bzw. ein komatöser Zustand, entsprechend einem CPC-Score von 3 bzw. 4, dokumentiert. Über die Hälfte (54% bzw. 26/48) aller Patienten verstarb noch während des Krankenhausaufenthaltes und wurde einem CPC-Score von 5 zugeordnet, wobei eine hypoxische Enzephalopathie als eindeutige Todesursache ca. einem Drittel (38% bzw. 9/24) der Fälle zuzuschreiben war.

Eine übersichtliche Darstellung der zugehörigen Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6

CPC-Score und Todesursache

Variable N (Anteil [%])	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben
	N = 49	N = 23	N = 26
CPC-Score	N = 48	N = 22	N = 26
1	13 (27)	13 (59)	
2	2 (4)	2 (9)	
3	3 (6)	3 (14)	
4	4 (9)	4 (18)	
5	26 (54)		26 (100)
Todesursache			N = 24
Hypoxische Enzephalopathie			9 (38)
Schock			8 (33)
Sonstige			7 (29)

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. CPC = Cerebral-Performance-Category.

4.3.2. Einteilung hinsichtlich des Überlebens

Zur Gegenüberstellung und Korrelation der einzelnen Daten wurde das Outcome der Patienten im weiteren Verlauf dichotomisiert und somit in nur mehr zwei prognostische Gruppen hinsichtlich des Überlebens eingeteilt.

Die vormals einem CPC-Score von 1 bis 4 zugeordneten Patienten wurden zu einer Gruppe der Überlebenden zusammengefasst und erneut den weiterhin einem CPC-Score von 5 entsprechenden Verstorbenen gegenübergestellt. Von den insgesamt 49 Patienten konnten folglich 23 Patienten (47%) wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden, wohingegen 26 Patienten (53%) noch während des Krankenhausaufenthaltes verstarben. Eine Übersicht aller bisheriger Daten sowohl für das Gesamtkollektiv als auch im direkten Vergleich zwischen Überlebend und Verstorben zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7

Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens

Variable	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben	p-Werte
	N = 49	N = 23	N = 26	
Geschlecht, männlich N (Anteil [%])	35 (71)	17 (74)	18 (69)	0.761 ^a
Alter Mdn (Min-Max) [Jahre]	65 (20-96)	59 (20-90)	69 (35-96)	0.026 ^a
Ätiologie N (Anteil [%])				
Kammerflimmern	29 (59)	17 (74)	12 (46)	
Asystolie/PEA	16 (33)	4 (17)	12 (46)	0.090 ^a
Sonstige	4 (8)	2 (9)	2 (8)	
Dauer des Krankenhausaufenthalts Mdn (Min-Max) [Tage]	11.3 (0-37)	15.7 (2-33)	7.4 (0-37)	< 0.001 ^b
	N = 48	N = 22	N = 26	
Laienreanimation N (Anteil [%])	19 (40)	10 (45)	9 (35)	0.175 ^a
Dauer bis ROSC Mdn (Min-Max) [Minuten]	19.50 (1-60)	20.09 (5-60)	19.00 (1-45)	0.664 ^b
Therapie der milden Hypothermie N (Anteil [%])	29 (60)	17 (77)	12 (46)	0.022 ^a
	N = 40	N = 19	N = 21	
Liegedauer Mdn (Min-Max) [Minuten]	2.63 (0-15)	2.37 (0-15)	2.86 (0-15)	0.867 ^b

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Statistisch signifikante p-Werte wurden grau hervorgehoben. PEA = pulslose elektrische Aktivität. ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs.

^a Exakter Fisher-Test

^b Wilcoxon-Rang-Test

4.4. Vorhersage des Outcomes

4.4.1. Prognostik anhand etablierter Parameter

Für eine Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation existieren bereits etablierte Parameter aus der neurologischen Untersuchung, Elektrophysiologie, Biochemie und Bildgebung. Der diesbezüglich derzeitige Stand der Wissenschaft wurde in Kapitel 1.2. der Einleitung ausführlich abgehandelt und im Rahmen dieser Studie erneut überprüft.

4.4.1.1. Neurologische Untersuchung

Eine neurologische Untersuchung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde anhand des FOUR-Score durchgeführt, welcher in Kapitel 3.3.1. des Methodenteils bereits vorgestellt wurde und eine Beurteilung von Patienten mit Bewusstseinsstörungen insbesondere auf Intensivstationen ermöglicht [142].

Die Befunde der neurologischen Untersuchung sind allerdings, wie in Kapitel 1.2.2. der Einleitung erwähnt wurde, durch zahlreiche Störfaktoren beeinflussbar [56,78]. Hierzu zählt auch die Applikation sedierender Medikamente, welche bei schwerstkranken und intubierten Patienten zur Vermeidung von Stressreaktionen und Schaffung einer Toleranz gegenüber der maschinellen Beatmung notwendig ist [144]. Dies gilt insbesondere für die Frühphase nach Reanimation, in welche auch die Untersuchungszeitpunkte im Rahmen dieser Studie fielen.

Daher konnte für die störanfälligen Parameter des FOUR-Score keine ausreichend aussagekräftige Datenmenge für eine anschließende Auswertung erhoben werden: während der neurologischen Untersuchung an Tag 0 und 1 nach Reanimation zeigte keiner der Patienten eine Augenbewegung oder motorische Reaktion auf gesetzte Schmerzreize, was einem FOUR-Score von 0 entspricht. Aufgrund der folglich hohen Tiefe der Sedierung konnte auch bei allen Patienten keine selbstständige Atemaktivität festgestellt werden, was ebenfalls einem FOUR-Score von 0 entspricht. Selbst die während der neurologischen Untersuchung an Tag 2 nach Reanimation dokumentierten Ergebnisse überstiegen lediglich bei 3 der insgesamt 49 Patienten die bereits beschriebenen Befunde.

Die Datenauswertung der neurologischen Untersuchung wurde dementsprechend auf den von üblichen Störfaktoren unbeeinflussten Bereich des FOUR-Score, die Ergeb-

nisse aus der Überprüfung der Hirnstammreflexe, reduziert und ist in Tabelle 8 dargestellt. Die Testung auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhaltenen bzw. ausgefallenen Hirnstammreflexen und dem Outcome hinsichtlich des Überlebens war aufgrund der geringen Patientenzahl innerhalb der einzelnen Gruppen nicht möglich. Dennoch verstarben alle der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten mit mindestens einem fehlenden Hirnstammreflex an Tag 1 oder 2 nach Reanimation im Verlauf. Auch unter den Patienten, welche diesen Befund bereits während der Untersuchung an Tag 0 aufwiesen, verstarben 90% (18/20) der Patienten noch vor Krankenhausentlassung.

Tabelle 8

Neurologische Untersuchung

Variable N (Anteil [%])	Gesamtkollektiv	Überlebend	Verstorben
	N = 49	N = 23	N = 26
FOUR-Score an Tag 0	N = 47	N = 23	N = 24
PR+ und CR+	27 (57)	21 (91)	6 (25)
PR+ und CR- / PR- und CR+	14 (30)	1 (4)	13 (54)
PR- und CR-	6 (13)	1 (4)	5 (21)
FOUR-Score an Tag 1	N = 29	N = 14	N = 15
PR+ und CR+	20 (69)	14 (100)	6 (40)
PR+ und CR- / PR- und CR+	6 (21)		6 (40)
PR- und CR-	3 (10)		3 (20)
FOUR-Score an Tag 2	N = 26	N = 14	N = 12
PR+ und CR+	19 (73)	14 (100)	5 (42)
PR+ und CR- / PR- und CR+	4 (15)		4 (33)
PR- und CR-	3 (12)		3 (25)

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. FOUR = Full-Outline-of-UnResponsiveness. PR = Pupillenreflex. CR = Kornealreflex. + = Reflex erhalten. - = Reflex ausgefallen.

4.4.1.2. Elektrophysiologie

Hinsichtlich der elektrophysiologischen Untersuchungen wurden sowohl die Befunde aus den SEP des Nervus medianus als auch die der EEG im Rahmen dieser Studie dokumentiert. Da die Behandlung der teilnehmenden Patienten stets vom Studiendesign unbeeinflusst blieb, wurde nicht bei allen, sondern lediglich bei 17 bzw. 15 der ins-

gesamt 49 Patienten (35% bzw. 31%) eine Ableitung der SEP bzw. eine EEG zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Eine übersichtliche Darstellung der zugehörigen Daten zeigt Tabelle 9.

Da sich die Patientenzahl durch eine Einteilung in verschiedene Gruppen je nach Untersuchungsbefund weiter reduzierte, war die Testung auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Elektrophysiologie und dem Outcome hinsichtlich des Überlebens erneut nicht möglich. Allerdings verstarben alle der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten mit beidseits erloschenen kortikalen N20 Reizantworten der SEP im Verlauf. Selbiges galt für das Vorliegen der als maligne geltenden EEG-Muster aus Burst-Suppression, Nulllinie und Status epilepticus.

Tabelle 9

Elektrophysiologie

Variable N (Anteil [%])	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben
	N = 49	N = 23	N = 26
Medianus-SEP	N = 17	N = 7	N = 10
Normalbefund	4 (24)	3 (43)	1 (10)
Latenzverzögerung	4 (24)	2 (29)	2 (20)
N20 einseitig erloschen	1 (6)	1 (14)	
N20 beidseits erloschen	7 (41)		7 (70)
nicht verwertbar	1 (6)	1 (14)	
EEG	N = 15	N = 9	N = 6
Normalbefund	2 (13)	2 (22)	
diffuse Allgemeinveränderung	4 (27)	3 (33)	1 (17)
Alpha-/Theta-Koma	5 (33)	4 (44)	1 (17)
Burst-Suppression/Nulllinie	2 (13)		2 (33)
Status epilepticus	2 (13)		2 (33)

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Die Untersuchungszeitpunkte variierten zwischen den einzelnen Patienten. SEP = somatosensibel evozierte Potentiale. EEG = Elektroenzephalographie.

4.4.1.3. Biochemie

Von den laborchemischen Parametern wurden ausschließlich die NSE-Werte im Rahmen dieser Studie dokumentiert. Auch hier wurden keine einheitlichen Messungen durchgeführt, da die Behandlung der Patienten zu keinem Zeitpunkt von der Studienteilnahme beeinflusst wurde. Die in Tabelle 10 dargestellten quantitativen Daten der NSE-Bestimmung ermöglichten dennoch eine ausreichend hohe Patientenzahl, um hierfür einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens nachzuweisen: unter den verstorbenen Patienten fanden sich verglichen mit der Gruppe der Überlebenden signifikant höhere NSE-Werte für die entsprechenden Messungen an Tag 1 (78,08 µg/l vs. 31,74 µg/l, $p = 0,022$) und Tag 2 (172,33 µg/l vs. 24,12 µg/l, $p = 0,008$). Dieser Zusammenhang wird beispielhaft für die NSE-Werte an Tag 1 in Abbildung 8 veranschaulicht.

Tabelle 10

NSE-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens

Variable M (SD)	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben	p-Werte
	N = 49	N = 23	N = 26	
Messung an Tag 0	N = 15	N = 5	N = 10	
NSE [µg/l]	39.75 (± 23.61)	41.18 (± 18.84)	39.04 (± 26.60)	0.880
Messung an Tag 1	N = 24	N = 11	N = 13	
NSE [µg/l]	56.84 (± 52.07)	31.74 (± 13.31)	78.08 (± 63.11)	0.022
Messung an Tag 2	N = 17	N = 9	N = 8	
NSE [µg/l]	93.86 (± 107.83)	24.12 (± 10.12)	172.33 (± 114.77)	0.008

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Die Berechnung der p-Werte erfolgte, falls nicht anders angegeben, mittels t-Tests. Statistisch signifikante p-Werte wurden grau hervorgehoben. NSE = neuronenspezifische Enolase.

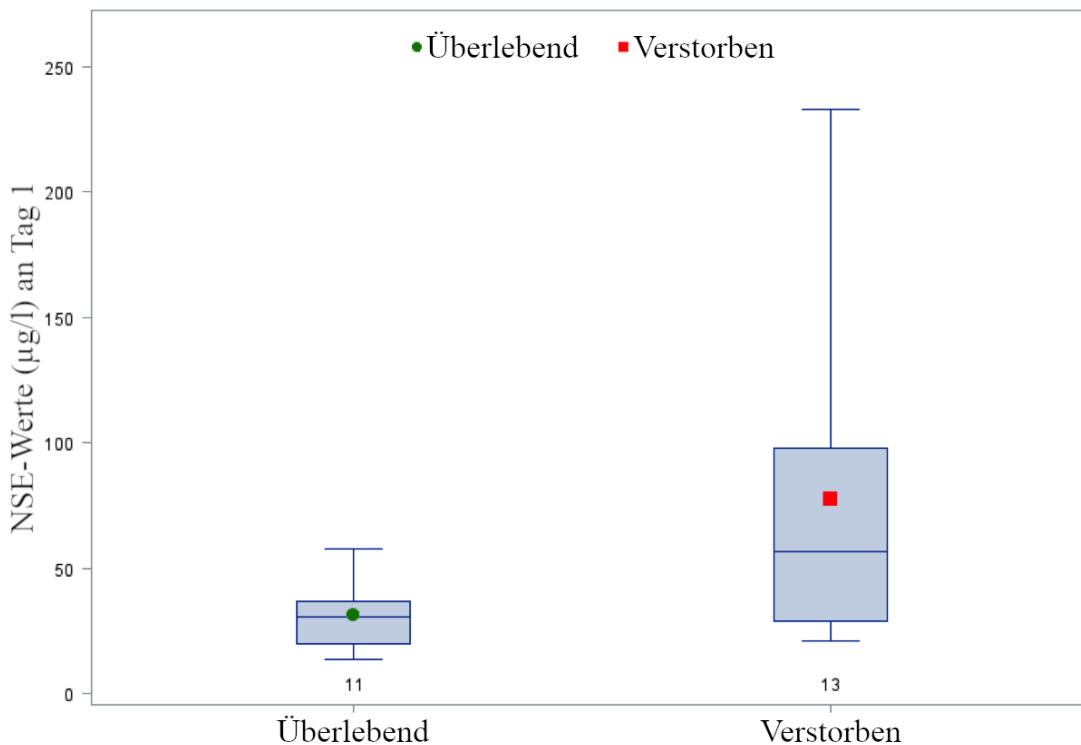


Abbildung 8. Boxplot zur Gegenüberstellung der NSE-Werte an Tag 1 in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,022$).

4.4.1.4. Bildgebung

Bezüglich der bildgebenden Verfahren wurden im Rahmen dieser Studie zunächst die Befunde der CT-Untersuchungen dokumentiert und anschließend eine Bestimmung der GWR von einem verblindeten, unabhängigen Neuroradiologen vorgenommen. Auch diese Maßnahmen blieben stets unbeeinflusst vom Studiendesign, sodass sie lediglich bei 61% (30/49) der Patienten durchgeführt wurden.

Von den insgesamt 30 Patienten, bei denen eine CT-Untersuchung erfolgte, überlebte bzw. verstarb jeweils eine Hälfte (50% bzw. 15/30) im Verlauf. Unter der Gruppe der Verstorbenen wiesen dennoch 60% (9/15) der Patienten einen CT-graphischen Normalbefund auf. Dem hingegen zählten 25% (2/8) der Patienten mit einem für eine hypoxische Enzephalopathie sprechenden CT-Befund der aufgehobenen Mark-Rinden-Differenzierbarkeit zur Gruppe der Überlebenden. Eine übersichtliche Darstellung der zugehörigen Daten zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11

Bildgebung

Variable N (Anteil [%])	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben
	N = 49	N = 23	N = 26
CT	N = 30	N = 15	N = 15
Normalbefund	22 (73)	13 (87)	9 (60)
aufgehobene Mark-Rinden- Differenzierbarkeit	8 (27)	2 (13)	6 (40)

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Die Untersuchungszeitpunkte variierten zwischen den einzelnen Patienten. CT = Computertomographie.

Des Weiteren werden die Daten der GWR-Bestimmung in Tabelle 12 dargestellt. Hier konnte für die insgesamt 30 Patienten ein durchschnittlicher GWR-Wert von 1,21 ermittelt werden, wobei unter der Gruppe der Verstorbenen ein niedrigerer und unter den überlebenden Patienten ein höherer GWR-Mittelwert zu verzeichnen war. Die GWR-Werte unterschieden sich allerdings nicht signifikant hinsichtlich des Überlebens (1,19 vs. 1,21, $p = 0,450$). Dies wird auch in Abbildung 9 nochmals veranschaulicht.

Tabelle 12

GWR-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens

Variable M (SD)	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben	p-Werte
	N = 49	N = 23	N = 26	
Messung	N = 30	N = 15	N = 15	
GWR	1.21 (± 0.10)	1.22 (± 0.08)	1.19 (± 0.11)	0.450
Zeitpunkt [Stunden]	28.70 (± 51.43)	25.88 (± 38.55)	31.95 (± 64.78)	

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Der Zeitpunkt der Messung wurde auf die Stunden nach Reanimation bezogen. Die Berechnung der p-Werte erfolgte, falls nicht anders angegeben, mittels t-Tests. GWR = Gray-White-Matter-Ratio.

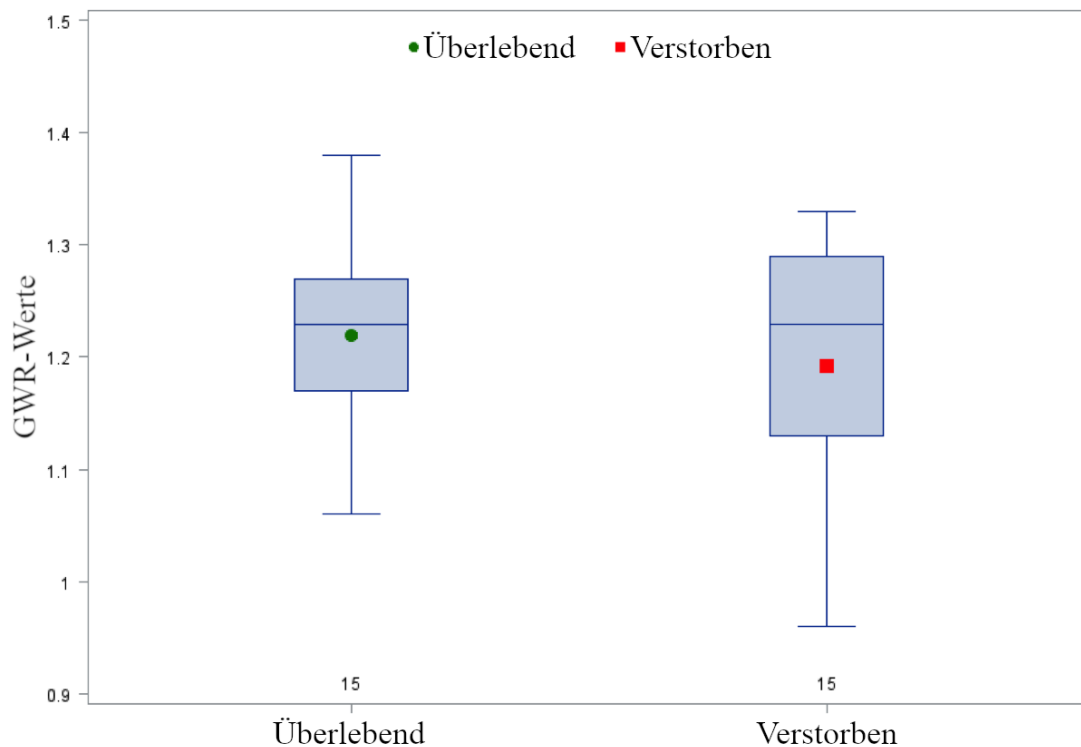


Abbildung 9. Boxplot zur Gegenüberstellung der GWR-Werte in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens ($p = 0,450$).

4.4.2. Prognostik anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers

Als wesentliches Ziel der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie galt die Überprüfung des mittels TOS ermittelten ONSD hinsichtlich seiner Verlässlichkeit als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation, wobei das Zeitintervall innerhalb der ersten 24 Stunden von besonderem Interesse war.

Über die alleinige Betrachtung des ONSD hinaus wurde auch dessen potentielle Beeinflussung durch eine Therapie mittels milder Hypothermie überprüft. Anhand logistischer Regressionsanalysen wurde in Kombination mit weiteren Parametern außerdem ein prognostischer Cut-Off-Wert für den ONSD festgelegt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in den folgenden Kapiteln ausführlich dargelegt.

4.4.2.1. Alleinige Betrachtung des Optikusnervenscheidendurchmessers

Gemäß dem Studiendesign war bei allen teilnehmenden Patienten eine viermalige sonographische Bestimmung des ONSD vorgesehen: zweimal innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation (Tag 0/1 und 0/2), sowie anschließend jeweils einmal bis 48 und 72 Stunden nach Reanimation (Tag 1 und 2).

Von den insgesamt 49 Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, konnte im Anschluss an die bei allen durchgeführte erste Messung an Tag 0/1 jedoch aus organisatorischen Gründen nur bei 28 Patienten (57%) eine weitere Bestimmung des ONSD innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation angeschlossen werden. Aufgrund des vorzeitigen Versterbens einiger Patienten waren während der Messung an Tag 1 bzw. 2 insgesamt noch 37 bzw. 32 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Zu jedem Zeitpunkt nach Reanimation konnte für die ermittelten ONSD-Werte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden: verglichen mit der Gruppe der Überlebenden wiesen die verstorbenen Patienten signifikant höhere ONSD-Werte auf. Dieser Zusammenhang war insbesondere für die erste Messung an Tag 0/1 zu verzeichnen (5,36 mm vs. 5,88 mm, $p < 0,001$), welche durchschnittlich bereits 11,17 Stunden nach Reanimation durchgeführt wurde. Aber auch zu allen späteren Untersuchungszeitpunkten konnten für die sonographische Bestimmung des ONSD weiterhin signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens dokumentiert werden und sind in Tabelle 13 dargestellt. Selbiges wird in Abbildung 10 nochmals anhand eines Boxplot-Diagramms veranschaulicht.

Tabelle 13

ONSD-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens

Variable M (SD)	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben	p-Werte
	N = 49	N = 23	N = 26	
Messung an Tag 0/1	N = 49	N = 23	N = 26	
ONSD [mm]	5.64 (± 0.50)	5.36 (± 0.43)	5.88 (± 0.44)	< 0.001
Zeitpunkt [Stunden]	11.17 (± 6.46)	12.57 (± 5.32)	9.88 (± 7.21)	
Messung an Tag 0/2	N = 28	N = 14	N = 14	
ONSD [mm]	5.71 (± 0.39)	5.54 (± 0.31)	5.88 (± 0.39)	0.021
Zeitpunkt [Stunden]	19.77 (± 5.40)	19.91 (± 5.40)	19.63 (± 5.60)	

Fortsetzung Tabelle 13

ONSD-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens

Variable M (SD)	Gesamt- kollektiv	Überlebend	Verstorben	p-Werte
Messung an Tag 1	N = 37	N = 19	N = 18	
ONSD [mm]	5.78 (± 0.56)	5.56 (± 0.60)	6.01 (± 0.39)	0.011
Zeitpunkt [Stunden]	37.05 (± 8.67)	36.75 (± 5.81)	37.38 (± 11.24)	
Messung an Tag 2	N = 32	N = 18	N = 14	
ONSD [mm]	5.79 (± 0.53)	5.63 (± 0.58)	6.00 (± 0.37)	0.047
Zeitpunkt [Stunden]	58.42 (± 9.43)	59.18 (± 6.41)	57.36 (± 12.73)	

Anmerkungen. Die Unterschiede in der Patientenzahl kommen durch fehlende Werte zustande. Der Zeitpunkt der Messung wurde auf die Stunden nach Reanimation bezogen. Die Berechnung der p-Werte erfolgte, falls nicht anders angegeben, mittels t-Tests. Statistisch signifikante p-Werte wurden grau hervorgehoben. ONSD = Optikusnervenscheidendurchmesser.

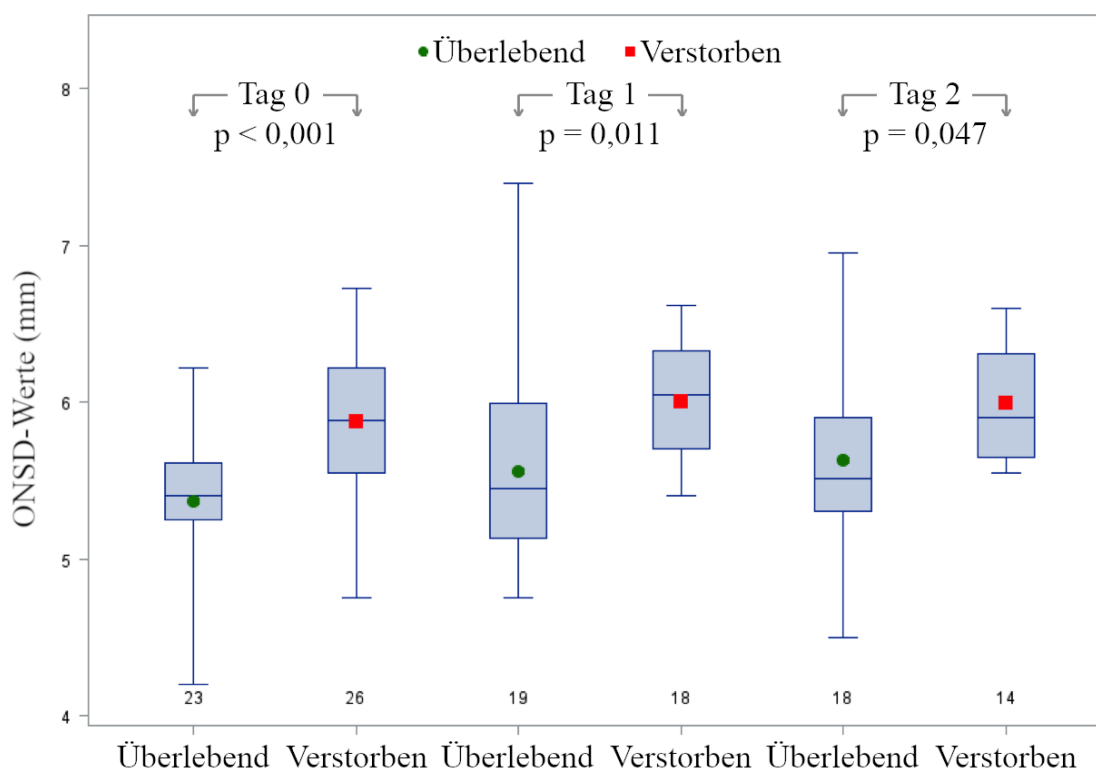


Abbildung 10. Boxplot zur Gegenüberstellung der an unterschiedlichen Tagen nach Reanimation gemessenen ONSD-Werte in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.

Eine nähere Betrachtung der in den Boxplot-Diagrammen der Abbildung 10 abgebildeten Mediane der ONSD-Werte aus den Messungen an Tag 0 und 1 lässt folgende Schlussfolgerung zu: überlebende Patienten zeigten stabile ONSD-Werte im zeitlichen Verlauf, wohingegen unter der Vergleichsgruppe der Verstorbenen ein frühzeitiger und signifikanter Anstieg innerhalb von 48 Stunden nach Reanimation zu verzeichnen war ($p = 0,046$). Dieser Zusammenhang wird nochmals in Abbildung 11 veranschaulicht.

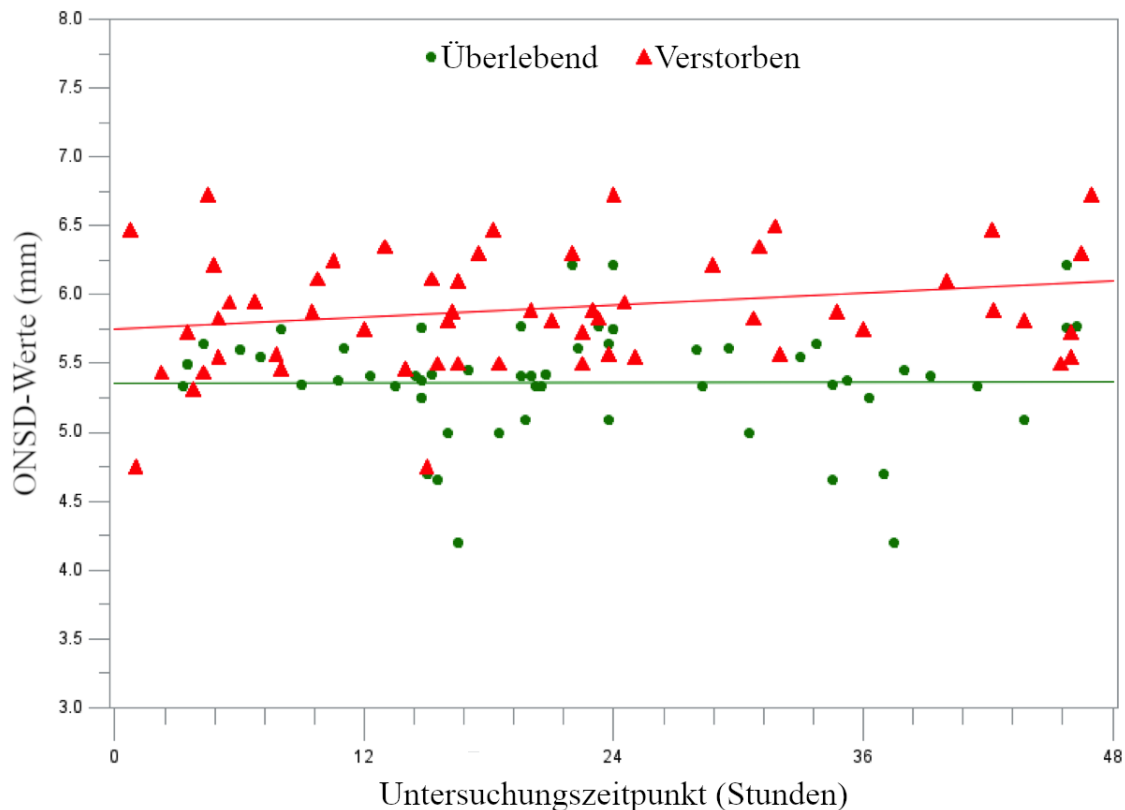


Abbildung 11. Auftragung aller nach dem Outcome hinsichtlich des Überlebens sortierten Messergebnisse des ONSD im zeitlichen Verlauf nach Reanimation.

4.4.2.2. Kombinierte Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Therapie mittels milder Hypothermie bzw. Gray-White-Matter-Ratio

Wie bereits in Kapitel 4.2. erwähnt, stellt die Behandlung mit milder Hypothermie im Rahmen dieser Studie einen eigenständigen Parameter bei der Prognoseeinschätzung von Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation dar. In Ergänzung zu diesem Ergebnis wurde der Zusammenhang zwischen dieser therapeutischen Maßnahme und dem ONSD untersucht.

Hierfür konnte keine signifikante Veränderung der ONSD-Werte in Abhängigkeit von der Durchführung einer milden Hypothermie nachgewiesen werden ($p = 0,7009$). Der anhand der ersten Messung innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation errechnete ONSD-Mittelwert aller Patienten unter Hypothermie war vergleichbar mit demjenigen der Patienten unter Normothermie (5,62mm vs. 5,68mm). Der ONSD scheint daher ein gegenüber der Therapie mittels milder Hypothermie stabiler Prognoseparameter zu sein. Im Gegensatz dazu konnte, wie bereits in Kapitel 4.4.1.4. erwähnt, für die alleinige Betrachtung der im Rahmen dieser Studie ermittelten GWR-Werte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden.

4.4.2.3. Festlegung eines prognostischen Cut-Off-Wertes

Da für die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Studie insbesondere die frühzeitige Prognoseeinschätzung von Interesse war, wurde der Einfluss des während der ersten Messung an Tag 0/1 ermittelten ONSD-Wertes sowie weiterer Parameter auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens überprüft. Die Vorhersagekraft dieser Variablen wurde anhand einer logistischen Regressionsanalyse berechnet.

Hierbei zeigte sich, dass die sonographische Bestimmung des ONSD innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation trotz des in Tabelle 13 in Kapitel 4.4.2.1. beschriebenen signifikanten Zusammenhangs mit dem Outcome hinsichtlich des Überlebens als alleiniger Parameter für eine verlässliche Prognoseeinschätzung nicht ausreichend ist ($p = 0,640$). Selbiges gilt für den ebenfalls überprüften CT-graphisch ermittelten GWR-Wert ($p = 0,520$). Für die Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie konnte zwar wie in Kapitel 4.2. beschrieben ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden, allerdings nur mit einer unzureichenden Konkordanz von 47%.

Um ein prognostisch relevantes Ergebnis zu erhalten, wurden diese drei Parameter in einer weiteren logistischen Regressionsanalyse daher in unterschiedlichen Gewichtungen kombiniert betrachtet. Hierdurch erhielt jeder einzelne Prognoseparameter einen signifikanten Einfluss auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens. Im Sinne eines positiven Regressionskoeffizienten erhöhte eine Zunahme der ONSD-Werte die Wahrscheinlichkeit an einer hypoxischen Enzephalopathie zu versterben ($p = 0,031$), wohingegen eine Zunahme der GWR-Werte ($p = 0,031$) sowie die Durchführung einer milden Hypothermie ($p = 0,047$) als negative Regressionskoeffizienten ebenjenes Risiko verringerten.

Für dieses angewendete logistische Modell ergab sich eine Konkordanz von 80,8%, was im Allgemeinen einer sehr guten Vorhersagequalität entspricht.

Dieser Vorhersage entzogen sich allerdings die in der folgenden Tabelle 14 aufgelisteten fünf Patienten des Gesamtkollektivs. Die falsche Klassifizierung der Patienten 1 und 5 war am ehesten auf das Vorliegen von Extremwerten einzelner Parameter zurückzuführen. So wurde der tatsächlich überlebende Patient 1 aufgrund des sehr niedrigen und somit als prognostisch ungünstig gewerteten GWR-Wertes fälschlicherweise als „Verstorben“ eingestuft. Umgekehrt verhielt es sich bei dem als „Überlebend“ eingestuften und tatsächlich verstorbenen Patient 5, welcher einen sehr hohen und somit als prognostisch günstig gewerteten GWR-Wert aufwies. Die falsche Klassifizierung der Patienten 2-4 war hingegen am ehesten den ausgeglichenen Verhältnissen zwischen positiven und negativen Einflussfaktoren zuzuschreiben, welche keine eindeutige Einstufung zuließen.

Tabelle 14

Patienten mit falscher Klassifizierung durch das logistische Regressionsmodell

Patient	tatsächlicher Status	ONSD [mm]	GWR	Hypothermie	berechneter Status
1	Überlebend	5,35	1,08	ja	Verstorben
2	Überlebend	5,25	1,17	nein	Verstorben
3	Verstorben	4,75	1,01	ja	Überlebend
4	Verstorben	5,81	1,18	ja	Überlebend
5	Verstorben	5,50	1,33	nein	Überlebend

Anmerkungen. ONSD = Optikusnervenscheidendurchmesser. GWR = Gray-White-Matter-Ratio

Abschließend wurden die aus dem oben beschriebenen logistischen Modell erhobenen Angaben genutzt, um einen bestmöglichen prognostischen Cut-Off-Wert für den ONSD festzulegen. Der kleinste ONSD-Wert, für welchen der Risiko-Score unter Berücksichtigung der beiden anderen Parameter zu einer Spezifität von 100% führte, betrug 5,75 mm und wurde daher als Cut-Off-Wert für eine verlässliche Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation definiert. Die in Abbildung 12 dargestellte Überlebenszeitanalyse veranschaulicht nochmals die hieraus resultierende prognostische Relevanz für das Gesamtkollektiv.

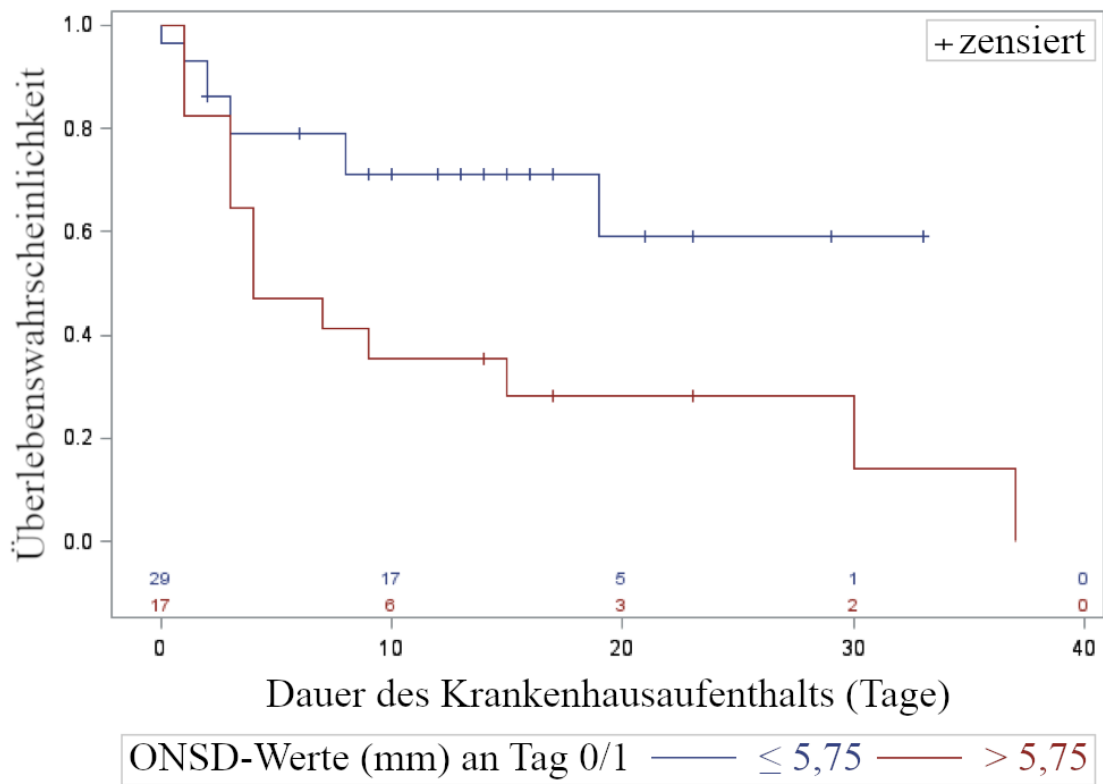


Abbildung 12. Überlebenszeitanalyse bei einem Cut-off-Wert für den ONSD von 5,75 mm bei einer Messung an Tag 0/1.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie konnten aufzeigen, dass die Bestimmung des ONSD mittels TOS eine sinnvolle Zusatzdiagnostik in der Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation darstellt.

Zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung, insbesondere auch innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation, wurden signifikant unterschiedliche ONSD-Werte hinsichtlich des Überlebens ermittelt. Mit einem schlechteren Outcome waren jene ONSD assoziiert, die einen Wert von 5,75 mm überschritten. Dieser, als prognostischer Cut-off-Wert für den ONSD definierte Wert, kann daher in kombinierter Betrachtung mit bereits etablierten Parametern das Risiko für eine fälschlicherweise schlechte Prognose und die möglicherweise damit verbundene irrtümliche Entscheidung zum Therapieabbruch zukünftig weiter verringern.

Auch im zeitlichen Verlauf waren Unterschiede in den ONSD-Werten der hinsichtlich des Überlebens in zwei Gruppen eingeteilten Patienten festzustellen: unter den Verstorbenen waren bereits initial höhere Ausgangswerte sowie ein darauf folgender signifikanter Werteanstieg zu verzeichnen, wohingegen die Überlebenden durchweg stabile ONSD-Werte zeigten.

Darüber hinaus konnten anhand der erhobenen Daten sowohl für das Alter der Patienten als auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens dokumentiert werden. Unter den bereits etablierten Prognoseparametern konnte dies ebenfalls für die laborchemische Bestimmung der NSE ab 24 Stunden nach Reanimation nachgewiesen werden und auch die Durchführung einer milden Hypothermie wirkte sich signifikant auf das Überleben der Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation aus.

Gegenüber den bisher etablierten Parametern sind als wesentliche Vorteile der sonographischen Bestimmung des ONSD insbesondere die einfache, leicht zugängliche und kostengünstige Durchführung [119], die Verbesserung einer verlässlichen Prognoseeinschätzung bereits innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation sowie die Unabhängigkeit der Untersuchung von der Durchführung einer milden Hypothermie zu nennen.

5.2. Diskussion der Methodik

5.2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die in Kapitel 1.2. der Einleitung vorgestellten, bereits etablierten Parameter ermöglichen nur bedingt eine verlässliche und frühzeitige Prognoseeinschätzung nach Reanimation, weshalb die fundierte Entscheidungsfindung für oder gegen ein bestimmtes Therapieregime im Alltag klinisch tätiger Ärzte eine immense Herausforderung darstellt [10]. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, bedarf es der Erforschung neuer potentieller Prognoseparameter.

Als wesentliches Bestreben der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie sollte daher die prinzipielle Eignung des ONSD als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation unter Verwendung der sonographischen Bestimmungsmethode eruiert werden. Nach momentanem Kenntnisstand beschäftigten sich bisher lediglich zwei Studien [136,137] mit dieser Thematik. Die Datenlage hierzu ist daher als bislang unzureichend zu werten und wurde deshalb ein weiteres Mal von dieser Studie aufgegriffen.

Die wohl wesentlichste Limitation dieser Studie stellt das aus insgesamt 49 Patienten bestehende und somit nur kleine Patientenkollektiv dar. Darüber hinaus führte das vorzeitige Versterben einiger Patienten zu einer weiteren Verringerung der Studiengröße im zeitlichen Verlauf. Dennoch war dies die aktuell größte Studie mit diesem thematischen Schwerpunkt.

Als weitere mögliche Limitation dieser Studie kann das Vorliegen eines Selektionsbias mit folglich eingeschränkter Repräsentativität nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da die Patientenrekrutierung über eine telefonische Kontaktaufnahme mit der ICU des Klinikums erfolgte, hing die Selektion von Patienten einerseits von der Auskunft des erreichten Arztes und andererseits von der Möglichkeit einer rechtzeitigen ersten Messung des ONSD innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation sowie der Bereitwilligkeit zur Teilnahme ab.

Um weiteren systematischen Fehlern vorzubeugen, wurde bestmöglich auf eine Verblindung der an dieser Studie beteiligten Personen geachtet. So wurde beispielsweise der zur Bestimmung der GWR herangezogene Facharzt für Neuroradiologie bezüglich des klinischen Outcomes der Patienten verblindet.

Eine häufige und nur schwer kontrollierbare Einschränkung von Studien zur prognostischen Aussagekraft verschiedener Parameter besteht hingegen in der sog. „self-fulfilling prophecy“ [107]. Diese beschreibt eine aufgrund der nicht realisierbaren Verblindung behandelnder Ärzte auftretende Ergebnisverzerrung durch den Entschluss zum Therapieabbruch bei einer als schlecht vermuteten Prognose von Patienten [56] und wird in Kapitel 5.3.5.1. detaillierter behandelt.

Außerdem wurde die Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu keinem Zeitpunkt durch das Studiendesign beeinflusst, weshalb es keine aufeinander abgestimmten Vorgaben für den Zeitpunkt oder die wiederholte Durchführung einzelner Untersuchungen gab. Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Prognoseparameter untereinander ist daher nur bedingt gegeben.

Gemäß den Ergebnissen dieser Studie hat sich der mittels TOS bestimmte ONSD als sinnvoller Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation erwiesen. Zur Etablierung im klinischen Alltag sind dennoch weitere prospektive Studien insbesondere mit einem größeren Patientenkollektiv vonnöten, um präzisere Daten zu erhalten und um diese für Vergleiche und Kombinationen mit bereits etablierten Prognoseparametern heranziehen zu können.

5.2.2. Sonographische Bestimmung des Optikusnervenscheidendurchmessers

Die sonographische Bestimmung des ONSD stellt eine einfache und zuverlässige Methode mit nur geringer Untersucherabhängigkeit dar [119], welche verglichen mit CT- oder MRT-graphisch ermittelten ONSD-Werten ähnlich präzise Ergebnisse erbringt [134,135].

Wie in Kapitel 1.3.1. der Einleitung bereits kurz angeführt, bietet die Sonographie gegenüber aufwändigeren bildgebenden Verfahren zahlreiche Vorteile: während den häufig nur eingeschränkt verfügbaren und durch Zeit- und Personalaufwand auch kostenintensiven CT- und MRT-Untersuchungen ein risikobehafteter Transport von meist schwerkranken Patienten in die radiologische Abteilung der Klinik vorangeht, stellt die Sonographie eine schnelle und direkt durch den behandelnden Arzt unmittelbar am Patientenbett durchführbare Methode mit hoher Verfügbarkeit dar [119].

Darüber hinaus wurde im Speziellen der sonographischen Bestimmung des ONSD eine schnelle Erlernbarkeit attestiert [135]. Außerdem konnte für dieses Verfahren eine nur geringe Untersucherabhängigkeit sowohl bezüglich der Intraobserver- als auch der

Interobserver-Reliabilität nachgewiesen werden. Demnach wurden ähnliche ONSD-Werte sowohl nach mehreren zeitlich versetzten Messungen eines Untersuchers als auch nach einer zeitgleichen Messung durch mehrere Untersucher dokumentiert. Für die letztgenannte Interobserver-Reliabilität wurde eine mit 81-84% etwas niedrigere, aber dennoch sehr gute, Übereinstimmung im Vergleich zur bei 92-97% gelegenen Intraobserver-Reliabilität festgelegt [145]. Dennoch sollte sich die durch insgesamt vier Untersucher durchgeführte Datenerhebung im Rahmen dieser Studie allenfalls geringfügig auf die Ergebnisse ausgewirkt haben, da sowohl eine vorherige Absprache auf die in Kapitel 3.2.1. des Methodenteils bereits beschriebene standardisierte Untersuchungstechnik, als auch ein abschließender Abgleich der erhobenen Daten erfolgt ist.

Als pathophysiologische Grundlage für die in dieser Studie angewandte Methodik diente die folgende Annahme: das Krankheitsbild der hypoxischen Enzephalopathie bedingt im Allgemeinen die Ausbildung eines Hirnödems, welches wiederum nachweisbar zu einer Erhöhung des ICP führt [25]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass diese in direktem Zusammenhang mit dem Überleben steht [146]. Ebenso konnte das Vorliegen einer positiven Korrelation zwischen dem ICP und dem ONSD bereits belegt werden [128]. Konsequenterweise müsste eine solche Verbindung daher auch zwischen dem ONSD und dem Überleben bestehen.

Dementsprechend ist allerdings die momentan als diagnostischer Goldstandard geltende, aber in dieser Studie fehlende, invasive Bestimmung des ICP [125] aufgrund der folglich mangelnden Vergleichbarkeit mit den ermittelten ONSD-Werten auch als eine Limitation zu beurteilen.

Nicht nur die Praktikabilität der Sonographie spricht für die Verwendung dieser Methode, auch die durch sie erhaltenen Ergebnisse sind vergleichbar mit denjenigen von CT- und MRT-Untersuchungen. So konnte beispielsweise in einer Studie von Kim et al. [147] nachgewiesen werden, dass der CT-graphisch ermittelte ONSD mit dem neurologischen Outcome assoziiert ist. Überdies wurde in einer anderen Studie von Ohle et al. [148] festgestellt, dass im Vergleich dazu anhand der sonographischen Bestimmung des ONSD immer noch eine Sensitivität von 95,6% und eine Spezifität von 92,3% erreicht werden kann. Dies ist wiederum übereinstimmend mit einer Studie von Chelly et al. [136], in welcher ein signifikanter Zusammenhang zwischen der sonographischen und CT-graphischen Bestimmung des ONSD gezeigt werden konnte. Eine

Studie von Bäuerle et al. [134] ergab hinsichtlich der Präzision der Ergebnisse sogar eine Überlegenheit der sonographisch gegenüber den MRT-graphisch ermittelten ONSD-Werte.

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist zur verlässlichen Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation neben der Kombination mehrerer Prognoseparameter auch eine Re-Evaluation der Situation im zeitlichen Verlauf erforderlich [56]. Daher stellt insbesondere die sonographische Bestimmung des ONSD eine wertvolle Methode im klinischen Alltag dar und ermöglicht im Gegensatz zu aufwändigeren bildgebenden Verfahren eine wiederholte Beurteilung ohne großen wiederkehrenden Aufwand für Arzt und Patient.

Da sich die TOS als sinnvolle Bestimmungsmethode des ONSD gemäß den Ergebnissen dieser Studie nun nicht mehr nur in der Diagnostik eines erhöhten ICP, sondern auch im Rahmen einer hypoxischen Enzephalopathie bewiesen hat, sollte dieses sonographische Verfahren zukünftig für weitere entsprechende Krankheitsbilder untersucht und zugänglich gemacht werden.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Patientencharakteristika

Welchen Stellenwert die demographischen Daten und Ausgangsbefunde nach Reanimation im Rahmen der Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie einnehmen könnten, ist anhand der aktuellen Studienlage nicht zu beantworten.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens fanden sich in dieser Studie sowohl für das Alter der Patienten als auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Für weitere Daten, wie beispielsweise der Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes, konnte dieser Zusammenhang hingegen nicht nachgewiesen werden.

Eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit vorangegangenen Studien ist aufgrund der teilweise uneinheitlichen Datenerhebung erschwert. So verglichen andere Studien beispielsweise das Outcome der Patienten sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch anhand des CPC-Score oder es wurde zur Klärung der eigentlichen Fragestellung nur ein bestimmtes Patientenkollektiv, wie beispielsweise Patienten nach Behandlung mit milder Hypothermie oder Reanimation außerhalb des Krankenhauses, betrachtet.

Bereits bezüglich der Auswirkungen des Alters auf das Outcome nach Reanimation konnten lediglich uneinheitliche Erkenntnisse gewonnen werden: eine von Rogove et al. [62] durchgeführte Studie wies signifikant höhere Mortalitätsraten unter den in mehrere Altersgruppen eingeteilten Patienten > 45 Jahre nach, wobei eine komplette neurologische Erholung dennoch auch in höherem Lebensalter möglich war. Dem und auch den Ergebnissen dieser Studie hingegen konnten mehrere darauffolgende Studien [9,77,136] hierfür keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Ob sich letztendlich womöglich nicht das Alter der betroffenen Patienten, sondern die mit einem höheren Lebensalter einhergehenden Komorbiditäten auf das Überleben auswirken, bedarf zukünftig einer genaueren Untersuchung durch weitere Studien.

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde im Hinblick auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens nach momentanem Kenntnisstand bisher von keiner Studie untersucht. Die Interpretation des im Rahmen dieser Studie als signifikant dokumentierten Ergebnisses hierzu könnte allerdings durch das Auftreten einer „self-fulfilling prophecy“, welche in Kapitel 5.3.5.1. erläutert wird, limitiert sein.

Konsistentere Erkenntnisse ergaben sich hinsichtlich der Auswirkungen der Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes auf das Outcome nach Reanimation. Entgegen den Er-

gebnissen dieser Studie waren in mehreren bisherigen Studien [9,62,77] sowohl extrakardiale als auch nicht-defibrillierbare kardiale Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ein entsprechender Trend hierfür konnte allerdings auch in dieser Studie festgestellt werden.

Die Datenerhebungen zu weiteren Ausgangsbefunden nach Reanimation führten bisher wiederum nur zu uneinheitlichen Ergebnissen: während manche Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der kardiopulmonalen Reanimation und dem Überleben ermitteln konnten [62,77], widersprach das den Erkenntnissen dieser und anderer Studien. Darüber hinaus schienen weder die Liegedauer der Patienten noch die Reanimation durch Laien Einfluss auf das Outcome zu nehmen [9].

5.3.2. Therapie mittels milder Hypothermie

Die Durchführung einer milden Hypothermie ist als fester Bestandteil der Therapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand aktuell umstritten. Es bedarf nicht nur der Festlegung einiger Standards, wie beispielsweise zum genauen Ablauf und der anzustrebenden Zieltemperatur, auch der Benefit einer Therapie mittels milder Hypothermie für das Outcome hinsichtlich des Überlebens und der neurologischen Erholung ist momentan ungewiss [51]. Die Behandlung mit bzw. ohne milde Hypothermie hatte im Rahmen dieser Studie signifikante Auswirkungen auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens. Dies entspricht auch den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien. So konnte beispielsweise eine Studie von „The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ (HACA) [5] sowohl eine signifikante Verbesserung der neurologischen Ergebnisse als auch eine signifikante Mortalitätsreduktion im Anschluss an die Durchführung einer milden Hypothermie mit Reduktion der Körperkerntemperatur auf ca. 33°C nachweisen.

Im Gegensatz dazu konnte eine aktuellere Studie von Nielsen et al. [52] diesbezüglich wiederum keinen signifikanten Unterschied zwischen der Durchführung einer milden Hypothermie auf 33°C und einer Regulierung der Körperkerntemperatur auf 36°C feststellen.

Da hingegen das Auftreten von Fieber sowohl ohne [47] als auch im Anschluss [149] an die Behandlung mit milder Hypothermie mit einem schlechten Outcome assoziiert war, bleibt weiterhin unklar, ob eine Prognoseverbesserung nach Reanimation tatsächlich kausal auf die Durchführung einer milden Hypothermie oder lediglich auf die Prävention von Fieber zurückzuführen ist.

Eine mögliche Limitation dieser Studie stellt daher die fehlende Dokumentation weiterer dieser therapeutische Maßnahme betreffender Parameter, insbesondere der Körpertemperatur sowohl ohne als auch im Anschluss an die Behandlung mit milder Hypothermie, dar. Da auch die Behandlung der Patienten vom Studiendesign unbeeinflusst blieb, lag die gezielte Kontrolle der Körpertemperatur allein im Ermessen des behandelnden Arztes. Eine detaillierte Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist daher nicht gegeben.

In Zukunft bedarf es weiterer Studien zur Klärung der zahlreichen offenen Fragen angesichts der uneinheitlichen und daher nur unzureichenden Studienlage. Allem voran ist der prognostische Stellenwert der Durchführung einer milden Hypothermie weiterführend zu analysieren und anschließend ggf. eine erwünschte Zieltemperatur innerhalb eines geeigneten Zeitraums der Kühlungsphase zu definieren um die Abläufe zu standardisieren.

Dies ist letztendlich auch für die Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation entscheidend, da die Etablierung der Therapie mittels milder Hypothermie eine neue Evaluation bereits gültiger Prognoseparameter notwendig machte [58]. Wie in Kapitel 1.2. der Einleitung bereits ausführlich erörtert, wurde die ursprüngliche prognostische Aussagekraft einiger Parameter durch diese therapeutische Maßnahme beeinträchtigt. Der ONSD hingegen blieb im Rahmen dieser Studie von der Durchführung einer milden Hypothermie unbeeinflusst, worauf in Kapitel 5.3.5.2. detaillierter eingegangen wird.

5.3.3. Kategorisierung des Outcomes

Die Vergleichbarkeit von Studien zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation wird durch eine uneinheitliche Einteilung des neurologischen Outcomes anhand des CPC-Score eingeschränkt. Zusätzlich birgt eine häufig zu frühzeitige Festlegung auf ein gutes bzw. schlechtes Outcome die Gefahr, den Anteil der Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome zu überschätzen. Aber auch die lediglich dichotome Betrachtung des Outcomes hinsichtlich des Überlebens könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, beispielsweise wenn Todesursachen aufgrund von mangelnder Dokumentation eines Therapieabbruchs falsch zugeordnet werden.

Der CPC-Score wird häufig zur Einschätzung des neurologischen Outcomes von Patienten nach Reanimation herangezogen [143] und bedingt dennoch aufgrund seiner unterschiedlichen Verwendung eine uneinheitliche Studienlage: die Zuordnung des CPC-Score 1-2 zu einem guten und die des CPC-Score 4-5 zu einem schlechten Outcome ist unumstritten [10]. Ein CPC-Score von 3 umfasst allerdings ein breites Spektrum neurologischer Störungen und kann von ambulanter Hilfsbedürftigkeit bis hin zum Locked-in-Syndrom reichen [143]. Je nach untersuchender Studie wurde diese Kategorie daher zum einen oder anderen Outcome gezählt, was wiederum die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse erschwert [10].

Neben der uneinheitlichen Einteilung variierte auch der Zeitpunkt der Bestimmung des neurologischen Outcomes und stellt eine Einschränkung entsprechender Studien dar. Die im Rahmen dieser Studie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung durchgeführte Erhebung des CPC-Score konnte lediglich das kurzfristige Outcome der Patienten widerspiegeln. Da eine neurologische Erholung insbesondere bei einem CPC-Score von 3 auch noch zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist [65], erfolgte diese Festlegung zu frühzeitig, um den Langzeitverlauf nach Reanimation wiedergeben zu können. Allerdings ist bisher nicht abschließend geklärt, ab welchem Zeitraum nach Reanimation eine weitere neurologische Erholung unwahrscheinlich wird: in einer Studie von Sandroni et al. [60] wurde beispielsweise eine Festlegung des Outcomes anhand des CPC-Score frühestens ab 6 Monaten nach Reanimation empfohlen, um einer fehlerhaften Einstufung vorzubeugen. Da diese und andere vorangegangene Studien eben diesen systematischen Fehler nicht ausschließen können, sind weitere anschließende Studien vonnöten, welche sich nach der Erhebung des kurzfristigen Outcomes auf die Dokumentation der neurologischen Langzeitergebnisse fokussieren.

Ebenso wie der Langzeitverlauf wurde auch die Todesursache von Patienten nach Reanimation bisher nur wenig untersucht. Ein CPC-Score von 5 ist keineswegs pauschal mit einem schlechten neurologischen Outcome gleichzusetzen, da neben einem irreversiblen Hirnfunktionsausfall auch Krankheiten anderer Organsysteme trotz eigentlich gutem neurologischen Outcome den Tod eines Patienten bedingen können [10]. In diesem Zusammenhang spielt auch der frühzeitige Therapieabbruch bei Prognostizierung eines schlechten Outcomes eine entscheidende Rolle [56]: um das Auftreten einer „self-fulfilling prophecy“ bestmöglich zu vermeiden, sollten Entscheidungskriterien für

einen Therapieabbruch vorgegeben und der Beschluss des Therapieabbruchs ebenso wie die Feststellung der Todesursache detailliert dokumentiert werden [107].

Um sowohl das Outcome der Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation als auch die Aussagekraft der entsprechenden Prognoseparameter in einen korrekten Kontext stellen zu können, sollte in zukünftigen Studien auf eine einheitliche Verwendung des CPC-Score geachtet und je nach Zeitpunkt der Festlegung zwischen einem kurzfristigen Outcome und dem Langzeitverlauf nach Reanimation unterschieden werden. Im Falle eines Therapieabbruchs sollte dieser begründet und unter Dokumentation des bestmöglich erreichten CPC-Score erfolgen. Hierfür erscheint die in dieser Studie vorgenommene Einteilung der Patienten in drei prognostische Gruppen angemessen: ein CPC-Score 1-2 kann als gutes und ein CPC-Score 3-4 als schlechtes Outcome dem letalen Verlauf, entsprechend einem CPC-Score von 5, gegenübergestellt werden.

Unabhängig von der jeweiligen Definition lag der Schwerpunkt sämtlicher bisher durchgeführter Studien auf der Prognostizierung eines schlechten Outcomes. Eine Prognoseeinschätzung könnte jedoch verlässlicher anhand von Parametern, welche ein gutes Outcome vorhersagen, zu treffen sein. Diese Überlegung sollte ebenfalls von zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

5.3.4. Prognostik anhand etablierter Parameter

Der Fokus dieser Studie lag auf der Überprüfung des mittels TOS ermittelten ONSD hinsichtlich seiner Verlässlichkeit als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation. Das Studiendesign nahm dementsprechend keinen Einfluss auf anderweitige diagnostische und therapeutische Schritte im Rahmen der Betreuung ebendieser Patienten.

Daher ermöglichten die erhobenen Daten der neurologischen Untersuchung beispielsweise zwar lediglich eine Auswertung der Hirnstammreflexe, wurden dafür aber zu vorab festgelegten Zeitpunkten dokumentiert. Im Gegensatz dazu fand die Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Bei beiden Bereichen war aufgrund der geringen Patientenzahl innerhalb der einzelnen Gruppen je nach Untersuchungsbefund keine Testung auf einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome hinsichtlich des Überlebens möglich.

Für die aus der Biochemie und Bildgebung erhobenen Daten konnten sowohl die Zeitpunkte der jeweiligen Messungen bestimmt, als auch das Vorliegen eines signifikanten Zusammenhangs mit dem Outcome hinsichtlich des Überlebens untersucht werden.

Die bereits etablierten Prognoseparameter werden anschließend im Einzelnen nochmals diskutiert.

5.3.4.1. Neurologische Untersuchung

Die überwiegende Anzahl der an Tag 0 und alle der an Tag 1 und 2 nach Reanimation im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten mit mindestens einem ausgefallenen Hirnstammreflex verstarben noch während des Krankenhausaufenthalts.

Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorangegangenen Meta-Analyse von Sandroni et al. [60] überein, welche einen fehlenden PR 72 Stunden nach Reanimation zu den verlässlichsten Prognoseparametern bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation zählte. Aber auch anhand einer Kombination aus fehlendem PR und fehlendem CR konnte ein schlechtes Outcome mit einer FPR von 0% sicher, allerdings unpräziser, vorhergesagt werden.

Limitationen in der Vergleichbarkeit dieser mit weiteren Studien bestehen einerseits in der hier fehlenden Differenzierung zwischen den Untersuchungsbefunden aus PR und CR und andererseits in der unterschiedlichen Definition eines schlechten Outcomes: während im Rahmen dieser Studie das Outcome hinsichtlich des Überlebens betrachtet wurde und ein schlechtes Outcome somit einem CPC-Score von 5 entsprach, wurde in anderen Studien lediglich eine Einteilung anhand des CPC-Score vorgenommen und ein schlechtes Outcome als CPC-Score 4-5 [60] bzw. 3-5 [61] definiert.

Eine allgemeine Einschränkung von sich mit der Untersuchung von Hirnstammreflexen beschäftigenden Studien liegt möglicherweise in der erschwerten Beurteilbarkeit der Befunde [64]. So könnte beispielsweise eine durch Auslösung des PR verursachte Konstriktion der Pupillen bei aus verschiedensten Gründen bereits vorliegender Miosis nur von geringem Ausmaß und für den Untersucher somit nicht sichtbar sein.

Ein weiterer wesentlicher Nachteil in diesem Zusammenhang ist in der Beeinflussbarkeit der Hirnstammreflexe durch sedierende Medikamente sowie die Durchführung einer milden Hypothermie zu sehen [61,78]. In dieser wie auch anderen Studien kann abschließend nicht sicher ausgeschlossen werden, dass fehlende Hirnstammreflexe bei Patienten mit einem guten Outcome im Verlauf nicht auf die Wirkung sedierender

Medikamente zurückzuführen waren. Dies galt auch für die Patienten, an welchen eine Therapie der milden Hypothermie erfolgte: diese bedingt eine veränderte Pharmakokinetik zahlreicher Medikamente und führt so zu einer verlangsamten Metabolisierung und folglich auch Ausscheidung von Sedativa [150].

Dementsprechend könnten inkonsistente Ergebnisse einzelner Studien bezüglich der prognostischen Aussagekraft von Hirnstammreflexen sowohl auf ein unterschiedliches Ausmaß der Sedierung je nach Studienzentrum bzw. eine variierende Dauer der sedierenden Restwirkung je nach Patient zurückzuführen sein.

5.3.4.2. Elektrophysiologie

Im Hinblick auf die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten aus der Ableitung der SEP konnte festgestellt werden, dass alle Patienten mit beidseits erloschenen kortikalen N20 Reizantworten im Verlauf verstarben.

Auch dies entspricht den Ergebnissen der bereits genannten Meta-Analysen von Sandroni et al. [60,61], welche diesen Untersuchungsbefund als verlässlichsten unter allen Prognoseparametern bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation werteten.

Am ehesten ist dies einerseits auf die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse zahlreicher Studien und andererseits auf die folgenden wesentlichen Vorteile dieser elektrophysiologischen Untersuchung zurückzuführen: die Befunde aus den SEP des Nervus medianus gelten als nur wenig beeinflussbar sowohl durch Sedativa als auch der Durchführung einer milden Hypothermie [60,82]. In einer Studie von Cruccu et al. [151] waren die SEP des Nervus medianus unter sedierender Medikation beispielsweise selbst dann noch ableitbar, als in der ebenfalls durchgeführten EEG bereits jegliche Muster erloschen waren.

Allerdings könnten insbesondere die Ergebnisse dieser elektrophysiologischen Untersuchung in ihrer prognostischen Aussagekraft durch das Auftreten einer „self-fulfilling prophecy“ geschmälert werden, worauf in Kapitel 5.3.5.1. eingegangen wird.

Allgemeine Einschränkungen bezüglich der Ableitung der SEP bestehen in der Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse und deren Beeinflussung durch im intensivmedizinischen Bereich häufiger auftretenden elektrischen Störfaktoren. Insbesondere bei starker Rausch-Überlagerung liegt nur eine moderate Übereinstimmung in der Nachweisbarkeit von kortikaler N20 Reizantworten mehrerer Untersucher vor [94].

Dies könnte letztendlich auch im Rahmen dieser Studie zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, wobei alle elektrophysiologischen Untersuchungen in der entsprechend hierfür ausgerüsteten Abteilung des Klinikums stattfanden und ausschließlich von erfahrenen Ärzten durchgeführt wurden.

Eine Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse ist auch für die Betrachtung der EEG relevant, deren prognostische Aussagekraft darüber hinaus insbesondere durch zahlreiche Klassifikationssysteme mit teilweise unterschiedlichen Begriffsdefinitionen limitiert wird [64]. Das wesentliche Bestreben zukünftiger Studien diesbezüglich sollte daher die Einführung einer standardisierten Terminologie im Bereich der EEG sein, welche in unterschiedlicher Form zwar bereits mehrfach vorgeschlagen, aber noch nicht ausreichend umgesetzt wurde [89,152].

Folglich ist eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit denjenigen anderer Studien zum momentanen Zeitpunkt nicht gegeben. Das Versterben aller Patienten, welche im Rahmen dieser Studie eines der malignen EEG-Muster aus Status epilepticus, Burst-Suppression-Muster oder isoelektrischem EEG aufwiesen, stimmt jedoch im Wesentlichen mit den Ergebnissen der vorgenannten Meta-Analysen von Sandroni et al. [60,61] überein, nach welchen eine Kombination maligner EEG-Muster eine verlässliche Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation ermöglichte. Hierzu wurden weiterhin auch das Vorliegen eines Niedervoltage-EEG sowie einer nicht reaktiven EEG-Hintergrundaktivität gezählt.

Eine allgemeine Einschränkung dieser und anderer sich mit der EEG beschäftigenden Studien stellt die Beeinflussbarkeit der Befunde durch sedierende Medikamente und die Durchführung einer milden Hypothermie dar [61]. Im Gegensatz zu den SEP des Nervus medianus kann somit die Möglichkeit einer Ergebnisverzerrung der EEG durch diese Störfaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Des Weiteren variieren die erhobenen EEG-Muster mit dem Zeitpunkt und der Dauer ihrer Aufzeichnung [61]. Auch hierfür wurden bisher keine Standards definiert, was sich zusätzlich negativ auf die prognostische Aussagekraft der EEG auswirkt. So kann in dieser wie auch anderen Studien abschließend nicht sicher ausgeschlossen werden, dass maligne EEG-Muster bei Patienten, die trotz einer physiologischen EEG verstarben, nicht außerhalb des Aufzeichnungsfensters aufgetreten sind.

Die in Kapitel 5.3.4.1. bereits genannte und auch hier von anderen Studien abweichende Definition eines schlechten Outcomes ist auch im Hinblick auf die im Rahmen dieser Studie untersuchten elektrophysiologischen Untersuchungen als eine Limitation zu sehen.

5.3.4.3. Biochemie

Für die im Rahmen dieser Studie an Tag 1 und 2 erhobenen NSE-Werte konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden, wobei die im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant höhere NSE-Werte aufwiesen als die Vergleichsgruppe der Überlebenden.

Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Sandroni et al. [60], nach welchen eine Erhöhung der NSE-Werte ab 24 Stunden nach Reanimation eine verlässliche Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie ermöglichte. In einer Studie von Chelly et al. [136] waren erhöhte NSE-Werte bereits unmittelbar nach Reanimation mit einer gleichzeitigen Erhöhung der ONSD-Werte assoziiert.

Eine wesentliche Limitation dieses laborchemischen Parameters besteht jedoch in den sich zeitlich verändernden NSE-Grenzwerten. Diese resultieren in einer eingeschränkten Vergleichbarkeit bereits bestehender Studien, da bisher keine Bestimmung eines konsistenten NSE-Grenzwertes gelang. Hierfür mögliche Ursachen werden sowohl in unterschiedlichen Nachweismethoden als auch einer extrazerebralen Bildung der NSE gesehen. Darüber hinaus könnte die zeitliche Variabilität der NSE-Werte aber auch physiologisch durch einen in der Frühphase nach Reanimation veränderten Stoffwechsel bedingt sein [61].

Für zukünftige Studien bedarf es daher einer Distanzierung von absoluten Zahlenwerten und stattdessen einer Orientierung hin zu einer Betrachtung zeitlicher Wertevariationen der laborchemischen Parameter [64]. Doch selbst dann ist eine gewisse Diskrepanz zwischen Prognose bzw. Klinik und Biochemie nicht sicher auszuschließen, da eine vermehrte Freisetzung der NSE unabhängig von der Lokalisation und damit auch der Funktion der geschädigten Hirnregion erfolgt. Dies würde folglich die Suche nach neuen spezifischeren laborchemischen Prognoseparametern notwendig machen [10].

Als weitere Einschränkung der Biochemie ist ihre Beeinflussbarkeit durch die Durchführung einer milden Hypothermie zu nennen, welche durch Modifizierung neurolo-

gischer Schädigungsprozesse zu erniedrigten NSE-Werten [103] und folglich zu einer deutlichen Erhöhung der für ein schlechtes neurologisches Outcome signifikanten NSE-Grenzwerte [100] führt.

Zu den speziell im Rahmen dieser Studie auftretenden Limitationen zählt neben der von anderen Studien abweichenden Definition eines schlechten Outcomes auch die fehlende Definition eines mit anderen Studien zu vergleichenden NSE-Grenzwertes.

Die Vorteile dieses laborchemischen Parameters bestehen hingegen in der Unabhängigkeit der NSE-Werte von sedierenden Medikamenten sowie in der im Vergleich zu bisherigen Prognoseparametern erstmaligen Erhebung quantitativer Befunde [60].

5.3.4.4. Bildgebung

Die im Rahmen dieser Studie bezüglich bildgebender Verfahren erhobenen Daten ermöglichten keine verlässliche Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation: die Befunde der CT-Untersuchung waren im Hinblick auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens als sehr inkonsistent zu beurteilen und auch die GWR-Werte unterschieden sich hierfür nicht signifikant.

Dies entspricht auch der momentan als unzureichend einzustufenden Studienlage diesbezüglich. Während in den häufig angeführten Meta-Analysen von Sandroni et al. [60,61] keiner dieser Parameter als verlässlich galt, fanden lediglich die als „diffus“ bezeichneten Veränderungen in CT und/oder MRT Einzug in die Reanimations-Leitlinien des ERC aus dem Jahr 2015 [56].

Entgegen den Ergebnissen dieser Studie konnten, wie in Kapitel 1.2.5. der Einleitung bereits ausführlich erörtert, einige kleinere Studien durchaus signifikante Unterschiede zwischen einer Erniedrigung der GWR-Werte und einem schlechten neurologischen Outcome nachweisen, allerdings ohne die Angabe eines konsistenten GWR-Grenzwertes. Außerdem bestand nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit durch die in Kapitel 5.3.4.1. bereits erwähnte und hier von anderen Studien abweichende Definition eines schlechten Outcomes. Da die Zeitpunkte der stattgefundenen CT-Untersuchungen bzw. Bestimmungen der GWR-Werte nicht standardisiert sind, kann auch eine hierdurch bedingte Ergebnisverzerrung nicht gänzlich ausgeschlossen werden. So konnte bei 60% (3/5) der Patienten mit initial normalem CT-Befund durch eine zweite, im zeitlichen Verlauf stattfindende, CT-Untersuchung doch noch eine hypoxische Enzephalopathie nachgewiesen werden.

Eine allgemeine Einschränkung von CT-Untersuchungen besteht in der komplexen, bisher nicht standardisierten und daher uneinheitlichen Interpretation der Befunde, welche wiederum eine Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse bedingt. Die aus bildgebenden Verfahren gewonnenen Ergebnisse dieser und anderer Studien unterliegen darüber hinaus möglicherweise einem Selektionsbias, da die Durchführung einer CT-Untersuchung mit einem großen Aufwand verbunden und folglich nicht allen schwerkranken Patienten zugänglich ist [10].

5.3.5. Prognostik anhand des Optikusnervenscheidendurchmessers

5.3.5.1. Alleinige Betrachtung des Optikusnervenscheidendurchmessers

Die Möglichkeit der Verbesserung einer frühzeitigen und verlässlichen Prognoseeinschätzung anhand des sonographisch ermittelten ONSD wurde durch die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie an Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation belegt.

So haben sich die mittels TOS bestimmten Werte des ONSD zu jedem Untersuchungszeitpunkt bis 72 Stunden nach Reanimation signifikant hinsichtlich des Überlebens unterschieden. Verglichen mit den Überlebenden waren signifikant höhere ONSD-Werte unter den Verstorbenen zu verzeichnen. Dies galt insbesondere auch in der Frühphase nach Reanimation: bereits während der durchschnittlich nach ca. 11 Stunden stattgefundenen ersten Messung des ONSD konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen aufgezeigt werden.

Darüber hinaus imponierte unter den Verstorbenen im weiteren zeitlichen Verlauf ein signifikanter Anstieg der bereits zu Beginn erhöhten ONSD-Werte, wohingegen die entsprechenden Messungen unter den Überlebenden im Wesentlichen unverändert blieben.

Um die Prognoseeinschätzung anhand des ONSD im klinischen Alltag zu vereinfachen, wurde im Hinblick auf das Überleben ein Cut-off-Wert definiert, welcher als erster Anhaltspunkt in der Unterscheidung des Outcomes hinsichtlich des Überlebens dienen kann. Diese Grenze wurde bei einem ONSD $> 5,75$ mm festgelegt.

Eine allgemeine Einschränkung von Studien zur prognostischen Aussagekraft verschiedener Parameter besteht in der nur schwer kontrollierbaren sog. „self-fulfilling prophecy“ [10]. Diese „selbsterfüllende Prophezeiung“ kann auch in dieser Studie nicht sicher ausgeschlossen werden, da die Ergebnisse anderer bereits etablierter Prognose-

parameter den behandelnden Ärzten zugänglich waren und deren Entscheidung hinsichtlich des weiteren Therapieregimes möglicherweise beeinflussten. So könnte bei einer unbestimmten Anzahl von Patienten auf der obigen Grundlage ein Therapieabbruch beschlossen worden sein, welcher aufgrund der herbeigeführten palliativen Situation zum Versterben der Patienten führte. Dies könnte fälschlicherweise eine Festigung der Annahme einer verlässlichen Prognoseeinschätzung anhand eines bestimmten Parameters, wie beispielsweise des ONSD, zur Folge haben, obwohl die Prognose dieser Patienten unter Fortführung einer Maximaltherapie eigentlich unklar bliebe.

Der im Rahmen dieser Studie ermittelte ONSD nahm hingegen mit absoluter Sicherheit keinen Einfluss auf eine Therapielimitierung bei vermutetem schlechten Outcome, da die behandelnden Ärzte diesen Werten gegenüber verblindet wurden. Aufgrund des Studiendesigns war dies allerdings beispielsweise für die beidseits erloschenen kortikalen N20 Reizantworten der SEP, welche den am häufigsten für Entscheidungen zum Therapieabbruch herangezogenen Prognoseparameter darstellten [61], nicht realisierbar.

Somit bleibt das Auftreten einer „selbsterfüllenden Prophezeiung“ insbesondere in Studien mit prognostischem Schwerpunkt nur schwer vermeidbar: für einige Parameter können behandelnde Ärzte nicht ausreichend verblindet werden, für andere Parameter sollten sie es nicht, da therapiebedürftige Komplikationen hierdurch unentdeckt bleiben könnten [61]. Für zukünftige Studien sind vorgeschriebene Kriterien für eine Entscheidung zum Therapieabbruch und eine entsprechende Dokumentation dieser Situation daher umso wichtiger [107], worauf in Kapitel 5.3.3. bereits eingegangen wurde.

Des Weiteren könnte die Prognose einiger Patienten neben dem Krankheitsbild der hypoxischen Enzephalopathie auch durch andere Einflussfaktoren, wie beispielsweise weiteren Organschädigungen aufgrund des Herz-Kreislauf-Stillstandes, bestimmt worden sein. Eine fehlende Differenzierung diesbezüglich stellt auch eine häufige Einschränkung entsprechender Studien dar und könnte in diesem Fall ebenfalls fälschlicherweise zu einer Bestätigung der prognostischen Verlässlichkeit des ONSD führen. Nach momentanem Kenntnisstand handelte es sich um die dritte und aktuell größte Studie, welche sich als thematischen Schwerpunkt mit der Überprüfung der Verläss-

lichkeit des sonographisch ermittelten ONSD als Prognoseparameter bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation beschäftigte.

In der bisher einzigen anderen prospektiven Studie von Chelly et al. [136] konnten analog zu den Ergebnissen dieser Studie ebenfalls signifikant höhere ONSD-Werte unter den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden nachgewiesen werden. Im Unterschied zu dieser Studie galt dies allerdings ausschließlich für die erste, 24 Stunden nach Reanimation durchgeführte, Messung des ONSD. Bezüglich des Überlebens konnte ein schlechtes Outcome zu diesem Zeitpunkt anhand von ONSD-Werten $> 5,5$ mm mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 88% vorhergesagt werden. Eine Spezifität von 100% konnte stattdessen in dieser Studie durch den etwas höher gelegenen Cut-off-Wert bei einem ONSD $> 5,75$ mm abgeleitet werden. Dennoch war ein direkter Vergleich dieser beiden Cut-Off-Werte aufgrund der unterschiedlichen Methodik aus alleiniger Betrachtung der ONSD-Werte und der kombinierten Betrachtung unter Berücksichtigung der GWR-Werte und der Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie nicht möglich.

Erstaunlicherweise lagen trotz des niedrigeren Cut-off-Wertes die in der Studie von Chelly et al. [136] bestimmten durchschnittlichen ONSD-Werte sowohl gemittelt für alle Patienten (6,7 mm) als auch hinsichtlich der beiden anhand des Überlebens eingeteilten Patientengruppen (Überlebende 6,5 mm vs. Verstorbene 7,2 mm) deutlich über den in dieser Studie gemessenen Werten. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass die erste Messung des ONSD in der Studie von Chelly et al. [136] verglichen mit dieser Studie erst zu einem späteren Zeitpunkt (24 Stunden vs. ca. 11 Stunden) nach Reanimation stattgefunden hat. Außerdem könnten unterschiedliche Untersuchungstechniken eine Differenz der Mittelwerte bedingt haben, was letztlich nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Diese Studie war nach derzeitigem Wissensstand nicht nur die Erste, die bereits innerhalb von 12 Stunden nach Reanimation eine Messung des ONSD vornahm. Auch konnten erstmalig signifikante Ergebnisse aus entsprechenden Verlaufsuntersuchungen dokumentiert werden. In der genannten Studie von Chelly et al. [136] konnte anhand der Messungen des ONSD im zeitlichen Verlauf nach 48 und 72 Stunden hingegen lediglich ein nicht signifikanter Trend hin zu höheren ONSD-Werten unter den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden beobachtet werden.

Die älteste, kleinste und retrospektive Studie von Ueda et al. [137] beschrieb ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem schlechten Outcome und erhöhten ONSD-Werten. Im Unterschied zu dieser Studie wurde eine Prognoseeinschätzung allerdings nicht in Abhängigkeit des Überlebens, sondern anhand der Glasgow-Outcome-Scale (GOS) vorgenommen, welche in ihrer Einteilung im Wesentlichen der des CPC-Score entspricht. In der Studie von Ueda et al. wurden neben den Verstorbenen daher auch Patienten mit schweren neurologischen Defiziten und komatösem Zustand einem schlechten Outcome zugeordnet. Dies könnte als Erklärung für den niedrigeren Cut-off-Wert bei einem $\text{ONSD} < 5,4$ mm herangezogen werden, für welchen erneut keine endgültige diagnostische Sicherheit erreicht werden konnte. Ein gutes Outcome konnte hierdurch lediglich mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 73% vorhergesagt werden.

Darüber hinaus wurde in der Studie von Ueda et al. [137] ausschließlich eine einmalige Messung des ONSD im Zeitraum zwischen 12 und 72 Stunden nach Reanimation durchgeführt. Gemäß deren Ergebnissen variierten die ONSD-Werte nicht signifikant in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung innerhalb des untersuchten Zeitraums. Dies widerspricht gänzlich den Ergebnissen dieser Studie, nach welchen bei Patienten mit einem schlechten Outcome hinsichtlich des Überlebens ein frühzeitiger und signifikanter Anstieg innerhalb von 48 Stunden nach Reanimation zu verzeichnen war. Auch diese Diskrepanz könnte durch die Betrachtung unterschiedlicher Outcomes bedingt worden sein: Patienten mit initial niedrigen ONSD-Werten und schweren neurologischen Defiziten im Verlauf wurden in der Studie von Ueda et al. einem schlechten Outcome zugeordnet, während ebendiese Patienten im Rahmen dieser Studie den Überlebenden zugeordnet und der Gruppe der Verstorbenen gegenübergestellt worden wären.

Für eine frühzeitige und verlässliche Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation stellt der sonographisch ermittelte ONSD einen vielversprechenden Parameter dar. In Kombination mit weiteren Prognoseparametern kann diese Methode klinisch tätigen Ärzten eine fundierte Entscheidungsfindung bezüglich des adäquaten Therapieregimes bei Betroffenen ermöglichen. So könnte insbesondere der Anteil von, bisher auf Grundlage unzureichender

Prognoseparameter getroffenen, Therapieabbrüchen an der Gesamtzahl der Todesfälle nach Reanimation reduziert werden.

In zukünftigen Studien bedarf es zunächst allerdings einer weiterführenden Untersuchung dieses Zusammenhangs. Um präzisere Daten mit dementsprechend bedeutender Relevanz für den medizinischen Alltag zu erhalten, sind besonders Studien mit einem größeren Patientenkollektiv vonnöten. Der Studienschwerpunkt sollte hierbei neben der erneuten Überprüfung der Verlässlichkeit des mittels TOS bestimmten ONSD innerhalb der Frühphase nach Reanimation und dessen zeitlichen Verlauf insbesondere auf der Validierung des festgelegten prognostischen Cut-off-Wertes liegen.

5.3.5.2. Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Therapie mittels milder Hypothermie

Hinsichtlich der Behandlung mit milder Hypothermie stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit denjenigen aus vorangegangenen größeren Studien [5] überein und zeigten eine signifikante Mortalitätsreduktion bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation. Einerseits verbesserte diese therapeutische Maßnahme also die Prognose dieser Patienten, andererseits erschwerte sie die Prognoseeinschätzung indirekt durch Beeinträchtigung der ursprünglichen Aussagekraft bereits etablierter Prognoseparameter, worauf in Kapitel 1.2. der Einleitung bereits ausführlich eingegangen wurde. Daher bedarf es neuer und gegenüber der Therapie der milden Hypothermie stabiler Parameter, wie beispielsweise dem ONSD, dessen Werte im Rahmen dieser Studie unabhängig von der Durchführung einer milden Hypothermie waren.

In der bereits angesprochenen Studie von Ueda et al. [137] konnte ebenfalls keine Veränderung der ONSD-Werte in Abhängigkeit von der Durchführung einer milden Hypothermie festgestellt werden. Hierfür bestand aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs bisher nur eine eingeschränkte Aussagekraft, die dokumentierten Ergebnisse konnten nun aber erstmals durch diese Studie bestätigt werden.

Die andere bereits genannte Studie von Chelly et al. [136] setzte eine Therapie der milden Hypothermie als Einschlusskriterium für eine Studienteilnahme voraus, was die Vergleichbarkeit mit der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie erschwerte. So wurde zwar insgesamt ein größeres Patientenkollektiv betrachtet, allerdings sah das Studiendesign auch keinen Vergleich dieser Patienten mit einer Kontroll-

gruppe, die diese therapeutische Maßnahme nicht erhalten hatte, vor. Dennoch konnten hinsichtlich des Überlebens signifikante ONSD-Werte sogar während der Kühlungsphase, jedoch nicht mehr im Anschluss daran, nachgewiesen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass der sonographisch ermittelte ONSD durch die Behandlung mit milder Hypothermie beeinträchtigt wird und würde den Ergebnissen dieser Studie widersprechen.

Die ungenügende prognostische Aussagekraft einiger Parameter im Anschluss an die Behandlung mit milder Hypothermie auf ca. 33°C konnte durch bereits in Kapitel 1.2. der Einleitung genannte Studien gezeigt werden. Die zukünftig zu bevorzugende Therapie des TTM mit Regulierung der Körperkerntemperatur auf 36°C schien laut den Ergebnissen einer Studie von Tsetsou et al. [153] hingegen keine Auswirkungen auf die Verlässlichkeit dieser Parameter zu nehmen. Während dieser Zusammenhang noch einer detaillierteren Analyse durch weitere Studien bedarf, scheint der ONSD selbst bei der Durchführung einer milden Hypothermie auf ca. 33°C ein gegenüber dieser therapeutischen Maßnahme stabiler Parameter zu sein.

5.3.5.3. Betrachtung von Optikusnervenscheidendurchmesser und Gray-White-Matter-Ratio

Gemäß den Ergebnissen dieser Studie waren erniedrigte GWR-Werte nicht signifikant mit einem schlechten Outcome hinsichtlich des Überlebens assoziiert.

Dies widerspricht auch der bereits häufiger angeführten Studie von Chelly et al. [136], welche sowohl einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten ONSD-Werten und erniedrigten GWR-Werten als auch erhöhten ONSD-Werten und einem schlechten Outcome hinsichtlich des Überlebens nachweisen konnte. Diese Ergebnisse lassen wiederum einen Zusammenhang zwischen erniedrigten GWR-Werten und einem schlechten Outcome hinsichtlich des Überlebens vermuten. Die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen könnte schließlich dadurch bedingt sein, dass die zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefundenen CT-Untersuchungen bzw. Bestimmungen der GWR-Werte zur Unterschätzung dieses scheinbar bestehenden Zusammenhangs geführt haben. Da CT-graphische Befunde in der Frühphase nach Reanimation typischerweise einen Normalbefund aufweisen und vorliegende Pathologien erst im zeitlichen Verlauf in Erscheinung treten [58], könnte das Ausmaß der neurologischen Schädigung im

Rahmen der hypoxischen Enzephalopathie je nach Untersuchungszeitpunkt nicht ausreichend erfasst worden sein.

In einer Studie von Kim et al. [147] konnte eine Verbesserung der Vorhersagequalität des ONSD durch eine Kombination mit der GWR erreicht werden, wobei diese Erkenntnis allerdings auf einer CT-graphischen Bestimmung beider Parameter basierte. Auch hier waren sowohl erhöhte ONSD-Werte als auch erniedrigte GWR-Werte mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert, was erneut für eine wahrscheinlich stattgefundene Unterschätzung des letzteren Zusammenhangs im Rahmen dieser Studie sprechen könnte.

Die Bestimmung des ONSD mittels TOS ermöglicht die Verbesserung einer frühzeitigen und verlässlichen Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation. Eine noch bessere Vorhersagequalität durch eine Kombination mit CT-graphisch ermittelten GWR-Werten wäre darüber hinaus von besonderem Nutzen, weil CT-Untersuchungen ein häufiges bildgebendes Verfahren in solchen Notfallsituationen darstellen [63]. Die ergänzende Bestimmung der GWR anhand der erhobenen Befunde schafft daher relativ unkompliziert einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn in der ohnehin multimodalen Prognoseeinschätzung nach Reanimation. Hierfür bedarf es in Zukunft allerdings zunächst einiger größerer prospektiver Studien, welche die Verlässlichkeit und prognostischen Cut-off-Werte der einzelnen Parameter sowie anschließend deren Kombination detaillierter untersuchen.

5.3.5.4. Festlegung eines prognostischen Cut-Off-Wertes

In die Berechnung des für den ONSD festgelegten prognostischen Cut-Off-Wertes von 5,75 mm wurden, wie bereits mehrfach beschrieben, neben dem während der ersten Messung an Tag 0/1 ermittelten ONSD-Wert auch der GWR-Wert sowie die Behandlung mit bzw. ohne milder Hypothermie aufgenommen. Hierdurch konnte eine ausreichend hohe Konkordanz und damit Vorhersagequalität dieses Risiko-Scores erreicht werden.

So konnte im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie die Möglichkeit einer frühzeitigen Prognoseeinschätzung innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation verbessert werden.

Um korrekte Rückschlüsse hieraus zu ermöglichen, ist folgender Zusammenhang nochmals zu betonen: zur Festlegung eines Cut-Off-Wertes wurde der kleinste

ONSD-Wert bestimmt, für welchen der Risiko-Score unter Berücksichtigung der beiden anderen Parameter zu einer Spezifität von 100% führte. Diese Methode lässt allerdings keine fehlerfreie Ableitung von unmittelbar innerhalb von 24 Stunden bestimmten quantitativen ONSD-Werten auf das Outcome hinsichtlich des Überlebens zu, da in diesem Fall weder die zugehörigen GWR-Werte noch die Durchführung einer milden Hypothermie Berücksichtigung in der Entscheidungsfindung gefunden hätten.

Eine praktikable Anwendung des Cut-Off-Wertes für den ONSD im klinischen Alltag ist daher nur eingeschränkt möglich.

Andererseits scheint ein Cut-off-Wert von 5,75 mm durchaus den realen pathologischen Stellenwert erhöhter ONSD-Werte bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation abzubilden, da auch in mehreren Studien bereits vergleichbare Grenzwerte des ONSD für einen Bereich zwischen 5,7 mm und 5,9 mm mit erhöhten ICP-Werten assoziiert waren [128–131].

Somit konnte durch diesen Risiko-Score bereits innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation ein erster wegweisender Befund mit nicht unerheblicher prognostischer Relevanz für die weitere Entscheidungsfindung hinsichtlich eines angemessenen Therapieregimes dokumentiert werden. Für eine abschließende verlässliche Prognoseeinschätzung ist eine engmaschige Re-Evaluation der im Einzelnen erhobenen Befunde sowie deren Interpretation in Zusammenschau im zeitlichen Verlauf unverzichtbar und zwingend notwendig.

6. Zusammenfassung der Dissertation

Bei Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation eine verlässliche Prognoseeinschätzung vorzunehmen, stellt weiterhin eine große Herausforderung für klinisch tätige Ärzte dar [10]. Die hierfür herangezogenen Parameter werden insbesondere durch die im Rahmen der Therapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand angewendeten sedierenden Medikamente und die Durchführung einer milden Hypothermie beeinflusst, weshalb eine prognostische Beurteilung der Situation momentan frühestens 72 Stunden nach Reanimation empfohlen wird [56].

Bis zu diesem Zeitpunkt aber bleibt das Outcome der Patienten ungewiss, was sowohl für die Angehörigen als auch die behandelnden Ärzte unzufriedenstellend ist. Und selbst nach diesem Zeitpunkt bestehen teilweise nur ungenaue oder gar uneinheitliche Angaben über das Vorgehen, welches eine verlässliche Prognoseeinschätzung dieser Patienten ermöglichen soll.

In diesem Zusammenhang konnte sich der sonographisch ermittelte ONSD als sinnvoller Prognoseparameter beweisen: die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des ONSD und einem schlechten Outcome hinsichtlich des Überlebens.

Die wesentlichen Vorteile des sonographisch ermittelten ONSD gegenüber anderen, bereits etablierten Prognoseparametern bestehen in seiner Unabhängigkeit von der Durchführung einer milden Hypothermie und der hierdurch erreichbaren frühzeitigen Prognoseeinschätzung bereits innerhalb von 24 Stunden nach Reanimation. Außerdem konnte anhand der quantitativen Werte erstmals ein bei 5,75 mm liegender Cut-off-Wert für den ONSD identifiziert werden, welcher in kombinierter Betrachtung mit anderen Prognoseparametern zu einer verlässlichen Prognoseeinschätzung beitragen kann.

Darüber hinaus handelt es sich bei der TOS um ein einfach zu erlernendes, direkt am Patientenbett auch wiederholt durchführbares und kostengünstiges Verfahren mit nur geringer Untersucherabhängigkeit [119].

All diese Argumente machen die sonographische Bestimmung des ONSD zu einer vielversprechenden und leicht in den klinischen Alltag zu integrierenden Methode im Rahmen der Prognoseeinschätzung von Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie nach erfolgreicher Reanimation.

Anhang

Anhang 1: Tabelle 15

Prognoseparameter der neurologischen Untersuchung

Zeitpunkt nach Re-animation	Parameter	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur	schlechtes Outcome
ohne Therapie mittels milder Hypothermie						
unmittelbar danach	Status myoclonus	0 (0-14)	46 (35-57)	107	[69]	
24 Stunden	VOR fehlend	0 (0-31)	42 (26-59)	44	[67]	
	Status myoclonus	0 (0-3)	9 (7-13)	471	[65,67]	
48 Stunden	Status myoclonus	0 (0-5)	8 (5-11)	464	[65,70]	CPC 4-5
72 Stunden	PR fehlend	0 (0-8)	18 (15-23)	382	[65,66]	
	PR fehlend + CR fehlend	0 (0-15)	14 (10-18)	289	[65]	
	Status myoclonus	0 (0-14)	2 (1-4)	300	[65]	
mit Therapie mittels milder Hypothermie						
bis 72 Stunden	Status myoclonus	0 (0-15)	8 (1-26)	44	[78]	CPC 4-5
	Status myoclonus	5 (3-9)	37 (33-41)	812	[72-77]	CPC 3-5
72 Stunden	PR fehlend	0 (0-13)	17 (8-30)	74	[78,79]	CPC 4-5
	PR fehlend	1 (0-7)	20 (13-28)	207	[71,72]	CPC 3-5
	M < 2 + PR fehlend + CR fehlend	0 (0-8)	15 (7-26)	103	[80]	CPC 3-5

Anmerkungen. Alle aufgeführten Daten basieren auf den Reviews und Metaanalysen von Sandroni et al. [60,61], weshalb die Literatur der Tabelle lediglich die zugehörigen Primärstudien angibt. Die verlässlichsten Parameter mit einer FPR von 0% und einem 95%-KI von < 10% wurden grau hervorgehoben. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall. VOR = vestibulookulärer Reflex. PR = Pupillenreflex. CR = Kornealreflex. M < 2 = motorischer Status der Glasgow-Coma-Scale. CPC = Cerebral-Performance-Category.

Anhang 2: Tabelle 16

Prognoseparameter der Elektrophysiologie

Zeitpunkt nach Re-animation	Parameter	Befund	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
ohne Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 4-5)						
24 Stunden	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-5)	46 (40-53)	295	[65,82,85]
bis 48 Stunden	EEG	Kombination maligner Muster	0 (0-19)	42 (23-63)	40	[90]
48 Stunden	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-5)	46 (40-52)	328	[65,81] [83,84]
bis 72 Stunden	EEG	Niedervoltage $\leq 20-21 \mu\text{V}$	0 (0-6)	28 (23-34)	355	[65,67]
72 Stunden	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-9)	46 (40-52)	293	[65,85]
	SEP	N20 ein-/beidseits erloschen	0 (0-26)	86 (42-100)	17	[86]
mit Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 3-5)						
während Kühlungsphase	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-2)	28 (22-34)	421	[72,82] [91,92]
	EEG	Niedervoltage $\leq 20-21 \mu\text{V}$	0 (0-11)	40 (19-64)	46	[92]
nach Wiederaufwärmung	SEP	N20 beidseits erloschen	0 (0-4)	42 (36-48)	339	[72,76,77] [80,81]
	EEG	Kombination maligner Muster	0 (0-9)	89 (65-99)	51	[73]
	EEG	nicht reaktive Hintergrundaktivität	0 (0-3)	62 (53-70)	223	[73,76,77]

Anmerkungen. Alle aufgeführten Daten basieren auf den Reviews und Metaanalysen von Sandroni et al. [60,61], weshalb die Literatur der Tabelle lediglich die zugehörigen Primärstudien angibt. Die verlässlichsten Parameter mit einer FPR von 0% und einem 95%-KI von < 10% wurden grau hervorgehoben. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall. CPC = Cerebral-Performance-Category. SEP = somatosensibel evozierte Potentiale. EEG = Elektroenzephalographie.

Anhang 3: Tabelle 17

Prognoseparameter der Biochemie

Zeitpunkt nach Re-animation	Parameter	Grenzwert [$\mu\text{g/l}$]	FPR (95%-KI) [%]	Sensitivität (95%-KI) [%]	N	Literatur
ohne Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 4-5)						
24 Stunden	NSE	33	0 (0-8)	48 (42-55)	272	[65]
48 Stunden	NSE	33	0 (0-8)	61 (54-68)	241	[65]
	NSE	65	0 (0-3)	62 (47-75)	156	[97]
	S-100B	0.2	0 (0-12)	79 (49-95)	38	[98]
	S-100B	0.7	5 (1-18)	51 (44-58)	238	[65]
72 Stunden	NSE	80	0 (0-3)	43 (29-58)	152	[97]
	S-100B	0.7	0 (0-8)	42 (34-50)	207	[65]
mit Therapie mittels milder Hypothermie (schlechtes Outcome definiert als CPC-Score 3-5)						
unmittelbar danach	NSE	41.5	0 (0-29)	32 (15-53)	35	[99]
24 Stunden	NSE	49.6	0 (0-29)	80 (59-93)	34	[99]
	S-100B	0.18-0.21	0 (0-7)	65 (44-83)	66	[102,103]
48 Stunden	NSE	81.8	0 (0-2)	18 (13-25)	310	[72]
	S-100B	0.3	0 (0-7)	21 (9-38)	75	[104]
72 Stunden	NSE	78.9	0 (0-6)	48 (32-63)	97	[100]

Anmerkungen. Alle aufgeführten Daten basieren auf den Reviews und Metaanalysen von Sandroni et al. [60,61], weshalb die Literatur der Tabelle lediglich die zugehörigen Primärstudien angibt. Die verlässlichsten Parameter mit einer FPR von 0% und einem 95%-KI von < 10% wurden grau hervorgehoben. FPR = Falsch-Positiv-Rate. 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall. CPC = Cerebral-Performance-Category. NSE = neuronenspezifische Enolase.

Aufklärungsbogen

Der Optikusnervenscheidendurchmesser als Instrument zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit globaler zerebraler Hypoxie

Patientendaten:

Sehr geehrte(r) Vorsorgebevollmächtigte(r),
sehr geehrte(r) gesetzliche(r) Vertreter(in) des Patienten,

ihr Angehöriger hat im Rahmen seiner Grunderkrankung eine Sauerstoffminderversorgung des Gehirns erlitten.

Im Rahmen dessen werden eine Reihe von Untersuchungen zur Ursachenforschung und Abschätzung der Prognose durchgeführt.

Wir möchten im Rahmen unserer Studie eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung durchführen, welche bereits bei Pat. mit unterschiedlichen Formen des erhöhten Hirndrucks eingesetzt wird.

Hierbei wird mittels **Ultraschall des Auges** der sog. Optikusnervenscheidendurchmesser bestimmt.

Vorteil der Technik ist die schnelle Durchführbarkeit am Patientenbett, die beliebige Wiederholbarkeit im Verlauf und die **unbedenkliche Sicherheit** beim Einsatz der Ultraschalltechnik.

Ziel der Studie ist nach Auswertung der Daten bereits frühzeitig mehr über die Prognose hinsichtlich des Überlebens aussagen zu können.

Als **Ausschlusskriterien** der vorliegenden Studie wurde ein Alter < 18 Jahren, akute primäre Hirnerkrankungen (wie große intrakranielle Blutungen oder Schlaganfälle), akute sekundäre Hirnerkrankungen (intrakranielle Traumafolgen), schwere Gesichtsverletzungen (fehlende sonographische Beurteilbarkeit der Augen) und eine fehlende Einwilligung zur Teilnahme deklariert.

Die Daten werden im Verlauf vollständig anonymisiert ausgewertet.

Datenschutz:

Ihr Einverständnis ist Voraussetzung für die Aufzeichnung der im Rahmen der Behandlung erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung (z.B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen).

Ihre Einwilligung zur Untersuchung kann zu jedem Zeitpunkt der Studie widerrufen werden.

Als **Ansprechpartner** stehen Ihnen während der Studie folgende Ärzte zur Verfügung.

Dr. Michael Ertl (Oberarzt, Studienleitung, Tel. 0821-400-2973)

Anhang 5: Abbildung 14. Einwilligungserklärung, unterschrieben aufbewahrt.

Einwilligungserklärung

Der Optikusnervenscheidendurchmesser als Instrument zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit globaler zerebraler Hypoxie

Patientendaten:

hiermit willige ich ein, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten anonymisiert ausgewertet und verwendet werden dürfen.

Ich bestätige hiermit auch die ausreichende inhaltliche Aufklärung über die vorliegende Studie sowie den Erhalt des Aufklärungsbogens.

Mir ist bewusst, dass die Einwilligung zur Untersuchung zu jedem Zeitpunkt der Studie widerrufen werden kann.

Ort, Datum, aufklärende(r) Arzt/Ärztin:

Ort, Datum, gesetzliche(r) Vertreter(in) des Patienten:

Anhang 6: Abbildung 15. Erhebungsbogen, standardisiert für alle Daten.

Patient (Nr. ____)	Name: _____		Aufnahmetag-/uhrzeit: _____	
	Vorname: _____		_____	
	Geburtsdatum: _____		ca. ____:____	
Ätiologie				
Laien-Reanimation	[] ja		[] nein	
Zeit bis ROSC				
Hypothermie	[] ja		[] nein	
Bildgebung	-----			
EEG	-----			
Medianus-SEP	-----			
Tag nach Reanimation	Tag 0 1	Tag 0 2	Tag 1	Tag 2
untersucht am... um...	____:____	____:____	____:____	____:____
NSE				
ONSD 1. Wert:				
li re 2. Wert:				
3. Wert:				
ONSD Mittelwert:				
Four-Score	E M B R	E M B R	E M B R	E M B R
Entlassungstag	____.____.____ (____. Tag nach Reanimation)			
Outcome bei Entlassung	-----			
CPC-Score				
Besonderheiten	-----			

Literaturverzeichnis

1. Safar P. On the Future of Reanimatology. *Acad Emerg Med.* 2000;7(1):75–89.
2. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management With Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 2013;310(13):1377–84.
3. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, Rosenqvist M, Hollenberg J, Nordberg P, et al. Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2307–15.
4. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, et al. Survival After Application of Automatic External Defibrillators Before Arrival of the Emergency Medical System. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(16):1713–20.
5. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549–56.
6. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual.* 2010;3(1):63–81.
7. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: A report of 14 720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 2003;58(3):297–308.
8. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):2126–8.
9. Kim YJ, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Lee YS, Lee JH, et al. Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016;101:1–5.
10. Sandroni C, Geocadin RG. Neurological prognostication after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(3):209–14.
11. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche JD, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1972–80.
12. Graham DI. Pathology of hypoxic brain damage in man. *J Clin Pathol.* 1977;11(Suppl R Coll Pathol):170–80.
13. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting Outcome From Hypoxic-Ischemic Coma. *JAMA.* 1985;253(10):1420–6.

14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland 2015: Fachserie 12 Reihe 4 [Internet]. 2017 [zitiert am 10.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
15. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death [Internet]. 2018 [zitiert am 10.05.2019]. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
16. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1998;98(21):2334–51.
17. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479–87.
18. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005;67(1):75–80.
19. Rincon F, Mayer SA. Therapeutic Hypothermia for Brain Injury after Cardiac Arrest. *Semin Neurol*. 2006;26(4):387–95.
20. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):5–13.
21. Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med*. 1988;16(10):954–63.
22. Hossmann KA, Kleihues P. Reversibility of Ischemic Brain Damage. *Arch Neurol*. 1973;29(6):375–84.
23. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, World Population 2017 Wallchart [Internet]. 2017 [zitiert am 10.05.2019]. URL: <https://population.un.org/wpp/Publications/>
24. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004;129(4):1019–27.
25. Mayer SA, Chong JY. Critical Care Management of Increased Intracranial Pressure. *J Intensive Care Med*. 2002;17(2):55–67.
26. White BC, Grossman L, O’Neil B, DeGracia D, Neumar R, Rafols J, et al. Global Brain Ischemia and Reperfusion. *Ann Emerg Med*. 1996;27(5):588–94.
27. Cervos-Navarro J, Diemer NH. Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit Rev Neurobiol*. 1991;6(3):149–82.
28. Longstreth WT. Prognostic significance of neurologic examination and glycemia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 1989;17(Suppl):S173–9.
29. Hansen HC. Enzephalopathien nach globaler Hypoxie. In: Hansen HC, Hrsg. *Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 253–63.
30. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2002;30(Suppl 4):S140–4.

31. Haupt WF, Firsching R, Hansen HC, Horn M, Janzen RW, Neuen-Jacob E, et al. Das akute postanoxische Koma: Klinische, elektrophysiologische, biochemische und bildgebende Befunde. *Intensivmed.* 2000;37(7):597–607.
32. Jørgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 1998;36(2):111–22.
33. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. *N Engl J Med.* 1994;330(21):1499–508.
34. Levy DE, Bates D, Caronna JJ, Cartlidge NE, Knill-Jones RP, Lapinski RH, et al. Prognosis in Nontraumatic Coma. *Ann Intern Med.* 1981;94(3):293–301.
35. Longstreth WT, Inui TS, Cobb LA, Copass MK. Neurologic Recovery After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Intern Med.* 1983;98(5):588–92.
36. Venkatesan A, Frucht S. Movement Disorders after Resuscitation from Cardiac Arrest. *Neurol Clin.* 2006;24(1):123–32.
37. Moulaert VR, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation.* 2009;80(3):297–305.
38. Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT. Life after survival: Long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009;80(5):517–22.
39. O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ, Ghaemmaghami CA, Menon V, Welsford M, et al. Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(Suppl 2):S483–500.
40. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007;73(1):29–39.
41. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate Coronary Angiography in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 1997;336(23):1629–33.
42. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication, A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation.* 2008;118(23):2452–83.
43. Bhardwaj A. Cerebral Edema and Intracranial Hypertension. In: Bhardwaj A, Mirski MA, Ulatowski JA, Hrsg. *Handbook of neurocritical care.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2004. p. 63–72.

44. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE. Oximetry-Guided Reoxygenation Improves Neurological Outcome After Experimental Cardiac Arrest. *Stroke*. 2006;37(12):3008–13.
45. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association Between Arterial Hyperoxia Following Resuscitation From Cardiac Arrest and In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2010;303(21):2165–71.
46. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2093–100.
47. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia After Cardiac Arrest Is Associated With an Unfavorable Neurologic Outcome. *Arch Intern Med*. 2001;161(16):2007–12.
48. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(2):414–8.
49. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118–21.
50. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82(9):1162–7.
51. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2011;151(3):333–41.
52. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–206.
53. Callaway CW, Soar CW, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, et al. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(Suppl 1):S84–145.
54. Tømte Ø, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægner T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol—A five-year observational study. *Resuscitation*. 2011;82(9):1186–93.
55. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(3):337–42.
56. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202–22.
57. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009;37(Suppl 7):S186–202.

58. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. 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(2):203–10.
59. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(Suppl 3):S768–86.
60. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, Sanna T, D'Arrigo S, Kuiper M, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84(10):1310–23.
61. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, D'Arrigo S, Sanna T, Kuiper MA, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84(10):1324–38.
62. Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: Analyses from the brain resuscitation clinical trials. *Crit Care Med*. 1995;23(1):18–25.
63. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, Chierigato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):484–95.
64. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care*. 2014;18:202.
65. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*. 2006;66(1):62–8.
66. Bertini G, Margheri M, Giglioli C, Cricelli F, De Simone L, Taddei T, et al. Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1989;17(7):627–33.
67. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic–Ischemic Encephalopathy: Clinical and Electrophysiological Associations With Outcome. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):159–64.
68. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, Kuiper MA, Zandstra DF, Weinstein HC, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol*. 2012;12:63.
69. Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *The Lancet*. 1994;343(8913):1642–3.
70. Krumholz A, Stem BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: Relation to seizures and myoclonus. *Neurology*. 1988;38(3):401.

71. Choi SP, Youn CS, Park KN, Wee JH, Park JH, Oh SH, et al. Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(1):116–23.
72. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2012;71(2):206–12.
73. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Prognostic and clinical value. *Neurology*. 2013;80(4):339–44.
74. Legriël S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation*. 2013;84(3):343–50.
75. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and Timing of Nonconvulsive Status Epilepticus in Comatose Post-Cardiac Arrest Subjects Treated with Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):114–22.
76. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012;78(11):796–802.
77. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: A prospective study. *Ann Neurol*. 2010;67(3):301–7.
78. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyingorn I, Wijman CA. Sedation Confounds Outcome Prediction in Cardiac Arrest Survivors Treated with Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):113–9.
79. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology*. 2011;77(7):623–30.
80. Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation*. 2011;82(6):696–701.
81. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bosco E. Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(7):749–56.
82. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1736–40.
83. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early Prediction of Neurological Outcome after Cardiopulmonary Resuscitation: A Multimodal Approach Combining Neurobiochemical and Electrophysiological Investigations May Provide High Prognostic Certainty in Patients after Cardiac Arrest. *Eur Neurol*. 2003;49(2):79–84.
84. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol*. 2000;17(5):486–97.

85. Stelzl T, von Bose MJ, Hognl B, Fuchs HH, Flugel KA. A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med.* 1995;2(1):24–7.
86. Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber S, Saltuari L, Schinnerl A, et al. Early Determination of Neurological Outcome After Prehospital Cardiopulmonary Resuscitation. *Stroke.* 1995;26(4):543–9.
87. Bauer E, Funk GC, Gendo A, Kramer L, Zauner C, Sterz F, et al. Electrophysiological assessment of the afferent sensory pathway in cardiac arrest survivors. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(4):283–7.
88. Trinkla E, Höfler J. EEG im Koma und bei Hirntod. *Klin Neurophysiol.* 2011;42(3):141–8.
89. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):1–27.
90. Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79(2):101–7.
91. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JH, van Schaik IN, Hijdra A, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology.* 2009;73(18):1457–61.
92. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: A prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2867–75.
93. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome From Therapeutic Hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(5):483–8.
94. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, van Dijk JG, Ongerboer de Visser BW, Spaans F, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic–ischemic coma. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(7):1529–35.
95. Hagemann O. Laborlexikon (ISSN 1860-966X): Neuron-spezifische-Enolase [Internet]. 2004 [zitiert am 30.05.2019]. URL: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/n/Neuron-spezifische-Enolase.htm>
96. Hagemann O. Laborlexikon (ISSN 1860-966X): S100 Protein [Internet]. 2004 [zitiert am 30.05.2019]. URL: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/s/S100%20Protein.htm>
97. Reisinger J, Höllinger K, Lang W, Steiner C, Winter T, Zeindlhofer E, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J.* 2007;28(1):52–8.
98. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased Serum Levels of the S-100 Protein Are Associated With Hypoxic Brain Damage After Cardiac Arrest. *Stroke.* 1998;29(2):473–7.

99. Kim J, Choi BS, Kim K, Jung C, Lee JH, Jo YH, et al. Prognostic Performance of Diffusion-Weighted MRI Combined with NSE in Comatose Cardiac Arrest Survivors Treated with Mild Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):412–20.
100. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, 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.
101. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Castrén M, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80(2):165–70.
102. Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011;82(1):26–31.
103. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia. *Stroke*. 2003;34(12):2881–6.
104. Stammet P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y. Modeling Serum Level of S100 β and Bispectral Index to Predict Outcome After Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):851–8.
105. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*. 2007;6(2):121–38.
106. Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(2):165–72.
107. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation*. 2014;85(12):1779–89.
108. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative Analysis of the Loss of Distinction Between Gray and White Matter in Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Stroke*. 2000;31(9):2163–7.
109. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, 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(10):666–9.
110. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;63(1):55–63.
111. Inamasu J, Miyatake S, Suzuki M, Nakatsukasa M, Tomioka H, Honda M, et al. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation*. 2010;81(5):534–8.

112. Lee BK, Jeung KW, Song KH, Jung YH, Choi WJ, Kim SH, et al. Prognostic values of gray matter to white matter ratios on early brain computed tomography in adult comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation*. 2015;96:46–52.
113. Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82(9):1180–5.
114. Scheel M, Storm C, Gentsch A, Nee J, Luckenbach F, Ploner CJ, et al. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:23.
115. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med*. 1993;21(1):104–10.
116. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, Fischbein NJ, Bammer R, Eyngorn I, et al. Temporal and Spatial Profile of Brain Diffusion-Weighted MRI After Cardiac Arrest. *Stroke*. 2010;41(8):1665–72.
117. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose Patients with Cardiac Arrest: Predicting Clinical Outcome with Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2009;252(1):173–81.
118. Wijman CA, Mlynash M, Finley Caulfield A, Hsia AW, Eyngorn I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2009;65(4):394–402.
119. Ertl M, Gamulescu MA, Schlachetzki F. Application of Orbital Sonography in Neurology. In: Thoirs K, Hrsg. *Sonography* [Internet]. InTech; 2012 [zitiert am 19.05.2019]. URL: <http://www.intechopen.com/books/sonography/application-of-orbital-sonography-in-neurology>
120. Ertl M, Barinka F, Torka E, Altmann M, Pfister K, Helbig H, et al. Ocular Color-Coded Sonography – A Promising Tool for Neurologists and Intensive Care Physicians. *Ultraschall Med*. 2014;35(05):422–31.
121. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Temporal Arteritis. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1336–42.
122. Ghanchi FD, Williamson TH, Lim CS, Butt Z, Baxter GM, McKillop G, et al. Colour doppler imaging in giant cell (temporal) arteritis: Serial examination and comparison with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*. 1996;10(4):459–64.
123. Dimitrova G, Kato S. Color Doppler Imaging of Retinal Diseases. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):193–214.
124. Foroozan R, Savino PJ, Sergott RC. Embolic central retinal artery occlusion detected by orbital color doppler imaging. *Ophthalmology*. 2002;109(4):744–7.
125. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: VII. Intracranial Pressure Monitoring Technology. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):S45–54.

126. Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA, Maerz U, Pfister HW. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *J Neurol.* 2002;249(9):1292–7.
127. Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, et al. Year in review in *Intensive Care Medicine*, 2008: I. Brain injury and neurology, renal failure and endocrinology, metabolism and nutrition, sepsis, infections and pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):30–44.
128. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):2062–7.
129. Bäuerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol.* 2011;258(11):2014–9.
130. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1704–11.
131. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care.* 2008;12:R67.
132. Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N. Reliability of Optic Nerve Ultrasound for the Evaluation of Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009;11(3):406–10.
133. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059–68.
134. Bäuerle J, Schuchardt F, Schroeder L, Egger K, Weigel M, Harloff A. Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol.* 2013;13:187.
135. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. *Ann Emerg Med.* 2007;49(4):508–14.
136. Chelly J, Deye N, Guichard JP, Vodovar D, Vong L, Jochmans S, et al. The optic nerve sheath diameter as a useful tool for early prediction of outcome after cardiac arrest: A prospective pilot study. *Resuscitation.* 2016;103:7–13.
137. Ueda T, Ishida E, Kojima Y, Yoshikawa S, Yonemoto H. Sonographic Optic Nerve Sheath Diameter: A Simple and Rapid Tool to Assess the Neurologic Prognosis After Cardiac Arrest: Prognostic evaluation of hypoxic encephalopathy patients by sonography. *J Neuroimaging.* 2015;25(6):927–30.
138. Tranquart F, Bergès O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, et al. Color doppler imaging of orbital vessels: Personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound.* 2003;31(5):258–73.

139. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound [Internet]. 2018 [zitiert am 01.06.2019]. URL: <http://www.efsumb.org/blog/archives/885>
140. Strahlenschutzkommission (SSK). Ultraschallanwendung am Menschen: Empfehlung der Strahlenschutzkommission [Internet]. 2012 [zitiert am 01.06.2019]. URL: <https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2012/Ultraschallanwendungen.html>
141. Food and Drug Administration (FDA). Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers [Internet]. 2008 [zitiert am 01.06.2019]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-manufacturers-seeking-marketing-clearance-diagnostic-ultrasound-systems-and-transducers>
142. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol.* 2005;58(4):585–93.
143. Ajam K, Gold LS, Beck SS, Damon S, Phelps R, Rea TD. Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:38.
144. Zuzan O, Marx G, Leuwer M. Analgosedierung, Narkose und Muskelrelaxation. In: Leuwer M, Marx G, Trappe HJ, Zuzan O, Hrsg. *Checkliste Intensivmedizin.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 172–94.
145. Bäuerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and Interobserver Reliability of Sonographic Assessment of the Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults. *J Neuroimaging.* 2012;22(1):42–5.
146. Gueugniaud PY, Garcia-Darennes F, Gaussorgues P, Bancalari G, Petit P, Robert D. Prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures in post-cardiac arrest anoxic coma. *Intensive Care Med.* 1991;17(7):392–8.
147. Hwan Kim Y, Ho Lee J, Kun Hong C, Won Cho K, Hoon Yeo J, Ju Kang M, et al. Feasibility of Optic Nerve Sheath Diameter Measured on Initial Brain Computed Tomography as an Early Neurologic Outcome Predictor After Cardiac Arrest. *Acad Emerg Med.* 2014;21(10):1121–8.
148. Ohle R, McIsaac SM, Woo MY, Perry JJ. Sonography of the Optic Nerve Sheath Diameter for Detection of Raised Intracranial Pressure Compared to Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1285–94.
149. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Søholm H, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(12):1734–40.
150. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2196–204.

151. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(8):1705–19.
152. Friberg H, Westhall E, Rosén I, Rundgren M, Nielsen N, Cronberg T. Clinical review: Continuous and simplified electroencephalography to monitor brain recovery after cardiac arrest. *Crit Care.* 2013;17:233.
153. Tsetsou S, Novy J, Pfeiffer C, Oddo M, Rossetti AO. Multimodal Outcome Prognostication After Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management: Analysis at 36 °C. *Neurocrit Care.* 2018;28(1):104–9.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prognoseparameter der Bildgebung
Tabelle 2:	Prognoseparameter mit großer prognostischer Aussagekraft (FPR = 0%) und hoher Präzision (95%-KI < 10%)
Tabelle 3:	ONSD-Werte zur Prognose von ICP-Werten > 20 mmHg
Tabelle 4:	Definition des FOUR-Score
Tabelle 5:	Definition des CPC-Score
Tabelle 6:	CPC-Score und Todesursache
Tabelle 7:	Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens
Tabelle 8:	Neurologische Untersuchung
Tabelle 9:	Elektrophysiologie
Tabelle 10:	NSE-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens
Tabelle 11:	Bildgebung
Tabelle 12:	GWR-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens
Tabelle 13:	ONSD-Werte in Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens
Tabelle 14:	Patienten mit falscher Klassifizierung durch das logistische Regressionsmodell
Tabelle 15:	Prognoseparameter der neurologischen Untersuchung (Anhang 1)
Tabelle 16:	Prognoseparameter der Elektrophysiologie (Anhang 2)
Tabelle 17:	Prognoseparameter der Biochemie (Anhang 3)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Prognosealgorithmus der Reanimationsleitlinien des ERC von 2015.
- Abbildung 2: Sagittaler Querschnitt durch den Augapfel zur Veranschaulichung der anatomischen Verhältnisse und der zur sonographischen Bestimmung des ONSD korrekten Position der Ultraschallsonde.
- Abbildung 3: Anatomische Landmarken zur Bestimmung des ONSD.
- Abbildung 4: Definition des FOUR-Score.
- Abbildung 5: Boxplot zur Gegenüberstellung des Alters der Patienten in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.
- Abbildung 6: Boxplot zur Gegenüberstellung der Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.
- Abbildung 7: Balkendiagramm zur Veranschaulichung der Abhängigkeit des Outcomes hinsichtlich des Überlebens von der Durchführung einer milden Hypothermie.
- Abbildung 8: Boxplot zur Gegenüberstellung der NSE-Werte an Tag 1 in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.
- Abbildung 9: Boxplot zur Gegenüberstellung der GWR-Werte in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.
- Abbildung 10: Boxplot zur Gegenüberstellung der an unterschiedlichen Tagen nach Reanimation gemessenen ONSD-Werte in Abhängigkeit vom Outcome hinsichtlich des Überlebens.
- Abbildung 11: Auftragung aller nach dem Outcome hinsichtlich des Überlebens sortierten Messergebnisse des ONSD im zeitlichen Verlauf nach Reanimation.
- Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse bei einem Cut-off-Wert für den ONSD von 5,75 mm bei einer Messung an Tag 0/1.
- Abbildung 13: Aufklärungsbogen, ausgehändigt an Ansprechpartner. (Anhang 4)
- Abbildung 14: Einwilligungserklärung, unterschrieben aufbewahrt. (Anhang 5)
- Abbildung 15: Erhebungsbogen, standardisiert für alle Daten. (Anhang 6)

Abschließend möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die an der Umsetzung dieser Dissertation mitgewirkt haben:

Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei Herrn PD Dr. med. Michael Ertl für die stets konstruktive Unterstützung und menschliche Zusammenarbeit im Rahmen der Betreuung dieser Dissertation und die abschließend mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Naumann für die Ermöglichung der Durchführung meiner Dissertation an der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie des Universitätsklinikums Augsburg.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Frau Gertrud Hammel für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse meiner Dissertation bedanken.

Auch dem medizinischen Team, sowohl den Ärzten als auch dem Pflegepersonal, der Intensivstation und neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Augsburg möchte ich für das entgegengebrachte Verständnis und die Unterstützung insbesondere im Hinblick auf die zahlreichen telefonischen Kontaktaufnahmen und einige organisatorische Probleme vor Ort danken.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen Patienten und ihren Angehörigen für die Bereitschaft zur Teilnahme in dieser für sie persönlich schweren Zeit.