

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Andreas Bender, Burgau & München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 16. September 2017

Online auf www.dgn.org seit: 8. März 2018

Gültig bis: 15. September 2022

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Bender A. et al. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter. 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

andreas.bender@med.uni-muenchen.de

a.bender@therapiezentrum-burgau.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Seit der letzten Aktualisierung dieser Leitlinie wurde eine große multizentrische Studie zum Effekt eines zielgerichteten Temperaturmanagements mit 36°C versus einer „klassischen“ Hypothermiebehandlung mit 33°C bei 950 reanimierten Patienten publiziert (TTM-Trial; Nielsen et al., 2013). Beide Zieltemperaturen führten zu einem vergleichbaren 6-Monats-Outcome. Die Studie lieferte wichtige neue Daten zum Stellenwert der neurologischen Prognose-Diagnostik sowie zum Einfluss einer Hypothermie auf die Interpretierbarkeit dieser Prognoseparameter (Cronberg et al., 2015; Dragancea et al., 2015).
- [2015 wurden vom European Resuscitation Council (ERC) die Leitlinien zur Reanimation umfassend aktualisiert. Sie enthalten auch ein Kapitel zur Postreanimationsbehandlung (Kapitel 5), inklusive neuer Empfehlungen zum zielgerichteten Temperaturmanagement sowie zur multimodalen Prognostizierung (Nolan et al., 2015).
- [Erstmals werden in dieser aktualisierten S1-Leitlinie auch gezielt diejenigen diagnostischen Untersuchungsbefunde angegeben, die gegen das Vorliegen einer sehr schweren hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) sprechen. Hierzu zählen ein EEG mit kontinuierlichem Grundrhythmus und erhaltener Reaktivität, eine normwertige Serumkonzentration der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) drei Tage nach Reanimation ($< 17\text{ng/ml}$) sowie hohe kortikale Amplituden der SSEP ($> 2.5\mu\text{V}$). Diese Befunde schließen eine schwere HIE nicht aus, sollten aber Anlass zur kritischen Reevaluation nicht kongruenter Befunde geben.
- [Ethische und rechtliche Aspekte der Behandlung schwer betroffener Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie wurden neu in die aktualisierte Leitlinienfassung aufgenommen. Auch wenn diese Aspekte in der Neurologie nicht spezifisch für die HIE sind, so stellen sich regelhaft gerade bei Patienten mit schweren und anhaltenden Bewusstseinsstörungen nach Reanimation Fragen zur Therapiezieländerung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik und Therapie

- [Aufgrund der häufig kardialen Ursachen der Reanimation sollte die Indikation zur akuten Herzkatheteruntersuchung und ggf. perkutanen coronaren Intervention (PCI) neben einem Herzinfarkt mit ST-Strecken-Hebungen im 12-Kanal-EKG auch großzügig für andere Entitäten, z.B. bei nicht schockbarem Rhythmus, NSTEMI, aber auch bei Fehlen einer offensichtlichen nicht koronaren Ursache für den Herz-Kreislauf-Stillstand gestellt werden.
- [Ist eine koronare Genese unwahrscheinlich/ausgeschlossen, sollen zur weiteren Differenzialdiagnostik eine unmittelbare CT-Untersuchung von Schädel und Thorax (Lungenarterienembolie; respiratorische Ursachen; zerebrale Ursachen) sowie eine transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgen.
- [Bei jedem Patienten nach erfolgreicher Reanimation, der sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme weiterhin in einem Koma befindet, soll ein Temperaturmanagement erfolgen mit einer konstanten Zieltemperatur von 32–36°C über

mindestens 24 Stunden, gefolgt von einer kontrollierten Erwärmung mit max 0,5°C/h. Im weiteren Verlauf soll Fieber zu jeder Zeit vermieden werden.

Einschätzung der Prognose

- [Bei Patienten, die drei Tage nach einer Reanimation nicht wieder wach und kontaktfähig sind, sollten multimodale diagnostische Untersuchungen zur Prognosevorhersage durchgeführt werden. Diese sollten immer eine gründliche neurologische Untersuchung sowie weitere Zusatzuntersuchungen (EEG, SSEP, NSE, zerebrale Bildgebung) beinhalten.
- [Die neurologische Diagnostik zur Prognosevorhersage sollte mit ausreichendem Abstand zur Reanimation durchgeführt und frühestens 72 Stunden nach Reanimation zusammenfassend beurteilt werden. Ausnahmen sind z.B. Patienten mit schon vorher vorhandenen klinischen Zeichen des Hirntods.
- [Die Vorhersage der Prognose sollte nur im Kontext einer Gesamtwürdigung schlüssiger und kongruenter Ergebnisse mehrerer prognostischer Untersuchungen erfolgen (s. multimodaler Prognose-Algorithmus, Abb. 1) und nicht alleine aufgrund eines einzelnen Testergebnisses.
- [Fehlende motorische Reaktionen auf Schmerzreize (oder Strecksynergismen, Motor-Skala der GCS, GCS-M, ≤ 2) 72 Stunden nach Reanimation können eine schlechte Prognose nicht sicher vorhersagen.
- [Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion ab 72 Stunden nach Herzstillstand ist in Abwesenheit möglicher Störfaktoren (z.B. Augenerkrankungen) ein starker Indikator für eine schlechte Prognose.
- [Myoklonien treten bei ca. 20–30% der HIE-Patienten auf und sind kein sicherer Indikator für eine ungünstige Prognose.
- [Ein Status epilepticus (klinisch und/oder im EEG) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, beweist sie aber nicht. Wenn die Ergebnisse der weiteren Diagnostik keine infauste Prognose belegen, sollte ein antiepileptischer Therapieversuch unternommen werden, je nach Konstellation ggf. auch über einen längeren Zeitraum und hochdosiert.
- [Bei strikter Anwendung der EEG-ACNS-Klassifikation, wenn relevante Sedierungseffekte ausgeschlossen sind und die Ableitung mehr als 72 Stunden nach Herzstillstand erfolgt, ist ein Burst-Suppression-Muster (Suppression $< 10\mu\text{V}$ für $> 50\%$ der Ableitung) ein starker Hinweis auf einen schlechten Outcome.
- [Der EEG-Befund kontinuierlicher periodischer Entladungen mit supprimierter Hintergrundaktivität ($< 10\mu\text{V}$) ist ein deutlicher Hinweis auf einen schlechten Outcome.
- [Kontinuierliche EEG-Hintergrundaktivität und die erhaltene Reaktivität des EEG auf externe Reize sprechen gegen eine sehr schwere HIE.
- [Bilateral fehlende kortikale Reizantworten der SSEP (N20) sagen bei hoher Qualität der Ableitung und Durchführung mind. 72 Stunden nach Herzstillstand einen schlechten Outcome (Tod, Wachkoma oder sehr schwere neurologische Defizite) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit voraus.
- [Eine NSE-Serumkonzentration $> 90\text{ng/ml}$ ist 72 Stunden nach Herzstillstand unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren bei anhaltend bewusstlosen Patienten ein starker Hinweis auf einen schlechten Outcome. NSE-Werte sollten allerdings immer nur nach Ausschluss einer relevanten Hämolyse (Hämolyse-Index, fHb) zur Prognostizierung verwendet werden. Eine NSE-Serumkonzentration innerhalb des Normbereichs 72 Stunden nach Reanimation macht eine sehr schwere HIE unwahrscheinlich.
- [Das Verhältnis der Dichte grauer zur Dichte weißer Substanz (gray-white-matter ratio,

GWR) im cCT und das Ausmaß von Diffusionsstörungen im cMRT korrelieren mit der Schwere einer HIE. Die Qualität der Evidenz für einen konkreten Grenzwert der GWR oder des ADC/DWI-Läsionsvolumens zur prognostischen Einschätzung ist noch gering. Ein vollständiger Verlust des Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz ($GWR \leq 1,0$) im CCT kann aber als starker Hinweis für einen schlechten Outcome gewertet werden.

Langzeitverlauf

- [Nach aktuellen Daten können 44% derjenigen Patienten, die nach einer Reanimation lebend das Krankenhaus erreicht haben, mit einem klinisch-neurologisch akzeptablen Outcome nach sechs Monaten rechnen (mRS 0–2). Kognitive Funktionsstörungen verschiedener Schweregrade persistieren jedoch häufig, so dass bei manifester HIE eine Rückkehr an den alten Arbeitsplatz die Ausnahme bleibt.
- [Bei anhaltender schwerer Bewusstseinsstörung sollte mittels Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) wiederholt zwischen Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW, früher „apallisches Syndrom“) und Minimally Conscious State/Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS/SMB) unterschieden werden. Patienten, die schon im MCS/SMB in die neurologische Frührehabilitation aufgenommen werden, haben im Langzeitverlauf eine günstigere Prognose als diejenigen im SRW.
- [Zwar ist die Wiedererlangung von Bewusstsein und Kontaktfähigkeit (mit kognitiven Defiziten und schwerer neurologischer Behinderung) nach schwerer HIE langfristig möglich. Nach mehrmonatiger schwerer Bewusstseinsstörung scheint eine funktionelle Erholung bis hin zur weitestgehenden Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens jedoch nicht mehr erreichbar zu sein.

Ethik und Medizinrecht

Auch bei Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung muss jede ärztliche Behandlung (inklusive Nahrungs-/Flüssigkeitssubstitution und Beatmung) durch Indikation und Patientenwille legitimiert werden, selbst wenn die Behandlung die einzige Möglichkeit der Lebensverlängerung ist und der Betroffene ohne sie sterben würde.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
2	Definition, Epidemiologie, Pathogenese und klinisches Bild	9
2.1	Begriffsdefinition.....	9
2.2	Epidemiologie.....	9
2.3	Pathophysiologie.....	9
2.4	Klinische Verläufe.....	10
3	Primärbehandlung durch Intensivmediziner und Kardiologen	10
3.1	Wiedergabe der wichtigsten Handlungsempfehlungen	11
4	Die Rolle der Neurologen in der Intensivphase	12
4.1	Aufdeckung fokaler ZNS-Pathologien	12
4.2	Erhebung klinischer Befunde für Verlaufsbeurteilung und Prognose	12
4.3	Bewertung paraklinischer Befunde.....	13
4.4	Behandlung neurologischer Komplikationen.....	13
4.5	Bewertung des Bewusstseins in der Postakutphase.....	13
5	Diagnostik und frühe Prognoseindikatoren	14
5.1	Klinische Befunde	15
5.2	Elektrophysiologie.....	17
5.3	Somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP)	21
5.4	Serum-Biomarker	23
5.5	Bildgebung	25
5.6	Methodisches Problem selbsterfüllender Prophezeiungen („Self-Fulfilling Prophecies“)	26
6	Algorithmus zur Prognostizierung	26
7	Aspekte der neurologischen Frührehabilitation	29
7.1	Neurologische Diagnostik in der Rehabilitationsphase	29
7.2	Behandlung und Therapie in der Rehabilitationsphase.....	30
7.3	Wechsel des Behandlungsziels.....	30
8	Langzeitverlauf und Outcome	31
9	Ethik und rechtliche Situation	32
9.1	Gesellschaftliche Werthaltungen in Bezug auf chronische Bewusstseinsstörungen..	32
9.2	Legitimation allen ärztlichen Handelns.....	33
10	Redaktionskomitee	36
11	Erklärung und Prüfung von Interessen	37
12	Finanzierung der Leitlinie	38
13	Methodik der Leitlinienentwicklung	38
13.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	38
13.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	38
13.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	39

14	Abkürzungsverzeichnis	39
15	Literatur	40
16	Anhang	49
	16.1 Grafik Prognose-Algorithmus.....	49
	16.2 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	50

1 Einleitung

Die Betreuung und prognostische Beurteilung von Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE) infolge eines Herz-Kreislauf-Stillstands ist eine interdisziplinäre Aufgabe und stellt für Neurologen, Internisten, Anästhesiologen und Intensivmediziner der unterschiedlichen Fachgebiete oft eine große Herausforderung dar. Häufig besteht an den neurologischen Konsiliarius die Erwartungshaltung, dass möglichst innerhalb der ersten Tage bei bewusstlosen Patienten nach einer Reanimation die Langzeitprognose verlässlich vorhergesagt werden soll, um eine Entscheidung über die Intensität und Sinnhaftigkeit der weiteren Behandlung zu treffen. Die Vorhersage der individuellen Patientenprognose kann sich zwar einerseits an seit vielen Jahren gut etablierten Prognoseparametern orientieren. Sie steht aber andererseits auch immer im Spannungsfeld zwischen einer nicht hundertprozentigen Spezifität bzw. nicht ausreichenden Sensitivität dieser Prognosemarker im Einzelfall und dem Vermeiden nicht mehr indizierter Behandlungsförderungen angesichts einer mutmaßlich infausten Gesamtkonstellation andererseits. Ein generelles Problem ist dabei die Tatsache, dass die etablierten Prognoseparameter insbesondere die ungünstige, nicht aber die günstige Prognose vorhersagen können.

Die meisten Studiendaten zum Stellenwert von Prognoseparametern beziehen sich auf den Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses („Out-of-Hospital Cardiac Arrest“, OHCA), häufig mit Überwiegen kardialer Ursachen und mit hohem Durchschnittsalter. Die prognostische Aussagekraft der in dieser Leitlinie dargestellten Untersuchungen ist daher für Patienten nach Reanimation innerhalb des Krankenhauses, bei primär nicht kardialer Ursache und insbesondere bei jungen Patienten schlechter belegt.

Häufig besteht nach Einschätzung des Redaktionskomitees eine signifikante Differenz zwischen Anspruch und Wirklichkeit bei den notwendigen prognostischen Untersuchungen in der aktuellen Versorgungsrealität reanimierter Patienten. Untersuchungen zur Einschätzung des Schweregrades einer HIE werden häufig nicht, nur unvollständig oder in nicht ausreichender Qualität durchgeführt. Hier wäre in Zukunft ein konsequenteres Anwenden der sinnvollen klinischen und paraklinischen Zusatzdiagnostik sehr wünschenswert.

Diese Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die HIE im Erwachsenenalter. Inhaltlicher Schwerpunkt ist die Prognostizierung nach HIE.

2 Definition, Epidemiologie, Pathogenese und klinisches Bild

2.1 Begriffsdefinition

Es handelt sich bei der „klassischen“ HIE um eine globale zerebrale Ischämie infolge eines Herz-Kreislauf-Stillstands. Hierbei ist die HIE Teil des sog. Postreanimationssyndroms, zu dem zusätzlich die Postreanimations-Kardiomyopathie (global myocardial stunning), die systemischen Ischämie- und Reperusionsfolgen sowie die zugrunde liegende und zur Reanimation führende Pathologie zu zählen sind (Neumar et al., 2008). Der Begriff „hypoxische Hirnschädigung“ ist pathophysiologisch irreführend und sollte unseres Erachtens nicht mehr verwendet werden.

2.2 Epidemiologie

Der Herzstillstand und seine Folgen sind eine zunehmend bedeutende Erkrankungsgruppe und neben dem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) die wichtigste Ursache für die Entwicklung eines Komas im Erwachsenenalter. Man rechnet derzeit mit einer Inzidenz des Herzstillstands von 55–113/100.000 Personen (Berdowski et al., 2010; Gräsner & Bossaert, 2013). 25% der reanimierten Patienten erreichen das Krankenhaus mit eigener Herz-Kreislauf-Funktion („Return of spontaneous circulation“, ROSC) (Gräsner et al., 2016). Ca. 10% der reanimierten Patienten und 33–50% derjenigen Patienten, die bis zur Krankenhausaufnahme überlebt haben, überleben für mindestens 30 Tage oder bis zur Entlassung (Gräsner et al., 2016; Nielsen et al., 2013). Basierend auf den Ergebnissen der größten multizentrischen Studie zur Behandlung von reanimierten Patienten mit einem konsequenten Temperaturmanagement, leben nach sechs Monaten noch 52% der eingeschlossenen Patienten, 19% leiden unter keinerlei neurologischen bzw. kognitiven Störungen (modified Rankin-Skala-Wert, mRS: 0), 25% unter allenfalls leichten Behinderungen ohne Unterstützungsbedarf (mRS: 1 oder 2), 4% unter mittelgradigen Behinderungen mit Unterstützungsbedarf, aber selbstständigem Gehen (mRS: 3) und 4% unter schweren Behinderungen mit hohem Pflegebedarf (mRS: 4 oder 5) (Nielsen et al., 2013). Somit kann geschätzt werden, dass die Inzidenz einer – auch milden – HIE bei ca. 5–9/100.000 Personen liegt.

2.3 Pathophysiologie

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass es bereits 10 Sekunden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand zu einem Bewusstseinsverlust und nach 20 Sekunden zu einem isoelektrischen EEG kommt (zur Übersicht: Reis et al. 2017). Nach 2 Minuten ist die Sauerstoffspannung des Hirngewebes auf 0 abgefallen, und nach 4 Minuten sind nur noch ca. 25% des ATP als Hauptenergiespeicher des Gehirns vorhanden. Bei fortbestehendem Herz-Kreislauf-Stillstand entwickelt sich eine Schädigungskaskade, bei der es nach Zusammenbruch der Ionenpumpen zu einem zytotoxischen Hirnödem, Exzitotoxizität, oxidativem Stress (insbesondere bei

wiedereinsetzender Reperfusion) sowie zum nekrotischen und apoptotischen Zelltod kommt. Erste neuropathologisch nachweisbare Nervenzelluntergänge können bereits nach einer Ischämiedauer von ca. 3 Minuten beobachtet werden.

Die HIE umfasst zwei unterschiedliche Schädigungsmechanismen: (i.) die globale zerebrale Ischämie bei insuffizientem zerebralem Blutfluss (CBF, z.B. Herz-Kreislauf-Stillstand, prolongierte kardiopulmonale Reanimation) und (ii.) die primäre zerebrale Hypoxie bei erhaltenem CBF (z.B. Status asthmaticus, Ertrinkungsunfälle, Kohlenmonoxid-Intoxikationen).

2.4 Klinische Verläufe

Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand können unmittelbar nach Wiedereinsetzen einer suffizienten Herz-Kreislauf-Funktion erwachen oder zunächst komatös bleiben. Das Spektrum von schweren quantitativen Bewusstseinsstörungen reicht vom tiefen Koma über das Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW, früher: apallisches Syndrom, „vegetative state“) bis hin zum Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB; syn.: Minimally Conscious State, MCS).

3 Primärbehandlung durch Intensivmediziner und Kardiologen

Die häufigsten Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand sind kardialer Genese, insbesondere ischämisch bedingt durch eine zugrunde liegende koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine primäre Rhythmusstörung im Rahmen anderer Grunderkrankungen (z.B. Kardiomyopathien, Ionenkanalerkrankungen) (Priori et al., 2015). Weitere wichtige Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand können eine respiratorische Insuffizienz (Aspiration, Bolus, COPD), Lungenarterienembolie, Aortendissektion, Perikarderguss oder eine zerebrale Pathologie (intrakranielle Blutung, Sinusvenenthrombose) sein (Priori et al., 2015).

Der initiale Rhythmus im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstands kann ein Kammerflimmern (KF), eine pulslose ventrikuläre Tachykardie (pVT), eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder eine Asystolie sein. Der Ablauf der Basisreanimation (BLS) und der erweiterten Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support, ALS) ist detailliert in den Empfehlungen des European Resuscitation Council (ERC) dargestellt (Soar et al., 2015).

Nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand findet sich im Rahmen der transienten Ganzkörper-Ischämie ein variabel ausgeprägtes Reperfusionssyndrom, dessen Therapie ein strukturiertes, multimodales, intensivmedizinisches und interdisziplinäres Vorgehen erforderlich macht. In den aktuellen Leitlinien des ERC aus Oktober 2015 ist die Versorgung nach Herz-Kreislauf-Stillstand detailliert dargestellt (Nolan et al., 2015).

Neben der allgemeinen intensivmedizinischen Versorgung mit Monitoring und Optimierung von Oxygenierung, Ventilation und Hämodynamik werden in den aktuellen Empfehlungen von

2015 zur Post-Reanimationstherapie im Vergleich zur letzten Empfehlung der ERC aus 2010 wichtige Handlungsempfehlungen besonders hervorgehoben.

Unabhängig davon sollten über die langfristige kardiale Pharmakotherapie und die Frage einer sekundärpräventiven ICD-Implantation bei nicht behebbaren Ursachen für ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern individuell je nach Rehabilitationserfolg entschieden werden.

3.1 Wiedergabe der wichtigsten Handlungsempfehlungen

3.1.1 Diagnostik

Bei Vorliegen eines ST-Hebungs-Infarktes oder bei hämodynamischer Instabilität sind die unmittelbare Koronarangiographie und ggf. die perkutane coronare Intervention (PCI) indiziert. Aufgrund der häufig kardialen Ursachen des Kreislaufstillstandes sollte die Indikation zur umgehenden Herzkatheteruntersuchung (innerhalb von 2h) und ggf. zur PCI auch großzügig für andere Entitäten (z.B. nicht schockbarer Rhythmus, NSTEMI, aber auch bei Fehlen einer offensichtlichen nicht koronaren Ursache für den Herz-Kreislauf-Stillstand) gestellt werden (Priori et al., 2015; Scholz et al., 2017). Daher wird die Aufnahme der betroffenen Patienten in sog. Cardiac-Arrest-Zentren, zumindest jedoch in kardiologischen Interventionszentren empfohlen (Priori et al., 2015; Scholz et al., 2017). Grundsätzlich soll eine hämodynamische Stabilisierung erfolgen und schwere hypotone Phasen vermieden werden. Ist eine koronare Genese unwahrscheinlich oder wurde eine solche ausgeschlossen, wird zur weiteren Differenzialdiagnostik eine unmittelbare CT-Untersuchung von Schädel und Thorax empfohlen (Lungenarterienembolie, respiratorische Ursachen, zerebrale Ursachen) sowie die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Erkennung nicht koronarer Pathologien. Die ERC-Empfehlung hebt zusätzlich besonders hervor, dass die Einschätzung der neurologischen Prognose initial nicht zu früh, sondern erst nach 72 (bis 96) Stunden anhand einer multimodalen Strategie erfolgen sollte.

3.1.2 Targeted Temperature Management (TTM)

Bereits 2003 konnte in drei klinischen Studien unterschiedlicher Qualität ein positiver Effekt durch ein TTM auf den neurologischen Outcome nach Reanimation gezeigt werden (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, 2002; Bernard et al., 2002; Hachimi-Idrissi et al., 2001). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zunächst ein TTM bei 32–34°C über 12–24 Stunden durch das ERC empfohlen. Grundsätzlich wird das TTM in die drei Phasen Induktion, Erhaltung und Wiedererwärmung eingeteilt, insbesondere für die Erhaltungsphase wird eine kontinuierliche Feedbackmethode (oberflächlich oder intravaskulär) empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen haben neue Studienergebnisse (Nielsen et al., 2013) berücksichtigt. In dieser großen prospektiven, randomisierten Multicenterstudie zeigte sich kein Unterschied zwischen einem TTM bei 33°C und bei 36,0°C für 24 Stunden. In diesem Zusammenhang ist es sehr wichtig zu wissen, dass die mediane Ischämiedauer in dieser neuen Studie in beiden Gruppen nur jeweils eine Minute betrug (Nielsen et al. 2013). Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse für

alle betroffenen Patienten mit meist sicher längerer Ischämiedauer ist bisher nicht gesichert. Nach einer Gesamtbewertung soll jetzt jeder Patient nach erfolgreicher Reanimation, der sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme weiterhin in einem Koma befindet, ein TTM mit einer Zieltemperatur von 32–36°C über mindestens 24 Stunden, gefolgt von einer kontrollierten Erwärmung mit max. 0,5°C/h, erhalten. Im weiteren Verlauf soll Fieber zu jeder Zeit innerhalb der ersten drei Tage vermieden werden. Die optimale Zieltemperatur, Beginn und Dauer der Therapie sind weiter unbekannt und Gegenstand laufender klinischer Studien (Stand Mai 2017). Aufgrund der aktuellen Datenlage lässt sich vermuten, dass in Zukunft zunehmend ein individualisiertes TTM erfolgen wird.

4 Die Rolle der Neurologen in der Intensivphase

In der Akutphase nach Reanimation werden die meisten Patienten in Deutschland auf internistischen oder anästhesiologischen Intensivstationen versorgt, so dass die primäre Behandlungsverantwortung nicht bei der Neurologie liegt (Storm et al., 2014). Die Rolle des Neurologen ist deshalb in erster Linie die eines Konsiliars und beinhaltet u.a. folgende Aspekte:

4.1 Aufdeckung fokaler ZNS-Pathologien

In der Akut- und unmittelbaren Postakutphase soll der Neurologe prüfen, ob anamnestische oder klinische Hinweise für eine fokale Pathologie des ZNS vorliegen, die sekundär zu einer Reanimation geführt haben, z.B. eine intrakranielle Blutung (insbesondere Subarachnoidalblutung), ein epileptischer Anfall oder ein ischämischer Hirninfarkt (Arnaout et al., 2015; Hubner et al., 2014). Die möglichst frühzeitige Identifikation dieser ca. 2% der reanimierten Patienten ist wichtig, da neben einer anderen Initialtherapie auch die Prognose von Patienten mit primärer intrakranieller Blutung und sekundärer Reanimation schlechter ist als die eines Patienten mit primär kardialer Ursache (Arnaout et al., 2015; Hubner et al., 2014).

4.2 Erhebung klinischer Befunde für Verlaufsbeurteilung und Prognose

Jenseits der primären kardiovaskulären Stabilisierung und nach Beendigung der Hypothermie-Behandlung kommt der klinisch-neurologischen Untersuchung eine wesentliche Bedeutung für die prognostische Einschätzung zu (Callaway et al., 2015; Nolan et al., 2015). Aufgabe des Neurologen ist es in dieser Phase, möglichst präzise klinische Befunde zu erheben. Ein Problem, das in den meisten Studien zur Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation und den aktuell gültigen Leitlinien nicht thematisiert wird, ist die Inter-Observer-Variabilität. Untersuchungen an komatösen Patienten mit unterschiedlichen Koma-Ätiologien zeigen, dass neben der natürlichen Fluktuation des klinischen Befundes, der Modifikation durch Sedierung

und epileptische Anfälle auch die Untersuchung „harter“ klinischer Parameter wie Pupillenreaktion, Kornealreflex oder auch der motorischen Subskala der Glasgow Coma Scale einer relevanten Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern unterliegt (Van den Berge, 1979, Newton et al., 1995, Fischer et al., 2010). Dies muss bei der Integration klinischer Befunde in Prognose-Algorithmen berücksichtigt werden.

4.3 Bewertung paraklinischer Befunde

Bei der paraklinischen Zusatzdiagnostik – meist eine unterschiedliche Kombination aus Medianus-SEP, NSE-Serumkonzentration, EEG und zerebraler Computertomographie (cCT) – ist es ebenfalls Aufgabe des Neurologen, die Qualität der durchgeführten Diagnostik zu bewerten und zumindest Kenntnis von der Existenz eines Inter-Observer-Problems zu haben, das bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Die Inter-Observer-Variabilität der paraklinischen Parameter ist zwar geringer als bei den klinischen Parametern (Pfeifer et al., 2013). Die verbleibende Restunsicherheit über den tatsächlichen Befund verbietet aber prognostische Entscheidungen alleine aufgrund eines einzigen zusatzdiagnostischen Parameters. Das gilt ebenso für die cCT, die auch bei Anwendung klarer Algorithmen zur Bestimmung der gray-white-matter ratio (GWR) Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchern zeigt (Hanning et al., 2016).

4.4 Behandlung neurologischer Komplikationen

Neben der Generierung und Bewertung diagnostisch relevanter klinischer und paraklinischer Zusatzbefunde ist es die Aufgabe des Neurologen, posthypoxische Myoklonien von einem Status epilepticus zu unterscheiden, Behandlungsempfehlungen für einen Status myoklonicus bzw. Status epilepticus auszusprechen und ggf. eine EEG-gesteuerte Therapie eines Status epilepticus zu supervidieren.

4.5 Bewertung des Bewusstseins in der Postakutphase

Jenseits der unmittelbaren Akutphase ist die Aufdeckung und Bewertung von Zeichen wiederkehrenden Bewusstseins eine zentrale Aufgabe des Neurologen. Dies ist umso wichtiger, als die Behandlung meistens auf Stationen erfolgt, in denen die erstbehandelnden Ärzte wenig Erfahrung in der differenzierten Beurteilung von Bewusstseinszuständen haben. Insbesondere ist die Fehlinterpretation des Augenöffnens nach Abklingen der unmittelbaren Akutphase als Zeichen einer beginnenden Erholung sorgfältig durch eine klinische Untersuchung zu prüfen. Diese sollte idealerweise unter Verwendung etablierter Skalen durchgeführt werden (Howell et al., 2013).

Koma wurde ursprünglich definiert als die Unfähigkeit, Aufforderungen zu befolgen, zu sprechen oder die Augen zu öffnen (Jennett & Teasdale, 1977). Im Gegensatz zum Koma öffnen Patienten im SRW immer wieder die Augen, interagieren aber – zumindest bei rein klinischer Untersuchung – nicht reproduzierbar bewusst mit ihrer Umgebung (Laureys et al., 2010). Vegetative oder motorische Reaktionen auf Schmerzen oder externe Stimuli werden

jedoch häufig beobachtet. Patienten im MCS/SMB sind hingegen wiederholt kontaktfähig, wenn auch häufig auf eine sehr basale, allerdings nicht reflexartige Weise (Giacino et al., 2002). Dies reicht vom Fixieren und Blickfolgebewegungen mit den Augen, einer gezielten Bewegung hin zum Schmerzreiz und situationsadäquatem Lächeln (sog. MCS/SMB Minus) bis hin zum bewussten Befolgen einfacher Aufforderungen (sog. MCS/SMB Plus). Die Differenzierung zwischen SRW und MCS/SMB kann schwierig sein und erfordert Erfahrung. Die Rate an klinischen Fehldiagnosen ist mit 30–40% kritisch hoch (Schnakers et al., 2009). Dabei werden insbesondere MCS/SMB-Patienten zu Unrecht als SRW-Patienten eingestuft, d.h., reproduzierbar bewusste Reaktionen werden übersehen. Daher sollten Patienten, die nach einer HIE ohne Analgosedativa nicht kontaktfähig sind, mittels standardisierter klinischer Skalen untersucht werden. Die Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) ist aktuell der Goldstandard zur Differenzierung zwischen SRW und MCS und liegt in einer deutschen Version vor (Maurer-Karattup et al., 2010).

Das Wiedererlangen einer funktionellen Kommunikationsfähigkeit oder der Fähigkeit zum funktionellen Objektgebrauch charakterisiert Patienten, die das MCS/SMB überwunden haben. Häufig ist diese Phase durch ein organisches Psychosyndrom, amnestisches Syndrom bzw. Delir gekennzeichnet.

5 Diagnostik und frühe Prognoseindikatoren

Initiierung, ggf. Durchführung sowie Bewertung von Untersuchungen zur Prognoseabschätzung sind die zentralen Aufgaben von Neurologen in der Betreuung von Patienten mit einer mutmaßlichen HIE. Eine gründliche Kenntnis der Aussagekraft der relevanten Untersuchungen ist daher von großer Bedeutung. Hierbei kann jedoch lediglich eine Prognose über die Hirnfunktion abgegeben werden, nicht aber für die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt, die wesentlich durch internistische Grundkrankheiten bzw. intensivmedizinische Komplikationen mitbestimmt wird.

Auch wenn es für die Vorhersage eines schlechten Outcomes zuverlässige Prognose-Parameter gibt, so soll doch bereits an dieser Stelle eindringlich vor der Überinterpretation eines isoliert vorliegenden negativen prognostischen Markers gewarnt werden. Die zuverlässige Vorhersage einer infausten Prognose kann nur im Kontext einer Gesamtwürdigung kongruenter Ergebnisse mehrerer prognostischer Untersuchungen erfolgen (s. Prognose-Algorithmus).

Die Interpretation der umfangreichen Studienlage wird dabei dadurch erschwert, dass in den Studien mit unterschiedlichen Definitionen eines schlechten Outcomes gearbeitet wurde (SRW/Tod vs. schwere Behinderung/SRW/Tod). Während für die einen alles andere als das Wiedererlangen einer selbstständigen Lebensführung einen schlechten Outcome darstellt, kann für andere vor dem Hintergrund eines so katastrophalen Ereignisses bereits das

Wiedererlangen einer bewussten Kommunikationsfähigkeit und sozialen Teilhabe trotz schwerer Behinderung ein akzeptables Behandlungsergebnis darstellen.

5.1 Klinische Befunde

Die Mehrzahl der Patienten mit gutem Outcome erwacht innerhalb der ersten fünf Tage nach Reanimation (Dragancea et al., 2015). Patienten, die innerhalb der ersten Tage wieder wach und kommunikationsfähig sind, benötigen keine prognostische Diagnostik. Ein relevanter Anteil der zu diesem Zeitpunkt noch komatösen Patienten hat aber ebenfalls ein gutes Outcome (Dragancea et al., 2015; Paul et al., 2016). Aus einem persistierenden Koma allein kann daher innerhalb der ersten Wochen nicht sicher eine schlechte Prognose abgeleitet werden. Auch wenn belastbare prospektive Langzeitverlaufdaten bisher fehlen, so scheint eine mehrere Wochen bestehende schwere Bewusstseinsstörung mit Koma oder SRW (unter der Annahme einer fehlenden Analgosedierung und eines Ausschlusses eines nicht konvulsiven Status epilepticus mittels EEG) ein wichtiger Indikator für eine ungünstige Prognose bezüglich Wiedererlangung mehr als minimaler kommunikativer Fähigkeiten zu sein (Katz et al., 2009; Howell et al., 2013; Gold et al., 2014; Paul et al., 2016).

Ein wichtiger und häufiger Störfaktor bei der Prognostizierung anhand des neurologischen Untersuchungsbefundes ist die Wirkung sedierender Medikation und von Muskelrelaxanzien (Samaniego et al., 2010). Diese sollte daher so früh wie möglich beendet und eine eventuell noch bestehende Wirkung bei der Interpretation des neurologischen Untersuchungsbefundes bedacht werden. Insbesondere während und kurz nach Hypothermie-Behandlung ist die Elimination von Sedativa verzögert. Die wesentlichen für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes in Studien evaluierten klinischen Untersuchungsbefunde sind: motorische Reaktion auf Schmerzreize, Pupillen- und Kornealreflexe und Myoklonien/epileptische Anfälle.

5.1.1 Motorische Reaktion auf Schmerzreize

Frühere Studien legten nahe, dass eine fehlende motorische Reaktion auf Schmerzreize (oder Strecksynergismen, Motor-Skala der GCS, GCS-M, ≤ 2) 72 Stunden nach Reanimation eine schlechte Prognose sicher vorhersagen kann (Wijdicks et al., 2006). Zahlreiche Studien haben dies für Patienten nach milder therapeutischer Hypothermie (33°C für 24 Stunden) widerlegt (Bouwes et al., 2012a; Fugate et al., 2010; Rossetti et al., 2010a; Samaniego et al., 2010). Auch für Patienten mit Körpertemperaturen von 36,0°C für 24 Stunden (TTM trial) ist die fehlende motorische Reaktion auf Schmerzreize 72 Stunden nach Herzstillstand kein sicherer Prädiktor eines schlechten Outcomes (Dragancea et al., 2015). Unter Patienten mit letztlich gutem neurologischem Outcome liegt der Anteil derjenigen mit fehlender motorischer Reaktion auf Schmerzreize 72 Stunden nach Herzstillstand bei ca. 10–20% (Bouwes et al., 2012; Dragancea et al., 2015; Kamps et al., 2013).

5.1.2 Pupillenlichtreaktion

Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion in den ersten Stunden nach Reanimation ist mit einem guten Outcome vereinbar (Dhakal et al., 2016; Rittenberger et al., 2010). Daten aus großen Kollektiven liegen meist für Zeitpunkte mindestens 72 Stunden nach Reanimation vor. In diesen Studien werden keine (Daubin et al., 2011; Fugate et al., 2010; Greer et al., 2013; Rittenberger et al., 2010; Samaniego et al., 2010) oder lediglich einzelne (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015) Patienten mit gutem Outcome trotz bilateral fehlender Pupillenreaktion berichtet. Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion ab 72 Stunden nach Herzstillstand ist somit ein starker Indikator für eine schlechte Prognose (Sandroni et al., 2014). Augenerkrankungen und Medikamenteneffekte können die Pupillenreaktion beeinträchtigen und sind somit mögliche Störfaktoren. Die quantitative Pupillometrie ist eine Möglichkeit, die Interobserver-Variabilität der Untersuchung zu eliminieren (Heimbürger et al., 2016; Suys et al., 2014; Soari et al., 2017). Ausreichende Daten für einen Grenzwert der Pupillenlichtreaktion zur Vorhersage eines schlechten Outcomes gibt es aber bisher noch nicht.

5.1.3 Kornealreflexe

Daten aus größeren Kollektiven liegen überwiegend für Zeitpunkte mindestens 72 Stunden nach Reanimation vor. Es sind einige Patienten berichtet worden, die trotz bilateral fehlender Kornealreflexe zu diesem Zeitpunkt einen guten Outcome hatten (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015; Samaniego et al., 2010). Die bisherigen Studien legen nahe, dass bilateral fehlende Kornealreflexe etwas weniger verlässlich einen schlechten Outcome vorhersagen können als die bilateral fehlende Pupillenreaktion (Kamps et al., 2013).

5.1.4 Myoklonien, Status myoclonicus, epileptische Anfälle

Myoklonien treten bei ca. 20–30% der HIE-Patienten auf (Nielsen et al., 2013; Seder et al., 2015) und sind kein sicherer Indikator für eine ungünstige Prognose.

Aktionsmyoklonien beim wieder kontakt- und kommunikationsfähigen Patienten werden als Lance-Adams-Syndrom bezeichnet und sind kein Indiz für eine ungünstige Prognose (Lance & Adams, 1963). Fokale, diskontinuierliche Myoklonien bei noch komatösen Patienten können einen schlechten Outcome nicht sicher vorhersagen. Insbesondere wenn benigne EEG-Muster (erhaltene Hintergrundaktivität und Reagibilität) vorliegen, kann bei ca. 10–15% der Patienten mit einem guten Outcome gerechnet werden (Rossetti et al., 2016; Seder et al., 2015).

Treten kontinuierliche, generalisierte Myoklonien innerhalb der ersten 48 Stunden nach Herzstillstand für mindestens 30 Minuten (meist aber deutlich länger) auf und sind diese mit (hoch)malignen EEG-Mustern (Burst-Suppression, Alpha-Koma, flaches EEG) und einem schlechten Ansprechen auf hohe Dosen antiepileptischer Medikation verbunden, liegt ein Status myoclonicus vor. Er ist ein starker Hinweis für einen schlechten Outcome (Rossetti et al., 2016; Sandroni et al., 2014; Thömke et al., 2005; Wijdicks et al., 1994). Es wurden jedoch einzelne Patienten berichtet, die trotz früh auftretender, lang anhaltender, generalisierter Myoklonien einen guten Outcome hatten (Lucas et al., 2012). Auch der Befund eines Status

myoclonicus sollte daher im Kontext des klinischen Verlaufs und der Ergebnisse der übrigen prognostischen Diagnostik beurteilt werden.

Isolierte epileptische Anfälle nach Herzstillstand sind kein sicherer Hinweis für einen schlechten Outcome. Ein Status epilepticus (klinisch und/oder in der EEG) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Rossetti et al., 2016; Seder et al., 2015). Es wurden allerdings mehrere Patienten berichtet, die trotz eines Status epilepticus einen guten Outcome hatten (Rossetti et al., 2009; Seder et al., 2015; Sunde et al., 2006; Westhall et al., 2013). Wenn die Ergebnisse der weiteren Diagnostik keine infauste Prognose belegen, sollte daher ein antiepileptischer Therapieversuch unternommen werden, bei günstiger Konstellation auch über einen längeren Zeitraum und mit hohen Dosen antiepileptischer Medikation (Cronberg, 2015). Weitere Daten zur Frage, welche Subgruppe von Patienten tatsächlich von einer konsequenten antikonvulsiven Therapie profitieren kann, wird eine derzeit laufende Interventionsstudie liefern (TELSTAR-Studie, Studien-ID: NCT02056236, www.clinicaltrials.gov).

5.2 Elektrophysiologie

5.2.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG erfüllt nach Herzstillstand und Reanimation zwei Aufgaben: Detektion epileptischer Aktivität und prognostische Einschätzung. Klinisch apparente, aber auch nicht konvulsive epileptische Anfälle sind nach Reanimationen häufig (Mani et al., 2012). Bezüglich der prognostischen Einschätzung bietet das EEG gegenüber den SEP den Vorteil, dass die Funktion weiter Teile des Kortex erfasst wird. Wesentlicher Nachteil ist die Beeinflussung durch sedierende Medikation, die in hohen Dosen ähnliche Muster erzeugen kann wie eine schwere HIE.

Das EEG kann nicht nur prognostische, sondern ggf. auch therapeutische Konsequenzen haben, nämlich zur Erkennung und Therapiesteuerung eines nicht konvulsiven Status epilepticus. Besteht dieser Verdacht, sollte ein EEG möglichst früh nach Ausschleichen einer eventuellen Analgosedierung abgeleitet werden. Dies gilt auch für reanimierte Patienten, die in Kliniken versorgt werden, welche über keine eigenständige neurologische Abteilung verfügen.

5.2.1.1 EEG-Methodik

Die Vielgestaltigkeit der EEG-Muster bereitet Probleme bezüglich der Klassifikation und Interrater-Reliabilität. 2013 wurde eine sehr detaillierte Klassifikation der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) publiziert, deren Anwendung zur besseren Vergleichbarkeit von zukünftigen Studien beitragen wird (Hirsch et al., 2013; Westhall et al., 2016). Das EEG kann als Standard-EEG oder als Dauerableitung („continuous EEG“) durchgeführt werden. Eine Dauerableitung kann bereits unmittelbar nach Eintreffen auf der Intensivstation begonnen werden. Wichtigster Störfaktoren der EEG-Interpretation sind Effekte sedierender Medikation.

Während und nach therapeutischer Hypothermie kann die Narkotika-Elimination deutlich vermindert sein, und prolongierte Sedierungseffekte sind daher häufig. Ein flaches EEG („suppressed background“ $< 10\mu\text{V}$) oder ein Burst-Suppression-Muster kann durch hohe Dosen sedierender Medikation verursacht sein. Ebenso muss der Zeitpunkt der Ableitung beachtet werden. Flaches EEG und diskontinuierliche Muster sind z.B. innerhalb des ersten Tages nach Reanimation bei Patienten mit gutem Outcome häufig (Oh et al., 2015; Sivaraju et al., 2015). Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Qualität von Ableitung und EEG-Befund (Interrater-Reliabilität). Aufgrund der Vielgestaltigkeit möglicher EEG-Muster ist eine ausreichende neurophysiologische Expertise für die Interpretation unbedingt notwendig (Hofmeijer & van Putten, 2016).

5.2.1.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels EEG

Vier unterschiedliche EEG-Befunde waren in klinischen Studien mit einem schlechten Outcome assoziiert: (i.) Amplitudengemindertes/supprimiertes EEG, (ii.) Burst-Suppression, (iii.) Status epilepticus/generalisierte periodische Entladungen und (iv.) fehlende Reaktivität auf äußere Reize. Keines dieser Muster belegt per se sicher einen schlechten Outcome. Die Interpretation im klinischen Kontext (Zeitpunkt der Ableitung, Sedierungstiefe) ist entscheidend.

Tabelle 1

Typische EEG-Befunde bei HIE mit prognostischer Bedeutung

EEG-Befund	Prognostische Bedeutung
Suppression mit Amplituden < 10µV, mind. 48h nach Reanimation	Hinweis für schlechten Outcome (cave: Sedierungseffekte)
Burst-Suppression-Muster mit Suppressions-Amplituden < 10µV für > 50% der Ableitdauer, mind. 72h nach Reanimation	starker Hinweis für schlechten Outcome (cave: Sedierungseffekte)
kontinuierliche periodische Entladungen bei supprimierter Hintergrundaktivität < 10µV, mind. 12–36h nach Wiedererwärmung	starker Hinweis für schlechten Outcome (cave: Sedierungseffekte)
kontinuierliche Hintergrundaktivität mit erhaltener Reaktivität	deutlicher Hinweis für <i>das Fehlen</i> einer schweren HIE

5.2.1.3 Amplitudenminderung/flaches EEG

Die ACNS-Klassifikation bezeichnet Amplituden < 10µV als „suppression“ und < 20µV als „low voltage“. Innerhalb des ersten Tages nach Reanimation ist eine Amplitudenminderung/Suppression der EEG-Aktivität auch bei Patienten mit gutem Outcome häufig (Oh et al., 2015; Rundgren et al., 2010; Sivaraju et al., 2015). Eine Multicenter-Studie fand bei Standard-EEG-Ableitungen einige Tage (Median 77 Stunden) nach Reanimation einige Patienten, die trotz Amplitudenminderung < 20µV mit gutem Outcome überlebten, hingegen keine Patienten mit gutem Outcome trotz Amplitudenminderung < 10µV (Westhall et al., 2016). Eine Amplitudenminderung < 20µV sollte daher nicht als starker Hinweis für einen schlechten Outcome interpretiert werden (Sandroni et al., 2014). Eine Amplitudenminderung < 10µV in einer Dauerableitung kurz nach Erreichen der Normothermie (36 Stunden nach Herzstillstand) wurde bei einigen Patienten mit gutem Outcome berichtet (Rundgren et al., 2010). Eine Amplitudenminderung sollte daher insgesamt zurückhaltend bewertet werden (Sandroni et al., 2014). Eine Suppression der EEG-Aktivität < 10µV kann bei Ableitung mehr als 48 Stunden nach Reanimation und wenn relevante Sedierungseffekte ausgeschlossen sind jedoch als Hinweis für einen schlechten Outcome gewertet werden.

5.2.1.4 Burst-Suppression

Die ACNS-Klassifikation definiert für die Einordnung als Burst-Suppression-Muster Suppressionsphasen mit Amplituden < 10µV über mehr als 50% der Ableitung. Liegt der Anteil an Suppressionsphasen bei 10–49%, wird das Muster als diskontinuierlich bezeichnet. Eine

diskontinuierliche Aktivität innerhalb der ersten Tage nach Reanimation kann einen schlechten Outcome nicht sicher vorhersagen (Sivaraju et al., 2015; Westhall et al., 2016; Cloostermans et al., 2012). Mehrere Studien identifizierten keine Patienten mit gutem Outcome trotz Burst-Suppression-Muster (Cronberg et al., 2011; Fugate et al., 2010; Rundgren et al., 2010; Westhall et al., 2016). In einer großen Registerstudie hatten allerdings knapp 10% aller Patienten einen guten Outcome, deren EEG als Burst-Suppression bewertet worden war (Seder et al., 2015). Ein Burst-Suppression-Muster mit identischer Konfiguration der einzelnen Bursts ging in einer großen monozentrischen Studie bei HIE-Patienten immer mit einem schlechten Outcome einher (Hofmeijer, et al. 2014).

Bei strikter Anwendung der ACNS-Klassifikation (Suppression < 10 μ V für > 50% der Ableitung), wenn relevante Sedierungseffekte ausgeschlossen sind und die Ableitung > 72h nach Herzstillstand erfolgt, ist ein Burst-Suppression-Muster ein starker Hinweis für einen schlechten Outcome.

5.2.1.5 Status epilepticus/generalisierte periodische Entladungen

Generalisierte Spike-Wave-Entladungen mit einer Frequenz von mindestens 3/s oder ein sich entwickelndes Muster von Entladungen jeder Art mit einer Frequenz von mindestens 4/s werden gemäß ACNS-Klassifikation als sichere Zeichen für elektrographische epileptische Anfälle definiert. Bei HIE-Patienten treten auch andere generalisierte periodische Entladungsmuster häufig auf, deren Zuordnung zu epileptischer Aktivität oder einer schweren Enzephalopathie nicht immer sicher möglich ist (Hofmeijer & van Putten, 2016). Als „hoch-maligne“ wurde der EEG-Befund kontinuierlicher periodischer Entladungen mit supprimierter Hintergrundaktivität (< 10 μ V) bewertet, der bei Ableitung mind. 12–36h nach Wiedererwärmung ein deutlicher Hinweis für einen schlechten Outcome ist (Westhall et al., 2016). Dahingegen ist der EEG-Befund eines Status epilepticus nicht immer mit einem schlechten Outcome assoziiert (Cronberg et al., 2011; Rossetti et al., 2009; Seder et al., 2015; Ruijter et al., 2015). Insbesondere die erhaltene Grundaktivität kann bei Patienten mit einem Status epilepticus als Hinweis für einen prinzipiell noch möglichen guten Outcome gewertet werden (Ruijter et al., 2015).

5.2.1.6 Fehlende Reaktivität

Eine Änderung von Amplitude und/oder Frequenz der EEG-Aktivität in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Applikation eines externen Stimulus zeigt die Reaktivität des EEG an. In einigen Studien wurde eine hohe Verlässlichkeit für die Vorhersage eines schlechten Outcomes für den Befund einer fehlenden EEG-Reaktivität berichtet (Crepeau et al., 2013; Rossetti et al., 2010a; Rossetti et al., 2010b). Dies konnte in anderen Studien aber nicht bestätigt werden (Bouwes et al., 2012b; Sivaraju et al., 2015; Westhall et al., 2016). Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz ist die fehlende Standardisierung der Applikation der

Reize und Definition/Interpretation der EEG-Reaktivität sowie eine lediglich moderate Interrater-Reliabilität (Westhall et al., 2016).

Eine fehlende Reaktivität sollte daher nur zurückhaltend und im Gesamtkontext als Hinweis für einen schlechten Outcome interpretiert werden. Relevanter ist der Befund einer vorhandenen Reaktivität als Hinweis für einen guten Outcome und für eine mögliche Behandelbarkeit eines Status epilepticus.

5.2.2 Anhaltspunkte des EEG-Befundes für eine günstige Prognose

In einer multizentrischen Studie hatte nur einer von 76 Patienten mit schlechtem Outcome ein benignes EEG-Muster (u.a. erhaltene Hintergrundaktivität und Reaktivität), hingegen etwa 50% der Patienten mit gutem Outcome. In einer weiteren Studien hatten 47/48 Patienten mit günstigem EEG-Muster („favorable pattern“, abgeleitet 72h nach Herzstillstand) einen guten Outcome (Hofmeijer et al., 2015). Ein benignes EEG-Muster, insbesondere eine kontinuierliche Hintergrundaktivität und erhaltene Reaktivität, kann daher als deutlicher Hinweis für das Fehlen einer schweren HIE interpretiert werden (Westhall et al., 2014; Crepeau et al., 2013; Hofmeijer et al., 2015). Die Rückkehr eines physiologischen EEG-Musters innerhalb der ersten zwölf Stunden zeigt an, dass keine schwere HIE vorliegt (Hofmeijer & van Putten, 2016).

5.3 Somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP)

Die somatosensorisch evozierten Potenziale nach Stimulation des N. medianus gehören zu den verlässlichsten Verfahren zur prognostischen Einschätzung nach Herzstillstand und Reanimation. Sie stellen an den Untersucher und Befunder hohe Ansprüche, können aber trotz schwieriger Untersuchungsbedingungen auf der Intensivstation meist mit ausreichender Qualität abgeleitet werden. Im Gegensatz zum EEG sind die frühen kortikalen Komponenten der SSEP weitgehend unempfindlich gegen die üblicherweise verwendeten Dosen sedierender Medikation (Koht et al., 1988). Die SSEP erfassen die Funktion der somatosensorischen Bahnen vom Stimulationsort am N. medianus bis zum Kortex. Die spinalen und/oder peripheren Potenziale müssen zwingend mit abgeleitet werden, um zwischen zentraler und peripherer Schädigung differenzieren zu können. Da der Kreislaufstillstand zu einem globalen Sauerstoffmangel führt, zeigt eine schwere Schädigung des somatosensorischen Kortex bei fast allen Patienten die schwere Schädigung des gesamten Kortex und einen schlechten neurologischen Outcome an. Bei der Interpretation der SSEP-Befunde muss bedacht werden, dass selektive bilaterale hypoxische Schädigungen der zentralen somatosensorischen Bahnen sowie bilaterale zerebrale Vorschädigungen sehr selten, aber prinzipiell möglich sind und ggf. falsch ungünstige Befunde bedingen können.

5.3.1 SSEP-Methodik

Für Patienten, die nicht mit TTM behandelt wurden, ist der früheste in Studien gut evaluierte Untersuchungszeitpunkt 24 Stunden nach Reanimation (Wijdicks et al., 2006). Die meisten aktuelleren Studien sind an Patienten im Rahmen eines TTM-Konzeptes (33°C oder 36,0°C für

24 Stunden) durchgeführt worden und haben die SSEP nach Wiedererwärmen abgeleitet, meist drei bis fünf Tage nach Reanimation (Bouwes et al., 2012; Rossetti et al., 2010; Samaniego et al., 2010).

Es sollen bilateral die peripheren (Erscher Punkt) und/oder spinalen und kortikalen N20-Potenziale (CP3/CP4) abgeleitet werden (mind. 2-Kanal-SEP-Ableitung). Von jeder Seite sollen zwei Ableitungen aus ausreichend vielen (100–500, ggf. mehr) gemittelten Einzelstimulationen erfolgen. Beidseits reproduzierte intakte spinale (oder periphere) Potenziale, die eine relevante periphere Schädigung ausschließen, sind zwingende Voraussetzung für die Vorhersage eines schlechten Outcomes bei fehlenden kortikalen SSEP. Die alleinige Ableitung kortikaler Antwortpotenziale (1-Kanal-SEP) ist zur Vorhersage einer ungünstigen Prognose keinesfalls ausreichend. Darüber hinaus muss der Rauschpegel der kortikalen Ableitungen ausreichend niedrig sein, damit auch kleine kortikale Potenziale sicher identifiziert werden können. Verschiedene Autoren schlagen eine Amplitudengrenze von 0,1–0,3µV (peak-to-peak) vor (Endisch et al., 2015; Bauer et al., 2003; Sherman et al., 2000; Pfeifer et al., 2013).

Aufgrund der schwerwiegenden Entscheidungen, die an den Befund bilateral fehlender kortikaler SSEP geknüpft sind, sollten die Befunde nur von erfahrenen Elektrophysiologen bzw. unter deren Supervision erstellt werden. Bei Unsicherheiten in der Einschätzung soll die erste Bewertung zunächst zurückhaltend formuliert werden und eine Verlaufskontrolle erfolgen.

5.3.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels SSEP

Bilateral fehlende kortikale SSEP (N20) sagen bei hoher Qualität der Ableitung und Durchführung mindestens 24, besser 72 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation einen schlechten Outcome (Tod, Wachkoma oder sehr schwere neurologische Defizite) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit voraus (Dragancea et al., 2015; Bouwes et al., 2012; Endisch et al., 2015; Rossetti et al., 2010a; Bisschops et al., 2011; Cronberg et al., 2011; Samaniego et al., 2010). Einzelfälle von Patienten mit gutem Verlauf trotz bilateralen Verlustes der SEP sind aber beschrieben, insbesondere auch aus zwei großen prospektiven Studien (Bender et al., 2012; Howell et al., 2013; Arch et al., 2014; Leithner et al., 2010; Pfeifer et al., 2013; Bouwes et al., 2012; Dragancea et al., 2015). Zudem wurden die SSEP in den meisten Studien nicht verblindet untersucht, sondern in die Entscheidungen zur Therapiebeendigung einbezogen. Eine selbsterfüllende Prophezeiung (engl.: „self-fulfilling prophecy“) und Überschätzung der Spezifität für die Prognose eines schlechten Outcomes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bilateral fehlende kortikale SSEP sollten daher immer im Kontext der übrigen Parameter zur prognostischen Einschätzung bewertet werden. Die Sensitivität bilateral fehlender kortikaler SSEP für die Vorhersage eines schlechten Outcomes liegt nur bei etwa 50%, da viele Patienten trotz schwerer HIE erhaltene kortikale SEP zeigen (Bouwes et al., 2012; Dragancea et al., 2015). Auch eine sehr starke Amplitudenminderung (< 0.3µV peak-to-peak) war in einer großen monozentrischen Studie ein Prädiktor für einen schlechten Outcome (Endisch et al., 2015).

5.3.3 Anhaltspunkte des SSEP-Befundes für eine günstige Prognose

In einer monozentrischen Studie an 318 Patienten fanden sich bei keinem von 27 Patienten, die in einem SRW überlebten, hohe Amplituden ($> 2.5\mu\text{V}$) der frühen kortikalen Potenziale (Endisch et al., 2015). Hohe Amplituden der kortikalen SSEP sprechen daher gegen eine schwere HIE und sollten zum Anlass genommen werden, gegenteilige Befunde anderer prognostischer Diagnostik kritisch zu überprüfen.

5.4 Serum-Biomarker

5.4.1 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die Neuronenspezifische Enolase ist ein Enzym des Glukosestoffwechsels, das in Neuronen in hoher Konzentration vorkommt (Marangos & Schmechel, 1987). Relevante Konzentrationen finden sich allerdings auch in Erythrozyten und Thrombozyten sowie in manchen malignen Tumoren. Im Rahmen einer Reanimation und einer HIE wird NSE aus geschädigten Neuronen ins Blut freigesetzt. Dabei zeigt sich ein deutlicher Konzentrationsanstieg über die ersten zwei Tage nach Reanimation (Stammet et al., 2015). Die NSE-Serumkonzentration ist als prognostischer Marker ubiquitär verfügbar, kostengünstig, nicht durch Sedierung beeinflusst, untersucherunabhängig und korreliert mit dem Ausmaß der HIE.

5.4.1.1 Methodik der NSE-Bestimmung

Es stehen verschiedene kommerzielle Testverfahren zur Verfügung. Da Hämolyse ein wesentlicher Störfaktor ist, sollte immer parallel der Hämolyse-Index bzw. das freie Hämoglobin bestimmt werden. Hämolytische Proben (freies Hämoglobin, fHb, $> 50\text{mg/dl}$) sollten nicht zur Prognostizierung des Outcomes verwendet werden (Stammet et al., 2015; Tolan et al., 2013). Da die Halbwertszeit von freiem Hämoglobin im Serum deutlich kürzer ist als die der NSE, kann eine zurückliegende Hämolyse als Störfaktor trotz Bestimmung von Hämolyse-Index/fHb nicht immer sicher ausgeschlossen werden (Johnsson et al., 2000). Verfahren verschiedener Hersteller stimmen in den absoluten Messwerten nicht gut überein, daher sollte das verwendete Verfahren bei der Interpretation berücksichtigt werden (Mlynash et al., 2013).

Die meisten Studien haben die NSE-Serumkonzentration 24, 48 und/oder 72 Stunden nach Reanimation untersucht. Am besten validiert und prognostisch verlässlich sind die Zeitpunkte 48 und 72 Stunden. Ein Anstieg der NSE-Serumkonzentration im Verlauf der ersten Tage liefert eine relevante Zusatzinformation (Huntgeburth et al., 2013; Oksanen et al., 2009; Stammet et al., 2015; Storm et al., 2012). Eine sichere Vorhersage eines schlechten Outcomes allein anhand des Anstiegs der NSE-Serumkonzentration ist aber nicht möglich (Stammet et al., 2015).

5.4.1.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels NSE

Mehrere Studien berichten Grenzwerte der NSE-Serumkonzentration 48 bis 72 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation, oberhalb derer kein Patient mit gutem Outcome überlebte. Allerdings unterscheiden sich diese Grenzwerte zwischen unterschiedlichen Studien zum Teil erheblich und reichen von 28 bzw. 33ng/ml bis hin zu 78–97ng/ml (Bouwes et al., 2012; Daubin et al., 2011; Samaniego et al., 2010; Steffen et al., 2010; Streitberger et al. 2017; Oksanen et al., 2009; Rundgren et al., 2009). Eine große multizentrische Studie fand einen oberen Grenzwert der NSE-Serumkonzentration 72 Stunden nach Herzstillstand von 50ng/ml bei konsequentem Ausschluss hämolytischer Proben mittels Bestimmung des Hämolyse-Index (Stammet et al., 2015). Dies traf sowohl auf Patienten nach TTM bei 33°C als auch bei 36,0°C für 24 Stunden zu. Ein signifikanter Unterschied der NSE-Serumkonzentrationen zwischen den beiden Temperatur-Gruppen fand sich nicht. Die Studie spricht somit gegen einen relevanten Einfluss der Hypothermie-Behandlung auf den NSE-Grenzwert zur Vorhersage eines schlechten Outcomes. Eine große retrospektive Multicenterstudie fand einen oberen Grenzwert von 90ng/ml (Streitberger et al., 2017). Lediglich drei Patienten mit identifizierbaren Störfaktoren hatten trotz NSE-Werten oberhalb dieses Grenzwertes einen guten Outcome. Einige wenige weitere Patienten mit sehr deutlich erhöhter NSE-Serumkonzentration > 100ng/ml 48–72 Stunden nach Reanimation sind berichtet worden, wobei mögliche Störfaktoren (z.B. Hämolyse) nicht systematisch untersucht wurden (Krumnikl et al., 2002; Huntgeburth et al., 2013; Zellner et al., 2013). Die Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten Outcomes bei NSE-Serumkonzentration oberhalb des Grenzwertes liegt bei ca. 50% (Stammet et al., 2015; Streitberger et al., 2017).

Eine NSE-Serumkonzentration > 90ng/ml 72 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation ist unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren bei anhaltend bewusstlosen Patienten ein sehr starker Hinweis für einen schlechten Outcome. Ein deutlicher Anstieg der NSE-Serumkonzentration innerhalb der ersten Tage nach Reanimation ist ebenfalls ein deutlicher Hinweis für einen schlechten Outcome. Eine sichere prognostische Einschätzung allein anhand der NSE-Serumkonzentration oder des Konzentrationsverlaufs ist nicht möglich, da Störfaktoren nicht immer bekannt sind. Die Ergebnisse müssen daher im Kontext der übrigen prognostischen Diagnostik und des klinischen Verlaufs bewertet werden.

5.4.1.3 Anhaltspunkte für eine günstige Prognose

In einer multizentrischen retrospektiven Studie an 1053 Patienten hatten nur zwei von 84 Patienten, die in einem SRW überlebten, eine normwertige NSE (< 17ng/ml, drei Tage nach Reanimation bestimmt). Eine sehr niedrige NSE-Serumkonzentration drei Tage nach Reanimation macht somit eine sehr schwere HIE unwahrscheinlich (Streitberger et al., 2017) und sollte Anlass zu einer kritischen Reevaluation von Befunden geben, die einen schlechten Outcome nahelegen.

5.5 Bildgebung

Die frühe kraniale Computertomographie (cCT) in den ersten Studien nach Herzstillstand und Reanimation dient dem Ausschluss intrazerebraler Ursachen eines Herzstillstandes, insbesondere von Subarachnoidalblutungen, und der Erkennung von Komplikationen der Akuttherapie (z.B. intrazerebrale Blutungen) (Inamasu et al., 2009).

Die zerebrale Bildgebung liefert aber auch wichtige prognostische Informationen. Ein Vorteil ist die ubiquitäre Verfügbarkeit. Zeichen der HIE in der cCT sind ein globales Hirnödem mit Verstärken der Sulci, vermindertem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz, in sehr ausgeprägten Fällen Hypodensitäten der Basalganglien und des Kortexbandes (Inamasu et al., 2010). In der cMRT finden sich DWI-Restriktionen insbesondere kortikal und in den Basalganglien, deren Ausmaß mit der Schwere der HIE korreliert. Zur Objektivierung der Befunde in der cCT dient die Bestimmung der „gray-white-matter ratio“ (GWR), für die MRT die Berechnung des Hirnvolumens mit Werten des „apparent diffusion coefficient“ (ADC) unterhalb einer kritischen Grenze (Hirsch et al., 2016; Metter et al., 2011).

Der ideale Untersuchungszeitpunkt für die cCT zur prognostischen Einschätzung nach HIE ist unklar. Einige Studien sprechen dafür, dass ein Zeitpunkt mehr als 24 Stunden nach Reanimation besser geeignet ist als sehr frühe Zeitpunkte (Langkjær et al., 2015; Scheel et al., 2013). Die in der cMRT erkennbaren Diffusionsrestriktionen nehmen über die ersten Tage nach Reanimation zu. Daher wird die cMRT zur prognostischen Einschätzung meist zwei bis fünf Tage nach der Reanimation durchgeführt (Hirsch et al., 2016; Mlynash et al., 2010).

5.5.1 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels cCT/cMRT

Ein ausgeprägtes hypoxisches Hirnödem mit vollständig aufgehobenem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz kortikal und in den Basalganglien ($GWR \leq 1,0$) ist ein starker Hinweis für einen schlechten Outcome. Mehrere retrospektive Studien haben eine hohe Spezifität für die Prognose eines schlechten Outcomes für eine GWR unterhalb eines Grenzwertes gefunden, der zwischen den Studien variierte (meist zwischen 1,10 und 1,20), bei teils sehr niedriger Sensitivität (Lee et al., 2016). Aufgrund der Heterogenität der Methoden zur GWR-Bestimmung und der unterschiedlichen Zeitpunkte der cCT sind die Studien nur eingeschränkt vergleichbar. Bei der Verwendung eines Grenzwertes muss die Methode zur GWR-Bestimmung berücksichtigt werden (Cristia et al., 2014; Scheel et al., 2013; Hanning et al., 2016; Metter et al., 2011).

Gut belegt ist der generelle Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der DWI-Läsionen in der cMRT und der Schwere der HIE. Ausgedehnte DWI-Läsionen des Kortex und der Basalganglien machen einen schlechten Outcome wahrscheinlich. DWI-Läsionen per se schließen aber einen guten Outcome nicht aus. Eine multizentrische Studie fand keinen Patienten, der trotz eines ADC-Läsionsvolumens ($ADC < 650 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) von mehr als 22% des gesamten Hirnvolumens mit gutem Outcome überlebte, bei einer Sensitivität von ca. 50% (Hirsch et al., 2016).

Die Studien zur prognostischen Aussagekraft der Bildgebung sind meist retrospektiv und weisen nur eine geringe Fallzahl auf. Die Qualität der Evidenz für cCT und cMRT zur prognostischen Einschätzung ist daher gering (Hahn et al., 2014).

5.5.2 Anhaltspunkte aus der Bildgebung für eine günstige Prognose

Eine unauffällige cCT schließt eine schwere HIE nicht aus (Hirsch et al., 2016; Metter et al., 2011; Scheel et al., 2013). Das Fehlen jeglicher DWI-Läsionen in der cMRT kommt bei Patienten mit schwerer HIE wahrscheinlich nicht sehr häufig vor und kann daher als Hinweis für eine gute neurologische Prognose gewertet werden (Ryoo et al., 2015). Ein sicherer Ausschluss eines schweren hypoxischen Hirnschadens ist allerdings mittels Bildgebung aktuell nicht möglich.

5.6 Methodisches Problem selbsterfüllender Prophezeiungen („Self-Fulfilling Prophecies“)

Prinzipiell sind die Ergebnisse von klinischen Studien zur Wertigkeit prognostischer Untersuchungen in ihrer Aussagekraft dadurch wesentlich eingeschränkt, dass nicht für die Effekte einer selbsterfüllenden Prophezeiung kontrolliert wurde (Geocadin et al., 2012; Sandroni & Geocadin, 2015; Rossetti et al., 2010a; Bouwes et al., 2012). Das bedeutet, dass z.B. aufgrund von SEP-Untersuchungsergebnissen, die den Intensivstations-Behandlungsteams zur Verfügung gestellt wurden, eine palliative Therapie eingeleitet wurde und die entsprechenden Patienten dann verstarben (Geocadin et al., 2006). Diese Patienten hatten somit zwangsläufig einen schlechten Outcome und unterstützten damit vermeintlich die Korrektheit der Vorhersage der infausten Prognose. Es bleibt dabei aber unklar, ob die Patienten nicht doch eine bessere Prognose gehabt hätten, wenn man die maximale Therapie fortgeführt hätte. Daten aus Registerstudien belegen, dass auch klinische und EEG-Ergebnisse häufig zu einem Therapieabbruch führen (Seder et al., 2015).

6 Algorithmus zur Prognostizierung

Bei Patienten, die nach einer Reanimation innerhalb der ersten drei Tage nicht wieder wach und kontaktfähig werden, sollten diagnostische Untersuchungen zur Prognosevorhersage durchgeführt werden (s. Tab. 2.).

Tabelle 2

Notwendige Diagnostik zur Prognose-Vorhersage

Zeitpunkt	Untersuchungen	Voraussetzungen für Interpretation
Tag 3	neurologische Untersuchung*	keine/minimale Sedierung/Muskelrelaxation
	NSE-Serumkonzentration	keine signifikante Hämolyse Keine NSE-produzierenden Tumore
Tag 3–7	2-Kanal-Medianus-SEP	vorhandene periphere/spinale Reizantwort, niedriger Rauschpegel der kortikalen Ableitungen (< 0.25µV)
	EEG (ggf. wiederholt)	keine/minimale Sedierung, Ausschluss schwerer metabolischer Störungen
	cCT/cMRT	Ausschluss relevanter Bildartefakte, anderer intrakranielle Pathologien, die mit GWR/ADC-Messung interferieren cave: GWR methodenspezifisch

*Bei neurologischen Intensivpatienten sollte eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung täglich erfolgen.

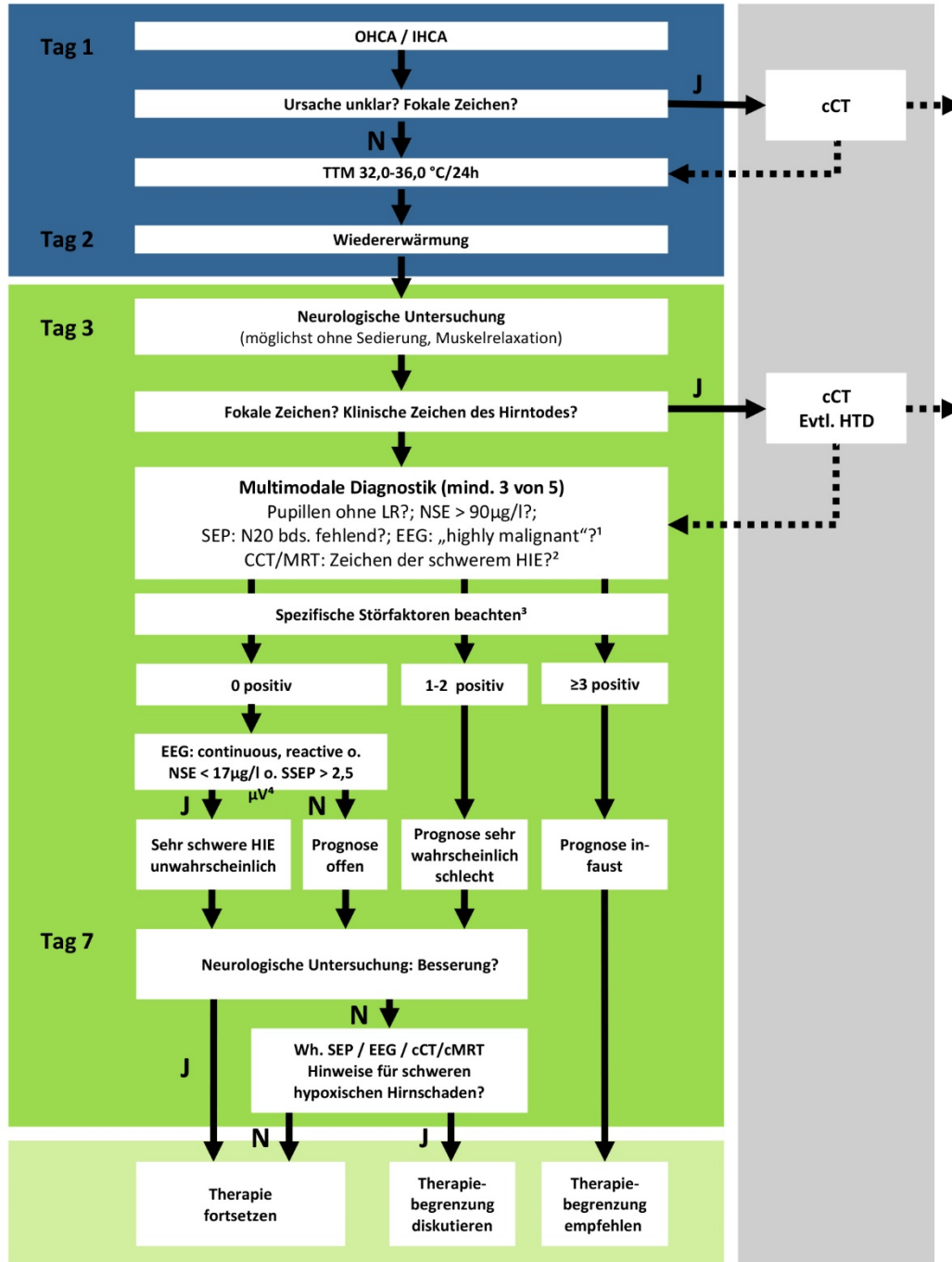
Es gibt aktuell keinen allgemeinen akzeptierten Algorithmus, der eine klar quantifizierte Wahrscheinlichkeit für die Wiedererlangung relevanter kognitiver Funktionen, Kommunikationsfähigkeit und Selbstständigkeit erlauben würde. Die aktuelle Studienlage erlaubt jedoch eine semiquantitative Einschätzung insbesondere der ungünstigen Prognose.

Die meisten Experten betonen als Kernpunkte der prognostischen Diagnostik eine ausreichende Wartezeit bis zur zusammenfassenden Bewertung der erhobenen Befunde (im Regelfall nicht früher als 72 Stunden nach Reanimation), die Kombination mehrerer prognostischer Untersuchungen zur Verbesserung der Aussagekraft (multimodale Diagnostik) und die klinische Verlaufsbeobachtung und ggf. Wiederholung prognostischer Zusatzuntersuchungen in unsicheren Fällen (Sandroni et al. 2014; Rossetti et al., 2016). Therapieentscheidungen sollten nicht ausschließlich auf dem Ergebnis eines einzelnen diagnostischen Tests beruhen, denn die Spezifität für die Vorhersage eines schlechten Outcomes ist im Einzelfall bei keinem der verwendeten Verfahren 100% mit einem Vertrauensintervall von 0%.

Abbildung 1 zeigt einen auf Grundlage der im Mai 2017 verfügbaren klinischen Studien unter Berücksichtigung dieser Kernaspekte entwickelten Algorithmus zur Prognose nach Reanimation.

Abbildung 1

Prognose-Algorithmus bei Hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE)



1 siehe Leitlinien-Text – Klassifikation siehe Westhall et al. Neurology 2016

2 siehe Leitlinien-Text, CCT: keine Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz, cMRT: ausgedehnte DWI-Restriktionen

3 NSE: Hämolyse (fHb>500mg/l), NSE-produzierende Tumore, akute andere Hirnerkrankungen;

SEP: fehlende spinale/periphere SEP, hohes kortikales noise-level; EEG: hohe Dosen Sedierung; Pupillen-LR: Augenerkrankungen

4 siehe Leitlinien-Text – ein sicherer Ausschluss einer sehr schweren HIE (kein Wiedererwachen) ist aber nicht möglich

Der hier vorgestellte Prognose-Algorithmus versteht sich als Anpassung an die aktualisierte Studienlage und als Weiterentwicklung des auf europäischer Ebene von ERC und European Society of Intensive Care Medicine erarbeiteten Algorithmus von 2015 (siehe Anhang 1; Nolan et al., 2015). Dieser neue Algorithmus betont noch stärker den Aspekt der zwingenden Notwendigkeit einer multimodalen Diagnostik, sieht Wiederholungsuntersuchungen vor und berücksichtigt Untersuchungsergebnisse, die gegen die Annahme einer schlechten Prognose sprechen. Der neue Algorithmus bietet zudem differenziertere prognostische Einschätzungen (von „infaust“ über „sehr wahrscheinlich schlecht“ und „offen“ bis hin zu „sehr schwere HIE unwahrscheinlich“) und darauf gründende Handlungsempfehlungen. Dies soll das klinische Entscheidungsmanagement erleichtern und praktikabler machen.

7 Aspekte der neurologischen Frührehabilitation

Die neurologische Rehabilitationsbehandlung von HIE-Patienten orientiert sich an deren individuellen Funktionsstörungen, Aktivitäts- und Teilhabe Einschränkungen sowie den individuellen Patientenzielen. Die zum Einsatz kommenden Konzepte sind damit ebenso heterogen wie das klinische Spektrum der Patienten. Für eine ausführliche Beschreibung der verschiedenen Aspekte der neurologischen Frührehabilitation schwer betroffener Patienten mit ausgeprägten Bewusstseinsstörungen sei an dieser Stelle auf eine aktuelle Übersichtsarbeit verwiesen (Bender, 2016). Generell ist die Beurteilung verschiedener Rehabilitations-Behandlungsformen bei solchen Patienten durch einen ausgeprägten Mangel an wissenschaftlicher Evidenz geprägt. Für Patienten mit einer schweren HIE können jedoch folgende Empfehlungen auf Expertenniveau gegeben werden.

7.1 Neurologische Diagnostik in der Rehabilitationsphase

Bei einem relevanten Anteil der Patienten, die nach Reanimation primär in Kliniken ohne neurologische Abteilung oder neurologischen Konsiliarium mit apparativen Möglichkeiten aufgenommen werden, wird erst bei Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung der erste Kontakt mit einem Neurologen stattfinden. Die Anforderungen entsprechen im Wesentlichen denen, die weiter oben aufgeführt sind (s. Mitbehandlung durch Neurologen in der Intensivphase). Essenzielle Basis der weiteren Diagnostik und auch der Angehörigenberatung ist die gründliche klinische Untersuchung der Patienten unter Verwendung der CRS-R zur Differenzierung zwischen SRW und MCS/SMB, denn zu Beginn der Rehabilitation bereits wieder minimalbewusste Patienten haben eine etwas günstigere Langzeitprognose (Katz et al., 2009; Howell et al., 2014; Luauté et al., 2010).

Bestehende Lücken in der neurologisch-apparativen Diagnostik sollten bei fortbestehender Indikation geschlossen werden. Wenn bei Aufnahme in die neurologische Rehabilitationsbehandlung weiter eine schwere Bewusstseinsstörung besteht

(SRW/MCS/SMB), sollten ein EEG sowie die Medianus-SEP abgeleitet werden. Zwar gibt es keine Daten über die prognostische Wertigkeit von ausgefallenen kortikalen Reizantworten der Medianus-SEP zu einem Zeitpunkt mehrere Wochen nach der Reanimation. Es darf jedoch angenommen werden, dass bilateral ausgefallene N20-Potenziale selbst mehrere Wochen nach der Schädigung ebenso wie in der ersten Woche Ausdruck einer schweren Hirnschädigung mit einer ungünstigen Prognose sind (Schorl et al., 2014). Über die Aussagekraft von zu diesem späten Zeitpunkt noch erhöhten Serum-NSE-Werten gibt es bisher keinerlei Daten.

7.2 Behandlung und Therapie in der Rehabilitationsphase

Aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin gibt es keine nachgewiesenen wirksamen spezifischen Therapieformen für HIE-Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen.

Generell lassen sich aber für SRW- bzw. MCS/SMB-Patienten (nicht nach Ätiologie der Hirnschädigung differenziert) folgende Feststellungen treffen:

- [Eine häufige Vertikalisierung der Patienten in eine aufrechte Körperposition könnte zu verbesserten Werten auf der CRS-R-Koma-Skala führen (Frazzitta et al., 2016; Riberholt et al., 2013).
- [Sensorische Stimulationsprotokolle (multimodal oder auditiv) könnten zu verbesserten Werten auf Koma-Skalen führen (Pape et al., 2015; Megha et al., 2013).
- [Bei SRW- bzw. MCS/SMB-Patienten infolge eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) führt die Gabe von 200–400mg Amantadin/Tag über vier Wochen im Vergleich zu Placebo zu einem rascheren Wiedererlangen des Bewusstseins (Giacino et al., 2012). Ob eine längere Gabe sinnvoll ist oder ob dies in ähnlicher Weise auch für HIE-Patienten gilt, ist unklar.

Bis zum Vorliegen entsprechender Leitlinien sollte jede Rehabilitationsklinik für diese Patientengruppe einen eigenen Behandlungsstandard entwickeln, der Aspekte der sensorischen Stimulation, der Lagerung, der Vertikalisierung, der stimulierenden Pharmakotherapie sowie der Diagnostik und des Managements von Komplikationen (z.B. Tetraspastik mit Gelenkfehlstellungen, heterotope Ossifikationen) enthält.

7.3 Wechsel des Behandlungsziels

Wenn bei Patienten mit schwerer HIE ein mehrwöchiger neurologischer Rehabilitationsversuch unternommen wird, zeigt sich häufig, dass es neben einer Stabilisierung der Vitalfunktionen nicht zu der erhofften Verbesserung des neurologischen Befundes mit Wiedererlangen des Bewusstseins kommt. In solchen Fällen ist sorgfältig zu prüfen, ob die ärztliche Indikation und der Patientenwille nach wie vor das Behandlungsziel der Lebenserhaltung und Rehabilitation stützen oder nicht (s. Ethik und rechtliche Situation). Im Ergebnis kann es zu einem Wechsel des Behandlungsziels hin zu einer palliativen Therapie kommen. Neurologische Rehabilitationskliniken, die diese Patientengruppe behandeln, sollten für diese Situationen über ein Palliativ-Behandlungskonzept verfügen. Zudem kann eine klinische Ethikberatung für den Prozess der Entscheidungsfindung hilfreich sein. In manchen Fällen werden von den

erstbehandelnden Akutkliniken Therapie- und Rehabilitationsversuche deswegen nicht unternommen, weil die Befürchtung besteht, dass man ansonsten angesichts einer mutmaßlich schlechten Prognose mit der Verlegung zur Rehabilitation unausweichlich ein langwieriges Überleben im SRW vorprogrammieren würde. Palliativ-Behandlungskonzepte und der Hinweis darauf, dass selbstverständlich auch für die Rehabilitationsbehandlung die Maxime von Indikation und Patientenwillen gilt, können diese Sorgen relativieren.

8 Langzeitverlauf und Outcome

In einer großen prospektiven multizentrischen Studie zum Effekt des TTM auf das Behandlungsergebnis hatten rund 44% der Patienten mit einem klinisch-neurologisch sehr guten bis guten Outcome überlebt (mRS 0–2) (Nielsen et al. 2013). 66% der überlebenden Patienten nach Herzstillstand gaben an, ihren vorherigen mentalen Status wieder erreicht zu haben und keine wesentliche Alltagshilfe zu benötigen (Cronberg et al., 2015). 77% der überlebenden Patienten, die vor dem Kreislaufstillstand noch gearbeitet haben, gehen innerhalb von vier Monaten nach dem Ereignis wieder arbeiten (Kragholm et al., 2015).

Die HIE führt zu einem breiten klinischen Spektrum möglicher Langzeitverläufe, die von einer vollständigen Erholung bis hin zu einem permanenten SRW reichen. Diejenigen Patienten mit milder HIE erwachen typischerweise sehr rasch wieder aus dem Koma und erholen sich funktionell wieder weitestgehend. Bei ca. 42–50% dieser Patienten muss jedoch dennoch mit kognitiven Defiziten gerechnet werden (Moulaert et al. 2009; Torgersen et al., 2010; Lilja et al., 2015). Diese treten in den Domänen Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit in Erscheinung, können jedoch nahezu alle kognitiven Bereiche betreffen. Ein sicherer Zusammenhang zwischen Alter und kognitivem Outcome besteht nicht. Patienten nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand können auch im Langzeitverlauf (fünf Jahre) trotz der kognitiven Defizite eine nahezu normale oder nur leicht reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung haben (Bunch et al., 2003; Moulaert et al., 2010).

Patienten mit schwerer HIE und anhaltender Bewusstseinsstörung in Form eines SRW oder MCS/SMB haben jedoch eine deutlich schlechtere Prognose. In einer retrospektiven Analyse von HIE-Patienten, die bei Aufnahme zur stationären Rehabilitationsbehandlung mind. vier Wochen im SRW oder MCS/SMB gewesen waren, überwandern 57% innerhalb von einem Jahr das MCS/SMB hin zu mehr Kontaktfähigkeit (Katz et al., 2009). Die durchschnittliche Dauer bis zum Überwinden des MCS/SMB betrug neun Wochen. Die Wahrscheinlichkeit, das MCS/SMB zu überwinden, war höher, wenn die Patienten bei Aufnahme im MCS/SMB waren, im Vergleich zum SRW bei Aufnahme (80% vs. 45%). Dieser unterschiedliche Verlauf je nach Ausgangs-Bewusstseinslage bei Aufnahme in die neurologische Frührehabilitationsbehandlung verdeutlicht die Notwendigkeit einer exakten Diagnose des klinischen Syndroms (SRW vs. MCS/SMB). Im Langzeitverlauf von ein bis vier Jahren nach Hirnschädigung konnten 43% der Überlebenden wieder mind. acht Stunden pro Tag alleine zu Hause zurechtkommen, und 22% konnten wieder in Arbeitsmarkt bzw. Schule reintegriert werden. In einer größeren

retrospektiven Serie mit 113 HIE-Patienten, die bei Aufnahme in die neurologische Frührehabilitationsbehandlung noch im SRW bzw. MCS/SMB waren, überwandten 20% im Verlauf der mehrmonatigen Rehabilitationsbehandlung das MCS/SMB und wurden wieder kommunikationsfähig (Howell et al., 2013). Nur 6% der Patienten erreichten allerdings eine funktionelle Teilunabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Kleinere prospektive Fallserien zeigen, dass es auch nach mehr als zwölf Monaten noch zu einem Wiedererlangen des Bewusstseins kommen kann (Estraneo et al., 2010; Luauté et al., 2010). Von 14 HIE-Patienten, die sich mindestens sechs Monate im SRW befanden, erreichte einer wieder das MCS/SMB, und zwei weitere überwandten auch das MCS/SMB hin zu einer stabilen Kontaktfähigkeit. Diese Verbesserung fand nach zwölf bis 24 Monaten nach Reanimation statt. Diese Daten stellen eine feste Zeitgrenze in Frage, ab der ein SRW als dauerhaft und irreversibel anzusehen ist. Es darf allerdings nicht übersehen werden, dass auch diese „positiven“ Verläufe im mehrjährigen Beobachtungszeitraum nicht zu einer funktionellen Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) führten und dass in allen Fällen teilweise erhebliche Behinderungen und kognitive Einschränkungen auf Dauer fortbestanden (Luauté et al., 2010; Estraneo et al., 2014).

Selten (0,1–3% der Patienten) kann es ca. ein bis vier Wochen nach einer vollständigen Erholung zu einer verzögerten posthypoxischen Leukenzephalopathie mit rascher klinischer Verschlechterung mit kognitiven Defiziten und extrapyramidal-motorischen Symptomen kommen (Thacker et al., 1995). Im MRT finden sich Läsionen im Bereich von Basalganglien und Substantia nigra. Ätiologie und Therapie sind unklar. In circa der Hälfte der Fälle kann mit einer erneuten klinischen Besserung gerechnet werden.

Während ein Wiedererlangen von Bewusstsein und Kontaktfähigkeit (mit kognitiven Defiziten) nach schwerer HIE langfristig möglich ist, so scheint nach mehrmonatiger schwerer Bewusstseinsstörung eine funktionelle Erholung bis hin zur weitestgehenden Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens kein realistisches Ziel mehr zu sein.

9 Ethik und rechtliche Situation[†]

9.1 Gesellschaftliche Werthaltungen in Bezug auf chronische Bewusstseinsstörungen

Patienten mit schwerer HIE überleben häufig mit einer schweren, anhaltenden Bewusstseinsstörung (SRW, MCS/SMB). Der Wertepluralismus in unserer Gesellschaft erstreckt sich auch auf die Einstellungen zu solchen chronischen Bewusstseinsstörungen. Dies drückt sich schon in der Frage aus, ob bei den Betroffenen eine Krankheit, eine Behinderung oder nur eine besondere Lebensform vorliege. Unbestritten ist, dass die Betroffenen wie kaum eine

[†]Die rechtliche Situation bezieht sich auf die Situation in Deutschland; für die Richtigkeit der Darstellung in Bezug auf Österreich und die Schweiz kann keine Verantwortung übernommen werden

andere Personengruppe vulnerabel sind und ihre Interessen und Bedürfnisse besonders leicht übergangen werden können. Dies trifft letztlich ebenso auf ihr Interesse zu sterben wie auf ihr Interesse zu leben zu.

Wissenschaftliche Befragungen in der Allgemeinbevölkerung und in der Ärzteschaft verschiedener Länder, darunter auch Deutschland, ergaben relativ konsistent, dass eine Mehrheit für den Fall chronischer Bewusstlosigkeit lebensverlängernde Behandlung ablehnt (Kissane et al., 2015; Gipson et al., 2014; Payne et al., 1996; Dierickx et al. 1998; Grubb et al., 1996; Demertzi et al., 2011, Kühlmeyer et al., 2012; Solarino et al., 2011). Gemäß einer psychologisch-experimentellen Studie erachten US-amerikanische Bürger eine dauerhafte Bewusstlosigkeit sogar schlimmer als den Tod (Gray et al., 2011).

Das deutsche Recht stuft die Gehirnschädigung beim SRW als den schwersten aller Gesundheitsschäden ein. Im Schadensrecht werden hier die höchsten Schmerzensgeldsummen zugesprochen (400.000,00 € bis 500.000,00 €). Bei Vorliegen eines MCS/SMB liegen diese Summen sogar noch höher (650.000,00 €) mit der Begründung, dass der Patient den schlimmsten aller Schädigungszustände, wenn auch nur im geringsten Maße, auch noch miterleben müsse.

9.2 Legitimation allen ärztlichen Handelns

9.2.1 Einstufung der Organsubstitution als ärztliche Behandlung

Unabhängig von manchen Vorstellungen, wonach künstliche Beatmung oder Ernährung nur die Stillung von Grundbedürfnissen oder Basispflege darstelle, handelt es sich, ethisch und rechtlich betrachtet, in erster Linie um andauernde ärztliche Behandlungen (Substitution von Organfunktionen), ohne welche der Betroffene nicht weiterleben würde. Wie jede ärztliche Behandlung sind sie daher Eingriffe in die körperliche Integrität des Patienten und stellen somit den Tatbestand einer Körperverletzung dar. Diese bleibt strafbar, solange sie nicht legitimiert ist.

9.2.2 Notwendige Bedingungen für die Legitimation

Nach deutschem Recht hat der Arzt kein originäres Behandlungsrecht. Jede ärztliche Behandlung muss durch Indikation und Patientenwille legitimiert werden, auch wenn die Behandlung die einzige Möglichkeit der Lebensverlängerung ist und der Betroffene ohne sie sterben würde. Rechtlich stellt sich nicht die Frage, ob „wir den Patienten sterben lassen dürfen“, sondern die Frage: „Dürfen wir das Sterben durch ärztliche Behandlung verhindern?“ Letzteres muss stets legitimiert werden. Hierfür müssen eine ärztliche Indikation und zusätzlich ein entsprechender Patientenwille vorliegen. Fehlt die eine Komponente oder die andere oder fehlen beide, so fehlt es an der Legitimation der tatbestandsmäßigen Körperverletzung mit der Folge möglicher Bestrafung und zivilrechtlicher Haftung des Arztes.

Indikation

Indiziert sind ärztliche Maßnahmen, die notwendig und geeignet sind, ein Behandlungsziel zu erreichen, welches das Wohlergehen des Patienten fördert. Insofern ist eine Maßnahme nicht schon dadurch indiziert, dass sie physiologisch wirksam („machbar“) ist, ohne dass diese Wirkung dem Betroffenen nützte. Die Indikation ist daher ein ärztliches Urteil, das neben fachlichen Kriterien (etwa über Prognose und Behandlungsoptionen) auch wertende Kriterien enthält. Insofern ist die Indikation auch nie objektiv. Sie hängt von allgemeinen Wertvorstellungen einer Kultur oder Region ebenso ab wie von eher objektiven Kriterien wie dem Stand von Medizin und Technik.

Patientenwille

Die Voraussetzungen des Patientenwillens als Grundlage der Legitimation ärztlicher Behandlung sind in den letzten 50 Jahren Rechtsprechung und schließlich durch das Patientenverfügungsgesetz von 2009 und das Patientenrechtegesetz von 2013 umfassend geregelt. Danach bindet der Patientenwille als Begrenzung des ärztlichen Handelns den Arzt absolut, unabhängig davon, ob der Patientenwille aktuell geäußert ist, schriftlich im Voraus geäußert ist (Patientenverfügung), mündlich im Voraus geäußert ist (Behandlungswünsche) oder sich als mutmaßlicher aktueller Wille aus der Biographie, den Wertvorstellungen und früheren Äußerungen des Patienten ergibt.

9.2.3 Legitimation der lebensverlängernden Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Als ärztliche Behandlung muss auch die lebenserhaltende bzw. -verlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen (unabhängig von der Einstufung dieses Zustandes) durch Indikation und Patientenwille legitimiert werden.

Indikation für eine lebensverlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Die Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung von 2011 stellen keine generelle Behandlungsindikation für Patienten mit „schwersten zerebralen Schädigungen“ fest, sondern betonen, dass die Indikation vom Arzt im Einzelfall sorgfältig zu stellen und zu verantworten sei (Bundesärztekammer, 2011). Sie erwähnen zudem, dass die anhaltende Bewusstseinsbeeinträchtigung alleine nicht den Verzicht auf lebenserhaltende Maßnahmen rechtfertigt, dass es vielmehr auf die Gesamtprognose, hinzukommende Erkrankungen bzw. Komplikationen und den Patientenwillen ankommt. Das deckt sich auch mit der höchstrichterlichen Feststellung, dass hier Behandlung nicht per se indiziert ist, sondern ein Ermessensspielraum besteht (Budick et al., 2012). Es muss gefragt werden, was sinnvoll ist, was dem Wohl des Patienten dient, was dem Patienten mehr nutzt als schadet, was allgemeine Wertvorstellungen sind. So beweist die Indikationsstellung für die Lebenserhaltung bei chronischen Bewusstseinsstörungen in besonderem Maße die Abhängigkeit der Indikation von allgemeinen Wertvorstellungen. Daher erklären sich auch die beträchtlichen interkulturellen Unterschiede in der Behandlung dieser Patienten (Kuehlmeier et al., 2014; Demertzi et al., 2011).

Bei der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, ob neben der schweren Hirnschädigung noch andere Krankheiten, sei es vorbestehend oder nicht, oder Komplikationen der Hirnschädigung vorhanden sind. Dabei ist zu fragen, wie sich das Zusammenspiel der Schädigungen, Krankheiten und Komplikationen auf die langfristige Prognose hinsichtlich Lebensqualität und Lebenserwartung auswirkt. Verliert etwa ein Patient, der an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leidet und wiederholt von Gangrän bedroht ist, durch eine HIE dauerhaft das Bewusstsein, so ist darin nicht eine Linderung seiner Leiden, sondern eine Kumulierung seiner Leiden zu sehen. Dasselbe gilt, wenn bei einer vorbestehenden chronischen Bewusstseinsstörung schwerste Erkrankungen hinzutreten, etwa ein Malignom. Wenn ein Patient im Rahmen einer unheilbaren demenziellen Erkrankung in einen minimalen Bewusstseinszustand gerät, so ist zu beachten, dass eine lebenserhaltende Substitution wie die künstliche Ernährung die Progression der Grunderkrankung nicht aufhält, sondern im Gegenteil erst ermöglicht, während auf natürlichem Wege bereits der krankheitsbedingte Tod eingetreten wäre. Wenn ein Leidenszustand lediglich verlängert werden kann, ohne dass Aussicht auf prognostische Besserung und Förderung des Wohlergehens besteht, kann dafür keine Indikation bestehen.

Der Patientenwille für die lebensverlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Befinden sich Patienten aufgrund einer HIE in einem Zustand chronischer Bewusstseinsstörung, können sie in der Regel aktuell ihren Willen nicht äußern. Es ist daher nach dem im Gesetz verankerten Subsidiaritätsprinzip vorrangig auf eine Patientenverfügung zurückzugreifen. Sofern die Formulierung hinsichtlich der von der Patientenverfügung erfassten Behandlungssituation oder hinsichtlich der vom Patienten gewünschten oder abgelehnten Behandlungsmaßnahmen unklar oder medizinisch nicht umsetzbar formuliert erscheint, ist nach dem Gesetz durch Auslegung der tatsächliche Wille des Patienten bei Abfassung der Patientenverfügung zu erforschen und „nicht an dem buchstäblichen Sinne des Ausdrucks zu haften“, wie § 133 BGB vorgibt. Patientenverfügungen sind nicht auf bestimmte (progredient zum Tode führende) Krankheitsbilder eingeschränkt, gelten also ebenso für chronische Bewusstseinsstörungen. Hilfsweise ist auf eine mündliche Ablehnung von Lebensverlängerung im eingetretenen Zustand abzustellen (rechtlicher Begriff „Behandlungswünsche“), welche durch Zeugenaussagen festgestellt werden. Liegt auch dies nicht vor, ist gemäß konkreter früherer Äußerungen, Wertvorstellungen und Lebensentscheidungen der Person zu rekonstruieren, ob sie für die aktuelle Situation weiterhin lebensverlängernd behandelt werden wollte oder nicht („mutmaßlicher Wille“).

Fehlt es an der Indikation oder am Patientenwillen als Legitimation einer lebensverlängernden Behandlung, so darf diese nicht durchgeführt werden. Ist sie bereits begonnen worden, so muss sie beendet werden. Ein Behandlungsbeginn in der Vergangenheit, egal, ob er damals indiziert bzw. vom Patientenwillen getragen war oder nicht, rechtfertigt nicht die Weiterbehandlung, sofern in einer aktuell veränderten Situation die gebotene Legitimation nicht mehr vorhanden ist.

Lässt sich bei der sorgfältigen Prüfung kein Patientenwille für oder gegen die lebensverlängernde Behandlung ermitteln, so ist eine indizierte Behandlung vorzunehmen.

Zweifelhafte Indikation

Lässt sich die ärztliche Indikation für oder gegen eine lebensverlängernde Behandlung nicht eindeutig treffen, so ist nach dem Grundsatz „in dubio pro vita“ die Behandlung fortzusetzen. Wie bei jeder Dauerbehandlung ist die Indikationsstellung regelmäßig zu überprüfen, weil, wie bei jeder Dauerbehandlung, die Indikation auch durch veränderte Umstände entfallen kann.

10 Redaktionskomitee

A. Bender, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München und Therapiezentrum Burgau

B. W. Böttiger, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln

G. F. Hamann, Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Bezirkskrankenhaus Günzburg

H.-C. Hansen, Klinik für Neurologie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster GmbH, Neumünster

R. J. Jox, Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

C. Leithner, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

C. J. Ploner, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

W. Putz, Putz-Sessel-Steldinger, Kanzlei für Medizinrecht, München

C. Storm, Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité-Campus Virchow, Berlin

W. von Scheidt, i. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg, Herzzentrum Augsburg-Schwaben

Für die schweizerische Fachgesellschaft:

R. Bühler, Bürgerspital, Solothurn

Für die österreichische Fachgesellschaft:

A. Kampfl, Abteilung für Neurologie und Stroke Unit, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Ried

Federführend:

Prof. Dr. A. Bender, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München und Therapiezentrum Burgau, E-Mail: andreas.bender@med.uni-muenchen.de oder a.bender@therapiezentrum-burgau.de

11 Erklärung und Prüfung von Interessen

Interessenkonflikte schaffen ein Risiko dafür, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln unangemessen beeinflusst wird. Sie manifestieren sich durch das Nebeneinander von primären Interessen (z.B. bei Leitlinienautoren die Formulierung evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungsqualität) und sekundären Interessen (z.B. direkte und indirekte finanzielle, akademische, klinische, persönliche). Interessenkonflikte sind oft unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte. Entscheidend für die Legitimation und Glaubwürdigkeit von Leitlinien sind Transparenz und der faire, vernünftige Umgang mit Interessenkonflikten.

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht werden. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

Bewertungskriterien

Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen **vorliegenden thematischen Bezug**, die **absolute Höhe der Bezüge** sowie die **Art und die Intensität der Beziehung**, geprüft:

- [Gutachter/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- [Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- [Vorträge
- [Autoren- oder Koautorenschaft
- [Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien
- [Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- [Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftl. u. klinischer Tätigkeiten)

Interessenkonflikte können nach AWMF-Regularien als *keine*, *gering*, *moderat*, *hoch* eingeschätzt werden.

50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN

hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Bewertung der dargelegten Interessen

Drei Autoren geben geringfügige Interessen mit thematischem Bezug zur Leitlinie (Zuwendungen) an, die im Hinblick auf die Neutralität der Leitlinie als nicht relevant bewertet wurden. Enthaltungen waren nicht erforderlich.

Die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

12 Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit aller Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar.

13 Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine aktualisierte S1-Leitlinie.

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Da die Betreuung von Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie eine interdisziplinäre Aufgabe ist, bei der sowohl neurologisches als auch kardiologisches, intensivmedizinisches und neurorehabilitatives Fachwissen sowie Kenntnis medizinethischer Aspekte erforderlich ist, wurde das Redaktionskomitee durch Vertreter der entsprechenden Fachgesellschaften besetzt. Alle Mitglieder des Redaktionskomitees mit Ausnahme von Herrn W. Putz wurden von ihren jeweiligen Fachgesellschaften bestätigt und erhielten ein entsprechendes Mandat. Herr Putz arbeitete als Experte für Medizinrecht mit dem Schwerpunkt Patientenrechte am Ende des Lebens als Individuum ohne Mandat einer Fachgesellschaft im Redaktionskomitee dieser Leitlinie mit.

13.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es erfolgte eine aktualisierte Literaturrecherche in den Datenbanken von PubMed und der Cochrane Library. Der Stand der wissenschaftlichen Belege ist aktuell bis zum 15.05.2017. Für die gemeinsame Beurteilung der Literatur wurde teilweise das Leitlinienentwicklungsportal (www.guideline-service.de) verwendet.

13.3 Verfahren zur Konsensfindung

Es wurde ein mehrstufiges Konsensfindungsverfahren per E-Mail-Umlaufverfahren durchgeführt. Zunächst wurden für die Bearbeitung der jeweiligen Kapitel dieser Leitlinie drei bis fünf federführende Autoren aus dem Redaktionskomitee benannt, die eine erste Arbeitsfassung des jeweiligen Kapitels erstellten und innerhalb dieser Kleingruppe per E-Mail- und Telefonkommunikation konsentierten. Der vollständige Leitlinientext wurde dann in insgesamt vier Konsentierungsrunden im Umlaufverfahren per E-Mail konsentiert.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

14 Abkürzungsverzeichnis

ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
ADC	apparent diffusion coefficient
ALS	Advanced Life Support
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BLS	Basic Life Support
CBF	zerebraler Blutfluss
cCT	kranielle Computertomographie
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CRS-R	Coma Recovery Scale – Revised
DWI	diffusion weighted imaging
ERC	European Resuscitation Council
fHb	freies Hämoglobin
GCS	Glasgow Coma Skala
GWR	gray-white-matter ratio
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
MCS	Minimally Conscious State
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OHCA	Out-of-Hospital Cardiac Arrest
PCI	perkutane coronare Intervention
PEA	pulslose elektrische Aktivität
pVT	pulslose ventrikuläre Tachykardie
ROSC	return of spontaneous circulation
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMB	Syndrom des minimalen Bewusstseins
SRW	Syndrom reaktionsloser Wachheit
SSEP	somatosensorisch-evozierte Potenziale
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTM	targeted temperature management

15 Literatur

- [Arch A.E., Chiappa K., Greer D.M. False positive absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2014; 85(6),e97–8. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.02.015>
- [Arnaout M., Mongardon N., Deye N., Legriel S., Dumas F., Sauneuf B. et al. Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort*. *Crit Care Med*. 2015; 43(2):453–60. doi:10.1097/CCM.0000000000000722.
- [Bauer E., Funk G.-C., Gendo A., Kramer L., Zauner C., Sterz F. et al. Electrophysiological assessment of the afferent sensory pathway in cardiac arrest survivors. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33(4),283–287.
- [Bender A. Severe disorders of consciousness in early neurological and neurosurgical rehabilitation. *Neurol Rehabil*. 2016; 22(3):192–208.
- [Bender A., Howell K., Frey M., Berlis A., Naumann M., Buheitel G. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. *Journal of Neurology* 2012; 259(11)2481–2483. <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6573-8>
- [Berdowski J, Berg R.A., Tijssen J.G., Koster R.W. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010 Nov; 81(11):1479–87. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.006.
- [Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346(8):557-563.
- [Bisschops L.L.A., van Alfen N., van der Hoeven J. G., Hoedemaekers C. W. E. Predictive value of neurologic prognostic indicators in hypothermia after cardiac arrest. *Annals of Neurology* 2011; 70(1)176–176. <http://doi.org/10.1002/ana.22394>
- [Bouwes A., Binnekade J.M., Kuiper M.A., Bosch F.H., Zandstra D.F., Toornvliet A.C. et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. *Annals of Neurology* 2012a; 71(2)206–212. <http://doi.org/10.1002/ana.22632>
- [Bouwes A., van Poppelen D., Koelman J.H.T.M., Kuiper M.A., Zandstra D.F., Weinstein H.C. et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurology* 2012b; 12(1)63. <http://doi.org/10.1186/1471-2377-12-63>
- [Budick T, Vogel ST, Jox RJ. Therapieentscheidungen bei Wachkoma-Patienten: Analyse deutscher Gerichtsurteile und aktuelle Rechtslage. *Nervenheilkunde*. 2012 31: 231-235.
- [Bunch T.J., White R.D., Gersh B.J., Meverden R.A., Hodge D.O., Ballman K.V., Hammill S.C., Shen W.K., Packer D.L. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med*. 2003; 348:2626–33.
- [Bundesärztekammer. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Dtsch Arztebl*. 2011 108: A346-348.
- [Callaway C.W., Donnino M.W., Fink E.L., Geocadin R.G., Golan E., Kern K.B. et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132(18 Suppl 2):S465–82.
- [Cloostermans M.C., van Meulen F.B., Eertman C.J., Hom H.W., van Putten M.J.A.M. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Critical Care Medicine* 2012; 40(10),2867–2875. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b94f0>
- [Crepeau A.Z., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Wijdicks E.F., White R.D., Britton J.W. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Prognostic and

- clinical value. *Neurology* 2013; 22;80(4):339-344.
- [<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f089d>
 - [Cristia C., Ho M.-L., Levy S., Andersen L. W., Perman S. M., Giberson T. et al. The association between a quantitative computed tomography (CT) measurement of cerebral edema and outcomes in post-cardiac arrest. A validation study. *Resuscitation* 2014; 85(10),1348–1353. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.05.022>
 - [Cronberg T., Rundgren M., Westhall E., Englund E., Siemund R., Rosen I. et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011; 77(7)623–630. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822a276d>
 - [Cronberg T., Lilja G., Horn J., Kjaergaard J., Wise M.P., Pellis T. et al. TTM Trial Investigators. Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* Jun 2015a; 72(6):634–41. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0169. PubMed PMID: 25844993.
 - [Cronberg T. Should Postanoxic Status Epilepticus Be Treated Aggressively? Yes! *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 2015b; 32(6)449–451. <http://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000209>
 - [Daubin C., Quentin C., Allouche S., Etard O., Gaillard C., Seguin A. et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011; 11,48. <http://doi.org/10.1186/1471-2261-11-48>
 - [Demertzi A, Ledoux D, Bruno MA, et al. Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey. *J Neurol.* 2011 258: 1058-1065.
 - [Dhakal L. P., Sen A., Stanko C. M., Rawal B., Heckman M. G., Hoyne J. B. et al. Early Absent Pupillary Light Reflexes After Cardiac Arrest in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management* 2016. <http://doi.org/10.1089/ther.2015.0035>
 - [Dierickx K, Schotsmans P, Grubb A, Walsh P, Lambe N. Belgian doctors' attitudes on the management of patients in persistent vegetative state (PVS): ethical and regulatory aspects. *Acta Neurochir (Wien).* 1998 140: 481-489.
 - [Dragancea I., Horn J., Kuiper M., Friberg H., Ullén S., Wetterslev J. et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 2015; 93,164–170. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.04.013>
 - [Endisch C., Storm C., Ploner C. J., Leithner C. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology* 2015; 85(20),1752–1760. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002123>
 - [Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Lanzillo B., Santoro L., Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010; 75:239–245.
 - [Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Santoro L., Trojano L. Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: a case series. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:711–716.
 - [Fischer M., Rüegg S., Czaplinski A., Strohmeier M., Lehmann A., Tschan F. et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14(2):R64.
 - [Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R. et al. Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured Patients: A Randomized Pilot Study in ICU. *PLoS One* 2016; 11:e0158030.

- [Fugate J.E., Wijndicks E.F.M., Mandrekar J., Claassen D.O., Manno E.M., White R.D. et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Annals of Neurology* 2010; 68(6):907–914. <http://doi.org/10.1002/ana.22133>
- [Geocadin R.G., Buitrago M.M., Torbey M.T., Chandra-Strobos N., Williams M.A., Kaplan P.W. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* Jul 2006; 11;67(1):105–8.
- [Geocadin R.G., Peberdy M.A., Lazar R.M. Poor survival after cardiac arrest resuscitation: a self-fulfilling prophecy or biologic destiny? *Crit Care Med.* 2012 Mar; 40(3):979–80.
- [Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58:349–353.
- [Giacino J.T., Whyte J., Bagiella E. et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 366:819–26.
- [Gipson J, Kahane G, Savulescu J. Attitudes of Lay People to Withdrawal of Treatment in Brain Damaged Patients. *Neuroethics.* 2014 7: 1-9.
- [Gold B., Puertas L., Davis S.P., Metzger A., Yannopoulos D., Oakes D.A. et al. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014; 85(2):211–4.
- [Gräsner J.T., Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013 Sep; 27(3):293–306. doi: 10.1016/j.bpa.2013.07.008.
- [Gräsner J.T., Lefering R., Koster R.W., Masterson S., Böttiger B.W., Herlitz J. et al. EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016; 105:188–95. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.06.004.
- [Gray K, Knickman TA, Wegner DM. More dead than dead: perceptions of persons in the persistent vegetative state. *Cognition.* 2011 121: 275-280.
- [Greer D.M., Yang J., Scripko P.D., Sims J.R., Cash S., Wu O. et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013; 84(11),1546–1551. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.07.028>
- [Grubb A, Walsh P, Lambe N, Murrells T, Robinson S. Survey of British clinicians' views on management of patients in persistent vegetative state. *Lancet.* 1996 348: 35-40.
- [Gunn A.J., Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006; 154–169 184.
- [Hachimi-Idrissi S., Corne L., Ebinger G. et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001; 51(3):275–281
- [Hahn D.K., Geocadin R. G., Greer D. M. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85(2),165–172. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.031>
- [Hanning U., Sporns P.B., Lebiez P., Niederstadt T., Zoubi T., Schmidt R. et al. Automated assessment of early hypoxic brain edema in non-enhanced CT predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 104,91–94.
- [Heimbürger D., Durand M., Gaide-Chevronnay L., Dessertaine G., Moury P.H., Bouzat P., Albaladejo P., Payen J.F. Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 103:88–93.
- [Hirsch K.G., Mlynash M., Eyngorn I., Pirsaheli R., Okada A., Komshian S. et al. Multi-Center Study of Diffusion-Weighted Imaging in Coma After Cardiac Arrest. *Neurocritical Care* 2016;

- 24(1),82–89. <http://doi.org/10.1007/s12028-015-0179-9>
- [Hirsch L. J., LaRoche S. M., Gaspard N., Gerard E., Svoronos A., Herman S. T. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 2013; 30(1),1–27. <http://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>
 - [Hofmeijer J., van Putten M.J.A.M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2016;127(4),2047–2055. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.002>
 - [Hofmeijer J., Beernink T.M.J., Bosch F. H., Beishuizen A., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten, M.J.A.M. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* 2015; 85(2),137–143. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001742>
 - [Hofmeijer J., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J.A.M. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014; 125(5),947–954. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.017>
 - [Howell K., Grill E., Klein A.-M., Straube A., Bender, A. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation* 2013; 84(10),1409–1415. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.015>
 - [Hubner P., Meron G., Kürkciyan I., Weiser C., Wallmüller C., Stöckl M. et al. Neurologic causes of cardiac arrest and outcomes. *J Emerg Med.* 2014; 47(6):660–7.
 - [Huntgeburth M., Adler C., Rosenkranz S., Zobel C., Haupt W. F., Dohmen C., Reuter H. Changes in Neuron-Specific Enolase are More Suitable Than Its Absolute Serum Levels for the Prediction of Neurologic Outcome in Hypothermia-Treated Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurocritical Care* 2013. <http://doi.org/10.1007/s12028-013-9848-8>
 - [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),534–538.
 - [Inamasu J., Miyatake S., Tomioka H., Suzuki M., Nakatsukasa M., Maeda N. et al. Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009; 80(9),977–980.
 - [Jennett B., Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1977; 1:878–881.
 - [Johnsson P., Blomquist S., Lühns C., Malmkvist G., Alling C., Solem J. O., Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000; 69(3),750–754.
 - [Kamps M.J.A., Horn J., Oddo M., Fugate J.E., Storm C., Cronberg T. et al. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Medicine* 2013; 39(10),1671–1682. <http://doi.org/10.1007/s00134-013-3004-y>
 - [Katz, D.I., Polyak M., Coughlan D., Nichols M., Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1–4 year follow-up. *Prog Brain Res* 2009; 177:73–88.
 - [Kissane et al., 2015; Gipson et al., 2014; Payne et al., 1996; Dierickx et al. 1998; Grubb et al., 1996; Demertzi et al., 2011, Köhlmeier et al., 2012; Solarino et al., 2011
 - [Koht A., Schütz W., Schmidt G., Schramm J., Watanabe E. Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesthesia and Analgesia* 1988; 67(5),435–441.
 - [Kragholm K., Wissenberg M., Mortensen R.N., Fonager K., Jensen S.E., Rajan S. et al. Return

- to Work in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors: A Nationwide Register-Based Follow-Up Study. *Circulation* 2015; 131(19):1682–90.
- [Krumnikl J.J., Böttiger B.W., Strittmatter H.J., Motsch J. Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(9):1168–70.
 - [Kuehlmeier K, Palmour N, Riopelle RJ, Bernat JL, Jox RJ, Racine E. Physicians' attitudes toward medical and ethical challenges for patients in the vegetative state: comparing Canadian and German perspectives in a vignette survey. *BMC Neurol.* 2014 14: 119
 - [Kuehlmeier K, Racine E, Palmour N, Hoster E, Borasio GD, Jox RJ. Diagnostic and ethical challenges in disorders of consciousness and locked-in syndrome: a survey of German neurologists. *J Neurol.* 2012 259: 2076-2089.
 - [Lance J.W., Adams R.D. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain: a Journal of Neurology* 1963; 86,111–136.
 - [Langkjær S., Hassager C., Kjaergaard, J., Salam I., Thomsen J. H., Lippert, F.K., et al. Prognostic value of reduced discrimination and oedema on cerebral computed tomography in a daily clinical cohort of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2015; 92,141–147. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.023>
 - [Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijsen J., Leon-Carrion J., Sannita W.G., Szabon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8:68.
 - [Lee B.K., Kim W.Y., Shin J., Oh J.S., Wee J.H., Cha K.C. et al. Prognostic value of gray matter to white matter ratio in hypoxic and non-hypoxic cardiac arrest with non-cardiac etiology. *The American Journal of Emergency Medicine* 2016; 34(8),1583–1588. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.05.063>
 - [Leithner C., Ploner C.J., Hasper D., Storm, C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010; 74(12),965–969. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d5a631>
 - [Lilja G., Nielsen N., Friberg H., Horn J., Kjaergaard J., Nilsson F. et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36°C. *Circulation.* Apr 2015; 14;131(15):1340–9. doi: 10.1161/circulation.aha.114.014414.
 - [Luaute J., Maucort-Boulch D., Tell L., Quelard F., Sarraf T., Iwaz J., Boisson D., Fischer C. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010; 75:246–252.
 - [Lucas J. M., Cocchi, M. N. Saliccioli J., Stanbridge J. A., Geocadin R. G., Herman S. T., Donnino M.W. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012; 83(2),265–269. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.09.017>
 - [Mani R., Schmitt S. E., Mazer M., Putt M. E., Gaijeski D.F. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012; 83(7),840–847. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.02.015>
 - [Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annual Review of Neuroscience* 1987; 10,269–295. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.001413>
 - [Maurer-Karattup P., Giacino J., Luther M., Eifert B. Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil* 2010; 16:232–246.
 - [Megha M., Harpreet S., Nayeem Z. Effect of frequency of multimodal coma stimulation on

- the consciousness levels of traumatic brain injury comatose patients. *Brain Inj* 2013; 27:570–7.
- [Metter R.B., Rittenberger J.C., Guyette F.X., Callaway C.W. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; 82(9),1180–1185. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.04.001>
 - [Mlynash M., Buckwalter M.S., Okada A., Caulfield A.F., Venkatasubramanian C., Eyngorn I. et al. Serum Neuron-Specific Enolase Levels from the Same Patients Differ Between Laboratories: Assessment of a Prospective Post-cardiac Arrest Cohort. *Neurocritical Care* 2013; 19(2):161-166. <http://doi.org/10.1007/s12028-013-9867-5>
 - [Mlynash M., Campbell D.M., Leproust E.M., Fischbein N.J., Bammer R., Eyngorn I. et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 2010; 41(8),1665–1672. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.582452>
 - [Moulaert V.R., Verbunt J.A., van Heugten C.M., Wade D.T. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009; 80:297–305.
 - [Moulaert V.R., Wachelder E.M., Verbunt J.A., Wade D.T., van Heugten C.M. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med.* 2010; 42:553–8.
 - [Neumar R.W., Nolan J.P., Adrie C. et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Consensus statement post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 2008; 118:2452–2483.
 - [Newton C.R., Kirkham F.J., Johnston B., Marsh K. Inter-observer agreement of the assessment of coma scales and brainstem signs in non-traumatic coma. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(9):807–13.
 - [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. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(23),2197–2206. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
 - [Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V.R., Deakin C.D. et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; 95:202–22.
 - [Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V.R.M., Deakin C. et al. Postreanimationsbehandlung. Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2015; 18:904–931.
 - [Oh S.H., Park K.N., Shon Y.-M., Kim Y.-M., Kim H. J., Youn C. S. et al. Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation* 2015; 132(12),1094–1103. <http://doi.org/10.1161/circulation.aha.115.015754>
 - [Oksanen T., Tiainen M., Skrifvars M. B., Varpula T., Kuitunen A., Castrén M., Pettilä V. 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),165–170. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.08.017>
 - [Pape T.L., Rosenow J.M., Steiner M. et al. Placebo-Controlled Trial of Familiar Auditory Sensory Training for Acute Severe Traumatic Brain Injury: A Preliminary Report. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29:537–47.
 - [Paul M., Bougouin W., Geri G., Dumas F., Champigneulle B., Legriel S. et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Medicine* 2016; 1–9. <http://doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>
 - [Payne K, Taylor RM, Stocking C, Sachs GA. Physicians' attitudes about the care of patients in the persistent vegetative state: a national survey. *Ann Intern Med.* 1996 125: 104-110.

- [Pfeifer R., Weitzel S., Günther A., Berrouschot J., Fischer M., Isenmann S., Figulla H. R. Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation* 2013; 84(10),1375–1381.
- [Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* (2015); 36:2793–2867.
- [Reis C., Akyol O., Araujo C., Huang L., Enkhjargal B., Malaguit J. et al. Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 11;18(1). pii: E129. doi:10.3390/ijms18010129. Review. PubMed PMID: 28085069
- [Riberholt C.G., Thorlund J.B., Mehlsen J. et al. Patients with severe acquired brain injury show increased arousal in tilt-table training. *Dan Med J* 2013; 60:A4739.
- [Rittenberger J.C., Sangl J., Wheeler M., Guyette F.X., Callaway C.W. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81(9),1128–1132. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.05.011>
- [Rossetti A.O., Oddo M., Liaudet L., Kaplan P.W. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72(8),744–749. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343006.60851.62>
- [Rossetti A.O., Oddo M., Logroscino G., Kaplan P.W. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: A prospective study. *Annals of Neurology* 2010a; NA–NA. <http://doi.org/10.1002/ana.21984>
- [Rossetti A.O., Rabinstein A.A., Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurology* 2016; 15(6):597-609. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00015-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00015-6)
- [Rossetti A.O., Urbano L.A., Delodder F., Kaplan P.W., Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical Care* 2010b; 14(5),R173. <http://doi.org/10.1186/cc9276>
- [Ruijter B.J., van Putten M.J.A. M., Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015; 56(11),1845–1854. <http://doi.org/10.1111/epi.13202>
- [Rundgren M., Karlsson T., Nielsen N., Cronberg T., Johnsson P., Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009; 80(7),784–789. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.025>
- [Rundgren M., Westhall E., Cronberg T., Rosén I., Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Critical Care Medicine* 2010; 38(9),1838–1844. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eaa1e7>
- [Ryoo S.M., Jeon S.-B., Sohn C.H., Ahn S., Han C., Lee B.K. et al. Predicting Outcome With Diffusion-Weighted Imaging in Cardiac Arrest Patients Receiving Hypothermia Therapy: Multicenter Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine* 2015; 43(11),2370–2377. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001263>
- [Samaniego E. A., Mlynash M., Caulfield A. F., Eynhorn I., Wijman C. A. C. Sedation Confounds Outcome Prediction in Cardiac Arrest Survivors Treated with Hypothermia. *Neurocritical Care* 2010; 15(1),113–119. <http://doi.org/10.1007/s12028-010-9412-8>
- [Sandroni C., Geocadin R.G. Neurological prognostication after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care.* 2015 Jun;21(3):209-14.
- [Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., Cronberg T., Friberg H., Hoedemaekers C. et al.

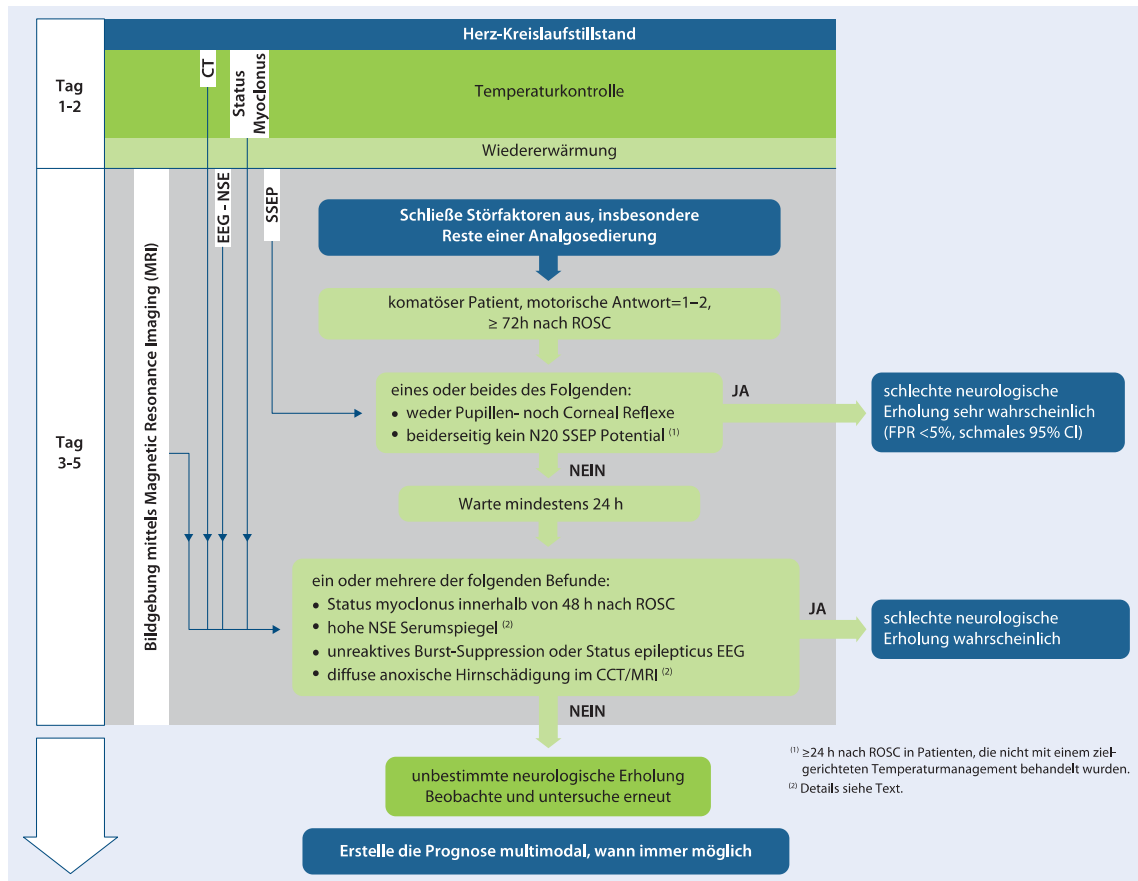
- Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 2014; 40(12), 1816–1831. <http://doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x>
- [Scheel M., Storm C., Gentsch A., Nee J., Luckenbach F., Ploner C. J., Leithner C. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013; 21(1),23. <http://doi.org/10.1186/1757-7241-21-23>
 - [Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9:35.
 - [Scholz K.H., Andresen D., Böttiger B.W., Busch H.J., Fischer M., Frey N. et al. Qualitätsindikatoren und strukturelle Voraussetzungen für Cardiac-Arrest-Zentren – Deutscher Rat für Wiederbelebung/German Resuscitation Council (GRC). *Notfall Rettungsmed* 2017. DOI 10.1007/s10049-017-0288-4)
 - [Schorl M., Valerius-Kukula S.J., Kemmer T.P. Median-evoked somatosensory potentials in severe brain injury: does initial loss of cortical potentials exclude recovery? *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Aug; 123:25–33. doi:10.1016/j.clineuro.2014.05.004.
 - [Seder D.B., Sunde K., Rubertsson S., Mooney M., Stammet P., Riker R.R. et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2015; 43(5),965–972. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000880>
 - [Sherman A.L., Tirschwell D.L., Micklesen P.J., Longstreth W.T., Robinson L. R. Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology* 2000; 54(4),889–894.
 - [Sivaraju A., Gilmore E.J., Wira C.R., Stevens A., Rampal N., Moeller J.J., et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Medicine* 2015; 41(7),1264–1272. <http://doi.org/10.1007/s00134-015-3834-x>
 - [Soar J., Nolan J.P., Böttiger B.W. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95:100–147.
 - [Solari D., Rossetti A.O., Carteron L., Miroz J.P., Novy J., Eckert P., Oddo M. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol* 2017 ; 81(6):804-810. . doi: 10.1002/ana.24943.
 - [Solarino B, Bruno F, Frati G, Dell'erba A, Frati P. A national survey of Italian physicians' attitudes towards end-of-life decisions following the death of Eluana Englaro. *Intensive Care Med.* 2011 37: 542-549.
 - [Stammet P., Collignon O., Hassager C., Wise M.P., Hovdenes J., Åneman A. et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(19),2104–2114. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.538>
 - [Steffen I.G., Hasper D., Ploner C.J., Schefold J.C., 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. *Critical Care* 2010; 14(2),R69. <http://doi.org/10.1186/cc8975>
 - [Streitberger K.J., Leithner C., Wattenberg M., Tonner P.H., Hasslacher J., Joannidis M. et al. Neuron-Specific Enolase Predicts Poor Outcome After Cardiac Arrest and Targeted

- Temperature Management: A Multicenter Study on 1,053 Patients. *Crit Care Med* 2017. doi: 10.1097/CCM.0000000000002335.
- [Storm C., Meyer T., Schroeder T., Wutzler A., Jörres A., Leithner C. Use of target temperature management after cardiac arrest in Germany--a nationwide survey including 951 intensive care units. *Resuscitation* 2014; 85(8):1012–7.
 - [Storm C., Nee J., Jörres A., Leithner C., Hasper D., Ploner C. J. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2012;20, 6. <http://doi.org/10.1186/1757-7241-20-6>
 - [Sunde K., Dunlop O., Rostrup M., Sandberg M., Sjøholm H., Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 69(1),29–32.
 - [Suys T., Bouzat P., Marques-Vidal P., Sala N., Payen J.F., Rossetti A.O., Oddo M. Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014; 21(2):300–8.
 - [Thacker A.K., Asthana A.B., Sarkari N.B. Delayed post-anoxic encephalopathy. *Postgrad Med J*. 1995; 71:373–4.
 - [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):549–556.
 - [Thömke F., Marx J.J., Sauer O., Hundsberger T., Hägele S., Wiechelt J., Weilemann S.L. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurology* 2005; 5(1),14. <http://doi.org/10.1186/1471-2377-5-14>
 - [Tolan N.V., Vidal-Folc N., Algeciras-Schimnich A., Sing, R.J., Grebe S.K.G. Individualized correction of neuron-specific enolase (NSE) measurement in hemolyzed serum samples. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2013; 424,216–221. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.009>
 - [Torgersen J., Strand K., Bjelland T.W., Klepstad P., Kvåle R., Søreide E. et al. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Jul; 54(6):721-8.
 - [Van den Berge J.H., Schouten H.J., Boomstra S., van Drunen Littel S., Braakman R. Interobserver agreement in assessment of ocular signs in coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42(12):1163-8.
 - [Westhall E., Rosén I., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Kjaer T., Horn J. et al. Electroencephalography (EEG) for neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management; rationale and study design. *BMC Neurology* 2014; 14(1),159. <http://doi.org/10.1186/s12883-014-0159-2>
 - [Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Wesenberg Kjaer T., Horn J., Ullén S. et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 2016; 86(16),1482–1490. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>
 - [Westhall E., Rundgren M., Lilja G., Friberg H., Cronberg T. Postanoxic status epilepticus can be identified and treatment guided successfully by continuous electroencephalography. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management* 2013; 3(2),84–87. <http://doi.org/10.1089/ther.2013.0002>
 - [Wijdicks E.F.M., Hijdra A., Young G.B., Bassetti C.L., 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),203–210. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd>
 - [Wijdicks E.F.M., Parisi J.E., Sharbrough F.W. Prognostic Value of Myoclonus Status in

- Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Annals of Neurology* 1994; 35,239–243.
- [Zandbergen, E. G. J., Hijdra, A., de Haan, R. J., van Dijk, J. G., Ongerboer de Visser, B. W., Spaans F. et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2006; 117(7),1529–1535. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.018>
 - [Zellner T., Gärtner R., Schopohl J., Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84(10):1382-1386. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.03.021>

16 Anhang

16.1 Grafik Prognose-Algorithmus



Prognose-Algorithmus aus den Reanimations-Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) und der European Society of Intensive Care Medicine von 2015 (aus Nolan et al., 2015; mit Genehmigung; © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2015).

16.2 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator / Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen werden alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, dargelegt. Liegt ein Bezug zur Leitlinie vor, wird dies erwähnt. Das abschließende Ergebnis der Bewertungen durch einen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN und der Leitliniengruppe ist angegeben.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Andreas Bender (Koordinator)	nein	k.A.	Vortrag zum Thema Rehabilitation des Schlaganfalles 2014 bei Fa. Covidien	k.A.	k.A.	nein	Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR), Mitglied der American Society for Neurorehabilitation (ASNR) Arbeitgeber: Therapiezentrum Burgau. Uniklinikum München	Kein thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Bernd Böttiger	Baxalta, Boehringer, Bayer, C.R. Bard	Baxalta: Advisory Board/Satellitensymposium: Erworbene Hämophilie A Boehringer Ingelheim: Advisory Board/Aktuelle Studienlage sowie Notfall-	nein	Buchbeitrag „Notfallmedizin“, Mitverfasser eines Beitrags im Buch Notfallmedizin „Reanimation“, Mitautor „Lungen-	k.A.	nein	ERC Board Director Science & Research, DGAI-Präsidiumsmitglied, GRC-Vorstandsmitglied, DIVI-Präsidiumsmitglied	Nur bei Fa. Bard Bezug zur Leitlinie. Thema: TTM Bewertung: geringe Interessenkonflikte Keine Einschränkung

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
		und Blutungsmanagement unter DOAKs		embolie“, Mitautor Kapitel „Reanimation“			Arbeitgeber: Universitätsklinikum Köln	
Robert Bühler	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Schweizerische Neurologengesellschaft Arbeitgeber: Solothurner Spitäler AG	Bewertung: keine Interessenkonflikte
Gerhard F. Hamann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	2. Vorsitzender der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Arbeitgeber: Bezirkskliniken Schwaben, Bezirkskrankenhaus Günzburg bis 30.06.2014; HSK Wiesbaden	Bewertung: keine Interessenkonflikte
Hans-Christian Hansen	Gerinnungstherapie Fa. Boehringer, MS-Therapie Fa. Genzyme	nein	Workshop zu Sedierung/Delir/Agitation; FA Orion Workshop zu Mult. Sklerose TEVA, FA Bayer	nein	nein	nein	Arbeitgeber: Friedrich Ebert Krankenhaus Neumünster	Kein thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte

Hyposisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

	Berater- bzw. Gutachterfähigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Ralf J. Jox	nein	nein	Schön Klinik München Fortbildung, Fortbildung auf Palliativ- und Schmerztag Münster, Agaplesion Bethesda Klinik Ulm Fortbildung, Fortbildung am Klinikum Cottbus	nein	nein	nein	DGN und Akademie für Ethik und Medizin (AEM) Arbeitgeber: LMU München, Klinikum der Universität München	Kein thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Andreas Kampfl	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Arbeitgeber: Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried	Bewertung: keine Interessenkonflikte
Christoph Leithner	Critical Event Committee Edwards Lifesciences	k.A.	Zoll, Bard Medical	k.A.	k.A.	k.A.	Arbeitgeber: Charité Universitätsmedizin Berlin	Bei Fa. Zoll und bei Fa. Bard Medical thematischer Bezug zur Leitlinie (Kapitel Therapie nach Reanimation) Bewertung: geringe Interessenkonflikte Keine Einschränkung, dennoch keine Mitarbeit am Kapitel Therapie nach Reanimation
Christoph Ploner	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Arbeitgeber: Charité Universitätsmedizin Berlin	Bewertung: keine Interessenkonflikte
Wolfgang Putz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Bewertung: keine Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachterfähigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Christian Storm	nein	Beiratsmitglied der Fa. Zoll, Hypothermie	Zoll, C.R.BARD, Sedana Medical, Philips (Reisekosten)	nein	nein	nein	DIVI Arbeitgeber: Charité Universitätsmedizin Berlin	Nur bei Fa. Bard thematischer Bezug zur Leitlinie (Vorträge TTM, Prognose) Bewertung: geringe Interessenkonflikte Keine Einschränkung
Wolfgang von Scheidt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Arbeitgeber: Klinikum Augsburg	Bewertung: keine Interessenkonflikte

Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG),
Dr. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN),
Prof. Dr. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl,
PD Dr. Karla Eggert, Prof. Dr. Christian Elger, Prof. Dr. Gereon R. Fink, Prof. Dr. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr.
Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. Thomas Lempert, Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. Hans-Walter
Pfister, Prof. Dr. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. Lars
Timmermann, Prof. Dr. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. Christian Weimar, Prof. Dr. Michael Weller, Prof. Dr.
Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538
München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org