

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilian-Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Prognosekriterien und Outcome der hypoxischen Hirnschädigung  
nach Herz-Kreislauf-Stillstand**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Verena Kollmann - Fakler  
aus  
München  
2011



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.med.Andreas Bender

Mitberichterstatter: Priv.Doz.Dr.med.Harald J. Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2011



*Für  
Johanna und Franziska*

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Aufgabenstellung und Ziel der vorliegenden Arbeit	8
1.2 Die cerebrale Hypoxie – Ätiologie und Epidemiologie	8
1.3 Pathophysiologie	10
1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf	13
1.5 Prognoseparameter	18
1.6 Therapiekonzepte	25
1.7 Lebensqualität – Fragebogen für Patienten und Angehörige	30
1.8 Ethische und sozioökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes „Hypoxische Hirnschädigung“	33
 <b>2. Material und Methode.....</b>	 <b>35</b>
2.1 Patientengruppen, Ein- und Ausschlusskriterien	35
2.2 Allgemeiner Untersuchungsablauf	37
2.3 Fragebögen	42
2.4 Statistische Analyse	43
 <b>3. Ergebnisse.....</b>	 <b>45</b>
<b>A. Gruppe „verstorben / lebt“</b>	45
A.1 Anamnestische Daten	45
A.2 Klinische Daten	49
A.3 Hochsignifikante Merkmale	65
 <b>B. Gruppe „schlechtes / gutes Outcome“,         Ausschluss palliativ behandelter Patienten</b>	 66
B.1 Anamnestische Daten	67
B.2 Klinische Daten	68
B.3 Zusammenfassung aus dem Gruppenvergleich	78
 <b>C. Fragebögen</b>	 80
 <b>D. Kommentar</b>	 96

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>97</b>
4.1    Anamnestische Daten	98
4.2    Klinische Daten	102
4.3    Technische Zusatzuntersuchungen	105
4.4    Laborparameter	110
4.5    Fragebögen Lebensqualität	116
4.6    Schlussfolgerung	118
<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....</b>	<b>121</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>122</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>134</b>
A )    Barthel Index	134
B I)    Fragebogen für den Patienten	135
B II)   Fragebogen für Angehörige	145
<b>Danksagung.....</b>	<b>153</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>154</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Aufgabenstellung und Ziel der vorliegenden Arbeit:**

Eine hypoxische Hirnschädigung ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation eines Herz-Kreislauf-Stillstandes. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war es, solche Patienten in einem Zentrum der Maximalversorgung zu identifizieren, um sowohl das Langzeit-Outcome der Überlebenden als auch Faktoren, die eine frühzeitige Prognosebeurteilung ermöglichen zu analysieren.

### **1.2 Die cerebrale Hypoxie – Ätiologie und Epidemiologie:**

Das Gehirn ist eines der Organe mit dem höchsten Sauerstoffbedarf. Bei einer durchschnittlichen Hirndurchblutung von 50 ml / 100 g Hirngewebe benötigt es 3,5 ml O<sub>2</sub> / 100 mg Hirngewebe in der Minute. Für seinen Energiehaushalt ist das Gehirn fast ausschließlich auf den oxidativen Abbau von Glucose angewiesen, wovon es in Ruhe täglich 115 g Glucose bzw. 5,3 mg / 100 g / min benötigt [1].

Das Gehirn verfügt über minimale Energie-Reserven: Unter normothermischen Bedingungen sind nach ca. 20 Sekunden der Sauerstoff im Gehirn und nach 5 Minuten die Reserven an Glukose und Adenosintriphosphat (ATP) in den Neuronen aufgebraucht. So erklärt sich, dass bereits wenige Sekunden nach einer vollständigen Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn eine Bewusstlosigkeit eintritt. Nach drei bis sechs Minuten kommt es zu irreversiblen Zelluntergängen mit zum Teil schwersten Hirnschädigungen.

Das sich hieraus ergebende Krankheitsbild wird als hypoxische Hirnschädigung bzw. als postanoxische Enzephalopathie bezeichnet [2]. Mehr als ein Drittel aller Todesfälle nach kardiopulmonaler Reanimation treten aufgrund einer solchen Enzephalopathie ein [3].

Durch den fehlenden oder stark verminderten Blutfluss und / oder durch einen verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes kann es zu diffusen Zelluntergängen in fast allen Hirnregionen kommen. Nicht alle Hirnregionen reagieren gleichermaßen: Es kann zu ausgedehnten nekrotischen Veränderungen im Kortex (vor allem in den Rindengebieten 3, 5 und 6) mit Beteiligung der Thalamus-Region kommen. Der Hippocampus (insbesondere Region CA1), die Basalganglien, das Kleinhirn (insbesondere die großen Purkinjefasern) und das Rückenmark gelten zudem als sehr vulnerabel [3].



Die häufigste außerklinische Ursache eines Kreislaufstillstandes ist in westlichen Industrienationen mit über 82 % auf eine kardiale Genese zurückzuführen. Weitere innere Erkrankungen wie Lungenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und andere haben einen Anteil von etwa 9 %. In weiteren 9 % sind äußere Einwirkungen wie Unfall, Erstickten, Vergiftung, Ertrinken, Suizid oder Stromunfall die Ursache des Kreislaufstillstandes [101].

<b>Tabelle 1 Ätiologie des Herzstillstandes (außerklinisch)</b>		
	N (%) (n=21.175)	N (%) (n=21.175)
<b>Kardiale Erkrankung</b>	17.451 (82,4)	17.451 (82,4)
<b>Innere Erkrankungen (nicht kardialer Genese)</b>	1.814 (8,6)	
Lungenerkrankung		901 (4,3)
Zerebrovaskuläre Erkrankung		457 (2,2)
Maligne Tumorerkrankung		190 (0,9)
Gastrointestinale Blutung		71 (0,3)
Geburtshilflich/pädiatrisch		50 (0,2)
Lungenembolie		38 (0,2)
Epilepsie		36 (0,2)
Diabetes mellitus		30 (0,1)
Nierenerkrankung		23 (0,1)
andere innere Erkrankungen		18 (0,1)
<b>Durch äußere Einwirkungen</b>	1.910 (9,0)	
Trauma		657 (3,1)
Erstickten		465 (2,2)
Medikamentenüberdosierung		411 (1,9)
Ertrinken		105 (0,5)
Elektroshock/Blitzschlag		28 (0,1)
Selbsttötung		194 (0,9)
Andere äußere Einwirkungen		50 (0,2)

Tabelle 1: Ursachen des Kreislaufstillstandes außerhalb der Klinik (nach Pell et al. 2003 [101])

Aufgrund der geringen Anzahl von epidemiologischen Studien und des Fehlens einheitlicher diagnostischer Kriterien ist es sehr schwierig für Prävalenz und Inzidenz der hypoxischen Hirnschädigung exakte Zahlen anzugeben. Für die wichtigste Ursache einer hypoxischen Hirnschädigung, dem akuten Herz-Kreislauf-Stillstand und nachfolgende kardiopulmonale Reanimation (CPR) liegen aber zahlreiche epidemiologische Daten vor.

In Europa liegt die jährliche Inzidenz der Reanimation bei außerklinischem Kreislaufstillstand mit kardialer Ursache zwischen 50 und 66 pro 100.000 Einwohner. Die Rate der innerklinischen Fälle variiert von 1,5 (Norwegen) bis 3,5 (England) pro 1000 aufgenommenen Patienten. In Europa werden mehr als 270.000 Reanimationen im Jahr durchgeführt [4].

25-50% der Reanimationen verlaufen primär erfolgreich, und die Patienten werden in Intensiveinrichtungen zur Weiterbehandlung aufgenommen [5].

Von den anfangs komatösen Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand überleben weniger als 1% ohne bleibende oder mit nur sehr leichten neurologischen Einschränkungen [7].

Nur 10% bis 30% werden mit moderaten neurologischen Folgeschäden entlassen [6] [9].

Jeder Dritte der überlebenden Patienten erleidet schwerste neurologische Folgeschäden bis hin zu persistierenden Komazuständen mit Übergang in ein nicht reversibles apallisches Syndrom [8]. In Deutschland leben ca. 8.500 Betroffene in einem solchen Wachkoma, was einer Prävalenz 10,6/100.000 Einwohnern entspricht [10].

Das apallische Syndrom oder Wachkoma wird im englischen Sprachraum auch als Persistent bzw. Permanent Vegetative State (PVS) bezeichnet. Ein Persistent Vegetative State definiert einen Zeitraum von bis zu einem Monat nach dem Ereignis. Dauert das Wachkoma darüber hinaus an, spricht man von einem Permanent Vegetative State.

### **1.3 Pathophysiologie:**

Die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie ist von verschiedenen Prozessen im Stoffwechsel des Gehirns abzuleiten. Energiemangel, Hirnödem, Exzitotoxizität, Entzündung und Apoptose werden hinsichtlich ihrer Relevanz für die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie diskutiert [6].

Bei einer vorübergehenden Minderdurchblutung des Hirngewebes von durchschnittlich 20ml / 100 g/min bleiben sowohl die Kortexaktivität als auch die evozierten Potentiale noch unbeeinträchtigt.

15ml / 100 g/min wurde in PET - Untersuchungen (Positronenemissionstomographie) am Menschen als Minimum der regionalen Hirndurchblutung für eine normale Hirnfunktion

gemessen. Bei einer Durchblutungsrate unter 15ml / 100 g/min kommt es zu irreversiblen Hirnschädigungen [11].

Hirndurchblutung	Prozent	Hirnfunktion	Biochemische Änderungen	Pathologie
80-120ml/100g/min	100%	Normal	Normale Ionengradienten	Normal
<55ml/100g/min	<70%	Ausfall der Proteinsynthese		
<20ml/100g/min	<25%	Ausfall des EEG, Verlust von Komponenten der evozierten Potentiale	Akkumulation exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat)	Zunahme des Wassergehalts
<18ml/100g/min	<20%	Neuronale Funktion erlischt	ATP-Verbrauch	Infarktschwelle
<10ml/100g/min	<10%	Beginn des irreversiblen Funktionsverlustes	Extrazellulärer K <sup>+</sup> Anstieg Intrazellulärer Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> Anstieg	

Tabelle 2: Ischämieschwellenwerte der Hirndurchblutung [12]

Ist die Substratzufuhr zum Hirngewebe unterbrochen, findet sich bereits nach wenigen Sekunden kein molekularer Sauerstoff mehr in der grauen Substanz des Kortex, und erste EEG-Veränderungen treten auf. Nach ca. 12 Sekunden tritt die Bewußtlosigkeit ein. Nach ca. 4 Minuten ist die freie Glukose aufgebraucht und nach 4-5 Minuten können erste nekrotische Abbauprozesse in den Nervenzellen einsetzen. Dauert der Kreislaufstillstand länger als 9 Minuten an, führt dies in der Regel zum irreversiblen Hirntod [12].

Die zerebrale Störung durch ein solches hypoxisches Ereignis unterscheidet sich pathophysiologisch von anderen Schädigungsmechanismen, die ebenfalls zum klinischen Bild eines PVS führen können, z.B. dem Schädel-Hirn-Trauma.

Eine Unterbrechung der zerebralen Durchblutung - und damit der Sauerstoff- und Substratversorgung - erfordert von der Zelle die Umstellung der Energiegewinnung auf die Glykolyse (anaerober Stoffwechsel). Im Vergleich zum aeroben Stoffwechsel mit einer Energieausbeute von 38mol ATP (Adenosintriphosphat) gewinnt die Zelle beim anaeroben Stoffwechsel nur 2mol ATP. Unter den Bedingungen der Glykolyse können die Nervenzellen ihren hohen ATP-Umsatz nicht aufrechterhalten. Vermehrt fallen nun die

Stoffwechselprodukte ADP (Adenosindiphosphat) und anorganisches Phosphat an. Dadurch wird die Glykolyse weiter über die Phosphofruktokinase aktiviert, ohne dass genügend ATP-Synthese stattfinden kann.

Durch die anaerobe Energiegewinnung kommt es zur Akkumulation von Laktat in den Zellen. Dies wiederum führt durch ansteigende Osmolalität zu einem intrazellulären Wassereinstrom. Es entwickelt sich ein zytotoxisches Hirnödem [13].

Durch eine Störung der Homöostase der Ionen mit Anstieg der  $H^+$ -Ionen und folgender Gewebsazidose kommt es zu einer Dysregulation innerhalb des Endothels. Die Blut-Hirn-Schranke öffnet sich, und es tritt proteinhaltige Blutflüssigkeit ins Interstitium. Es entwickelt sich das sogenannte vasogene Hirnödem [13].

Der eingeschränkte Energiestoffwechsel verhindert einerseits die ATP-abhängige Entfernung von Calcium aus der Zelle, verhindert aber andererseits auch die Speicherung von Calcium im endoplasmatischen Retikulum. Durch den erhöhten intrazellulären Calciumspiegel werden Proteasen, Phospholipasen, Lipasen und Endonukleasen freigesetzt. Diese Enzyme aktivieren autodestruktive Prozesse, die einen verzögerten Zelltod induzieren können.

Im Zusammenhang mit dem gestörten Calciumstoffwechsel erklärt sich auch das sogenannte „No reflow Phänomen“. Durch aktivierte kalziumabhängige Phospholipasen kommt es trotz primär erfolgreicher Reanimation aufgrund des noch niedrigen arteriellen Systemdrucks und der Endothelschwellung bzw. dem Kapillarverschluss zu einer Stase („stehender Blutfluss“) im Bereich der Mikrozirkulation [14] [15] [16]. Dies führt zu einer Minderversorgung mit Sauerstoff im betroffenen Hirnareal.

Neben dem „No-reflow-Phänomen“ kann es bei einem gestörten Calciumgleichgewicht zu einer weiteren Störung kommen. Durch das Ungleichgewicht des intra- und extrazellulären Calciums verändert sich das Membranpotential der Zelle. Folge ist eine teilweise kalziumabhängige Stoffwechselhyperaktivität. Diese gesteigerte zelluläre Erregbarkeit (Exzitotoxizität) kann zu einem verzögerten Zelltod von Nervenzellen führen, die das primäre Hypoxieereignis unbeschadet überstanden haben [13].

Weitere Nervenzellschädigungen können auftreten, wenn sich nach kurzer Zeit eine Reoxygenierung einstellt. Man spricht dann von sogenannten Reperfusionsschädigungen.

Das Ausmaß einer möglichen Schädigung ist dabei stark vom tatsächlichen Sauerstoffmangel im Hirngewebe abhängig.

Tritt die Reoxygenierung in einer frühen Phase ein („spreading depression“) wird die Kaskade des Zelluntergangs unterbrochen. Zu fortgeschrittener Zeit löst die Reoxygenierung eine Beschleunigung und Ausweitung des Zelltodes aus. Über die Peroxidation ungesättigter Fettsäuren kommt es dabei zur Bildung von anionischen Superoxidradikalen, die nach später einsetzender Reoxygenierung freigesetzt werden. Diese Superoxidradikale zerstören Phospholipide der Membranen und interagieren mit verschiedenen DNA-Strukturen („oxidativer Stress“) [17], was letztlich zum Zelltod führen kann.

Neben der anfangs globalen Ischämie führt vor allem die wiedereinsetzende Durchblutung und Sauerstoffanflutung zu Zellnekrosen. Nach heutiger Erkenntnis sind vor allem die Reperfusionsschäden für das schlechte neurologische Outcome verantwortlich [13].

Nicht nur die initiale hypoxische Ischämie ist für das Ausmaß der Zellschädigung bestimmend, sondern vielmehr auch später einsetzende, destruierende Vorgänge, die sich dem Akutereignis anschließen können.

Die Bezeichnung als „hypoxischer Hirnschaden“ ist daher kritisch zu diskutieren, da sie irreführend ist. Maßgeblich für das neurologische Krankheitsbild ist *eine globale zerebrale Ischämie* und nicht etwa eine Hypoxämie, also ein Sauerstoffmangel des Blutes.

#### **1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf:**

Das apallische Syndrom oder Wachkoma beschreibt schwerste Schädigungen des Gehirns durch eine globale Ischämie im zerebralen Gefäßversorgungsgebiet. 1972 wurde durch Jennett und Plum der international akzeptierte Begriff des „Persistent Vegetative State“ eingeführt - eine „Wachsamkeit ohne Bewusstsein“.

Je nach Ausprägung des Krankheitsbildes wurde 1994 eine genauere Unterscheidung der Patienten im Wachkoma getroffen. Es wurde von nun an ein „Persistent Vegetative State“ für eine zumindest teilweise rückbildungsfähige Hirnschädigung und ein „Permanent Vegetative State“ für einen dauerhaft irreversiblen Hirnschaden beschrieben.

Im Rahmen dieser Unterscheidung wurden zudem klinische Kriterien für das Wachkoma definiert [21]:

- vollständiger Verlust von Bewusstsein über sich selbst oder die Umwelt und über die Fähigkeit zu kommunizieren
- Verlust der Fähigkeit zu willkürlichen oder sinnvollen Verhaltensänderungen infolge externer Stimulation
- Verlust von Sprachverständnis und von Sprachproduktion (Aphasie)
- Harnblasen- bzw. Darmkontinenz,
- gestörter Schlaf- / Wachrhythmus
- weitgehend erhaltene Hirnstamm-, spinale, hypothalamische und autonome Reflexe

(Multi-Society-Task-Force on PVS 1994)

Das klinische Erscheinungsbild eines Patienten nach einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung ist von den jeweils betroffenen Hirnarealen geprägt und interindividuell sehr unterschiedlich. Alle neurologischen Funktionssysteme können betroffen sein: Hierzu zählen insbesondere der Hippocampus (Region CA1), die Basalganglien, das Kleinhirn (die großen Purkinjefasern), das Rückenmark, der parietookzipitale wie frontoparietale Cortex (Rindfelder 3, 5 und 6) und der Thalamus [3].

Die jeweiligen Funktionsausfälle in den am häufigsten geschädigten Arealen seien hier im Einzelnen erwähnt:

Die Area 6 der Großhirnrinde umfasst den motorischen Kortex und ist für die Halte- und Stellmotorik sowie für die Planung von Bewegungsabläufen verantwortlich. Die Areale 3 und 5 zählen zum sensorischen Kortex und koordinieren Funktionen der Tiefen- und Oberflächensensibilität. Eine intakte Sensibilität ist eine grundlegende Voraussetzung für einen weiteren geordneten Bewegungsablauf. Bei neuronalen Schädigungen in diesen Bereichen kommt es zu typischen Halteanomalien, wie Beuge- und Streckstellungen, und zu Störungen der Sensibilität [18].

Im engen Zusammenhang mit den beschriebenen motorischen und sensorischen Ausfällen steht eine meist begleitende Schädigung des Thalamus. Die verschiedenen Kerngebiete im Thalamus erhalten sensible (Tasten, Vibration, Schmerz) und sensorische (Sehen, Hören, Schmecken, Riechen) Impulse von den Sinnesorganen und leiten diese nach Umschaltung an die zuständigen Bezirke in der Großhirnrinde weiter. Auch Informationen aus motorischen Zentren (Kleinhirn, Basalganglien) werden über den Thalamus an die motorischen Areale der Großhirnrinde weitergeleitet.

Der Thalamus übernimmt die Funktion als „Filter“, indem er aus allen ankommenden Informationen nur die relevanten an die jeweiligen Kortexareale weiterleitet. Damit entscheidet der Thalamus, welche Informationen letztendlich als bewusst erlebt und nach Umschaltung in der Großhirnrinde ausgeführt werden. Bei einem Funktionsverlust sind meist Sensibilitätsstörungen die Folge. Aber auch Störungen wie Hemiparese, Ataxie und Hemianopsie können auftreten.

Eine Schädigung des Sehzentrums im Occipitallappen kann zu einer sogenannten kortikalen Blindheit führen. Typisch dafür ist, dass visuelle Reize vom Gehirn nicht mehr entsprechend verarbeitet werden können.

Im Hippocampus fließen Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, die verarbeitet und von dort dem Kortex zurückgesandt werden. Der Hippocampus ist wichtig für die Gedächtniskonsolidierung, also für die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis. Bei Funktionsverlust können betroffene Patienten keine neuen Erinnerungen speichern und leiden unter einer anterograden Amnesie. Alte Erinnerungen bleiben jedoch meist erhalten [19].

Die Basalganglien bestehen aus mehreren Kerngebieten, die zusammen das Zentrum des extrapyramidal-motorischen Systems bilden. Zellschädigungen können hier sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Das extrapyramidal-motorische System unterliegt unserem Willen und steuert vor allem Stützmotorik und Muskeltonus.

Es können dabei folgende Zeichen einer extrapyramidal-motorischen Störung auftreten:

- Störung von Wechselbewegungen (Pro- und Supination), Tremor,
- Störung von Mimik, Gestik und Haltung,
- Störung der Feinmotorik,
- erschwertes Starten und Stoppen von Bewegungen, gestörte Mitbewegung,
- Änderung des Muskeltonus (hyper- oder hypoton),
- Änderung des Bewegungsflusses (hyper- oder hypokinetisch).

Die Hauptfunktion des Kleinhirns ist die Koordination von Bewegungsabläufen. Mögliche Koordinationsstörungen, die z.B. nach einer hypoxischen Hirnschädigung auftreten können, umfassen Ataxie, Asynergie, Störung der Feinmotorik, Dysmetrie der Muskelaktivität (z.B. der Versuch, eine Tasse zu greifen mißlingt), Dysarthrie und Intentionstremor.

Schädigungen im Bereich des Rückenmarks sind aufgrund der Größe dieses Organs und je nach Höhe des verletzten Bereichs sehr unterschiedlich. Neben dissoziierten Empfindungsstörungen der Tiefen- und Oberflächensensibilität treten Lähmungserscheinungen unterschiedlicher Ausprägung auf. Ist das extrapyramidale System mitbeteiligt, können sich aus anfangs schlaffen Lähmungen später spastische Lähmungen entwickeln. Ebenso kann es im Verlauf von zunächst abgeschwächten Eigenreflexen zu gesteigerten Eigenreflexen kommen. Die Fremdreflexe sind zumeist abgeschwächt oder fehlen. Pathologische Reflexe wie z.B. der Babinsky-Reflex können auftreten.

Wie bereits in den klinischen Kriterien für das Wachkoma festgehalten, tritt meist regelhaft eine Harn- und Stuhlinkontinenz als typisches klinisches Erscheinungsbild nach hypoxischer Hirnschädigung auf [19].

Die Funktionen im Mittelhirn bleiben weitgehend erhalten. Subkortikale Reflexe auf einfache Stimuli wie Blitze oder Geräusche können noch vorhanden sein [20]. Die hypothalamischen Reflexe und die Hirnstammreflexe, unter Umständen auch Hirnnerven- oder spinale Reflexe, sind weiter auslösbar. Dies ist auch notwendig, damit diese betroffenen Patienten mit medizinischer und pflegerischer Hilfe überleben können. Patienten im vegetativen Status sind aber nicht in der Lage, reproduzierbare und gezielte Antworten zu geben bzw. Reaktionen auf



visuelle, auditorische, taktile oder andere Stimuli zu zeigen [21]. Laute wie Stöhnen, Grunzen oder Lachen bzw. Weinen sind möglich.

Im Folgenden wurden Reaktionen und Verhaltensmuster von vegetativen Patienten aus einer klinischen Verlaufstudie statistisch ausgewertet und tabellarisch aufgeführt.

<b>Reaktionsvermögen und Verhaltensmuster vegetativer Patienten</b>			
Prozentualer Anteil von n			
	Juni 1973 (n=110)	Juni 1974 (n=64)	Juni 1976 (n=38)
Blinzeln	90,7	88,3	100,0
Schlaf-Wach-Rhythmus	86	93,5	94,7
Reaktion auf Schmerzreize	84,4	90,2	81,6
Spontane Augenbewegung	75	83,1	81,6
Gähnen	73,8	82,0	76,3
Reaktion auf akustische Reize	57,5	60,7	52,6
Schlucken	50,5	57,4	81,6
Kauen	46,2	57,6	31,2
Folgebewegung der Augen	42,7	32,7	31,4
Gefühlsäußerung	30,9	41,0	47,4

Tabelle 3: Higashi et al. (1977)

Der Hirntod - als schwerste Verlaufsform der hypoxischen Hirnschädigung - führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust des gesamten Gehirns. Dabei kann die Herz-Kreislauf-Funktion durch eine kontrollierte Beatmung intensivmedizinisch aufrechterhalten werden [22] [23]. Zuerst erlöschen die Funktionen der Großhirnrinde und danach in rostrokaudaler Richtung die Hirnstammfunktionen, was sich in einem progredienten Verlust der Hirnstammreflexe zeigt und schließlich in einem Atemstillstand endet.

## **1.5 Prognoseparameter**

In den letzten Jahren wurden zur Thematik der Prognose- und Outcomebeurteilung bei zerebraler Hypoxie nach CPR zahlreiche Studien durchgeführt [3, 30, 46].

Dabei gelten Wiedererlangen des Bewusstseins mit nur leichten bis mäßigen neurologischen und psychischen Defiziten bis hin zur Wiederherstellung aller kognitiven Funktionen und Wiedereingliederung in den Arbeitsalltag als ein günstiges Outcome. Ein schlechtes Outcome entspricht dem Zustand des apallischen Syndroms ohne Wiedererlangen der kognitiven Funktionen bis hin zum Exitus letalis.

Verschiedene Parameter wurden untersucht, um eine prognostische Einschätzung einer eventuellen neurologischen Rehabilitation zu ermöglichen. Zu diesen Parametern zählen neben klinischen Daten, klinischen Score-Systemen und klinisch-neurologischen Befunden auch biochemische Parameter, elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren.

Im Folgenden sollen die wesentlichen bereits etablierten Prognoseparameter kurz dargestellt werden:

### **1.5.1 Demographische und Präklinische Daten:**

Mit dem Alter steigt auch das Risiko, einen Herzinfarkt mit Herz-Kreislauf-Stillstand zu erleiden [24]. Ob nun das Alter auch als prädiktiver Faktor zur weiteren Prognose- bzw. Outcomebestimmung herangezogen werden kann, wird kontrovers diskutiert.

Z.b. wurde ein Alter über 70 Jahre [25] als ein unabhängiger prognostischer Parameter für eine ungünstige Prognose beschrieben.

Die groß angelegten Studien „Brain Resuscitation Clinical Trial I and II“ kamen jedoch zu einem anderen Ergebnis: 27% aller Patienten konnten mit einem guten neurologischen Outcome entlassen werden, 73% verstarben oder verblieben im Wachkoma. Das Alter hatte auf das Outcome keinen signifikanten Einfluss, auch nicht bei einer Altersgrenze von über 80 Jahren [26].

Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage gilt das Alter des Patienten bisher nicht als gesicherter prognostischer Faktor.

In zahlreichen Studien wurden alle am Ereignisort erhobenen Daten und Befunde untersucht, wie z.B. die Ätiologie der Hypoxie / des Herz-Kreislauf-Stillstandes, Art der ursächlichen Rhythmusstörung, Dauer der CPR, bekannte Grunderkrankungen, beobachteter Kollaps, Durchführung von „basic life support“-Maßnahmen bzw. professioneller Reanimationsmaßnahmen, geschätztes Zeitintervall zwischen Kollaps und Laien- / bzw. professioneller Reanimation, Zeit bis zum Wiedererlangen der spontanen Atmung, Glasgow-Coma-Scale und Dauer der maschinellen Beatmung untersucht.

Bisher wiesen einzelne Parameter wie z.B. kardiale Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes, insbesondere initiales Kammerflimmern, beobachteter Kollaps, Durchführung von „basic life support“-Maßnahmen sowie kurzes Zeitintervall zwischen Kollaps und Defibrillation auf eine günstige neurologische Prognose hin. Eine nicht kardiale Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes, initiale Asystolie, längere Hypoxiezeit bzw. verzögerter Einsatz der Spontanatmung waren mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert [27] [28].

Gegensätzliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie. Erneut wurden die ersten EKG-Befunde reanimierter Patienten analysiert. Patienten, die nach initialem Kammerflimmern zwar erfolgreich reanimiert wurden, erreichten dann aber kein signifikant besseres Outcome als Patienten mit initialer Aystolie [29].

So können zwar die einzelnen Parameter zur gesamten Entscheidungsfindung beitragen, sollten aber einzeln für sich nicht als sichere prädiktive Faktoren gewertet werden.

In den 2006 veröffentlichten Empfehlungen der American Academy of Neurology wurde auf eine kritische Anwendung der Glasgow Coma Scale (GCS) hingewiesen.

Es wird darin empfohlen, besonders kurz nach dem Ereignis (Notarzt bzw. erste Aufnahmeuntersuchung), wenn viele der Patienten noch sediert sind, nur einzelne Teilbereiche der Untersuchungsmethode zur Beurteilung heranzuziehen. Insbesondere bei sedierten Patienten gibt eine fehlende Motorreaktion einen zuverlässigen Hinweis auf ein schlechteres neurologisches Outcome [29] [30].

### **1.5.2 Klinische Daten und körperliche, neurologische Untersuchung:**

Verschiedene Befunde der körperlichen und neurologischen Untersuchung bei Krankenhausaufnahme, sowie im weiteren klinischen Verlauf, wurden bisher in Studien analysiert: Pupillenreaktion auf Licht, motorische Reaktion (auf Schmerzreize), Kornealreflex, Kontaktfähigkeit und Bewusstseinsgrad.

Eine Metaanalyse mehrerer Studien schloss insgesamt 491 Patienten nach erfolgreicher CPR in die Auswertung mit ein. Anhand der Pupillen-Lichtreaktion (PLR) bei Krankenhausaufnahme sollte die neurologische Prognose bzw. das neurologische Outcome evaluiert werden [39]. Eine fehlende PLR bei Aufnahme bis zu Tag 3 führte mit einer Spezifität von 69 – 100 % zu einer schlechten neurologischen Prognose. Die hohe Aussagekraft einer fehlenden PLR konnte in weiteren Studien bestätigt werden. Aufgrund der signifikanten Ergebnisse wurde dieses Untersuchungskriterium in den aktuellen Empfehlungen 2008 der American Academy of Neurology aufgenommen [30].

Weitere Studien zu abnormalen Hirnstammreflexen nach hypoxischer Hirnschädigung wurden analysiert [30]. Neben der bereits erwähnten fehlenden PLR, hat auch ein fehlender Kornealreflex 3 Tage nach der CPR einen prädiktiven Wert von 98% für eine schlechte neurologische Prognose [40].

Unter Berücksichtigung eventueller Störfaktoren, wie z.B. medikamentöse Sedierung, gilt auch die GCS als unabhängiger prädiktiver Parameter für die Prognoseeinschätzung nach hypoxischer Hirnschädigung.

Patienten mit weniger als sechs Punkten der GCS nach 3 Tagen zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome. Bei nicht sedierten Patienten gilt ein GCS < 6 und ein Koma, das über 48 Stunden andauert, als ein hoher prädiktiver Wert für ein schlechtes neurologisches Outcome [29].

Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. So waren 4-5 Punkte der GCS bei Entlassung der Patienten mit einer Mortalität von 51% verbunden [41]. Erreichten die Patienten über 10 GCS Punkte innerhalb der ersten drei Tage, wurde dies als ein günstiger prädiktiver Faktor für ein gutes neurologisches Outcome gewertet [42].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine fehlende PLR, ein fehlender Kornealreflex sowie eine fehlende motorische Reaktion (als Teil der GCS-Untersuchung) als

zuverlässige, unabhängige prädiktive Faktoren zur Prognosestellung herangezogen werden können.

### **1.5.3 Elektrophysiologische Daten:**

Mehrere Studien untersuchten die Eignung elektrophysiologischer Methoden zur Prognoseabschätzung nach primär erfolgreicher CPR. Zu diesen technischen Untersuchungen zählen z.B. EEG, Somatosensibel (SSEP) und Akustisch evozierte Potentiale (AEP).

Ein Nulllinien-EEG oder ein Burst-Suppression-Muster mit generalisierten, epilepsietypischen Mustern wurden in neueren Studien mit einer Spezifität von 100% für ein schlechtes neurologisches Outcome publiziert. Allerdings gibt es dazu auch frühere Publikationen, die diese beiden Werte als sehr aussagekräftige, aber nicht als ausnahmslos sichere prädiktive Faktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome gewertet haben [43].

Ein Alpha-Koma hingegen steht nicht unbedingt mit einer schlechten Prognose im Zusammenhang [44] [45].

Der prädiktive Nutzen des EEG ist eingeschränkt durch die Störanfälligkeit der Methode und durch die Abhängigkeit der Befunde von einer eventuellen Analgosedierung. Zudem werden in den Studien zum Teil unterschiedliche Klassifikationssysteme und Zeitintervalle, sowie unterschiedlich häufige Wiederholungen der einzelnen Untersuchungen gewählt.

SSEP sind wesentlich weniger abhängig von äußeren Einflüssen wie z.B. von Medikamenten als das EEG. Daher sind SSEP für die Prognoseeinschätzung häufig relevanter als Ergebnisse von EEG-Untersuchungen.

Fokus der zahlreichen Studien sind die kortikalen N20-Reizantworten. 20ms nach Stimulation des Nervus medianus zeigt sich beim gesunden Erwachsenen eine elektrische Erregung des kontralateralen, somatosensiblen Cortex. Das beidseitige Fehlen einer kortikalen N20-Antwort auf eine Stimulation des Nervus medianus wird mit einem positiven prädiktiven Wert von 100% für ein schlechtes Outcome angegeben [46] [47] [48].

Ungewiss ist jedoch der ideale Zeitpunkt für eine solche Untersuchung: Patienten, die in einer frühen Aufzeichnung pathologische Ergebnisse aufwiesen, waren in einer später wiederholten Untersuchung unauffällig [49]. In allen zitierten Studien wurde aber die erste Untersuchung innerhalb der ersten 3 Tage nach Ereignis durchgeführt.

In einer grosse Metaanalyse mehrerer Studien [30] konnte erneut eine Spezifität von 100% für eine fehlende beidseitige kortikale N20-Antwort bestätigt werden.

Im Gegensatz dazu konnte von einer vorhandenen N20-Antwort *nicht* auf ein gutes neurologisches Outcome geschlossen werden (Spezifität 46%).

Ein möglicher prädiktiver Wert anderer evozierter Potentiale (visuell oder akustisch) wurde bisher nicht ausreichend getestet.

#### **1.5.4 Bildgebende Diagnostik**

Für die neurologische bildgebende Diagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Analysiert wurden vor allem Untersuchungsergebnisse aus der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT).

In der CT werden vor allem pathologische Veränderungen, wie aufgehobene Rindenzeichnung, hypodense Basalganglien, Hirnschwellung, Infarkte, Blutungen und vergrößerte innere und äußere Liquorräume beobachtet [31].

Pathologische Befunde dieser Art sind meist erst vom dritten Tag an zu identifizieren. CT-Aufnahmen zu einem früheren Zeitpunkt zeigen oft einen Normalbefund. Wie auch in früheren Studien, vermutet man in aktuellen Studien, dass ein diffuses Hirnödem mit aufgehobener Mark-Rinden-Grenze ein schlechtes prognostisches Outcome für den Patienten nach sich zieht [32] [33]. Allerdings ist der prognostische Wert einer CT-Untersuchung noch nicht eindeutig geklärt, da stichhaltige Daten aus größeren Studien fehlen.

Alleine aufgrund einer konventionellen MRT konnte bei entsprechenden Patienten die Prognose für das spätere Outcome nicht beurteilt werden [34]. Dennoch hatten Patienten mit diffusen Signaländerungen im Kortexbereich, in der diffusionsgewichteten und der FLAIR MRT (fluid-attenuated inversion recovery) ein schlechtes neurologisches Outcome [35].

Die MRT hat gegenüber einer CT einige Nachteile. Die meisten Zentren verfügen zwar mittlerweile über ein solches Gerät, allerdings sind die technischen bzw. pflegerisch-medizinischen Schwierigkeiten sowie die Untersuchungsdauer nicht zu vernachlässigen. Die schwer kranken Patienten benötigen ständig eine intensivmedizinische Versorgung: nicht nur durch medizinisches Personal, sondern auch durch Beatmungsgeräte, Perfusoren usw.

Nur in wenigen Zentren steht die PET zur Verfügung. In früheren Studien konnten anhand dieser Technik keine hypoxischen Hirnschädigungen identifiziert werden [38]. Trotz der technischen Fortschritte können die Untersuchungsergebnisse dieser Methode bis heute wenig über das spätere neurologische Outcome der Patienten aussagen [36] [37].

In den aktuellen Empfehlungen der American Academy of Neurology (AAN) konnten wegen bisher mangelnder Daten keine verbindlichen Richtlinien für bzw. gegen die Verwendung bildgebender Verfahren zur Prognosebeurteilung erstellt werden [30].

### **1.5.5 Laborparameter:**

Biochemische Marker werden schon seit Jahren immer wieder zur Unterstützung der Diagnose- bzw. Prognosestellung herangezogen. Je nach Schwere und Ursache der Hirnschädigung sind zellspezifische Substanzen und Stoffwechselprodukte zunächst im Liquor, nach Alteration der Blut-Hirn-Schranke auch im Serum nachweisbar.

In dieser Studie, wie auch in zahlreichen anderen Studien, liegt der Schwerpunkt vor allem in den Laborparametern Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Serumprotein 100 (S-100).

Andere bisher untersuchte Laborparameter wie Kreatininphosphokinase, nervengewebspezifische Proteine wie Neuronen-Adhäsions-Moleküle oder Myelin –Basic-Protein, Glutathion, Pyruvat und Laktatdehydrogenase seien erwähnt, werden aber in dieser Arbeit nicht diskutiert.

#### **1.5.5.1 NSE**

NSE ist eine  $\alpha$ -Enolase. Als zytoplasmatisches Enzym des Glukosestoffwechsels katalysiert es die Umwandlung von 2-Phospho-D-Glycerat in Phosphoenolpyruvat [50] [51]. NSE hat eine Plasmahalbwertszeit von 24-48 Stunden und ein Molekulargewicht von 78 kDa [52].

Nachweisbar ist NSE vor allem in Neuronen des Kortex, Hippocampus, Thalamus, in den Stammganglien, dem Kleinhirn sowie in neuroektodermalen Zellen im Nebennierenmark oder in der Lunge. Demzufolge können auch bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder bei anderen malignen Tumoren neuroektodermalen Ursprungs, z.B. bei einem Medulloblastom, erhöhte NSE-Werte im Blutserum vorliegen [52].

Wegen meist geringer Fallzahlen der Studien und gelegentlicher methodischer Fehler ist es oft schwierig, den Nutzen von biochemischen Markern abzuwägen. Vor allem stellt sich immer wieder die Frage nach einem einheitlichen Grenzwert (Cut-Off-Wert).

Ziel bisheriger Studien war es, eine möglichst hohe Spezifität für den NSE-Wert zu erreichen. Daher resultiert eine erhebliche Unsicherheit bei der Angabe der entsprechenden Cut-Off-Werte, die zwischen 20–65 ng/ml rangieren.

In einer großen Metaanalyse wurde ein Cut-Off-Wert für NSE über 33 ng/ml (innerhalb Tag 1-3) mit einer Spezifität von 100% angegeben. In einer aktuellen prospektiven Multizenter-Studie mit 407 Patienten wurde dieser Cut-Off-Wert erneut geprüft: ein NSE Wert über 33 ng/ml war ein zuverlässiger prädiktiver Wert für ein schlechtes neurologisches Outcome (Spezifität 100%) [39] [46].

### **1.5.5.2 Protein S-100**

S-100 besteht vor allem aus den zwei Polypeptiden S-100 A1 und S-100 B mit einem Molekulargewicht von 10,4 bzw. 10,5 kDa und einer Plasmahalbwertszeit von 12 Stunden. S-100 A konnte in Gliazellen und Melanozyten, S-100B in Glia- und Schwannzellen nachgewiesen werden [53] [54].

S-100 ist als Gliaprotein in eine Vielzahl von physiologischen Prozessen integriert. Als neurotrophes Protein spielt es für die Entwicklung von Neuriten und des Nervensystems sowie für eine neuroprotektive Vermittlung bei Nervenzellschädigungen eine entscheidende Rolle. In einer Studie wurde gezeigt, dass es bei einer Nervenzellschädigung zu einer akuten Gliaaktivierung und zu einer vermehrten Sekretion und Expression von Protein S100 kommt. Ein dadurch induzierter Reparaturmechanismus im Hirngewebe für geschädigte Neurone wird diskutiert [55] [56].

S-100, als kalziumbindendes Protein, agiert nicht nur als intrazellulärer Mediator für Kalzium, sondern auch im Rahmen vieler intrazellulärer Prozesse. Durch Modifizierung bestimmter Zielproteine werden über S-100 Signale weitergeleitet, die die zellulären Antworten im Sinne der Stimulation koordinieren [57] [58].

Inwieweit S-100 als ein Marker für hypoxische Hirnschädigungen auf zellulärer Ebene herangezogen werden kann, ist bis heute noch nicht eindeutig gesichert.

Verschiedene Studien wurden in Rahmen der aktuellen Empfehlungen der AAN ausgewertet. Dafür wurden die Messergebnisse aus den ersten beiden Tagen analysiert. Die Häufigkeit falsch-positiver Ergebnisse für die jeweiligen Cut-Off-Werte variierte weit zwischen 0 – 54% [30].

In einer prospektiven Studie mit über 400 Patienten wurden für S-100 bei einem Cut-Off-Wert von 0,7 ng/ml immer noch 5% falsch-positive Ergebnisse im Vergleich zu 0% für einen NSE-Wert von 33 ng/ml ermittelt [46].

Zusammenfassend bleibt S-100 ein unzureichender prognostischer Indikator.



### 1.5.6 Zusammenfassung der hoch-prädiktiven Prognoseparameter für ein schlechtes neurologisches Outcome:

Hochprädiktive Parameter	Autoren
SSEP: beidseits fehlende kortikale N20-Reizantworten (Tag 1-3)	Zandbergen et al., Young et. al, Robinson et al.
Fehlende Lichtreaktion der Pupillen (Tag 1-3)	Zandbergen et al., Edgren et al., Pfeifer et al.
Fehlender Kornealreflex (Tag 1-3)	Booth et al., Zandbergen et al.
Fehlende Motoreaktion (nach 3 Tagen)	Wijdicks et al., Pfeifer et al.
Neuronenspezifische Enolase >33ng/ml (Tag 1-3)	Zandbergen et al.
Nulllinien-EEG, Burstsuppression-Koma, generalisierte epileptische Muster	Young GB et al., Bassetti et al.

Tabelle 4: Zusammenfassung der prädiktiven Prognosefaktoren

## 1.6 Therapiekonzepte

Ein einheitliches klinisch-evaluiertes Therapiekonzept für die Behandlung der globalen zerebralen Hypoxie steht bisher noch nicht zur Verfügung.

Die diskutierten Therapiemöglichkeiten orientieren sich an den jeweiligen Pathomechanismen: globale Hypoxie und nachfolgende Zellnekrosen, Reperfusionsschäden durch freigesetzte anionische Superoxidradikale und Kalzium-Einstrom in die Zellen, metabolische Exzitotoxizität durch freigesetzte exzitatorische Aminosäuren, Zellapoptose und Reperfusionstörungen in der Mikrozirkulation [6].

Diesbezüglich wurden folgende Therapie-Empfehlungen formuliert [59]:

### 1.6.1 Hypothermie:

Der Einfluß der Körpertemperatur auf das spätere neurologische Outcome bei Patienten nach CPR wurde schon in zahlreichen Studien untersucht.

Bei Kaninchen induzierte bereits eine geringe Erhöhung der Körpertemperatur um 1°C eine zunehmende Zerstörung von Nervenzellen nach globaler Ischämie [60].

Auch in Patientengruppen konnten ähnliche Nachweise beobachtet werden. Der Zustand von Patienten, bei denen 72 Stunden nach Herzstillstand eine Körpertemperatur über 39°C gemessen wurde, verschlechterte sich rapide bis zum Hirntod. Patienten, deren Temperatur unterhalb 39°C lag, erreichten ein signifikant besseres Outcome [61].

In Studien wurde nachgewiesen, dass Patienten unter *therapeutischer* Hypothermie ein maßgeblich besseres neurologisches Outcome erreichten als normotherm behandelte Patienten. Unter moderater Hypothermie von 30°C bis 34°C [62] konnte eine deutliche Verminderung der neuronalen Schädigung nachgewiesen werden.

Von 130 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation zeigten diejenigen, die mit moderater bis milder Hypothermie zwischen 32°C und 34°C über 24 Stunden behandelt wurden, ein deutlich besseres neurologisches Outcome als die Gruppe der normotherm behandelten Überlebenden. Auch die Mortalitätsrate war für die hypotherm therapierte Gruppe mit 41% deutlich geringer als für die normotherm therapierte Gruppe mit einer Mortalitätsrate von 55% [65].

In einer weiteren aktuellen Studie wurden folgende Ergebnisse vorgestellt: Verglichen wurden eine Gruppe hypotherm behandelter Patienten (32,5 – 33,5 °C) und eine Kontrollgruppe. Insgesamt konnte durch eine hypotherme Therapie ein besseres neurologisches Outcome erreicht werden. In einzelnen Teilgebieten, wie kognitive Funktion, Lebensqualität im Langzeitverlauf und Langzeitüberleben, ergab sich für die hypotherm behandelten Patienten jedoch *kein signifikanter* Vorteil [104].

Ebenso errechnete sich für Patienten, die 12 Stunden nach dem Herzstillstand mit milder Hypothermie bei 33°C therapiert wurden, im Vergleich zu den nicht temperaturkontrollierten Patienten eine Odds Ratio von 5,25 für ein besseres neurologisches Outcome [64].

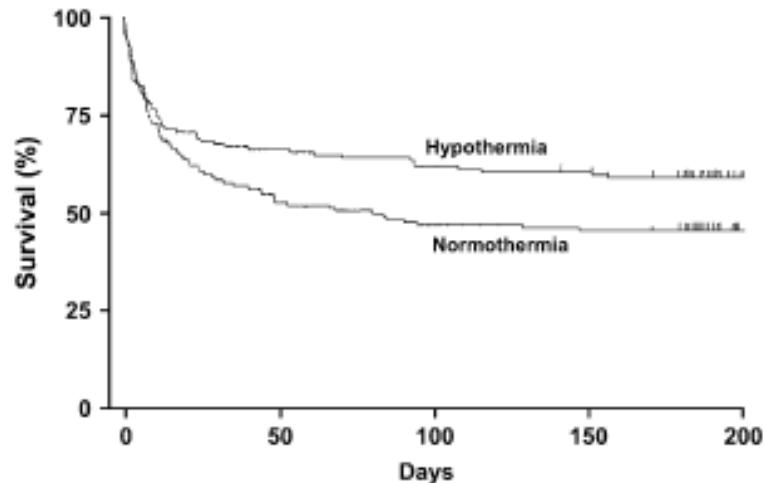


Fig. 3. Kaplan-Meier blot of the cumulative survival in the normothermia and hypothermia groups of the European trial on hypothermia after cardiac arrest [19]. (From The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002;346:549–56; with permission.)

Grafik 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve / Hypothermie

In einer groß angelegten Studie, „The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group“, gelang es, einen Zusammenhang zwischen Verlaufswerten der NSE und begleitender hypothermer Therapie herzustellen. Dabei zeigte sich bei hypotherm behandelten Patienten ein deutlich rascherer Abfall der NSE-Werte als bei den normotherm behandelten Patienten ( $p < 0,001$ ). Therapeutische Hypothermie und dadurch zügig abfallende NSE-Werte waren signifikant prädiktiv für ein gutes neurologisches Outcome mit Wiedererlangen des Bewusstseins und Überleben von mindestens sechs Monaten. Für S-100-Werte konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden [66].

Kritisch ist anzumerken, dass eine moderate Hypothermie bei 28-32°C bereits zu mehreren Komplikationen, wie Arrhythmien, Koagulopathien und Infektionen geführt hat [67].

Aus den zahlreichen Studien lässt sich aber zusammenfassend feststellen, dass eine milde hypotherme Therapie zwischen 32°C und 34°C wohl maßgeblich durch Verhinderung der Zellapoptose [68], Reduktion freier Radikale sowie exzitatorischer Aminosäuren [69] und Stabilisierung der Zellmembranen [70] einen positiven Einfluss auf ein besseres neurologisches Outcome hat [6] [63].

Für komatöse Patienten nach Herzstillstand und wiederhergestelltem Blutkreislauf gilt die Empfehlung einer milden hypothermen Therapie zwischen 32 und 34°C für 12-24 Stunden nach CPR [71] [72].

### **1.6.2 Medikamentöse Therapie:**

Bis jetzt gibt es keine spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung der hypoxischen Hirnschädigung nach CPR [6].

In den aktuellen Studien liegt das Augenmerk für einen möglichen medikamentötherapeutischen Einfluß vor allem auf (1) der selektiven neuronalen Vulnerabilität und dem verzögerten Zelluntergang sowie auf (2) der zerebralen mikrozirkulatorischen Reperfusion.

Bisher ergaben z.B. die Verwendung von Barbituraten (zur Hirnprotektion) oder die Anwendung von Kalziumkanalblockern (gegen Reperfusionsschädigungen) keine positiven Effekte auf das neurologische Outcome [73] [74].

Glutamatantagonisten oder Radikalfänger konnten bisher nur in Tierversuchen einen fortschreitenden Zellschaden nach Hypoxie reduzieren. Beim Menschen erwiesen sich diese Substanzen meist als wirkungslos bzw. als unverträglich [75].

In zahlreichen tierexperimentellen Studien werden bekannte neuroprotektive Substanzen wie brain-derived neurotrophic factor (BDNF) oder Erythropoetin (EPO) untersucht. Mit diesen Substanzen möchte man eine Unterbrechung der fortschreitenden Kaskade des verzögerten Zelluntergangs erzielen. Ungeachtet der neuroprotektiven Wirkung dieser Hormone konnten bisher aber keine positiven Effekte auf das spätere neurologische Outcome erreicht werden [76] [77].

Eine Kombination von Heparin und rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) wurde über längere Zeit als neue Therapiemöglichkeit der bestehenden Mikrozirkulationsstörung diskutiert.

In Rahmen einer Pilotstudie wurden von insgesamt 90 Patienten 40 mit einer Kombination aus Heparin und rt-PA nach kardiopulmonaler Reanimation bei Herzstillstand behandelt. In der rt-PA Gruppe konnte bei 68% ein spontaner Herzkreislauf wiederhergestellt werden; 58% konnten danach auf eine Intensivstation zur Weiterbehandlung verlegt werden (vs. 44% und 30% in der Kontrollgruppe). Beide Ergebnisse unterschieden sich sehr deutlich. 24 Stunden

nach Herzstillstand überlebten 35% der rt-PA Patienten; 15% konnten letztlich aus der klinischen Behandlung entlassen werden (vs. 22% und 8% in der Kontrollgruppe).

Bei keinem der mit rt-PA und Heparin behandelten Patienten kam es zu Blutungskomplikationen [78] [79].

In der groß angelegten multizentrischen Studie in Europa (TROICA – Thrombolysis in Cardiac Arrest Study) mit über 1000 Patienten wurden zwei Patientengruppen (1) Tenekteplase versus (2) Placebo analysiert. Auf zusätzliches Heparin und Aspirin wurde verzichtet.

Im Gegensatz zu den früheren Annahmen konnte in der Lyse-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe das spätere neurologische Outcome *nicht* maßgeblich beeinflusst werden. Zudem waren in der Lysegruppe vermehrt intrakranielle Blutungen aufgetreten [80].

### **1.6.3 Blutglukose und medizinische Intensivüberwachung:**

In vielen Studien wurden erhöhte Blutglukosewerte nach CPR bei Herzstillstand als Komplikation genannt: Die Hyperglykämie spielt eine maßgebliche Rolle beim Ablauf der ischämisch-hypoxischen Hirnschädigung mit Zerstörung der Nervenzellen [81].

Daten aus verschiedenen Studien belegen eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate, wenn nach CPR die Blutglukosewerte mittels Insulin-Therapie zwischen 80 und 110 mg/dl gehalten wurden [82] [83]. Ein direkter Zusammenhang mit dem späteren neurologischen Outcome wurde in diesen Studien jedoch nicht festgestellt.

Bisher gibt es noch keine Ergebnisse aus einer prospektiven, kontrollierten Fallstudie.

Es gilt eine „low grade“ Empfehlung der Rocky Mountain Critical Care Conference von 2003, nach der eine engmaschige Kontrolle der Blutglukosewerte mit Zielwerten zwischen 90 und 145 mg/dl angestrebt werden sollte [84].

### **1.6.4 Ein Blick in die Zukunft:**

Wie bereits oben erwähnt, bestand lange Zeit die Hoffnung auf eine positive Wirkung von rt-PA und Heparin auf die Reperfusion der Mikrozirkulation. Aussagekräftige Ergebnisse, die auf eine bessere neurologische Erholung hinweisen, fehlen; so sucht man nach weiteren

Ansätzen in der medikamentösen Therapie, um betroffene Patienten wirksam behandeln zu können.

Der „Winterschlaf“ vieler Säugetiere ist dafür das Vorbild. Säugetiere nutzen diese Eigenschaft, um sich besonders widrigen Lebenssituationen wie Kälte oder Nahrungsmangel anzupassen. Nicht nur die Körperkerntemperatur, sondern auch der gesamte Metabolismus wird auf ein „noch lebenserhaltendes“ Minimum reduziert. Bestimmte Metabolite, „Auslöser“, sind dafür notwendig. Verschiedene solcher „Auslöser“ konnten bereits isoliert werden: ein 88kD großes Peptid von Eichhörnchen [85], ein delta-Opioidrezeptor-Agonist [87] oder ein modifiziertes Neurotensin 77 [87].

Alle zeigten positive Effekte: In tierexperimentellen Studien konnte das neurologische Outcome nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis verbessert werden.

Der physiologische Hintergrund basiert auf einer Veränderung der Sollwert-Temperatur, um so ein Überleben mit deutlich reduzierter Körperkerntemperatur und mit geringem Metabolismus zu ermöglichen. Vielleicht könnten diese physiologischen Veränderungen im menschlichen Organismus einen besseren Schutz gegen cerebrale Ischämien bieten. Unter einer solchen intensiven Hypothermie sollte berücksichtigt werden, dass der Patient bzw. der gesamte Organismus unter enormem physischen Stress steht. Möglicherweise könnte eine Vielzahl an begleitenden Veränderungen wie z.B. erhöhter Katecholamin- und Cortisolspiegel oder „Schüttelfrost“ auftreten: „Störfaktoren“, die möglicherweise die Hypothermie selbst und auch deren Auswirkung ungünstig beeinflussen [88].

Ergebnisse von kontrollierten Studien über Medikamente, die eine ausgeglichene Hypothermie durch Regulierung des „Temperatur-Sollwertes“ induzieren könnten, stehen noch aus.

## **1.7 Lebensqualität – Befragung von Patienten und Angehörigen:**

In den vergangenen Jahren wurden viele Studien über die Lebensqualität betroffener Patienten und die Lebensqualität der Angehörigen durchgeführt.

Wiederholt stellte sich die Frage nach einer Optimierung der bisherigen Bedingungen: Verbesserung der anschließenden Rehabilitation, bessere und individuelle Betreuung des

Patienten (nach dem Aufenthalt im Krankenhaus oder der Rehabilitationsklinik), bessere Betreuung und Schulung der Angehörigen.

Im Folgenden werden zwei Studien über das Langzeit-Outcome von Patienten nach CPR vorgestellt [89] [90]. Anhand standardisierter Fragebögen soll eine Beurteilung durch den Patienten, die naturgemäß nur subjektiv ausfallen kann, erfolgen: Dazu zählen Angaben zu seinem körperlichen und seelischen Zustand sowie zu seiner Lebensqualität und seiner psychosozialen Situation. Berücksichtigt wurden dabei unter anderem psychologische Gesichtspunkte wie Angst, Depression, Vitalität, allgemeines Wohlbefinden und körperliche wie seelische Selbstkontrolle. Körperlich funktionelle Themenbereiche wie Mobilität, Möglichkeit der Selbstversorgung in alltäglichen Dingen - wie Waschen, Ankleiden, Nahrungszubereitung - wurden erfragt. Auch die psychosozialen Strukturen im Vergleich der Zeiten vor und nach dem Ereignis, wie z.B. Berufstätigkeit, Hobbies, Freundeskreis und Familie, waren von Interesse.

Zu Lebensqualität, psychosozialen Strukturen und psychologischen Gesichtspunkten wurden auch die Angehörigen befragt.

Die Lebensqualität von Patienten nach einer primär erfolgreichen CPR wurde im Langzeitverlauf von mindestens 6-12 Monaten bis hin zu mehreren Jahren nach dem Ereignis untersucht [89] [90]. Um eine möglichst genaue Auswertung zu gewährleisten, wurden Patienten mit leichten bis moderaten neurologischen Defiziten und mit ausreichendem kognitivem Verständnis befragt. Patienten mit einem schweren neurologischen Defizit oder in einem vegetativen Status wurden in den zitierten Studien von der Befragung ausgeschlossen.

In der ersten Studie wurden die einzelnen Gruppen (gesunde Kontrollgruppe vs. Patientengruppe) mit dem „Psychological General Well-being Index“ hinsichtlich der Angst, der Depressionen, der Vitalität, des allgemeinen Wohlbefindens und der Selbstkontrolle befragt [89]. Im Vergleich der gesunden Kontrollgruppe und der Patientengruppe ergab sich zunächst kein wesentlicher Unterschied in den befragten Themenbereichen.

Signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Reanimierten zeigten sich aber in der Befragung nach dem Nottingham Health Profile (NHP): Patienten sahen sich nach einer Reanimation in ihrer körperlichen Mobilität, Aktivität und in ihrer emotionalen Schwingungsfähigkeit deutlich mehr eingeschränkt. Verändertes Schlafverhalten wurde oftmals angegeben. Das soziale Umfeld innerhalb der Familie oder des Freundeskreises habe sich bei den meisten allerdings nur kaum verändert. Trotz der neuen körperlichen und

emotionalen Einschränkungen, beurteilten 49 von 50 befragten Patienten das eigene Leben auch nach der Reanimation als zufrieden und lebenswert.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer zweiten Studie vorgestellt [90]. Beurteilt wurden kognitive Funktionen, körperliche Mobilität und Aktivität, häusliche Lebensumstände und die Lebensqualität. Die Patienten dieser Gruppe wiesen eine deutliche Besserungen der kognitiven und motorischen Fähigkeiten im Zeitraum 14 – 45 Tage nach dem Ereignis auf.

Vor dem Ereignis lebten alle Patienten unabhängig und selbstständig zu Hause. 1 Jahr nach dem Ereignis lebten nur noch 2/3 der Patienten selbstständig zu Hause, 1/3 der Patienten wurde entweder zu Hause von Pflegepersonal oder in einer pflegerischen Einrichtung betreut. Noch deutlicher zeigten sich die Veränderungen im beruflichen Feld. Waren vor dem Ereignis noch 2/3 der Patienten beschäftigt, so waren 1 Jahr nach dem Ereignis nur noch 13% berufstätig. 33% waren nun im Ruhestand und über 50% wurden vorzeitig berentet.

Die Lebensqualität besserte sich im Verlauf des ersten Jahres nach dem Ereignis. Insbesondere das Gefühlsleben, körperliche Mobilität und das Schlafverhalten wurden ähnlich gut wie in der gesunden Referenzgruppe beschrieben. Erstaunlich war, dass sich die Patienten weniger über physische Schmerzen, als aber über fehlende Energie beklagten.

Die Zufriedenheit mit dem eigenen Leben konnte sich zwar auch im ersten Jahr nach dem Ereignis verbessern, war aber insgesamt deutlich niedriger als in der Referenzgruppe.

Nochmals gilt es aber hervorstustellen, dass in beiden Studien nur ein ausgewähltes Patientengut, und zwar die mit einem besseren neurologischen Outcome, berücksichtigt wurden.

Grundsätzlich lassen sich die Ergebnisse aus den bisherigen Studien in zwei Gruppen einteilen: Patienten, die sich weitgehend gut erholt haben und sich wieder selbstständig im Leben zurecht finden, und Patienten, die in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens Hilfe und Unterstützung benötigen.

Vor allem diese letzteren Patienten gilt es anhand standardisierter Fragebögen und Interviews richtig einzuschätzen, um eine individuelle und bestmögliche Förderung und Betreuung zu gewährleisten.



## **1.8 Ethische und sozioökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes „Hypoxische Hirnschädigung“:**

Besonders die ethischen Gesichtspunkte dürfen in dieser Diskussion nicht außer Acht gelassen werden. Vorallem die Patienten im PVS müssen hierbei mit in die Diskussion eingebunden werden.

Der apallische Patient in seinem wahrnehmungs- und kommunikationslosen und auch pflegeintensiven Zustand stellt eine außerordentliche psychische und physische Belastung für die Angehörigen und für die Pflegenden dar.

Aktuell ist das Thema der Patientenverfügung. Es gilt der Grundsatz, dass eine solche Patientenverfügung für den behandelnden Arzt verbindlich ist. Verbindlich bzw. verpflichtend war sie bisher aber nur dann, wenn es keine Therapiemöglichkeiten mehr gab und wenn es nur noch um die Aufrechterhaltung von Lebensfunktion bei einer tödlich verlaufenden Krankheit ging. In allen anderen Fällen konnten sich Betreuer und Vormundschaftsgerichte darauf berufen, dass durch Nichtbehandlung dem Patienten gesundheitlicher Schaden zugefügt werden könnte.

Im Juni 2009 hat der Bundestag über eine neue Regelung für Patientenverfügungen entschieden. Die Mehrheit der Bundestagabgeordneten stimmte für den Entwurf des SPD-Politikers Stünker.

Laut dem Gesetzesentwurf nach Stünker ist „der Wille des Betreuten der Maßstab“. Die Patientenverfügung ist eine verbindliche Willensäußerung für behandelnde Ärzte, rechtliche Vertreter und Vormundschaftsgerichte. Auch dann, wenn Ärzte u.a. der Ansicht sind, dass das Wohl des Patienten durch diese Willenserklärung gefährdet sein könnte. Erstmals gilt im Betreuungsrecht das „Recht auf Krankheit“, und zwar unabhängig von Art und Stadium der Krankheit. Die Patientenverfügung soll nur dann an Verbindlichkeit verlieren, wenn die Anweisungen des Patienten nicht auf die gegebene Situation anwendbar sind, verbotene Handlungen gefordert werden oder der Betroffene selbst seine Verfügung widerrufen hat.

Sicherlich stehen die ethischen Gesichtspunkte im Vordergrund. Dennoch sollte auch die sozioökonomische Bedeutung des hypoxischen Hirnschadens bzw. des apallischen Syndroms beachtet und kritisch diskutiert werden.

In einem Kollektiv von 596 Patienten mit nichttraumatischem Koma wurden nach dem dritten Tag die Kosten und die Effektivität einer maximalen Therapie mit denen einer

Minimaltherapie (keine Reanimation oder Beatmung) verglichen. Bei schwerstbeeinträchtigten Patienten (Mortalitätsrate 93% in den ersten beiden Monaten) beliefen sich die Mehrkosten pro Lebensjahr auf 140.000\$. Bei Patienten mit einem insgesamt besserem Outcome (Mortalitätsrate 49%) waren es immer noch Mehrkosten von 87.000\$ pro Lebensjahr [91].

Berücksichtigt man, dass diese Zahlen aus dem Jahre 2002 stammen, kann man heute und vor allem in Zukunft von wesentlich höheren Mehrkosten ausgehen.

Ohne Zweifel wird die Diskussion über die Vielzahl ethischer sowie sozioökonomischer Fragen und Probleme kontrovers und sehr schwierig bleiben.

Dennoch darf man nie außer Acht lassen, dass es sich beim apallischen Patienten um einen lebenden Menschen handelt.

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Patientengruppen, Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Studie umfasste 158 Patienten, bei denen es nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand zu einer hypoxischen Hirnschädigung gekommen war. Nur solche Patienten wurden in die Analyse einbezogen, die nicht direkt nach dem Reanimationsereignis wieder erwachten, sondern bei denen im Verlauf der Intensivbehandlung der klinische Verdacht auf eine hypoxische Hirnschädigung bestand.

Nicht alle Patienten mussten nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand reanimiert werden. Bei einigen stellte sich wieder spontan eine ausreichende Herz-Kreislauffunktion ein.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom 28.03.1996 bis zum 10.12.2002.

Die Patientengruppe setzte sich aus 58 Frauen (36,7 %) und 100 Männern (63,3 %), in einem Alter von 17 bis 92 Jahren (60 +/- 16,6 Jahre), zusammen.

Die häufigste Ursache einer hypoxischen Ischämie war bei 66% der Patienten kardialer Genese wie z.B. maligne Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, Asystolie) oder akuter Myokardinfarkt. Bei 20% war die Ursache pulmonaler Genese wie Ertrinken, Strangulation oder eine Bolusaspiration. Bei 13 % hatte die Erkrankung eine andere Ursache wie z.B. iatrogen bei einem Narkosezwischenfall oder eine längere Entsättigung (ARDS). Bei 1% der Patienten konnte die eindeutige Ursache des Reanimationsereignisses nicht festgestellt werden.

Die meisten Patienten (53%) wurden nach einem beobachtetem Kollaps (bei 65%) außerhalb der Klinik reanimiert, wobei nur bei 32 Patienten (20%) innerhalb der ersten 6 Minuten eine Laienreanimation durchgeführt wurde (bei 10% lagen diesbezüglich keine Angaben vor).

56% aller Patienten erhielten innerhalb der ersten 15 Minuten eine professionelle Reanimation. Weitere 6% der Patienten erhielten diese erst nach 15 Minuten und bei 3% waren die Liegedauer und die Zeitspanne bis zum Einsatz der professionellen Reanimation nicht mehr eruierbar (für 27% liegen keine Angaben vor). Insgesamt 9% aller Patienten erhielten weder eine Laien- noch eine professionelle Reanimation.

Fast die Hälfte aller Patienten (48,7%) wurde nach dem Ereignis direkt auf der Neurologischen Intensivstation I2 Großhadern medizinisch versorgt. Die anderen Patienten wurden entweder unmittelbar oder nach einem Konsil zur Weiterbehandlung ins Klinikum Großhadern verlegt.

Von der erstversorgenden Klinik lag der klinisch-neurologische Status anhand der GCS für insgesamt 90 Patienten zur Auswertung vor: im Durchschnitt konnten 3,6 Punkte (Streuung von 3 bis maximal 8 Punkten) bei Erst-Aufnahme ins Klinikum erreicht werden.

Während des klinischen Aufenthalts entschloss man sich, zusammen mit den Angehörigen, bei 37 Patienten (23%) zu einer weiteren palliativen Therapie im Sinne einer Therapia minima.

Um nach Abschluss der Datenaufnahme für alle Patienten das Outcome bewerten zu können, wurden die Patientenakten der Klinik, der Verlegungskrankenhäuser oder Rehakliniken ausgewertet bzw. bei längerem Überleben Fragebögen an Patienten und Angehörige versandt.

Um hierfür eine Überlebensanalyse zu erstellen, wurden alle Patienten zunächst in folgende zwei Gruppen eingeteilt:

#### **Gruppe I: Verstorbene Patienten**

→ alle Patienten, die im weiteren Verlauf an den direkten zerebralen oder den nachfolgenden extrazerebralen Komplikationen verstorben waren,

#### **Gruppe II: Überlebende Patienten**

→ darunter fallen alle Patienten, die nach dem Ereignis wieder kontaktfähig waren, Aufforderungen befolgen konnten, dabei vollständig bis teilweise pflege- und überwachungsbedürftig waren, sowie alle Patienten, die in der Lage waren sich ohne jegliche Hilfe wieder in die Familie und den sozialen Alltag einzuleben.

→ und alle Patienten, die nach dem Ereignis im Wachkoma überlebten.

Um einem weiteren Vergleich mit bisher veröffentlichten Studien gerecht zu werden, wurden alle Variablen innerhalb einer weiteren Gruppeneinteilung nach gutem und schlechtem Outcome auf eventuell signifikante Unterschiede geprüft.

**GOS-Gruppe I:**

→ Patienten, die nach einer primär erfolgreichen CPR verstorben *oder* im Wachkoma verblieben waren (GOS 1-2),

**GOS-Gruppe II:**

→ alle Patienten mit unterschiedlich schwer oder leicht ausgeprägten neurologischen Defiziten, die aber alle im Verlauf ihr Bewusstsein wieder erreichten (GOS 3-5) .

Um mögliche Auswirkungen auf die Signifikanz der Ergebnisse nach der Entscheidung zu einer palliativen Therapie minima nicht außer Acht zu lassen, wurden ausgewählte Merkmale nochmals unter Ausschluß der palliativ behandelten Patienten geprüft.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Alter unter 17 Jahren. Eine frische intrazerebrale Blutung, ein akuter ischämischer Hirninfarkt sowie eine primär traumatische oder primär infratentorielle Hirnschädigung galten als ein Ausschlusskriterium. Weiterhin konnten Patienten mit einem bekannten Tumorleiden im Bereich des zentralen oder peripheren Nervensystems, der Lunge und der Bronchien sowie Patienten mit schweren neurologischen Krankheiten nicht in die Studie aufgenommen werden, um Verzerrungen des Outcomes durch eine konkurrierende Ursache auszuschließen.

## **2.2 Allgemeiner Untersuchungsablauf:**

Da es sich hierbei um eine retrospektive Datenauswertung handelt, liegt für die Patienten kein einheitliches Untersuchungsprotokoll vor. Zu den jeweils aufgeführten Untersuchungen ist nicht für jeden einzelnen Patienten ein Befundbericht vorhanden.

In dieser Arbeit wurden folgende Untersuchungsbefunde zur Auswertung herangezogen:

### **2.2.1 Körperliche Untersuchung durch den Notarzt und bei Aufnahme**

Die während der neurologisch-körperlichen Untersuchung erhobenen Daten wurden den Notarztprotokollen und den auf Station geführten Patientenakten entnommen. Folgende Befunde wurden während der üblichen neurologischen Aufnahmeuntersuchung eruiert: Pupillenreaktion auf Licht, Anisokorie (Pupillenweite), Reaktion auf Ansprache / Augen öffnen, Reaktion auf Schmerzreize / Motoreaktion, Kontaktfähigkeit und Befolgung von Aufforderungen.

### **2.2.2 Erfassung der Bewusstseinslage nach der Glasgow Coma Scale:**

Eine Einteilung nach der GCS erfolgte für die meisten Patienten bereits durch den Notarzt (Notarztprotokoll). Erneut wurde der erreichte GCS-Punktwert bei klinischer Aufnahme und im weiteren Verlauf der stationären Behandlung ermittelt. Anhand der GCS werden je nach Reaktionsvermögen und motorischer wie sprachlicher Fähigkeiten Punkte vergeben (siehe Tabelle). Je nach der Anzahl der erzielten Punkte kann der individuelle Bewusstseinsgrad eingeschätzt werden.

#### **GCS > 8 Punkte: Bewusstseinsintrübung**

- >12 Punkte: leichte Bewusstseinsintrübung
- 9-12 Punkte: mittelschwere Bewusstseinsintrübung

#### **GCS ≤ 8 Punkte: Bewusstlosigkeit**

- 8-5 Punkte: leichtes Koma
- 4-3 Punkte: schweres Koma

<b>Prüfung</b>	<b>Reaktion</b>	<b>Bewertungspunkte</b>
<b>Augen öffnen</b>	spontan	4
	auf Ansprache	3
	auf Schmerzreiz	2
	nicht	1
<b>Motorik</b>	nach Aufforderung	6
	gezielte Abwehrbewegungen	5
	ungezielte Abwehrbewegungen	4
	Beugesynergien	3
	Strecksynergien	2
	keine	1
	<b>Sprache</b>	orientiert, klar
	verwirrt	4
	einzelne Worte	3
	einzelne Laute	2
	keine	1

Tabelle 5: Glasgow Coma Scale

### **2.2.3. Technische Diagnostik:**

Für alle hier vorliegenden Befunde von EEG, CT, MRT und der Labordiagnostik kann keine einheitliche Angabe zur Bestimmungsmethode gemacht werden. Die Patientenakten, Konsilscheine und Arztbriefe stammen aus verschiedenen Krankenhäusern, die mit unterschiedlichen Geräten und Laborbestimmungsmaßnahmen arbeiten.

Im Folgenden werden daher die jeweils angewendeten Verfahren hinsichtlich ihrer technischen Handhabung und Diagnostikmöglichkeit im Allgemeinen besprochen.

#### **2.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen: Elektroencephalogramm (EEG), Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) und Akustisch evozierte Potentiale (AEP)**

Die somatosensibel evozierten Potentiale werden durch Stimulation des Nervus medianus erzeugt. Die einzelnen aufgezeichneten Wellen können jeweils bestimmten anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

Nach rechtsseitiger Stimulation des Nervus medianus können sich längere Latenzen als nach linksseitiger Stimulation ergeben und auch bei den kortikalen Amplituden ist eine Seitendifferenz möglich. Diese bekannten Seitenunterschiede sollten in der Auswertung immer mitberücksichtigt werden.

In dieser Studie werden vor allem die N20-Reizantworten zur Auswertung herangezogen. 20ms nach Stimulation des Nervus medianus zeigt sich beim gesunden Erwachsenen eine elektrische Erregung des kontralateralen somatosensiblen Cortex.

Bei insgesamt 89 Patienten wurden SSEPs aufgezeichnet. Im Mittel wurde diese Untersuchung am 6.Tag nach dem Ereignis durchgeführt.

Die cortikale Reizantwort kann dabei beidseitig vorhanden sein (entspricht einer normalen Reizantwort) oder ist je nach Schädigung der Nervenleitbahnen nur noch einseitig bzw. gar nicht mehr ableitbar. Die gemessenen Zeitspannen zwischen Reiz und Reizantwort werden als normal oder pathologisch verlängert beschrieben.

Durch Reizung des Nervus vestibulocochlearis / akusticus werden die AEP erzeugt. Auch hier können die einzelnen Wellen bestimmten anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

AEP wurden bei insgesamt 74 Patienten aufgezeichnet. Die Untersuchung wurde ebenfalls durchschnittlich am 6.Tag durchgeführt.

In der Auswertung wurde, neben einem Normalbefund, je nach Schädigung der Nervenleitbahnen zwischen einer ein- bzw. beidseitigen Hirnstammläsion unterschieden.

Die Zeitspanne zwischen auslösendem Reiz und der Reizantwort wird als normal oder pathologisch verlängert beschrieben.

Im EEG wurden der Grundrhythmus und eventuell auftretende epilepsietypische Potentiale (ETP) aufgezeichnet und ausgewertet. Bei einem ersten EEG, meist innerhalb der ersten 6 Tage, wurde bei insgesamt 95 Patienten ein Befund erhoben. Eine zweite Untersuchung wurde bei 33 Patienten meist innerhalb weiterer 14 Tage durchgeführt.



### **2.2.5 Bildgebende Verfahren: Computertomographie und Magnetresonanztomographie**

Die CT ist eine rechnerbasierte Auswertung einer Vielzahl aus verschiedenen Richtungen aufgenommener Röntgenaufnahmen eines Objektes.

Moderne Geräte arbeiten im Spiralverfahren. Dabei wird der Patient mit gleichmäßiger Geschwindigkeit entlang seiner Längsachse durch die Strahlenebene bewegt, während die Strahlenquellendetektoreinheit gleichmäßig rotiert.

Je nach Gerät können auch mehrere Axialebenen (2 bis maximal 320, Stand 2007) gleichzeitig eingelesen werden (Mehrschicht- oder Multislice-Verfahren). Dadurch ist das Verfahren schneller, und es lassen sich Bewegungsartefakte (z. B. durch die Atmung) reduzieren. Auf dem mit dem Gerät verbundenen Rekonstruktionsrechner werden aus dem Datensatz die gewohnten zweidimensionalen Schnittbilder errechnet.

Eine Alternative zur CT ist die MRT. Die MRT basiert auf sehr starken Magnetfeldern und elektromagnetischen Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich. Durch diese Felder werden bestimmte Atomkerne (meistens Wasserstoffkerne/Protonen) im Körper angeregt. Empfangen werden extrem schwache elektromagnetische Felder, die von den angeregten Atomkernen ausgesendet werden. Im Gerät wird keine Röntgenstrahlung oder andere ionisierende Strahlung erzeugt oder genutzt.

Im Rahmen einer hypoxischen Hirnschädigung sind in der CT vor allem Befunde wie aufgehobene Rindenzeichnung, hypodense Basalganglien, Hirnschwellung, Infarkte, Blutung und vergrößerte innere und äußere Liquorräume von Bedeutung. In der MRT wurden laminäre Nekrosen, hyperintense Basalganglien, Diffusionsstörungen, Ödeme und Infarkte dokumentiert.

### **2.2.6 Laborchemische Bestimmung - Neuronenspezifische Enolase und Protein S-100:**

Die Laborergebnisse für NSE und S-100 wurden in den ersten 3 Tagen nach Ereignis jeweils im 12-stündigen Abstand bestimmt. Am 4. und 5. Tag wurde einmal täglich eine Blutprobe entnommen.

Die Bestimmung der NSE und des S-100 erfolgte aus dem Patientenserum. Die üblich verwendeten Tests für NSE und für S-100 (z.B. LIA-mat® NSE Prolifigen®, LIA-mat®

Sangtec® 100) basieren auf dem Sandwich-Prinzip, wobei die Festphasen mit monoklonalen Antikörpern beschichtet sind.

Hämolytische, lipämische und ikterische Serumproben wurden verworfen.

Um Bestimmungsfehler zu vermeiden, wurden die Ergebnisse mit einer Eichkurve verglichen, die bei jedem KID aus mitlaufenden Kontrollproben neu ermittelt werden.

Im Rahmen der uns vorliegenden Auswertungen lag für S-100-Konzentrationen die Nachweisgrenze bei 0,2 ng/ml.

Als Normalkonzentration im Serum gesunder Frauen und Männer für Neuronenspezifische Enolase galten Werte unter 16,5 ng/ml.

Alle erwähnten Laborparameter wurden nach allgemeingültigen Standardverfahren in den jeweiligen Laboratorien ermittelt.

### **2.3 Fragebögen:**

An alle Patienten und deren nächsten Angehörigen wurden jeweils der Barthelindex und zwei Fragebögen verschickt. Der erste Fragebogen war für den Patienten mit allgemeinen Angaben und Fragen zur Lebensqualität der Patienten. Der zweite Fragebogen war für die Angehörigen mit demselben Inhalt wie der Fragebogen für den Patienten. Die Fragebögen wurden angelehnt an den EuroQol Quality of life Scale und den Nottingham Health Profile erstellt.

War der Patient selbst nicht in der Lage die Fragebögen auszufüllen, so waren die Angehörigen gebeten, im Sinne des Patienten die Fragen zu beantworten.

Zur Einschätzung der alltäglichen Fähigkeiten wurde der *Barthel-Index* verwendet. Ein Barthel-Index (BI) von 100 Punkten gibt lediglich an, ob ein Patient in der Lage ist, selbstständig zu essen, sich fortzubewegen und seine Körperpflege durchzuführen. Dieser Index liefert keine Aussage darüber, ob jemand alleine leben kann, da Aspekte wie kochen, Haushaltsführung und soziale Umstände nicht berücksichtigt werden.

Der *Nottingham Health Profile (NHP)* Fragebogen von Hunt, Mc Ewen und McKenna, der weit verbreitet ist, dient der Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.[100] Der Fragebogen zielt auf die Erfassung psychischer und psychosozialer Gesundheitsprobleme, einschließlich der dadurch beeinträchtigten alltäglichen Aktivitäten. Der Nottingham Health Profile Test umfasst 38 Fragen aus verschiedenen Themenbereichen: Energieverlust,

Schmerzempfinden, emotionale Reaktion, Schlafprobleme, soziale Isolation und Mobilitätsverlust.

Der *EuroQol* Fragebogen ist ein einfaches und allgemeines Instrument zur subjektiven Erfassung und Bewertung des Gesundheitszustandes. In diesem Konzept werden physische, psychische und soziale Aspekte der Gesundheit erfasst [111].

## **2.4 Statistische Analyse**

Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS in der Version 15.0 verwendet. Die Grundlage der Analyse von Überlebenszeiten bildet das individuelle Zeitintervall zwischen einem definierten Beobachtungsbeginn und einem Beobachtungsende. Der Beobachtungsbeginn war für alle Patienten der erste Tag der Erkrankung. Das Beobachtungsende war für den Großteil der Patienten deren Tod. Für die überlebenden Patienten wurde während der gesamten Beobachtungszeit bis 2002 ein zensiertes Beobachtungsende festgelegt. Dafür wurde z.B. der letzte Akteneintrag bzw. Arztbrief oder der letzte Kontakt mit dem Patienten oder einem Angehörigen gewählt. Aus den einzelnen Beobachtungszeiten wurde das Resultat für das Kollektiv bestimmt. Ein hierfür bekanntes statistisches und darstellendes Verfahren sind die Überlebensberechnungen nach Kaplan-Meier [112]

Das Kaplan-Meier-Verfahren basiert auf individuellen Überlebenszeiten und eignet sich auch für eine kleinere Anzahl von Stichproben. Für zuverlässige Ergebnisse sollte eine Stichprobe mindestens 15 Teilnehmer erfassen.

Die echten und die zensierten Überlebenszeiten aller Patienten in der beobachteten Gruppe gehen in die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit ein.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt von der Anzahl der Patienten ab, bei denen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (10.12.2002) das Risiko für das Ereignis „Tod“ noch besteht ("Patients at risk"). Die Multiplikation aller Überlebenswahrscheinlichkeiten innerhalb der Patientengruppe bis zum jeweils beobachteten Wert (Tod oder bis zum 10.12.2002) ergibt die kumulierte Überlebensrate für den betreffenden Zeitpunkt.

Es wird also die Wahrscheinlichkeit berechnet, eine bestimmte Zeitspanne zu überleben.

Die berechneten Überlebensraten beziehen sich auf eine bestimmte Gruppe von Patienten.

Die Resultate sind nur dann von Bedeutung, wenn sie auf eine größere Population verallgemeinert werden können, aus der die beobachtete Gruppe von Patienten stammt. Dies setzt genügend enge Grenzen der Stichprobenschwankung voraus.

Beim vorliegenden umfangreichen Datenmaterial dieser Studien war es von Interesse, die Abhängigkeit der Überlebenszeiten von den verschiedenen Parametern - wie demographische und prä-/klinische Daten, Untersuchungsbefunde u.s.w. - darzustellen.

Dafür bietet sich die Multivarianzanalyse an, eine nichtparametrische Regressionsanalyse nach Cox. Daraus resultiert die "Rangfolge" von prognostischen Faktoren, welche die Überlebenszeiten beeinflussen.

Die hier bestimmten Grenzwerte, auch Cut-Off-Werte genannt, wurden in ihrer Sensitivität und Spezifität mittels ROC-Kurven ermittelt und geprüft.

Um die einzelnen möglichen Prognosefaktoren der beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurde die Erfassung der Primärdaten in tabellarischer Form durchgeführt; die Angaben erfolgten jeweils in Mittelwerten (Minimum/Maximum).

Bei allen Berechnungen wurde ein Wert  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert. Als Signifikanztest wurde die Regressionsanalyse nach Cox verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### A. Gruppe „Verstorben / Lebt“ - Überlebensanalyse

##### A.1 Anamnestische Daten:

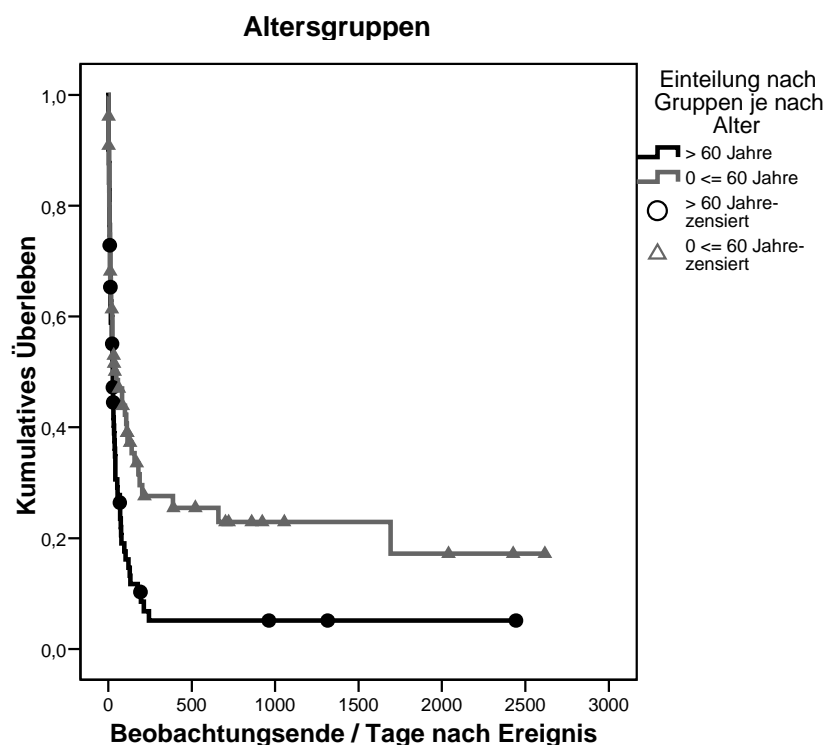
##### A.1.1. Alter und Geschlecht

In dieser Studie sind mehr Männer (100) als Frauen (58) vertreten. Jeweils 17 Frauen und 17 Männer lebten zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes noch.

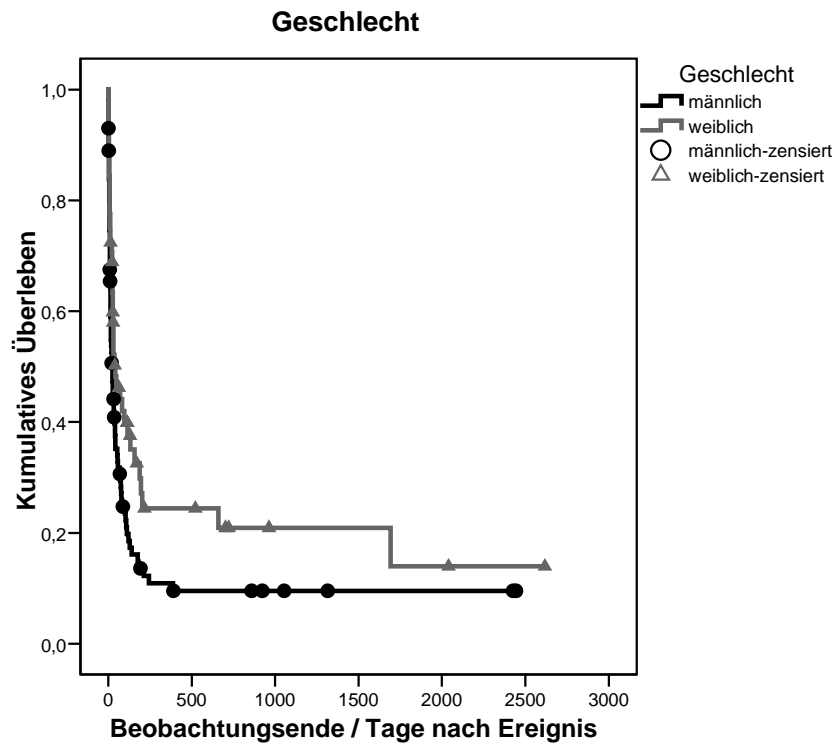
Für die Frauen ergab sich prozentual ein signifikant besseres Überleben (29%) als für die Männer (17%),  $p = 0,0282$ .

Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre. Die Patienten wurden nach Alter in zwei Gruppen unterteilt: (1) Patienten von 17-60 Jahren (der jüngste Patient mit 17 Jahren) und (2) Patienten ab 61 Jahren und älter (der älteste Patient mit 92 Jahren).

Patienten, die jünger waren als 60 Jahre, hatten eine deutlich bessere Überlebenschance,  $p = 0,0057$ .



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 1: Altersgruppen



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 2: Geschlecht

	Gesamtkollektiv n=158	Lebende Patienten n=34	Verstorbene Patienten n=124	Signifikanz p-Wert
<b>Geschlecht:</b>				
männlich	100 (63%)	17 (17%)	83 (83%)	p = 0,0282
weiblich	58 (37%)	17 (29%)	41 (71%)	
<b>Alter:</b>				
17-60 Jahre	77 (49%)	24 (31%)	53 (69%)	p = 0,0057
ab 61 Jahre	81 (51%)	10 (12%)	71 (88%)	

Tabelle 6: Demographische Daten - Geschlecht und Altersgruppen

### A.1.2 Ursache der Hypoxie, Todesursache und begleitende Grunderkrankungen:

Bei allen 158 Patienten wurde anhand vorliegender Untersuchungsbefunde die Diagnose einer hypoxischen Hirnschädigung gestellt.

Anamnestisch wurden sowohl die Ursache der Hypoxie als auch die Todesursache erfasst.

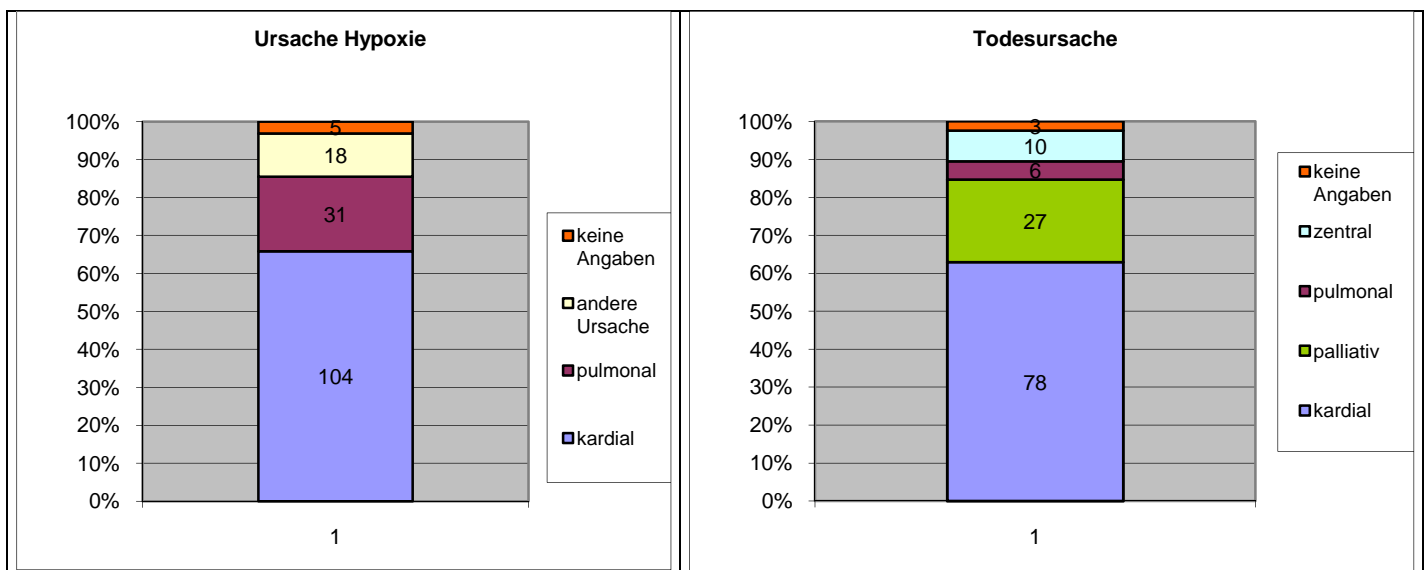
Für 104 Patienten wurde eine Hypoxie kardialer Genese (z.B. Kammer- / Vorhofflimmern, Asystolie oder Myokardinfarkt), für 31 Patienten pulmonaler Genese (Pneumonie, COPD, Ertrinken, Strangulation u.a.) und für 18 Patienten eine Hypoxie anderer Genese (längere

Entsättigung während des operativen Eingriffs, Narkosezwischenfall, Intoxikation u.a.) beschrieben. Für 5 Patienten lag keine Angabe vor.

Die Ursache der Hypoxie hatte keinen maßgeblichen Einfluss auf das Überleben,  $p = 0,5570$ .

124 Patienten waren bis zum Beobachtungsende verstorben: 78 Patienten erlagen einer kardialen, 6 einer pulmonalen (Pneumonie oder Lungenembolie) und 10 Patienten einer zentralen Todesursache. 27 Patienten verstarben im Verlauf einer palliativen Therapie minima, für 3 Patienten konnte die Todesursache nicht festgestellt werden.

Für alle Patienten wurden anhand der vorliegenden Akten oder Arztbriefe sämtliche bekannte Nebenerkrankungen notiert. Wir verglichen eine Gruppe, die drei oder mehr begleitenden Grunderkrankungen aufwies, mit einer Gruppe, bei der keine oder höchstens zwei Grunderkrankungen bekannt waren. Die Anzahl der Grunderkrankungen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben,  $p = 0,311$ .



Grafik 2: Ursache der Hypoxie und Todesursache

### A.1.3 Reanimationsdaten / Notarztprotokoll:

Die unten gezeigte Abbildung (Grafik 3) gibt einen Überblick darüber, wo sich der Kollaps bzw. der Herzkreislaufstillstand ereignete und wo die CPR durchgeführt wurde.

Nahezu gleiche Fallzahlen ergeben sich für zu Hause und für das Krankenhaus mit 32% bzw. 37%. Die CPR fand im öffentlichen Bereich in 18% und in der Arztpraxis in 3% der Fälle

statt. Bei 10% der Patienten konnte der Reanimationsort nachträglich nicht mehr festgestellt werden.

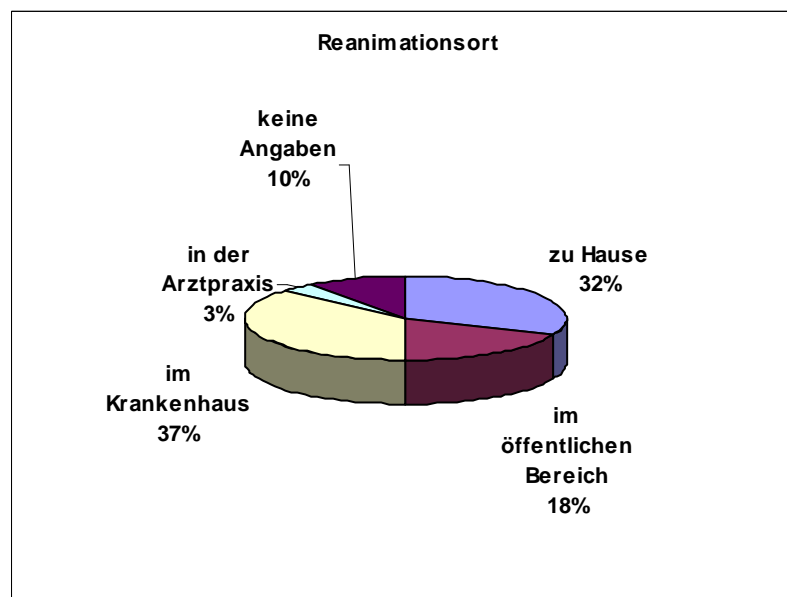
Für 134 Patienten lagen Angaben zur Beobachtung des Kreislaufkollaps vor.

Bei 102 Patienten wurde der Kollaps beobachtet, bei 32 Patienten nicht.

Für die zum Beobachtungsende überlebenden Patienten lagen bei 30 Patienten Daten vor: in 25 Fällen wurde der Kollaps beobachtet (83%), in 5 Fällen nicht (17%).

Im Vergleich dazu wurde bei den verstorbenen Patienten der Kollaps bei 74% bemerkt, bei 26% nicht. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Patienten mit einem beobachteten Kollaps eine bessere Überlebenschance,  $p = 0,0056$ , haben.

Eine kürzere Hypoxiezeit durch schnelleres Alarmieren und Eintreffen des Reanimationsteams nach einem beobachteten Kollaps könnte dies erklären.



Grafik 3: Reanimationsort

Es wurden 128 Patienten durch Ersthelfer reanimiert. 100 Patienten verstarben und 28 überlebten. Eine bessere Überlebenschance durch eine umgehende Laienreanimation ergab sich statistisch nicht,  $p = 0,748$ . Auch wenn die CPR unmittelbar nach dem Ereignis durch medizinisches Fachpersonal ausgeführt wurde, blieb die Überlebenschance,  $p = 0,692$ , unverändert.

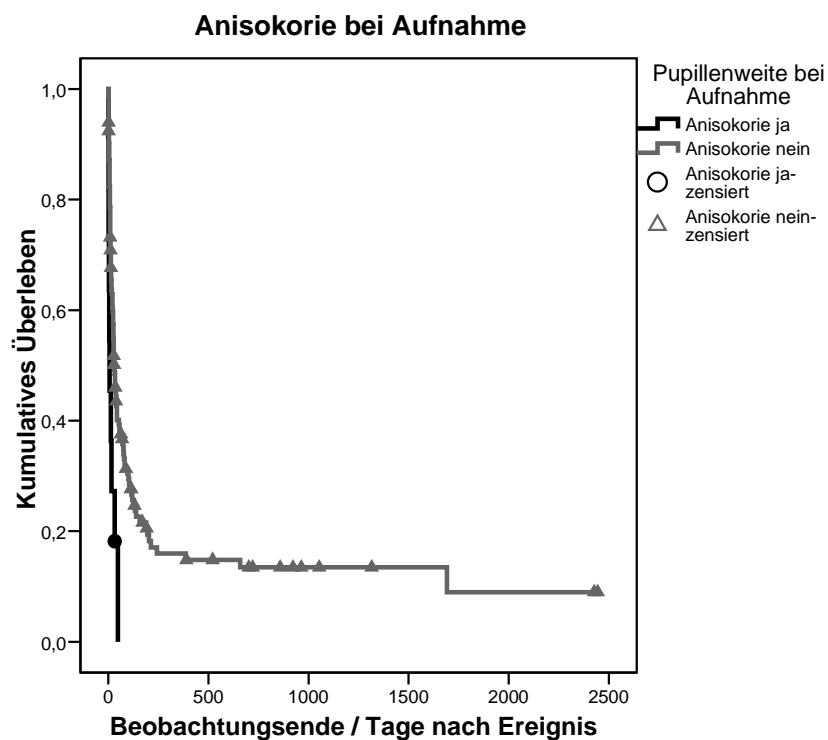


Eine genaue Zeitangabe der ersten Laienreanimation bzw. der professionellen Reanimation konnte nachträglich nicht mehr festgestellt werden.

## A.2 Klinische Daten:

### A.2.1 Körperliche Aufnahmeuntersuchung:

Die Daten stammen aus verschiedenen Untersuchungen bei Aufnahme im Akutkrankenhaus. Von 143 Patienten wurde bei Aufnahme die Pupillenweite untersucht. Unterschiedlich weite Pupillen werden als anisokor bezeichnet. 11 (8%) der untersuchten Patienten wiesen eine Anisokorie auf, 132 (92%) hingegen zeigten keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Pupillenweite. Von den 11 Patienten mit Anisokorie überlebte letztlich nur ein Patient (9%), wohingegen bei den Patienten ohne Anisokorie 28 (21%) überlebten. Hierfür ließ sich ein signifikanter p-Wert von 0,0021 errechnen.



Die Pupillenreaktion auf Licht wurde in zweierlei Hinsicht untersucht.

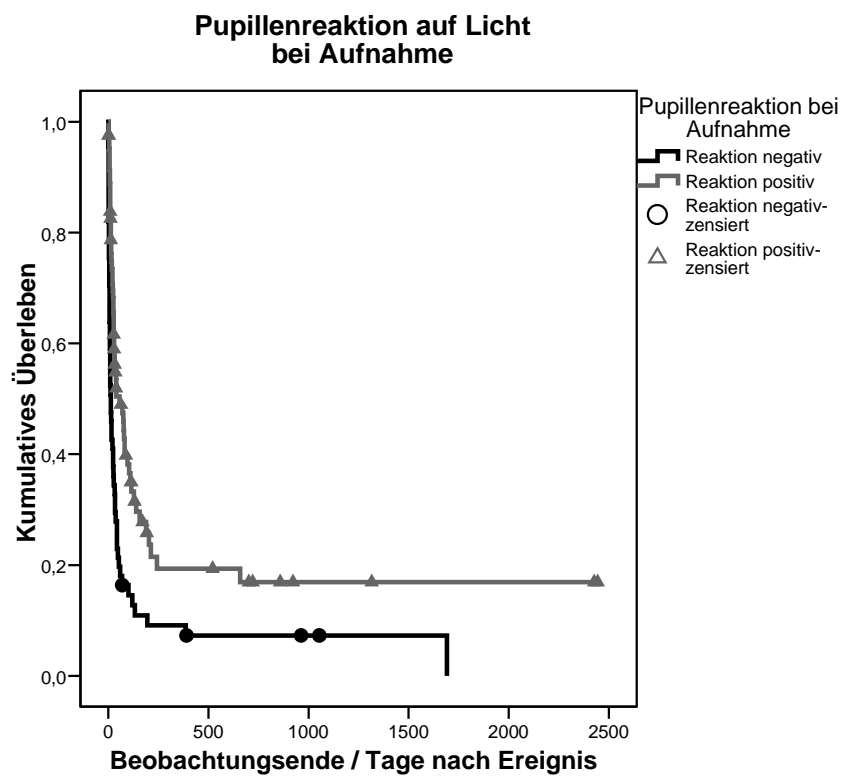
Zunächst wurde eine vorhandene oder fehlende Pupillenreaktion auf Licht geprüft.

Bei einer positiven Reaktion auf Licht wurde festgestellt, ob der Patient bereits innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Ereignis eine Reaktion zeigte oder erst nach 12 Stunden.

Von insgesamt 143 Patienten hatten bei Aufnahme 82 Patienten eine positive Lichtreaktion der Pupillen, bei 61 Patienten wurde eine fehlende Reaktion notiert.

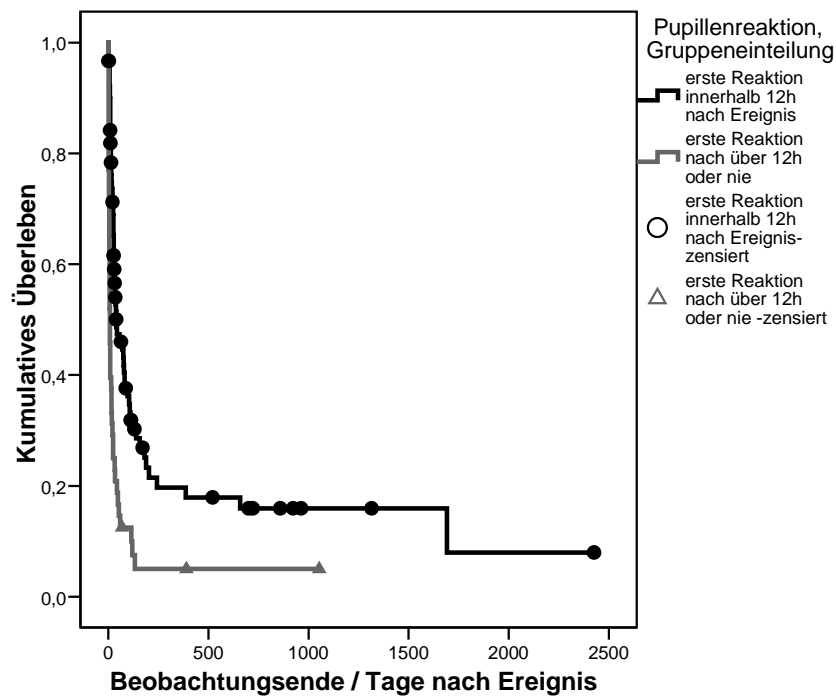
Aus der Gruppe mit einer fehlenden Lichtreaktion überlebten lediglich 4 Patienten (7%), in der Gruppe mit einer positiven Reaktion waren es entscheidend mehr, nämlich 25 Patienten (30%),  $p = 0,001$ .

Zeigten die Patienten eine positive Lichtreaktion innerhalb der ersten 12 Stunden, überlebten 28% (gegenüber 6% mit einer späteren oder fehlenden Reaktion),  $p < 0,001$ .



Kaplan-Meier-Überlebenskurven 4: Pupillenreaktion bei Aufnahme

### Pupillenreaktion auf Licht innerhalb der ersten 12 Stunden nach Ereignis

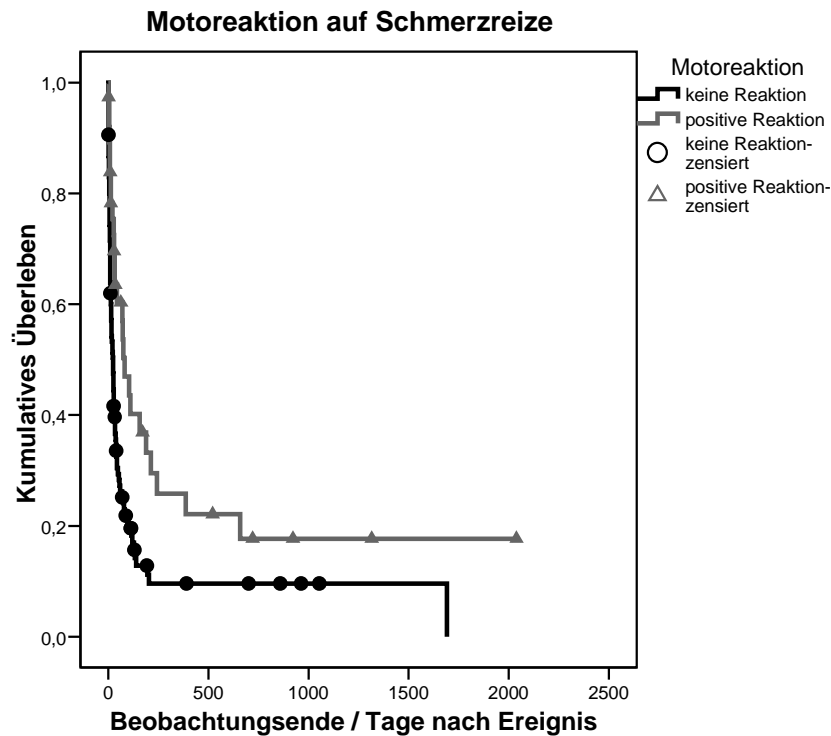


Kaplan-Meier-Überlebenskurve 5: Pupillenreaktion nach Zeit

Ein weiterer wichtiger Befund in der neurologischen Untersuchung ist die Motoreaktion auf einen Schmerzreiz. Dafür wird beispielsweise mit einem spitzen Gegenstand an der Hautoberfläche ein Reiz gesetzt.

Von 144 Patienten reagierten 38 auf diesen Schmerzreiz, wohingegen 106 Patienten keinerlei Reaktionen zeigten. Im Vergleich überlebten 12 Patienten (32%) der Gruppe mit positiven Reaktionen und nur 16 Patienten (15%) aus der Gruppe mit fehlender Reaktion,  $p = 0,0029$ .

Zwischen gerichteten oder ungerichteten Motoreaktionen wurde nicht unterschieden.



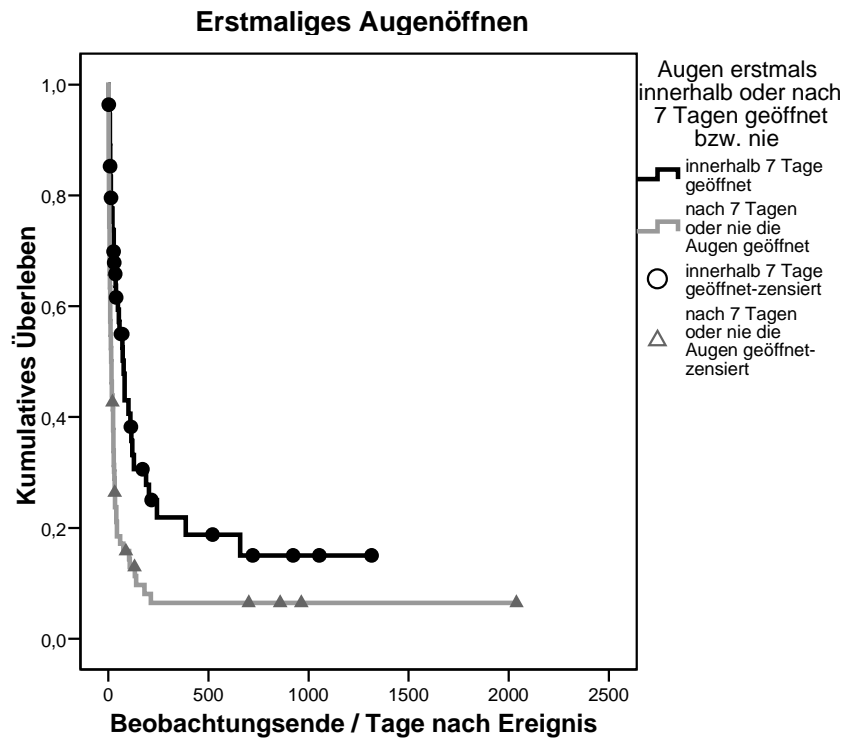
Kaplan-Meier-Überlebenskurve 6: Motoreaktion

Zur Beurteilung der Kontaktfähigkeit eines jeden einzelnen Patienten wurde der erste Zeitpunkt einer adäquaten Reaktion auf Ansprache dokumentiert.

Patienten, die bereits bei Aufnahme oder innerhalb der ersten 7 Tage nach Ereignis kontaktfähig waren (18 Patienten), überlebten zur Hälfte (50%). Patienten ohne eine entsprechende Kontaktfähigkeit (128 Patienten) überlebten nur zu 14% (18 Patienten). Eine frühe Kontaktfähigkeit nach dem Ereignis spricht für eine bessere Überlebenschance,  $p = 0,0295$ .

Ähnliches gilt für den Untersuchungsbefund „Augenöffnen“.

55 Patienten (40%) öffneten die Augen innerhalb der ersten 7 Tage, von denen im weiteren Verlauf 17 Patienten (31%) überlebten. Im Vergleich hierzu überlebten nur 8 Patienten (10%) von den 82, die erst später oder nie die Augen geöffnet haben,  $p < 0,001$ .



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 7: Erstmaliges Augenöffnen innerhalb / später als 7 Tage n.E.

Von 148 ausgewerteten Patientendaten konnte kein Patient eine an ihn gerichtete Aufforderung befolgen, weder bei Aufnahme noch bei Entlassung bzw. Verlegung.

### A.2.2 Glasgow Coma Scale:

Die Entwicklung der Bewusstseinslage wurde zu verschiedenen Zeitpunkten anhand der GCS erhoben.

In der Regel wurden die erreichten Punkte erstmals im Notarztprotokoll notiert. Später erfolgten wiederholte Untersuchungen bei Aufnahme und bei Entlassung bzw. Verlegung aus dem Akutkrankenhaus. Für die Auswertung wurden die jeweiligen Mittelwerte aus allen Untersuchungen herangezogen.

Aus den vorliegenden Notarztprotokollen konnten Daten für insgesamt 71 Patienten entnommen werden. Es wurde von den Patienten eine mittlere Punktzahl von 3,7 erreicht (3-13 Punkte). Die meisten Patienten (56%) erreichten nur die minimale Bewertung mit 3 Punkten.

Von allen 71 Patienten überlebten nur 10 Patienten (14%), 61 Patienten verstarben. Ein eindeutiges Ergebnis, dass z.B. die Überlebenden bereits während der Erstversorgung durch den Notarzt höhere Punktezahlen erreichten, konnte aus den Daten nicht gesichert werden,  $p = 0,716$ .

Dieses Verhältnis änderte sich bei einer erneuten Bewusstseinsbeurteilung anlässlich der Aufnahme im Akutkrankenhaus. Daten von 89 Patienten konnten ausgewertet werden.

Bei der ersten Aufnahmeuntersuchung zeigten beide Gruppen bereits einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,017$ ). Für die Überlebenden (14 Patienten = 15,7%) wurden durchschnittlich höhere Punktezahlen (Mittelwert 4,9; Max. 10Pkt. / Min. 3 Pkt.) als für die Verstorbenen (Mittelwert 3,8; Max. 12 Pkt. / Min. 3 Pkt.) notiert.

Die Patienten wurden zusätzlich in zwei Gruppen eingeteilt: (1) erreichte Punktezahl  $\leq 6$  Punkte und (2) erreichte Punktezahl  $> 6$  Punkte. Patienten, die einen Wert über 6 Punkte erreichten, hatten eine wesentlich bessere Überlebenschance,  $p = 0,0115$ .

Noch eindeutiger zeigte sich dieser Gruppenunterschied im Rahmen der Bewusstseinsprüfung bei Verlegung bzw. Entlassung aus dem Akutkrankenhaus.

Die Gruppe der überlebenden Patienten hatte nun durchschnittlich noch höhere GCS-Punkte und hob sich deutlicher von der Gruppe der Verstorbenen ab. Die überlebenden Patienten erreichten durchschnittlich 9,9 Punkte, die verstorbenen Patienten durchschnittlich 7,2 Punkte. Bei Entlassung erzielten die überlebenden Patienten maximal 12 Punkte und minimal 7 Punkte. In der Gruppe der Verstorbenen war der maximale Wert 14 Punkte, der niedrigste 3 Punkte.

66 Patienten (63%) aus der Gruppe der Verstorbenen waren bereits während der Behandlung im Akutkrankenhaus verstorben. Patienten, die nach der Entlassung bzw. Verlegung verstorben waren, erreichten maximal 6 Punkte im Verlauf. In der Gruppe der Überlebenden lag der schlechteste erreichte Wert bei 7 Punkten,  $p < 0,001$ .

	Mittelwerte der erreichten Punkte		Max. und min. Punktezahlen		Signifikanzen
	lebt	verstorben	lebt	verstorben	
GCS Notarzt	3,6	3,8	6 / 3	15 / 3	p=0,716, n.s.
GCS Akutkrankenhaus	4,9	3,8	10 / 3	12 / 3	p=0,017
GCS Verlegung	9,9	7,2	12 / 7	14 / 3	p<0,001

Tabelle 7: Glasgow Coma Scale - Punktwerte im zeitlichen Verlauf.

### A.2.3 Technische Untersuchungen:

#### A.2.3.1 EEG

Im Rahmen einer EEG-Untersuchung wurden drei verschiedene Merkmale für eine mögliche Prognoseabschätzung des Krankheitsverlaufs herangezogen:

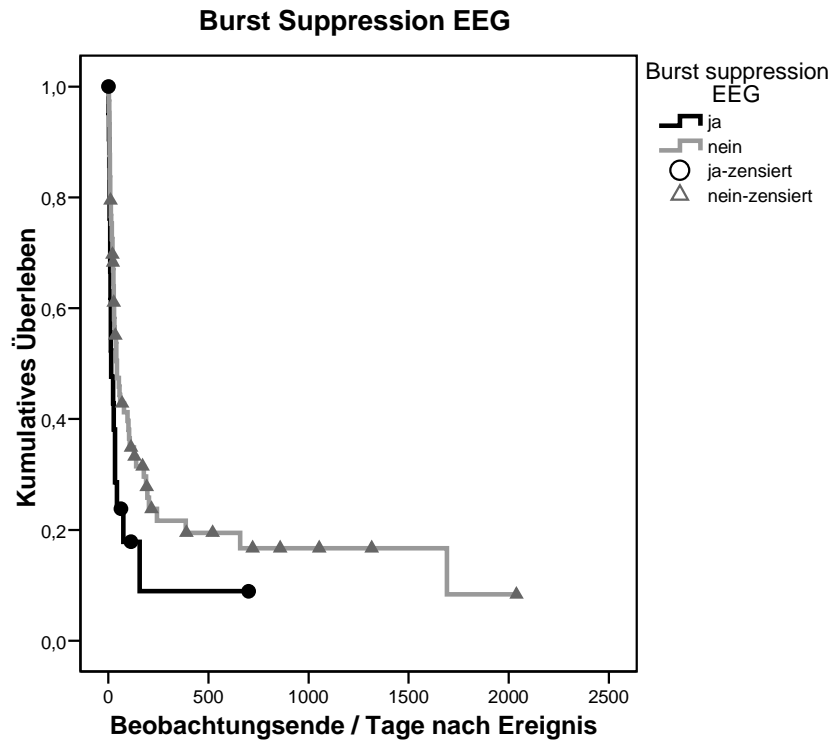
(1) Burst-Suppression-Koma, (2) Alphakoma und (3) ETP.

Das erste EEG wurde innerhalb der ersten 6 Tage nach Ereignis aufgezeichnet.

Von den 95 untersuchten Patienten, wurde bei 22 Patienten (23%) während der Untersuchung ein Burst-Suppression-Koma aufgezeichnet. Nur 4 Patienten (18%) aus dieser Gruppe überlebten, wovon allerdings *zwei Patienten* mit einem GOS von 3 (unselbstständig) überlebten.

Patienten ohne Hinweise auf ein Burst-Suppression-Koma (73 Patienten) überlebten häufiger (24% Überlebende),  $p = 0,0411$ .

Für die beiden anderen Merkmale, Alphakoma ( $p\text{-Wert}=0,705$ ) und ETP ( $p\text{-Wert}=0,7082$ ), konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 8: Burst Suppression Muster im EEG

### A.2.3.2 Somatosensibel und akustisch evozierte Potentiale:

Zur besseren Prognoseabschätzung beschränkt sich die Diagnostik nicht nur auf die Grundaktivität im EEG, sondern bezieht sich auch auf die Reaktionsfähigkeit auf äußerliche Reize.

Die einzelnen Befunde der SSEP und AEP wurden in einer jeweiligen Falluntersuchung zusammengefasst. Eine Übersicht hierfür geben die Tabellen 8 und 9.

Es wurden insgesamt 74 AEP und 89 SSEP ausgewertet.

AEP Befunde	Gesamtzahl n	Verstorben		Lebt	
		n	(%)	n	(%)
Normalbefund	39	23	58%	16	41,0%
Einseitige Hirnstammläsion	5	4	80%	1	20,0%
Beidseitige Hirnstammläsion	23	23	100%	0	0,0%
Pathologische Latenz	7	5	71,4%	2	28,6%
Gesamt	74	55	74,3%	19	25,7%



Tabelle 8: Akustisch evozierte Potentiale

SEP Befunde	Gesamtzahl	Verstorben		Lebt	
	n	n	(%)	n	(%)
Normalbefund	32	21	65,6%	11	34,4%
Einseitige kortikale Reizantwort	9	6	66,7%	3	33,3%
Pathologische Latenz	9	5	55,6%	4	44,4%
Beidseits fehlende cortikale Reizantwort	39	36	92,3%	3	7,7%
Gesamt	89	68	76,4%	21	23,6%

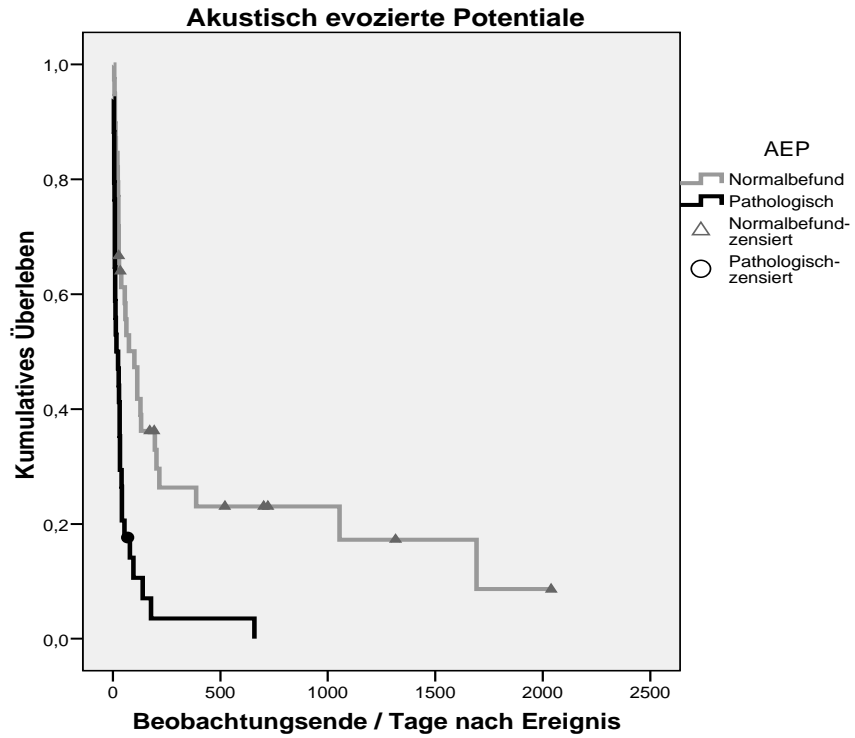
Tabelle 9: Somatosensibel evozierte Potentiale.

Zur Vereinfachung wurden alle Befunde dichotomisiert, es wurde zwischen pathologischen und normalen Befunden unterschieden.

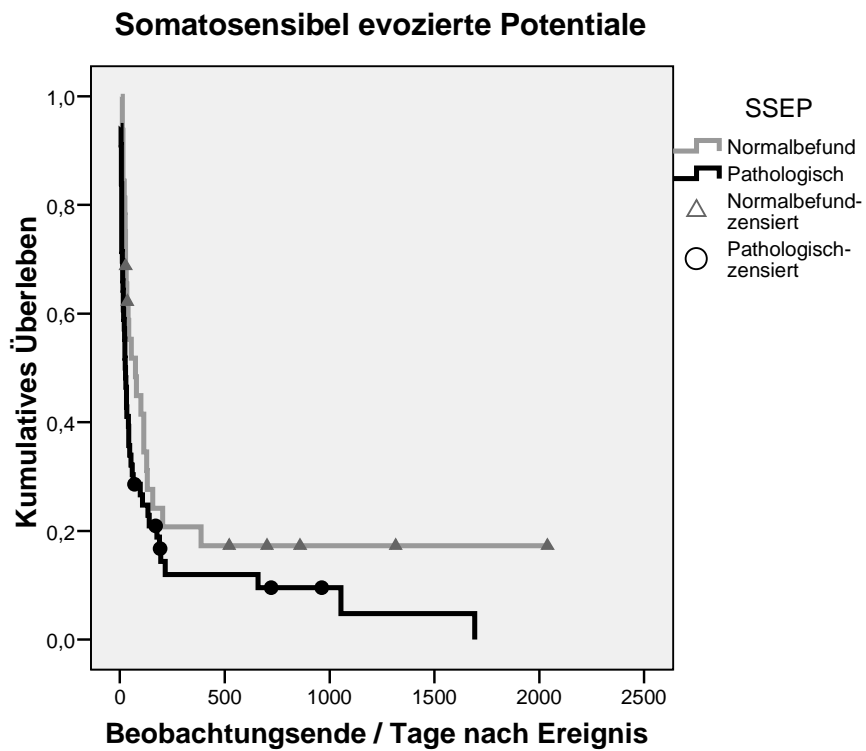
Bei den AEP zeigten von 74 Patienten 39 einen Normalbefund, von denen 41% der Patienten überlebten. Von den 35 Patienten mit einem pathologischen Befund überlebten nur 8,6%,  $p < 0,001$ . Interessant ist, dass kein Patient mit einer beidseitigen Hirnstammläsion überlebte ( $p < 0,001$ ).

Von 89 Patienten hatten 32 bei den SSEP einen Normalbefund. Von diesen 32 Patienten überlebten 11 (34%). Unter den weiteren 57 Patienten mit einem pathologischen Befund überlebten nur 10 Patienten (17,5%). Auch hier spricht ein pathologischer Befund für eine deutlich schlechtere Überlebenschance ( $p = 0,046$ ).

Das Ergebnis der SSEP verdeutlicht sich, wenn man nur die beidseitig fehlenden kortikalen Reizantworten (N20) als einzelnen Untersuchungsbefund auf Signifikanz prüft. 36 der 39 Patienten mit beidseits fehlendem N20-Peak verstarben. Von den anderen 3 Patienten überlebte ein Patient im vegetativen Status und doch *zwei Patienten* erreichten ein gutes Outcome mit einem GOS von 3 (unselbstständig).



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 9: Akustisch evozierte Potentiale



Kaplan-Meier-Überlebenskurve 10: Somatosensibel evozierte Potentiale

### A.2.3.3 Bildgebende Diagnostik – Computertomographie und Magnetresonanztomographie:

Die erste Computertomographie wurde durchschnittlich am 7.Tag oder spätestens innerhalb der ersten 14 Tage nach Ereignis durchgeführt.

Entscheidende Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten ergaben sich für einen Normalbefund ( $p=0,0198$ ) und für eine aufgehobene Mark-Rindenzeichnung ( $p=0,0133$ ) aus der Kategorie der pathologischen Befunde.

Von 115 Patienten hatten 43 Patienten (37%) einen Normalbefund. Bei 72 Patienten (63%) zeigte die kranielle CT allgemein pathologische Veränderungen der Hirnsubstanz. Es zeigte sich deutlich, dass Patienten mit einer pathologisch auffälligen Schädel-CT häufiger verstarben (85%) im Vergleich zu den Patienten mit einem altersentsprechenden Normalbefund (65%).

Unter den allgemein pathologischen Befunden fand sich letztlich nur eine aufgehobene Mark-Rindenzeichnung als ein signifikantes Merkmal ( $p=0,0133$ ). Ein solcher Befund wurde bei 35 Patienten (30%) erhoben. Von diesen 35 verstarben alle bis auf 3 Patienten (9%). Von den Patienten ohne Nachweis einer aufgehobenen Rindenzeichnung überlebten 29%.

	Patientenfälle N=115	Überlebende Patienten N=26	Verstorbene Patienten N=89	Signifikanzen
CT1 Normalbefund:				
Ja	43 (37%)	15	28	$p=0,0198$
Nein	72 (63%)	11	61	
CT1 aufgehobene Rindezeichnung:				
ja	35 (30%)	3	32	$p=0,0133$
nein	80 (70%)	23	57	

Tabelle 10: Signifikante Befunde aus der ersten Computertomographie

In einer zweiten CT-Untersuchung, in den meisten Fällen 7-14 Tage nach dem Ereignis, waren dieselben Merkmale entscheidend für die weitere Prognose: der Normalbefund mit  $p = 0,026$  und die aufgehobene Mark-Rindenzeichnung mit  $p = 0,002$ .

Zusätzlich war nun in der zweiten kraniellen CT auch der Befund der hypodensen Basalganglien aussagekräftig,  $p = 0,0484$ . Für diese Auswertung standen allerdings nur noch

39 Patientenfälle zur Verfügung. Die CT von 5 Patienten zeigte hypodense Basalganglien und alle 5 Patienten waren im Verlauf verstorben. Von den 34 Patienten ohne pathologische Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien überlebten 11 Patienten (32%).

Erstellt man eine Statistik der verschiedenen CT-Kriterien unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt, bleibt nur eine aufgehobene Mark-Rindenzeichnung mit  $p = 0,0145$  als ein signifikantes Merkmal bestehen.

Aus den Untersuchungen der MRT konnte zwischen den jeweiligen Patientengruppen kein entscheidender Unterschied hinsichtlich der weiteren Überlebenschance festgestellt werden. Zum Vergleich der einzelnen Befunde standen bei insgesamt 51 Patienten vollständige Daten zur Verfügung.

Verglich man z.B. den ersten MRT-Schädel-Befund, hatten Patienten mit einem unauffälligem Normalbefund gegenüber Patienten mit dem Nachweis laminärer Nekrosen keinen Überlebensvorteil ( $p=0,126$ ). Ähnliches galt auch im Vergleich eines Normalbefundes mit einem anderen pathologischen Befund, wie hypodense Basalganglien ( $p=0,494$ ), Diffusionsstörungen ( $p=0,427$ ), Ödembildung ( $p=0,82$ ) oder Infarktdemarkation ( $p=0,178$ ). Alle angegebenen p-Werte gelten für die jeweils ersten erhobenen MRT-Befunde, meist innerhalb der ersten 7 Tage nach Ereignis. Auch eine später im Verlauf angefertigte MRT erbrachte keinen wegweisenden Unterschied.

#### **A.2.3.4 Laborparameter:**

##### **A.2.3.4.I. Laktat und Blutzucker im Serum:**

Die Laktatwerte aus dem Blutserum wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis und ein weiteres Mal nach über 24 Stunden bestimmt (Normalwert 0,6 – 2,4 mmol/l). Die Blutzuckerwerte aus dem Blutserum wurden erstmals durch den Notarzt gemessen. Danach wurden Blutproben bei Krankenhausaufnahme und innerhalb weiterer 24 Stunden entnommen. Für beide Laborparameter wurden jeweils die Maximalwerte aller gemessenen Werte miteinander verglichen.

Bei 82 Patienten konnten die Laktatwerte ausgewertet werden. Von den 34 überlebenden Patienten konnten 12 vollständige Datensätze ausgewertet werden: es wurden ein absoluter Maximalwert von 16,0 mmol/l und ein mittlerer Wert von 4,5 mmol/l ermittelt. Sechs

Patienten lagen mit den Laktat-Serumwerten im Normbereich (unter 2,4mmol/l), die anderen sechs Patienten lagen mit beiden oder mit mindestens einem Wert über dem Normbereich von 2,4 mmol/l.

In der Gruppe der Verstorbenen (70 Datensätze) wurden ein Maximalwert bis 39 mmol/l und ein Mittelwert von 8,2 mmol/l gemessen. Im Vergleich hatten in dieser Gruppe die meisten Patienten abnorm hohe Laktat-Serumwerte: bei 58 Patienten (83%) lagen die Werte oberhalb und bei nur 12 Patienten unterhalb dem Referenzwert.

Statistisch lässt sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied errechnen,  $p = 0,017$ , wobei ein erhöhter Laktat-Serumwert für eine schlechtere Überlebenschance steht.

Die Auswertung der Blutzuckerwerte aus dem Blutserum ergab für beide Gruppen keinen signifikanten Unterschied. 102 Datenfälle wurden ausgewertet.

Der Vergleich der jeweiligen Maximalwerte aus beiden Gruppen zeigte sogar für die Überlebenden gering höhere Durchschnittswerte als für die Verstorbenen (288 mg/dl vs. 280 mg/dl).

#### **A.2.3.4.II. NSE – Neuronenspezifische Enolase:**

Während der ersten drei Tage nach dem Ereignis sollte alle 12 Stunden die Serumkonzentration der NSE bestimmt werden. Vom 4.Tag an war eine einmal tägliche Blutentnahme ausreichend.

In den verschiedenen Kliniken lag kein verbindliches Protokoll für regelmäßige Laborkontrollen vor. Um die Fallzahl für unsere Auswertung zu erhöhen wurden nicht nur die 12stündlichen Werte, sondern jeweils die Tagesmittelwerte der einzelnen Patienten zur Berechnung verwendet.

Zusätzlich wurden für jeden Patienten der maximale NSE-Wert sowie der Gesamtmittelwert aller 5 Tage berechnet. Diese Werte wurden innerhalb der beiden Gruppen miteinander verglichen.

Die folgende Übersicht enthält die Mittelwerte aller gemessenen Werte für die jeweiligen Gruppen. Mittels Cox-Regression konnte der p-Wert berechnet werden.

Zeit nach Reanimation		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Gruppe I (verstorbene Patienten)	min. NSE-Wert	8,7	8,5	5,3	8,0	8,8
	max. NSE-Wert	297	483	302	276	249
	Mittelwert	33,5	57,9	69,0	69,0	58,5
Gruppe II (lebende Patienten)	min. NSE-Wert	9,7	12,7	8,6	6,1	7,4
	max. NSE-Wert	34,4	35,9	47,6	77,7	77,9
	Mittelwert	18,1	19,1	25,4	22,1	19,8
Signifikanzen		p = 0,064 n.s.	p = 0,012	p < 0,001	p = 0,158 n.s.	p = 0,042

Tabelle 11: NSE-Tageswerte in ng/ml

Für die statistische Auswertung lagen die entsprechenden Laborparameter nicht für alle Patienten zu allen Zeitpunkten vor. Zwischen 57 und 75 Datensätze standen zur Verfügung. Ein NSE-Wert bis maximal 16,5 ng/ml gilt als normal.

Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen hatten nach 48-72 Stunden einen maximalen Anstieg der NSE-Werte bis 483 ng/ml bei einem maximalen Mittelwert von 69 ng/ml.

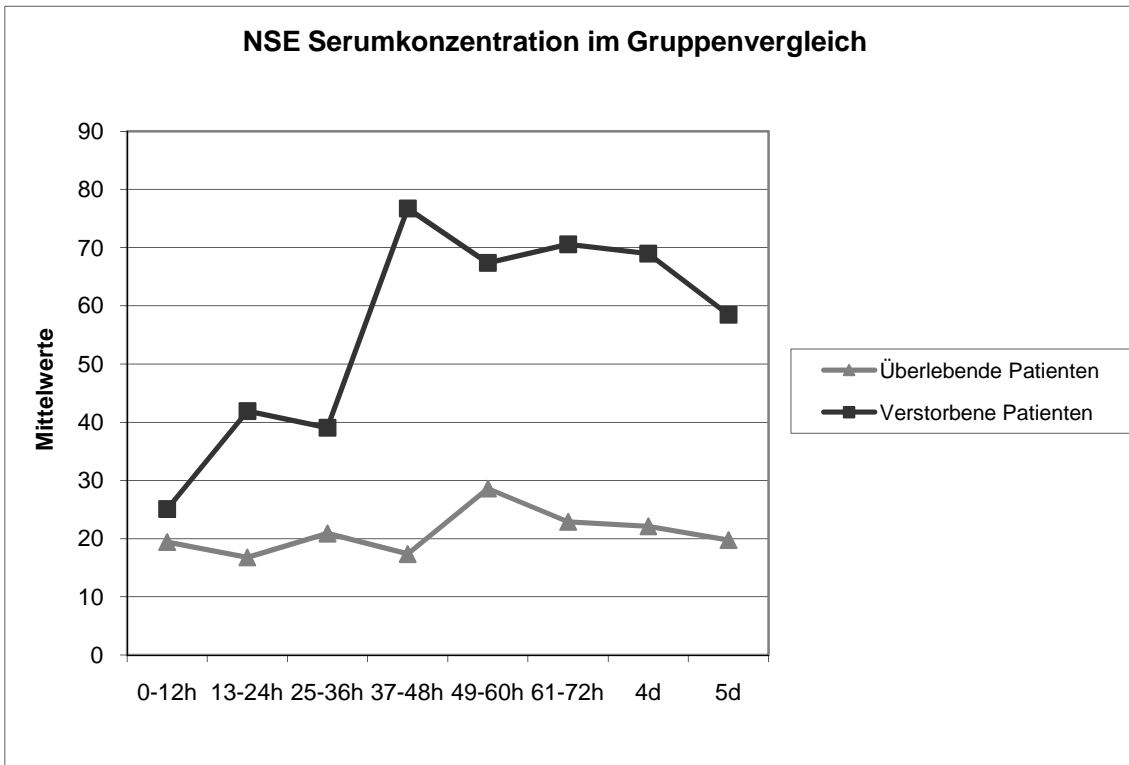
In der Gruppe der Überlebenden wurde kein Mittelwert über 30 ng/ml erreicht. Nach 72 Stunden wurden die höchsten Konzentrationen von NSE gemessen: Maximalwert 47,6 ng/ml und Mittelwert 25,4 ng/ml.

Bereits vom 2. Tag an unterschieden sich die beiden Gruppen eindeutig: (Tag 2)  $p = 0,012$ , (Tag 3)  $p < 0,001$ , (Tag 5)  $p = 0,042$ .

Das nachstehende Diagramm stellt den Vergleich der NSE-Verlaufswerte der Gruppen dar. Beide Gruppen erreichten etwa zeitgleich, nach 48 bis 72 Stunden, ihre maximalen Spitzenwerte:

- (1) Gruppe der Verstorbenen: NSE max. 483 ng/ml (Tag 2)
- (2) Gruppe der Lebenden: NSE max. 46,7 ng/ml (Tag3)

In beiden Gruppen waren ab dem 4.Tag die NSE-Werte im Durchschnitt wieder rückläufig.



Grafik 5: Vergleich der NSE Mittelwerte im Zeitverlauf der ersten 5 Tage

Anhand der vorliegenden Werte der NSE sollte ein Grenzwert (Cut-Off-Wert) für unsere Patienten ermittelt werden. Ein erster Cut-Off-Wert nach 24 Stunden konnte bei 17,6 ng/ml mit einer Spezifität von 83,3% und einer Sensitivität von 66,7% errechnet werden. Nach 48 Stunden lag der Cut-Off-Wert bei 20,2 ng/ml - für diesen Wert lag die Spezifität bei 100% mit einer Sensitivität von 65,4%. Der Cut-Off-Wert nach 72 Stunden lag bei 47,6 ng/ml mit einer Spezifität 100% bei einer allerdings niedrigen Sensitivität von 48,5%. Keiner der überlebenden Patienten lag an den Tagen 1-3 über diesem Grenzwert von 47,6 ng/ml.

#### A.2.3.4.III. S-100 – Protein S-100:

Die Serumwerte des Gliaproteins S-100 sollten nach Möglichkeit alle 12 Stunden in den ersten drei Tagen gemessen werden. Am 4. und 5. Tag war eine einmalige Laborbestimmung ausreichend.

Im Rahmen der retrospektiven Studie lag kein einheitlich verbindliches Untersuchungsprotokoll vor, so dass auch hier jeweils die Mittelwerte der verfügbaren Tageswerte ausgewertet wurden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Mittelwerte sowie über die Maximal- und Minimalwerte aus beiden Gruppen.

Zeit nach Reanimation		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Gruppe I (verstorbene Patienten)	min. S100-Wert	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
	max. S100-Wert	108	9,5	81	108	10
	Mittelwert	4,2	1,3	2,3	3,6	1,0
Gruppe II (lebende Patienten)	min. S100-Wert	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	max. S100-Wert	0,7	4,8	2,6	1,0	1,2
	Mittelwert	0,35	0,73	0,5	0,33	0,35
Signifikanzen		p = 0,026	p = 0,022	p = 0,020	p = 0,410 n.s.	p = 0,360 n.s.

Tabelle 12: Tageswerte S-100 in ng/ml

Für das Astrogliaprotein S-100 lagen je nach Zeitpunkt der Blutabnahme 51 bis maximal 64 Datensätze zur Auswertung vor.

Bei den verstorbenen Patienten kam es bereits am ersten Tag zu einem maximalen Konzentrationsanstieg bis 108 ng/ml und zu einem maximalen Mittelwert von 4,2 ng/ml.

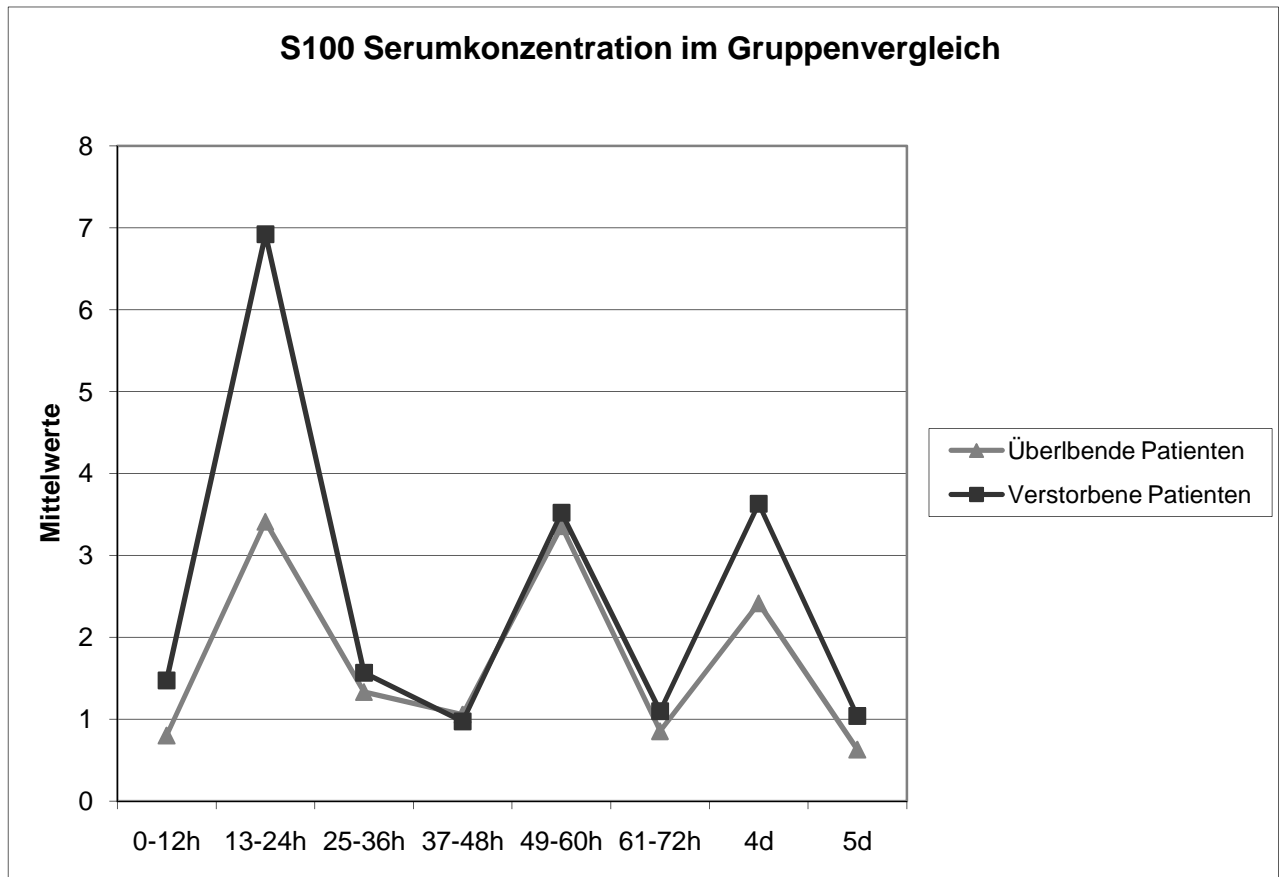
In der graphischen Darstellung zeigt sich nach dem ersten Tag ein deutlicher Abfall der durchschnittlichen Konzentrationen von S-100. Am 4.Tag lässt sich in der Gruppe der Verstorbenen ein erneuter Anstieg der Serumwerte für S-100 feststellen.

Für die überlebenden Patienten wurden am 2.Tag ein Maximalwert von 4,8 ng/ml und ein maximaler Mittelwert von 0,73 ng/ml gemessen. Sowohl die einzelnen Maximalwerte als auch die Mittelwerte nahmen im Verlauf stetig ab.

Im Vergleich der beiden Gruppen konnte bereits vom ersten Tag an ein signifikanter Unterschied berechnet werden: (Tag 1) p = 0,026, (Tag 2) p = 0,022 und (Tag 3) p = 0,020.

Der Grenzwert für unser Patientenkollektiv wurde bei 0,7 ng/ml nach 24 Stunden (Spezifität 100%, Sensitivität 46%) und 0,4 ng/ml nach 48 Stunden (Spezifität 100%, Sensitivität 52%) festgelegt. Darüber hinaus konnten für den Zeitraum nach 48 Stunden keine relevanten Cut-Off-Werte mehr berechnet werden.





Grafik 6: Vergleich der S100 Mittelwerte im Zeitverlauf der ersten 5 Tage

### A.3. Hochsignifikante Merkmale:

Ziel war es nun, in einem Ausschlussverfahren diejenigen Diagnosekriterien zu ermitteln, die am aussagekräftigsten für eine Prognose des späteren neurologischen Outcomes sind.

Es wurden verschiedene Untersuchungsergebnisse aus den drei großen Teilbereichen geprüft:

- (1) Aufnahmeuntersuchung im Akutkrankenhaus,
- (2) technische Untersuchungen,
- (3) Laborparameter.

Folgende Untersuchungsbefunde gelten für unser Patientengut als hochprädiktiv:

- (1) Protein S100 und Neuronenspezifische Enolase,
- (2) erstmaliges Augen öffnen (innerhalb der ersten 7 Tage),
- (3) Lichtreaktion der Pupillen (innerhalb der ersten 12 Stunden nach Ereignis) sowie
- (4) AEP und Normalbefund in der ersten Computertomographie

## **B. Gruppenvergleich nach dem Kriterium gutes oder schlechtes neurologisches Outcome**

Anhand der vorliegenden Daten konnten insgesamt 154 Patientenfälle nach dem Glasgow Outcome Score (GOS) eingeteilt und ausgewertet werden. Der zum Beobachtungsende bekannte GOS war für die Einteilung in die jeweilige Gruppe ausschlaggebend.

21 Patienten erreichten ein gutes, 133 Patienten ein schlechtes neurologisches Outcome.

Wie bereits zuvor, wurden alle erhobenen Patientendaten und Befunde aus dieser Studie auf signifikante Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen getestet.

In diesem Vergleich möchte ich versuchen, dem schwierigen Anspruch der sowohl ethischen als auch sozioökonomischen Gesichtspunkte dieser Diskussion gerecht zu werden.

Mit der Gruppeneinteilung nach GOS wird nicht nur zwischen Überleben und Tod unterschieden. Patienten mit wiedererlangtem Bewusstsein und unterschiedlich schwer bzw. leicht ausgeprägten neurologischen Folgeschäden wurden in die Gruppe der Patienten mit gutem neurologischen Outcome eingeteilt. Patienten, die nach dem Ereignis weiter in einem vegetativen Status lebten oder verstorben waren, erzielten nach dieser Einteilung ein schlechtes neurologisches Outcome.

Bei insgesamt 37 Patienten aus dem Patientenkollektiv wurde die anfänglich intensivmedizinische Therapie auf eine palliative Therapie minima umgestellt.

Im Durchschnitt wurde die zuvor maximale Therapie am 34. Tag nach Ereignis (frühestens 1 Tag, spätestens 174 Tage nach Ereignis) palliativ fortgeführt. Alle diese Patienten waren noch am selben Tag, spätestens aber nach 26 Tagen, verstorben.

Um einen störenden Einfluss der palliativen Therapie auf die bisherigen Ergebnisse zu vermeiden, wurden alle *signifikant* getesteten Befunde nochmals unter Ausschluss der palliativ behandelten Patienten geprüft. Untersuchungsmerkmale, die bereits für die anderen Gruppeneinteilungen keinen signifikant prädiktiven Wert zeigten, wurden nicht mehr weiter berücksichtigt.

## B.1 Anamnestiche Daten:

### B.1.1 Alter und Geschlecht:

Von den 154 Patienten lebten nur 21 Patienten (14%) mit einem guten neurologischen Outcome weiter.

Von 58 Frauen erreichten 11 (19%) ein gutes Outcome, von den 96 Männern nur 10 (10%). Das Geschlecht ist ein prädiktives Merkmal für ein besseres Outcome bei Frauen,

$p_{\text{gos}} = 0,038$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,028$ ).

Nach Ausschluss der 37 palliativ behandelten Patienten blieben 73 Männer und 27 Frauen in der Berechnung. 35% der Frauen gegenüber 23% der Männer erlangten ihr Bewusstsein wieder. Für diese prozentuale Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern war *keine Signifikanz* mehr nachweisbar,  $p_{\text{palliativ}} = 0,073$ .

Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren überlebten mit einem besseren neurologischen Outcome als ältere Patienten. Dieser aussagekräftige Unterschied galt für alle Gruppen,

$p_{\text{gos}} = 0,040$  und  $p_{\text{palliativ}} = 0,015$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,006$ ).

	Gesamtkollektiv n=154	gutes Outcome n=21	schlechtes Outcome n=133	Signifikanz $p_{\text{gos}}$ -Wert	Ausschluss Palliativtherapie (37 Patienten)
Geschlecht:					
männlich	96 (62%)	10 (48%)	86 (65%)	$p = 0,038$	$p_{\text{pall}} = 0,073$ n.s.
weiblich	58 (38%)	11 (52%)	47 (35%)		
Alter:					
17-60 Jahre	74 (48%)	13 (62%)	61 (46%)	$p = 0,040$	$p_{\text{pall}} = 0,015$
ab 61 Jahre	80 (52%)	8 (38%)	72 (54%)		

Tabelle 13 : Demographische Daten, Geschlecht und Altersgruppe (GOS-Einteilung)

### B.1.2 Ursache der Hypoxie, Todesursache und begleitende Grunderkrankungen:

Die Ursache der Hypoxie hatte auch hier keinen signifikanten Einfluss auf das spätere neurologische Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,652$  (vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,557$ ).

Ein Patient ohne bzw. mit maximal zwei bekannten Grunderkrankungen hatte kein besseres Outcome gegenüber einem Patienten mit mehreren Grunderkrankungen. Die Komorbidität

eines einzelnen Patienten hat somit statistisch keinen Einfluss auf das spätere neurologische Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,334$  (vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,311$ ).

Wie bereits zuvor, führte ein beobachteter Kollaps später zu einem besseren neurologischen Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,008$  (vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,006$ ). Auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten blieb dieses Merkmal sehr aussagekräftig,  $p_{\text{palliativ}} = 0,002$ .

Für keine der Gruppeneinteilungen nahm die Durchführung einer Laienreanimation vor Eintreffen des Rettungsteams ( $p_{\text{gos}} = 0,716$  vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,748$ ) oder eine sofortige professionelle Reanimation ( $p_{\text{gos}} = 0,324$  vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,692$ ) Einfluss auf das neurologische Outcome.

## **B.2 Klinische Daten:**

### **B.2.1 Körperliche Aufnahmeuntersuchung:**

Im folgenden Abschnitt werden die Befunde der klinischen und neurologischen Aufnahmeuntersuchung geprüft.

Dieselben signifikanten Merkmale aus der Gruppe „verstorben/lebt“ fanden sich auch in der neuen Gruppeneinteilung nach der Glasgow Outcome Score wieder. Im Rahmen dieser Einteilung kamen die signifikanten Unterschiede oft noch deutlicher zum Ausdruck.

Patienten mit beidseits unterschiedlichen Pupillenweiten ( $p_{\text{gos}} < 0,001$  und  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,002$ ) und einer fehlenden Motoreaktion auf Schmerzreize ( $p_{\text{gos}} = 0,001$  und  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,003$ ) hatten ein schlechteres Outcome.

Nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten waren die signifikanten Unterschiede unverändert: Anisokorie bei der Aufnahmeuntersuchung ( $p_{\text{palliativ}} = 0,023$ ) und fehlende Motoreaktion auf Schmerzreize ( $p_{\text{palliativ}} = 0,015$ ) waren prädiktiv für eine schlechte Prognose.

Eine frühe Kontaktfähigkeit, bei Aufnahme oder innerhalb der ersten sieben Tage, war zunächst ein bedeutender Prognoseparameter für ein gutes Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,015$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,030$ ).

Diese Annahme wurde nach Ausschluss der Patienten unter Palliativtherapie widerlegt. Mit einem  $p$ -Wert von  $p_{\text{pall}} = 0,055$  war die frühe Kontaktfähigkeit *kein aussagekräftiges* Kriterium mehr, sondern nur noch ein statistischer Trend.

Eine Kontaktfähigkeit bei Entlassung hatte dann aber eine prognostische Aussagekraft für alle Gruppeneinteilungen,  $p_{\text{alle Gruppen}} < 0,001$ . Waren die Patienten bei Entlassung kontaktfähig, lebten sie mit einem neurologisch besseren Outcome weiter.

Eine positive Lichtreaktion der Pupillen bei Aufnahme ( $p_{\text{alle Gruppen}} < 0,001$ ) und innerhalb der ersten 12 Stunden ( $p_{\text{alle Gruppen}} < 0,001$ ) war für alle Gruppen gleichermaßen ein sehr prädiktives Merkmal für eine gute Prognose.

Wurden die Augen innerhalb der ersten 7 Tage geöffnet, erreichten mehr Patienten ein gutes neurologisches Outcome im späteren Verlauf. Hinsichtlich der Signifikanz ergab sich innerhalb der verschiedenen Gruppeneinteilungen kein Unterschied,  $p_{\text{alle Gruppen}} < 0,001$ .

(n = variiert je nach Datenlage)	Gesamtkollektiv	gutes Outcome	schlechtes Outcome	Signifikanz $p_{\text{gos}}$ -Wert	Ausschluss der Palliativtherapie (37 Patienten)
Anisokorie:					
ja	10 (7%)	0 (0%)	10 (9%)	$p < 0,001$	$p_{\text{pall}} = 0,023$
nein	129 (93%)	19 (100%)	110 (91%)		
Motoreaktion:					
ja	37 (26%)	10 (56%)	27 (22%)	$p = 0,001$	$p_{\text{pall}} = 0,015$
nein	103 (74%)	8 (44%)	95 (78%)		
Kontakt Tag 1-7:					
ja	18 (12%)	9 (50%)	9 (7%)	$p = 0,015$	$p_{\text{pall}} = 0,055$
nein	128 (88%)	9 (50%)	119 (93%)		n.s.
Kontakt bei Entl.:					
ja	25 (17%)	16 (80%)	9 (7%)	$p < 0,001$	$p_{\text{pall}} < 0,001$
nein	123 (83%)	4 (20%)	119 (93%)		
Reaktion Pupillen bei Aufnahme:					
ja	79 (57%)	17 (89%)	62 (52%)	$p < 0,001$	$p_{\text{pall}} < 0,001$
nein	60 (43%)	2 (11%)	58 (48%)		
Reaktion Pupillen bis 12 Stunden:					
ja	87 (65%)	16 (94%)	71 (61%)	$p < 0,001$	$p_{\text{pall}} < 0,001$
nein	47 (35%)	1 (6%)	46 (39%)		
Augen auf Tag 1-7:					
ja	54 (40%)	12 (71%)	42 (36%)	$p < 0,001$	$p_{\text{pall}} < 0,001$
nein	81 (60%)	5 (29%)	76 (64%)		

Tabelle 14: Übersicht der klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunde

### B.2.2 Glasgow Coma Scale:

Wie bereits in der Gruppe „verstorben/lebt“ konnte für die notärztlich angegebenen Punkte der GCS keine prädiktive Aussagekraft festgestellt werden,  $p_{\text{gos}} = 0,522$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,716$ ).

Für die jeweils erreichten Punkte aus der Aufnahmeuntersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede. Insgesamt gingen dafür die Werte von 87 Patienten in die Auswertung ein.

Die 10 Patienten mit einem guten neurologischen Outcome erreichten bei Aufnahme maximal 6 und minimal 3 Punkte. Die verbleibenden 77 Patienten mit schlechtem Outcome erzielten zwar maximal 8 Punkte, in den meisten Fällen aber auch nur 3 Punkte.

Für ein gutes neurologisches Outcome lag der Mittelwert mit 3,7 Punkten etwas höher als für ein schlechtes Outcome mit 3,5 Punkten. Beide Gruppen unterschieden sich in ihrem späteren Outcome deutlich, mit  $p_{\text{gos}} = 0,006$  (vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,017$ ).

Patienten, die bei der Aufnahmeuntersuchung mehr als 6 Punkte erreichten, hatten gegenüber Patienten mit weniger als 6 Punkten ein signifikant besseres neurologisches Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,003$  (vs.  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,012$ ). Von den 21 Patienten mit mehr als 6 Punkten kamen sechs Patienten (29%) wieder zu Bewusstsein. Nur vier Patienten (1%) aus der Gruppe mit weniger als 6 Punkten hatten ihr Bewusstsein wiedererlangt.

Interessant war nun das Ergebnis nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten.

Aus den erreichten GCS-Punkten zum Zeitpunkt der Aufnahme ergab sich nun *kein signifikanter* Unterschied mehr,  $p_{\text{palliativ}} = 0,102$ . Ähnliches resultierte aus dem Gruppenvergleich der Patienten mit mehr bzw. weniger als 6 erreichten Punkten,

$p_{\text{palliativ}} = 0,077$  (*nicht signifikant*).

Zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung korrelierten dann die erreichten GCS-Punkte mit dem Outcome,  $p_{\text{gos}} < 0,001$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} < 0,001$ ). Patienten mit einem guten Outcome hatten im Durchschnitt einen etwas höheren Wert mit 8,1 Punkten (max. 13 Punkte, min.

7 Punkte) als Patienten, die verstarben oder im vegetativen Status lebten mit 8 Punkten (max. 14 Punkte, min. 3 Punkte).

Dieses Untersuchungsmerkmal blieb auch nach Ausschluss der palliativ therapierten Patienten signifikant,  $p_{\text{palliativ}} < 0,001$ .

	Mittelwerte der erreichten Punkte gutes / schlechtes Outcome		max. und min. Punktezahlen gutes / schlechtes Outcome		Signifikanz p-Wert	Ausschluss Palliativtherapie (37 Patienten)
GCS Aufnahme	3,7	3,5	6 / 3	8 / 3	p = 0,006	p pall = 0,102 n.s.
GCS Verlegung	8,1	8,0	13 / 7	14 / 3	p < 0,001	p pall < 0,001
GCS bei Aufnahme: (1) max. 6 Punkte, (2) mehr als 6 Punkte					p = 0,003	p pall = 0,077 n.s.

Tabelle 15: Überblick GCS zu verschiedenen Zeitpunkten

## B.2.3 Technische Untersuchungen

### B.2.3.1 EEG – Elektroencephalogramm:

Ein Burst-Suppression-Muster im EEG erwies sich als prädiktiver Wert für ein schlechtes Outcome.

Für 93 Patienten lagen ausreichende Informationen vor. Bei 21 Patienten wurde ein Burst-Suppression-Muster im EEG diagnostiziert - zwei Patienten überlebten im vegetativen Status und *zwei Patienten* (9%) lebten mit einem guten neurologischen Outcome (GOS 3) weiter.

14% der Patienten ohne Hinweise auf ein Burst-Suppression Muster erlangten später ihr Bewusstsein wieder,  $p_{\text{gos}} = 0,033$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,041$ ). Ein Burst-Suppression-Muster gilt zwar auch für unser Patientengut als ein signifikanter, aber nicht als ein ausnahmslos prädiktiver Wert für ein schlechteres neurologisches Outcome.

Nach Ausschluss der 37 palliativ behandelten Patienten konnte *keine* Signifikanz mehr für dieses Merkmal berechnet werden. Es blieben 14 Patienten mit einem nachweislichen Burst-Suppression-Koma, wovon wiederum die beiden bereits oben erwähnten Patienten (14%) mit einem guten neurologischen Outcome überlebten. Von den Patienten ohne Burst-Suppression-Koma erlangten 35% (18 Patienten) wieder ihr Bewusstsein (p-Wert  $p_{\text{palliativ}} = 0,215$ ).

Ein Alpha-Koma oder ETP hatten keinen Einfluss auf das spätere Outcome.

### **B.2.3.2 Somatosensibel und akustisch evozierte Potentiale:**

Ergebnisse der SSEP und AEP konnten als wichtige Parameter zur Prognoseabschätzung gesichert werden.

Ein pathologischer Befund bei den SSEP ( $p_{\text{gos}} = 0,046 = p_{\text{verstorben/lebt}}$ ) sowie bei den AEP ( $p_{\text{gos}} = p_{\text{verstorben/lebt}} < 0,001$ ) war mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert.

Bei den SSEP konnten in dieser Gruppenauswertung 88 Patientenfälle berücksichtigt werden. Darunter waren für 32 Patienten ein Normalbefund und für 56 Patienten ein pathologischer Befund notiert worden. 22% der Patienten mit einem Normalbefund erreichten gegenüber 7% der Patienten mit einem pathologischen Befund ein gutes neurologisches Outcome.

Wie bereits oben in der ersten Auswertung nach „Tod und Überleben“ erwähnt, ist vor allem ein beidseits fehlender N20-Peak aussagekräftig für ein schlechtes neurologisches Outcome: von den insgesamt 39 Patienten mit einem fehlenden N20-Peak überlebten 36 Patienten. Ein Patient erreichte ein schlechtes neurologisches Outcome im vegetativen Status. Wiederum *zwei Patienten* überlebten trotz beidseits fehlender kortikaler N20-Antworten mit einem guten neurologischen Outcome (GOS3).

Für 73 Patienten konnten die AEP ausgewertet werden. 23% der Patienten mit einem Normalbefund erlangten gegenüber den 3% mit einem pathologischen Befund ihr Bewusstsein wieder. Wie bereits in der ersten Auswertung, waren alle Patienten mit einer beidseits bestehenden Hirnstammläsion verstorben.

Eine palliative Therapie änderte nichts an den bisherigen Ergebnissen:

SSEP  $p_{\text{palliativ}} = 0,032$  und AEP  $p_{\text{palliativ}} < 0,001$ .



	Gesamtkollektiv	gutes Outcome	schlechtes Outcome	Signifikanz p-Wert	Ausschluss Palliativtherapie (37 Patienten)
Burst-Suppression: ja nein	21 (23%) 72 (77%)	1 (5%) 10 (91%)	20 (95%) 62 (76%)	p = 0,033	p pall = 0,215 n.s.
Somatosensibel evozierte Potentiale: Normalbefund patholog. Befund	32 (37%) 56 (63%)	7 (64%) 4 (36%)	25 (33%) 52 (62%)	p = 0,046	p pall = 0,032
Akustisch evozierte Potentiale: Normalbefund patholog. Befund	39 (53%) 34 (47%)	9 (90%) 1 (10%)	30 (45%) 33 (55%)	p < 0,001	p pall < 0,001

Tabelle 16: Übersicht signifikante Merkmale aus EEG, SEP und AEP

### B.2.3.3 Computertomographie und Magnetresonanztomographie:

#### B.2.3.3.1. Computertomographie Tag 1-6:

Ein Normalbefund in einer ersten CT zeigte in allen Gruppen einen prädiktiven Wert für ein gutes neurologisches Outcome:  $p_{\text{gos}} = 0,034$  und  $p_{\text{palliativ}} = 0,007$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,020$ ).

Pathologische Veränderungen der Mark-Rindenzzeichnung gaben bereits früh einen Hinweis auf eine schlechte neurologische Erholung. Für alle Gruppen war dies ein aussagekräftiges Kriterium für eine schlechte Prognose:

$p_{\text{gos}} = 0,024$  und  $p_{\text{palliativ}} = 0,033$ , ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,013$ ).

#### B.2.3.3.2. Computertomographie, Tag 7-14:

Bei der zweiten CT-Untersuchung kam es zu Abweichungen von den bisherigen Ergebnissen. Ein Normalbefund war *kein* prädiktiver Faktor für ein gutes neurologisches Outcome. Sowohl für die GOS-Gruppen mit  $p_{\text{gos}} = 0,063$  als auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten mit  $p_{\text{palliativ}} = 0,071$  konnte der bisher signifikante Unterschied nicht mehr bestätigt werden. Anzumerken sei, dass für die Auswertung eine nur relativ kleine Fallzahl von 38 Patienten zur Verfügung stand.

Eine aufgehobene Mark-Rinden-Zeichnung blieb auch im weiteren Verlauf für alle Gruppen ein guter Prognoseparameter für ein schlechteres Outcome:  $p_{\text{gos}} = 0,001$  und

$p_{\text{palliativ}} < 0,001$ , ( $p_{\text{verstorben/lebt}} < 0,001$ ).

Das zuvor noch grenzwertig signifikante Merkmal ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,048$ ) der hypodensen Basalganglien verlor in den weiteren Berechnungen seine Aussagekraft. Unter den Patienten mit gutem und schlechtem Outcome konnte *kein* entscheidender Unterschied berechnet werden,  $p_{\text{gos}} = 0,096$ .

Auch unter Berücksichtigung einer palliativen Therapie konnte für Patienten mit einem Normalbefund der Basalganglien keine bessere Prognose gestellt werden,  $p_{\text{palliativ}} = 0,401$ .

Auch hier lag nur eine relativ kleine Fallzahl für die Auswertung vor: Gruppe *verstorben/lebt* 39 Fälle, Gruppe *gos* 38 Fälle, Gruppe *palliativ* 29 Fälle.

Wenn man aber die zeitliche Abfolge der Untersuchungen außer Acht liesse und würde man alle durchgeführten Untersuchungen während des Klinikaufenthaltes zusammen auswerten, errechnet sich ein signifikanter p-Wert für den Befund der hypodensen Basalganglien,  $p_{\text{gos}} = 0,020$  (deutlich höhere Fallzahl mit 111 Patienten).

Ergebnisse der MRT konnten in unserer Studie nicht zur Prognosestellung eines späteren Outcomes herangezogen werden.

	Gesamtkollektiv	gutes Outcome	schlechtes Outcome	Signifikanz p-Wert	Ausschluss Palliativtherapie (37Patienten)
CT 1 Normalbefund: ja nein	42 (38%) 69 (62%)	10 (71%) 4 (29%)	32 (33%) 65 (67%)	p = 0,034	p pall = 0,007
CT 2 Normalbefund: ja nein	10 (26%) 28 (74%)	4 (67%) 2 (33%)	6 (19%) 26 (81%)	p = 0,063 n.s.	p pall = 0,071 n.s.
CT 1 aufgehobene Rindenzeichnung: ja nein	35 (32%) 76 (68%)	1 (8%) 13 (92%)	34 (35%) 63 (65%)	p = 0,024	p pall = 0,033
CT 2 aufgehobenen Rindenzeichnung: ja nein	10 (26%) 28 (74%)	0 (0%) 6 (100%)	10 (31%) 22 (69%)	p = 0,001	p pall < 0,001
CT 2 hypodense Basalganglien: ja nein	5 (13%) 33 (87%)	0 (0%) 6 (100%)	5 (16%) 27 (84%)	p = 0,096 n.s.	p pall = 0,401 n.s.

Tabelle 17: Übersicht signifikante Befunde der Computertomographie

## **B.2.3.4 Laborparameter**

### **B.2.3.4.I. Laktat und Blutzucker im Serum:**

Blutzucker und Laktat im Patientenserum wurden zu festgesetzten Zeitpunkten bestimmt und auf eine mögliche Aussagekraft hin geprüft.

In allen 3 Gruppeneinteilungen waren die Ergebnisse übereinstimmend.

Der Blutzuckerspiegel hatte zu keinem Zeitpunkt einen maßgeblichen Einfluss auf das spätere Outcome bzw. Überleben genommen.

Ein deutlich erhöhter Laktatspiegel hingegen war ein ungünstiger Prognosefaktor für das spätere neurologische Outcome,  $p_{\text{gos}} = 0,007$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,017$ ).

Von den 10 Patienten mit einem guten Outcome wurde ein Maximalwert bis 10,1 mmol/l erreicht. Der Mittelwert lag bei 3,1 mmol/l. Für die Patienten mit einem schlechten Outcome wurde ein deutlich höherer Durchschnittswert von 6,0 mmol/l ermittelt (Maximalwert 39 mmol/l).

Hinsichtlich der Einzelwerte waren die Ergebnisse vergleichbar mit denen der Gruppe „verstorben/überlebt“. Die meisten Patienten mit einem schlechten Outcome (58 von 70 Patienten, 83%) lagen mit ihren Laktat-Serumwerten oberhalb des Referenzwertes von 2,4 mmol/l. Im Vergleich dazu lagen von den 10 Patienten mit gutem Outcome nur 4 Patienten (25%) oberhalb des Normbereichs.

Auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten blieb dieser Wert signifikant,  $p_{\text{palliativ}} = 0,017$ .

### **B.2.3.4.II. NSE**

Patienten, die ihr Bewusstsein nicht wiedererlangten oder verstorben waren, hatten nach 48 Stunden einen maximalen Anstieg der NSE bis 483 ng/ml. Der maximale Mittelwert von 68,5 ng/ml wurde am 4. Tag gemessen.

Patienten mit einem guten Outcome hatten nach 72 Stunden den höchsten Wert der NSE von 47,6 ng/ml und einen maximalen Mittelwert von 22,4 ng/ml erreicht. Innerhalb der ersten 5 Tage lag in der Gruppe mit gutem Outcome kein Mittelwert über 30 ng/ml.

Für beide Gruppen wurden vom 4. Tag an deutlich abfallende Werte der NSE verzeichnet.

In der Gruppe mit einem guten Outcome kam es am 5. Tag nochmals zu einem leichten Anstieg der NSE-Werte (max. 42,5 ng/ml, max. Mittelwert 7,4 ng/ml).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeichneten sich vom 2. Tag an ab. Statistisch am aussagekräftigsten ist der NSE-Wert am 3. Tag (nach 72 Stunden),  $p_{\text{gOS}} < 0,001$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} < 0,001$ ).

Nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten ergaben sich ähnliche Unterschiede. Der zuvor maximale Wert von 483 ng/ml fiel nun aus der Berechnung.

Bereits *vom ersten Tag an* hatten Patienten mit niedrigeren Werten der NSE eine höhere Chance auf ein besseres Outcome  $p_{\text{palliativ}} = 0,020$  (Tag 1).

Die Patienten erreichten wie zuvor nach 72 Stunden ihren NSE-Maximalwert. In der Gruppe mit gutem Outcome lag der Maximalwert bei 47,6 ng/ml, in der Gruppe mit schlechtem Outcome bei 302 ng/ml.

Vom 4. Tag an waren in beiden Gruppen die Werte kontinuierlich abfallend, und Patienten mit durchschnittlich niedrigeren NSE-Werten hatten deutlich häufiger ihr Bewusstsein wiedererlangt,  $p_{\text{palliativ}} = 0,021$  (Tag 4).

Übereinstimmend mit den vorherigen Ergebnissen wurde bei Patienten mit gutem Outcome kein Mittelwert  $p_{\text{palliativ}}$  über 30 ng/ml gemessen.

Für die Patientengruppe nach GOS konnte ein NSE-Cut-Off-Wert nach 72 Stunden bei 47,6 ng/ml berechnet werden (Spezifität 100%, Sensitivität 47,1%). Alle Patienten mit einem guten Outcome lagen innerhalb der ersten 3 Tage unterhalb diesem Grenzwert von 47,6 ng/ml.

Nach Ausschluss der Patienten unter Palliativtherapie lag der Grenzwert bei 35,5 ng/ml mit einer ebenfalls 100%igen Spezifität und einer Sensitivität von 61,9%. Keiner der Patienten mit einem guten Outcome erreichte einen NSE-Wert über 35,5 ng/ml in den ersten drei Tagen.

Zeit nach Reanimation		Tag 1 n = 55	Tag 2 n = 57	Tag 3 n = 72	Tag 4 n = 64
gutes Outcome	min. NSE-Wert max. NSE-Wert	11,9 24,6	12,7 35,9	8,6 47,6	6,1 28,4
	Mittelwert	17,4	21,1	22,4	17,8
schlechtes Outcome	min. NSE-Wert max. NSE-Wert	8,7 297	8,5 483	5,3 302	8 276
	Mittelwert	34,1	55,9	68,5	68,2
Signifikanz p <sub>gos</sub>		p = 0,079 n.s.	p = 0,017	p < 0,001	p = 0,019
Signifikanz p <sub>palliativ</sub>		p <sub>pall</sub> = 0,020 (n=44)	p <sub>pall</sub> = 0,015 (n= 39)	p <sub>pall</sub> = 0,004 (n=49)	p <sub>pall</sub> = 0,021 (n=41)

Tabelle 18: NSE Tag 1 bis Tag 4 in ng/ml

### B.2.3.4.III. Protein S-100 (S-100)

Patienten mit einem schlechten Outcome erreichten am ersten Tag einen Maximalwert bis 108 ng/ml und einen Tagesmittelwert von 4,7 ng/ml. Wie zuvor waren die Werte an den Tagen 2 und 3 deutlich rückläufig. Am 4.Tag kam es in der Gruppe mit einer schlechten Prognose erneut zu einem sehr hohen Anstieg der S-100-Werte (max. 108 ng/ml).

In der Patientengruppe mit einem guten Outcome wurden am 2.Tag ein maximaler S-100-Wert bis 4,8 ng/ml und ein Tagesmittelwert von 0,9 ng/ml gemessen. Im weiteren Verlauf waren die Werte stetig abfallend.

In den GOS-Gruppen war bereits am ersten Tag ein deutlicher Unterschied zu erkennen,  $p_{\text{gos}} = 0,001$  ( $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,026$  am 1.Tag und höchste Signifikanz *am 3.Tag*  $p_{\text{verstorben/lebt}} = 0,020$ ).

Ohne palliativ therapierte Patienten lag der S-100-Wert am 2.Tag knapp oberhalb der Signifikanzgrenze mit  $p_{\text{palliativ}} = 0,055$ . Hier zeigte sich am 3.Tag der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen,  $p_{\text{palliativ}} = 0,020$  ( $p_{\text{palliativ}} = 0,027$  am 1.Tag).

Für die Gruppeneinteilung nach GOS konnten Cut-Off-Werte von 0,7 ng/ml nach 24 Stunden (Spezifität 100%, Sensitivität 55%) und von 0,4 ng/ml nach 48 Stunden (Spezifität 100%,

Sensitivität 52%) errechnet werden. Auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten änderten sich die Cut-Off Werte mit einer Spezifität von 100% nicht. Keiner der Patienten mit einem günstigen neurologischen Verlauf, lag mit den S-100 Konzentrationen oberhalb der genannten Grenzwerte.

Zeit nach Reanimation		Tag 1 n = 44	Tag 2 n = 53	Tag 3 n = 63	Tag 4 n = 61
gutes Outcome	min. S100-Wert max. S100-Wert	0,2 0,7	0,2 4,8	0,2 2,6	0,2 0,7
	Mittelwert	0,4	0,9	0,5	0,3
schlechtes Outcome	min. S100-Wert max. S100-Wert	0,2 108	0,2 19,5	0,2 81,0	0,2 108
	Mittelwert	4,7	1,3	2,3	3,5
Signifikanz p <sub>gos</sub>		p = 0,001	p = 0,034	p = 0,022	p < 0,001
Signifikanz p <sub>palliativ</sub>		p <sub>pall</sub> = 0,027 (n=32)	p <sub>pall</sub> = 0,058 (n=39) n.s.	p <sub>pall</sub> = 0,020 (n=54)	p <sub>pall</sub> = 0,034 (n=51)

Tabelle 19: S-100 in ng/ml Tag 1 bis Tag4

### B.3 Zusammenfassung aus dem Gruppenvergleich

Es wurden zunächst zwei verschiedene Gruppeneinteilungen gewählt:

- (1) verstorbene und lebende Patienten und
- (2) Patienten mit gutem oder schlechtem neurologischen Outcome (letztere inklusive der verstorbenen Patienten).

Die meisten Ergebnisse waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

Unterschiede gab es bei den CT-Befunden zum Zeitpunkt der späteren Verlaufskontrolle. In der Gruppe „verstorben/lebt“ war ein Normalbefund in einer zweiten CT-Untersuchung innerhalb der ersten 14 Tage ein aussagekräftiges Prognosekriterium für eine bessere Überlebenschance. Vergleich man nun zwischen Patienten mit gutem und schlechtem

neurologischen Outcome, war eine zweite CT-Untersuchung für das weitere Outcome nicht mehr aussagekräftig. Dasselbe galt auch für den Befund hypodenser Basalganglien.

Die Laborparameter NSE und S-100 waren in den jeweiligen Gruppen ähnlich prädiktiv. Auch die Verlaufswerte waren weitgehend übereinstimmend.

Ein Unterschied fand sich im Cut-Off-Wert für NSE. In den Gruppen „verstorben/lebt“ und „gutes/schlechtes Outcome“ lag dieser Wert bei 47,6 ng/ml nach 72 Stunden. Nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten lag dieser Wert deutlich niedriger bei 35,5 ng/ml nach 72 Stunden. Beide Werte weisen eine Spezifität von 100% auf, wobei der Wert nach Ausschluss der palliativen Patienten die höhere Sensitivität (61,9%) hat.

Für S-100 konnte in allen Gruppen derselbe Cut-Off-Wert berechnet werden: nach 24 Stunden lag dieser Wert bei 0,7 ng/ml und nach 48 Stunden bei 0,4 ng/ml – beide Ergebnisse gelten mit einer Spezifität von 100% und einer nahezu gleichen Sensitivität (55% / 52%).

Die meisten Abweichungen zu den vorherigen Ergebnissen ergaben sich nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten.

Im Folgenden werden nur diejenigen Untersuchungs- und Diagnosekriterien aufgelistet, die in der Gruppe ohne palliativ behandelte Patienten weiterhin ihre prädiktive Aussagekraft beibehielten:

- (1) Alter
- (2) Anisokorie bei Aufnahme
- (3) Motoreaktion
- (4) Pupillenreaktion bei Aufnahme und im Verlauf
- (5) Kontaktfähigkeit bei Entlassung
- (6) Augenöffnen
- (7) GCS bei Verlegung
- (8) SSEP und AEP
- (9) CT „Normalbefund“ sowie CT „aufgehobene Mark-Rindenzeichnung“
- (10) NSE an Tag 2, 3 und 4
- (11) S-100 an Tag 1, 3, 4

## **C. Fragebögen**

Insgesamt wurden an 84 Patienten unsere Fragebögen versandt.

Der Fragebogen bestand aus drei Einzelteilen: der erste Teil für den Patienten zur Beurteilung seines körperlichen und seelischen Befindens. Ein zweiter Teil war für den Angehörigen bestimmt, um dessen eigene Lebenssituation und Lebensqualität zu beurteilen. Der dritte Teil bezog sich auf die unterschiedlich ausgeprägten Funktionseinschränkungen der Patienten und beinhaltete eine Punkteskala nach dem Barthel-Index.

Es wurden alle Patienten angeschrieben, bei denen die Annahme bestand, dass sie zum letzten Zeitpunkt der Datenerhebung (10.12.2002) noch lebten.

Eingeschlossen wurden alle Patienten aus dieser Studie, unabhängig von deren individuellen neurologischen Status.

Von den 84 kontaktierten Patienten antworteten 37. Leider waren nur 10 Fragebögen von überlebenden Patienten bzw. deren Angehörigen ausgefüllt worden.

Auf den anderen 27 Rückantworten war teilweise eine kurze Notiz vermerkt: in den meisten Fällen waren die Patienten zwischenzeitlich verstorben (n=20) und andere wollten aus persönlichen Gründen zu den Fragebögen keine Stellung mehr nehmen (n=7).

Einige der Angehörigen machten sich große Mühe und versuchten in einem beigelegten Brief ihre persönlichen Situationen zu schildern. Bis ins Detail wurde der Verlauf der Krankheit, die Aufenthalte in den verschiedenen medizinischen Einrichtungen und auch die Lebenssituation vor und nach dem Ereignis beschrieben.

Da eine statistische Auswertung aufgrund der geringen Rücklaufquote wenig aussagekräftig wäre, werden im Folgenden die Antworten aus den 10 Fragebögen der überlebenden Patienten (4 Frauen, 6 Männer) als einzelne Patientenfälle vorgestellt.



## C.I. Patientin Frau B.

<b>Allgemeines:</b>	
75 Jahre, weiblich	
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>keine Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>keine Angaben (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>12 Punkte</i>
Augenöffnen: <i>am 8.Tag</i>	Kontaktfähigkeit: <i>am 10.Tag</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>37,6 ng/ml (Tag 2)</i>	Protein S-100 max <i>0,8 ng/ml (Tag 2)</i>
CT (Tag 1): <i>Normalbefund</i>	MRT <i>nicht durchgeführt</i>
SSEP (Tag1): <i>nur einseitige cortikale Reizantwort</i>	AEP: <i>keine Angaben</i>
1.EEG (Tag 1): <i>generalisierter Status</i>	2.EEG (Tag 59): <i>theta Wellen, keine ETP</i>
<b>Persönliche Lebensqualität:</b> <i>ca. 5%</i>	<b>Barthelindex:</b> <i>20 Punkte</i>

Tabelle 20: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Frau B. war zum Zeitpunkt des Ereignisses 75 Jahre alt, verheiratet. Sie lebte zusammen mit ihrem Ehemann und führte den Haushalt. Sie befand sich insgesamt 3 Monate in stationärer Behandlung und Rehabilitation.

Die durch die Erkrankung entstandenen Kosten waren durch die Versicherung ausreichend abgedeckt. Dennoch musste sie aufgrund ihrer Pflegebedürftigkeit die bisherige Wohnung verlassen und lebt seither in einer Pflegeeinrichtung. Frau B. ist zwischenzeitlich verwitwet und blieb vollständig pflegebedürftig. Im Barthel Index erreichte sie 20 Punkte.

Die Fragen des Patientenbogens wurden vom Sohn im Sinne der Patientin stellvertretend ausgefüllt. Die Stimmungslage wurde als deprimiert, traurig und unglücklich beschrieben. Körperlich fühle sie sich ausgelaugt, gelegentlich von Schmerzen und Unwohlsein befallen, und nervlich angespannt. Ihre eigene Situation erscheine ihr hoffnungslos; sie finde keinen Antrieb mehr, aktiv an ihrem Leben teilzunehmen.

Ihre Lebensqualität in einer Punkteskala von 0-100% wurde bei 5% angegeben.

Für den betreuenden Sohn hat sich grundlegend nichts verändert. Er leide sehr darunter, dass er die Mutter nicht selbst versorgen kann und sie in ein Pflegeheim bringen mußte. Der Sohn beschreibt seinen physischen Zustand als teilweise angespannt und energielos, fühlt sich psychisch manchmal etwas depressiv und überfordert.

Mit seinem Leben ist er glücklich und zufrieden. Er fühlt sich im Alltag größtenteils gesund und motiviert genug, um den täglichen Anforderungen gerecht zu werden. Er schätzt sich selbst als aktiv und schwungvoll ein. Seine eigene Lebensqualität beurteilte er mit 75%.

### C.II. Patientin Frau S.

<b>Allgemeines:</b>	
58 Jahre, weiblich	an Tag 24 Konsil durch Station I2
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>keine Angaben</i>	Motoreaktion: <i>keine Angaben</i>
Pupillenreaktion: <i>keine Angaben</i>	
GCS/Aufnahme: <i>keine Angaben (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>keine Angaben (GOS4)</i>
Augenöffnen: <i>keine Angaben</i>	Kontaktfähigkeit: <i>ja, zur Entlassung</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>keine Angaben</i>	Protein S-100 max: <i>keine Angaben</i>
CT : <i>keine Angaben</i>	MRT <i>keine Angaben</i>
SEP: <i>keine Angaben</i>	AEP: <i>keine Angaben</i>
EEG: <i>keine Angaben</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität: 50-60%</b>	<b>Barthelindex: 90 Punkte</b>

Tabelle 21: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Frau S. war zum Zeitpunkt der Erkrankung 58 Jahre alt, verheiratet, hat Kinder und war als Hausfrau tätig.

Nach insgesamt 7 ½ Monaten Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalt konnte die Patientin wieder in ihr gewohntes Umfeld nach Hause entlassen werden. An ihrer bisherigen alltäglichen Situation hatte sich wenig geändert. Sie kann weiterhin den Haushalt führen und sich selbst vollständig versorgen – Barthel Index 90 Punkte.

Grundsätzlich ist Frau S. mit ihrem Leben zufrieden, beschreibt aber Ihr Wohlbefinden zeitweise als schwankend: sie fühle sich mal gut, mal schlecht. Sie leide gelegentlich an Schmerzen, die aber nicht in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung stehen (Gelenksarthrosen). Manchmal sei sie etwas depressiv gestimmt und fühle sich energie- und schwunglos. Sie mache sich einige Sorgen bzw. Gedanken wegen ihrer Gesundheit, glaube aber nicht die Kontrolle über ihr Handeln, Sprechen, Fühlen oder Gedächtnis zu verlieren. Auch wenn sie sich oft matt und schwunglos fühle, sieht sie ihr Alltagsleben häufig bereichert mit interessanten Dingen. Ihre eigene Lebensqualität gibt die Patientin zwischen 50 und 60 Prozent an.

Vom Ehemann als nächststehenden Angehörigen wurden weitere Angaben zu dessen Lebensumstand gemacht. Für ihn persönlich war die Zeit, während seine Ehefrau auf der Intensivstation behandelt wurde, sehr belastend. Sein Leben hat sich zwar durch die neue Situation verändert, allerdings konnte er dies gut mit seinem Alltagsleben in Einklang bringen. Der Bekanntschafts- und Freundschaftskreis habe sich dadurch nicht geändert.

Seine körperliche Energie und Vitalität schwanke teilweise sehr, und er sei auch gelegentlich angespannt. Dennoch fühle er sich überwiegend gut, habe sich bisher nie deprimiert gefühlt und sei mit seinem Leben zufrieden. In den meisten Lebenslagen sieht er sich physisch und psychisch in der Lage, den Anforderungen im Alltag gerecht zu werden und hat nur selten Bedenken wegen seiner eigenen Gesundheit. Er fühlt sich aktiv und schwungvoll, füllt sein Leben mit interessanten Dingen aus und schätzt sich als beschwingt und fröhlich ein.

Seine eigene Lebensqualität bewertete er mit 75%.

### C.III. Patientin Frau Sch.

<b>Allgemeines:</b>	
59 Jahre, weiblich	Zuverlegung aus KH Dachau an Tag 20
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>keine Zeitangabe</i>	
GCS/Aufnahme: <i>keine Angaben (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>8 Punkte</i>
Augenöffnen: <i>an Tag 50</i>	Kontaktfähigkeit: <i>an Tag 50</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>keine Angaben</i>	Protein S-100 max: <i>keine Angaben</i>
CT (Tag 22): <i>Normalbefund</i>	MRT <i>nicht durchgeführt</i>
SEP (Tag 22): <i>Normalbefund</i>	AEP (Tag 22): <i>Normalbefund</i>
EEG (Tag 26): <i>verlangsamter GR, keine ETP</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität: 0%</b>	<b>Barthelindex: 45 Punkte</b>

Tabelle 22: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Frau Sch. ist verheiratet, 58 Jahre, hat Kinder und war bis zum Ereignis als Hausfrau tätig. An der familiären und der Wohnsituation hat sich auch nach ihrer Erkrankung weitgehend nichts geändert. Die bisherige Wohnung wurde ihren Bedürfnissen entsprechend umgebaut.

Sie bedarf in allen alltäglichen Handlungen wie Körperhygiene, Mobilisierung und Nahrungsaufnahme fremder Hilfe (Barthel-Index 45 Punkte). Die Pflege wird ausschließlich von der Familie geleistet.

Der Fragebogen wurde von der Tochter und dem Ehemann der Patientin ausgefüllt. Laut deren Angaben leide die Patientin unter teils schweren Depressionen, habe kaum noch Lebensmut und sei nur sehr schwer zu eigenen Handlungen zu motivieren. Sie sei sehr traurig und hilflos, da sie aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen auf fremde Hilfe angewiesen sei. Sie sei immer sehr besorgt und ängstlich. Ihre Lebensqualität auf der Skala wurde bei 0% angegeben.

Der Ehemann fühlt sich in dieser Situation oft überfordert und glaubt, viel von seiner Lebensqualität verloren zu haben. Einige Freunde und Bekannte haben sich seither von dem

Ehepaar abgewendet, auch für seine Hobbies habe er kaum noch Zeit. Häufig fühle er sich niedergeschlagen und betrübt und finde oft keinen Antrieb, seinen alltäglichen Anforderungen nachzukommen. Er sei unglücklich und angespannt, gelegentlich auch deprimiert. Wegen seiner eigenen Gesundheit mache er sich keine großen Sorgen. Er fühlt sich gesund und aktiv genug, den alltäglichen Anforderungen gerecht zu werden, auch wenn er häufig müde und unausgeruht ist. Seine Lebensqualität liegt bei 50% auf der Punkteskala.

#### C.IV. Patientin Frau Sch.-M.

<b>Allgemeines:</b>	
35 Jahre, weiblich	Zuverlegung aus KH Mindelheim an Tag 7
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>3 (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>12 Punkte</i>
Augenöffnen: <i>zwischen Tag 3 und 7</i>	Kontaktfähigkeit: <i>zwischen Tag 3 und 7</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>erstmalig an Tag 7 entnommen (16,7 ng/ml)</i>	Protein S-100 max: <i>keine Angaben</i>
CT (Tag 3): <i>Normalbefund</i>	1.MRT (Tag 12): <i>Diffusionsstörung</i> 2.MRT (Tag 19): <i>Hyperintense Basalganglien</i>
SEP (Tag 11): <i>pathologische Latenz</i>	AEP (Tag 11): <i>Normalbefund</i>
1.EEG (Tag 7): <i>delta-Koma, keine ETP</i>	2.EEG (Tag 18): <i>pathologisch Grad II, Sopor, keine ETP</i>
<b>Persönliche Lebensqualität: 50-75%</b>	<b>Barthelindex: 45 Punkte</b>

Tabelle 23: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Frau Sch.-M. ist verheiratet, hat Kinder und lebt weiterhin gemeinsam mit Ihrem Ehemann zu Hause. Zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung war sie bereits Rentnerin, so dass sich dies nicht auf Ihr Berufsleben auswirkte. Aufgrund der bleibenden körperlichen und kognitiven Einschränkungen musste das Ehepaar damals die Wohnung kündigen und in eine

bedarfsgerechte Wohnung umziehen. Die dadurch verbundenen Mehrkosten brachten die Eheleute teilweise in finanzielle Schwierigkeiten.

Auch wenn sie einige Freundschaften verloren hatten, haben sie sich mit ihrer heutigen Situation gut arrangiert und sind zufrieden.

Die persönlichen Fragen wurden der Patientin vom Ehemann gestellt. Die Antworten konnten aber von der Patientin selbst gegeben werden. Im Allgemeinen ist sie mit ihrem Leben zufrieden und ist nur selten traurig oder depressiv verstimmt. Aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen fühlt sie sich häufig kraftlos und betrübt, da sie nur noch wenig eigenständig tun kann. Ihre Gesundheit und ihre Zukunft bereiten ihr häufig Sorgen. Dadurch fühlt sie sich unter enormen Druck gesetzt und verliert oftmals ihren Lebensmut. Gelegentlich fühlt sie sich angespannt und ausgelaugt. Ihre Lebensqualität gab sie zwischen 50% und 75% an.

Für den Ehemann war die erste Zeit, in der sich seine Ehefrau auf der Intensivstation befand, sehr belastend. Die ständige Ungewissheit um das Leben seiner Ehefrau bereitete ihm großen Kummer.

Sein Leben hat er den neuen Gegebenheiten angepasst und verzichtet auf viele seiner Hobbies. Dennoch ist er mit dem gemeinsamen Leben mit seiner Ehefrau zufrieden und empfindet sein Leben heute noch viel intensiver. Gute, alte Freundschaften haben sich vertieft, und viele der Freunde leisteten tatkräftige Unterstützung. Körperlich und seelisch fühlt er sich meist gut. Er schätzt sich selbst als energiegeladen, aktiv und schwungvoll ein und sieht seinen Alltag noch mit vielen interessanten Dingen bereichert. Er macht sich zwar gelegentlich Gedanken über seine eigene Gesundheit, depressiv oder ängstlich ist er nicht. Nur in manchen Momenten ist er etwas betrübt und angespannt. Seine eigene Lebensqualität gibt er bei 75% an.

## C.V. Patient Herr St.

<b>Allgemeines:</b>	
58 Jahre, männlich	Konsil, Patient in einem anderen KH stationär
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>keine Angaben (somnolent)</i>	GCS/Verlegung: <i>nicht bekannt</i>
Augenöffnen: <i>am 1.Tag</i>	Kontaktfähigkeit: <i>nicht bekannt</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
<i>Da der Patient nur konsiliarisch gesehen wurde, lagen die weiteren Befunde aus den empfohlenen Untersuchungen zur Auswertung nicht vor</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität 90%</b>	<b>Barthelindex 100 Punkte</b>

Tabelle 24: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Herr St. ist verheiratet, hat Kinder und lebt zusammen mit seiner Ehefrau. Vor dem Ereignis war er als angestellter Diplom-Volkswirt tätig, beantragte aber aufgrund seiner Erkrankung mit 58 Jahren Frührente. An seiner familiären und häuslichen Situation hat sich seither nichts verändert. Erhebliche Zusatzkosten haben ihn teilweise in finanzielle Schwierigkeiten gebracht, dennoch hat er seine heutige Lebenssituation akzeptiert und lebt heute viel bewusster.

Manche Freundschaften hat er verloren, aber dafür auch neue Freunde gewonnen. Überwiegend fühlt er sich gut, aktiv und schwingungsvoll. Er fühlt sich meist gesund genug, um alltägliche Dinge und Anforderungen zu erledigen. Er ist sehr glücklich, wacht erfrischt und ausgeruht auf und erfreut sich an interessanten Dingen seines täglichen Lebens. Nur selten ist er etwas um seine Gesundheit und seine kognitiven sowie körperlichen Fähigkeiten besorgt. Dieser Umstand stimmt ihn manchmal ein wenig ängstlich.

Er schätze sich als ausgeglichen, beschwingt und fröhlich ein und sieht sich in seiner jetzigen Situation nicht mehr belastet als zuvor. Seine Lebensqualität gibt er bei 90% an. Barthelindex 100 Punkte.

Für seine Ehefrau hat sich das Leben sehr verändert. Sie ist aber zufrieden und hat sich in ihrem Leben und in ihrer Freizeitgestaltung gut anpassen können. Handschriftlich erwähnte sie in einer Notiz, dass vor allem der Aufenthalt ihres Ehemannes auf der Intensivstation belastend gewesen sei. Nach dem geplanten Eingriff war es zu schwerwiegenden Komplikationen mit Kreislaufstillstand gekommen. „Die Arroganz der Ärzte und Schwestern gegenüber ihren Ängsten und Fragen“ über den Gesundheitszustand ihres Mannes habe sie sehr belastet und verletzt.

Heute fühlt sie sich glücklich und zufrieden, macht sich aber im Gegensatz zu ihrem Ehemann häufiger Gedanken über Gesundheit und Zukunft. Gelegentlich ist sie dadurch depressiv verstimmt und angespannt. Meist fühlt sie sich aber gesund, ausgeruht und erfrischt genug, den alltäglichen Anforderungen gerecht zu werden. Sie beschreibt sich als aktiv und schwingungsvoll, als fröhlich und heiter. Nur selten fühlt sie sich durch die neuen Situation belastet. Ihre Lebensqualität rangiert zwischen 80% und 90%.

#### C.VI. Patient Herr W.

<b>Allgemeines:</b>	
58 Jahre, männlich	
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>5 Punkte (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>keine Angaben</i>
Augenöffnen: <i>zwischen Tag 3 und 7</i>	Kontaktfähigkeit: <i>bis zur Entlassung GOS 2, in der neurologischen Reha erstmals Kontaktfähigkeit ~Tag 50</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>keine Angaben</i>	Protein S100 max: <i>keine Angaben</i>
CT : <i>keine Angaben</i>	MRT: <i>nicht durchgeführt</i>
SEP : <i>keine Angaben</i>	AEP: <i>keine Angaben</i>
EEG: <i>keine Angaben</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität 0%</b>	<b>Barthelindex 5 Punkte</b>

Tabelle 25: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde



Herr W. war zum Zeitpunkt seiner Erkrankung 58 Jahre alt, ist verheiratet, hat Kinder, und arbeitete nach einem Hochschulabschluss als Angestellter. Nach seinen Klinikaufenthalten musste er aufgrund der Schwere seiner Erkrankung und der bleibenden Schäden Frührente beantragen. Eine Pflege zu Hause war nicht möglich, und Herr W. lebt seither in einer Pflegeeinrichtung. Die dadurch entstandenen immensen Zusatzkosten waren zum Teil nicht über die Versicherung abgedeckt und belasteten die Familie finanziell. Der Fragebogen wurde von seiner Ehefrau ausgefüllt.

Herr W. habe sich mit seiner neuen Situation abgefunden und wirke zufrieden. Seine Stimmung und Verfassung sei sehr schwankend – mal fühle er sich gut, mal schlecht, sei manchmal ziemlich deprimiert und leide zum Teil auch sehr unter körperlichen Störungen und Beschwerden. Die Ehefrau gibt an, dass er in seinen Gedanken oft durcheinander sei, habe die Kontrolle über sein Handeln, Sprechen und Denken verloren. Er sei energie- und schwunglos. Aufgrund dieser Umstände könne er sich kaum noch um alltägliche Dinge kümmern. Er sei in allen Belangen auf fremde Hilfe angewiesen, was ihn oft ängstlich und angespannt wirken lasse. Trotz glücklicher und heiterer Momente ihres Mannes sei er doch oft matt und ermüdet. Er finde oft keinen Aufschwung und kein Interesse, sich aktiver am Leben zu beteiligen. Seine Lebensqualität beurteilt die Ehefrau bei 0%. Barthelindex 5 Punkte.

Die Ehefrau fühlt sich sowohl mit der damaligen als auch mit der heutigen Situation überfordert und leidet vor allem darunter, dass sie ihren Ehemann in ein Pflegeheim bringen musste.

Ihre Freizeitaktivitäten vernachlässigt sie und verbringt ihre Zeit lieber bei ihrem Mann im Heim. Sie beschreibt sich als häufig depressiv verstimmt. Sie hat keine Energie und keinen Schwung mehr und ist meist niedergeschlagen und angespannt. Sie ist unzufrieden und unglücklich. Über ihre eigene Gesundheit macht sie sich gelegentlich Sorgen. Vor allem sei für sie aber die Situation ihres Ehemannes belastend. Oft ist sie hoffnungslos und fragt sich nach dem weiteren Sinn, findet keine Kraft und keinen Mut mehr, weiter zu machen. In einer handschriftlichen Notiz gibt sie an, dass sie seit diesem Ereignis „wie ein Automat funktionieren müsse“. Ihre eigene Lebensqualität gab sie bei 25% an.

## C.VII. Patient Herr R.

<b>Allgemeines:</b>	
69 Jahre, männlich	Konsil, Patient im KKH Harr stationär betreut
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>3 Punkte (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>nicht bekannt</i>
Augenöffnen: <i>nicht bekannt</i>	Kontaktfähigkeit: <i>nicht bekannt</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
<i>Da der Patient nur konsiliarisch gesehen wurde, lagen die weiteren Befunde aus den empfohlenen Untersuchungen zur Auswertung nicht vor</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität 0%</b>	<b>Barthelindex 25 Punkte</b>

Tabelle 26: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Herr R. erlitt mit 69 Jahren eine Subarachnoidalblutung. Als Komplikation kam es zu einem reanimationspflichtigen Herz-Kreislauf-Stillstand.

Er ist verheiratet, hat Kinder und war bereits Rentner, so dass sich an seiner beruflichen Situation nichts änderte. Nach Umbau der Wohnung lebt er heute zu Hause und wird von seiner Ehefrau und unterstützend von den Kindern gepflegt. An der finanziellen Situation sowie im Freundes- und Bekanntenkreis hat sich nichts geändert.

Er selbst könne sich mit seiner heutigen Situation nicht abfinden und habe oft keinen Lebensmut mehr. In einer handschriftlichen Notiz beschreibt die Ehefrau ihren Mann als sehr traurig und verzweifelt, ohne jeglichen Antrieb oder Willen noch aktiv am Leben teil zu nehmen. Die weiteren Fragen hat sie nicht mehr beantwortet – die Skala der Lebensqualität kreuzte sie bei 0% an. Barthelindex 25 Punkte.

Für die Ehefrau hat sich das Leben sehr verändert. Sie musste sich völlig neu orientieren, ist aber dennoch mit ihrem Leben zufrieden. Gerne würde sie wieder etwas mehr Zeit für sich

finden, um Unternehmungen zu machen. Ihre Stimmung beschreibt sie als schwankend, mal gut, mal schlecht und gelegentlich auch deprimiert. Gesundheitlich ist sie etwas eingeschränkt. Gelegentlich fühlt sie sich müde und ausgelaugt, macht sich aber nur selten Gedanken und Sorgen über ihre gesundheitliche Zukunft. Den täglichen Anforderungen kommt sie ohne größere Schwierigkeiten nach. Sie beschreibt sich selbst als schwingungsvoll und aktiv. Sie interessiert sich für vielerlei Dinge in ihrem Alltag, wofür sie aber leider oft keine Zeit findet. Trotz ihrer positiven Einstellung fühlt sie sich aufgrund der heutigen Situation unter großem Druck. Ihre eigene Lebensqualität schätzt sie bei ca. 50% ein.

### C.VIII. Patient Herr K.

<b>Allgemeines:</b>	
54 Jahre, männlich	Konsiliarische Übernahme vom KH Freising am Tag 17
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>keine Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>keine Angaben (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>11 Punkte</i>
Augenöffnen: <i>an Tag 13</i>	Kontaktfähigkeit: <i>an Tag 17</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>16,2 ng/ml (Tag 17 !)</i>	Protein S-100 max: <i>wurde nicht bestimmt</i>
CT (Tag 1): <i>Hypodense Basalganglien</i> CT 2 (Tag 4) und CT 3 (Tag 6) <i>unverändert</i>	MRT (Tag 5): <i>hyperintense Basalganglien</i>
SEP (Tag 19): <i>Normalbefund</i>	AEP: <i>keine Angaben</i>
1.EEG (Tag 18): <i>patholog. Grad II, Sopor, keine ETP</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität 25%</b>	<b>Barthelindex 20 Punkte</b>

Tabelle 27: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Herr K. war zum Zeitpunkt der Reanimation 55 Jahre alt. Er ist verheiratet, hat keine Kinder und war vor seiner Erkrankung nach einem Hochschulabschluss als Angestellter tätig.

Aufgrund der bleibenden Beeinträchtigungen wurde Frührente beantragt; Herr K. lebt seither in einer Pflegeeinrichtung.

Einige Freunde haben sich abgewendet. Er selbst könne seine heutige Situation nicht akzeptieren und finde keinen Lebensmut mehr. Die durch die Erkrankung und die Folgeschäden entstandenen Kosten belasten das Ehepaar sehr. Sein Fragebogen wurde mit Hilfe der Ehefrau ausgefüllt. Zusätzlich fügte die Ehefrau einen sehr persönlichen und ausführlichen Brief bei.

Auf keine der Fragen fand sich eine positive Antwort. Herr K. sei meist deprimiert, ängstlich und hoffnungslos. Neben schweren körperlichen Behinderungen hatte er im weiteren Verlauf sein Augenlicht verloren. Von dieser Zeit an habe er kaum noch am Leben teilgenommen und lehnte jegliche Hilfe ab, auf die er aber in allen Belangen angewiesen ist. Laut Angaben der Ehefrau kann ihr Mann noch logisch denken und reden, aber nicht mehr selbstständig essen und trinken. Nur selten reagierte er emotional auf Besuch oder auf Ansprache, obwohl er dies uneingeschränkt wahrnehmen könne.

Im Laufe der Monate und nach vielen weiteren Rehabilitationsmaßnahmen stellte sich langsam eine Besserung seiner Gesamtsituation ein. Schrittweise wurden seine antidepressiven Medikamente reduziert und zum Teil auch abgesetzt. Herr K. interessierte sich zunehmend an seiner Umwelt und nahm mehr am aktiven Leben teil. Heute sei eine Teilmobilisierung in die sitzende Position wieder möglich. Dies sieht seine Ehefrau als einen sehr großen Erfolg. Seine Lebensqualität gibt die Ehefrau bei 25% an. Barthelindex 20 Punkte.

Die Ehefrau beschreibt vor allem in ihrem ausführlichen Brief ihre anfangs verzweifelte Situation. Sie äußert sehr nachdrücklich ihre Wut und ihren Unmut, dass man sie von Anfang an dieser Situation alleine überlassen hätte. Sie kritisiert, dass man ihre Sorgen und Fragen nicht ernst genommen hätte. Sie fühlte sich insgesamt sehr überfordert und konnte sich erst langsam an die Situation gewöhnen. All das hat sehr an ihren körperlichen und seelischen Kräften gezehrt, was sich letztlich auch in ihren Antworten widerspiegelt.

Grundsätzlich hat sie sich mit ihrer Situation arrangiert und ist heute mit ihrem Leben zufrieden. Gelegentlich ist sie deprimiert, ängstlich und angespannt. Sie selbst erfreut sich guter Gesundheit und kann allen alltäglichen Anforderungen gerecht werden.

Trotz der körperlichen und seelischen Belastung kann und will sie sich nicht ausschließlich auf fremde Hilfe und Unterstützung verlassen. Heute hat sie ihr Leben soweit geordnet, dass sie auch wieder Zeit für ihre Belange und Interessen findet. Ihre Lebensqualität liegt bei 75%.

### C.IX. Patient Herr H.

<b>Allgemeines:</b>	
49 Jahre, männlich	
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>ungerichtete Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>innerhalb der ersten 3 Stunden</i>	
GCS/Aufnahme: <i>6 Punkte (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>9 Punkte (GOS 2, vegetativ)</i>
Augenöffnen: <i>zwischen 12 und 24 Stunden n. Ereignis</i>	Kontaktfähigkeit: <i>bis zur Entlassung nicht kontaktfähig, im Verlauf aber kontaktfähig (aktuell GOS3)</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>31,2 ng/ml (Tag 4)</i>	Protein S-100 max <i>1,6 ng/ml (Tag 6)</i>
CT: <i>keine Angaben</i>	MRT (Tag 15): <i>laminäre Nekrosen und hyperintense Basalganlien</i>
SEP (Tag 13): <i>Normalbefund</i>	AEP (Tag 13): <i>Normalbefund</i>
1.EEG (Tag 7): <i>theta Koma, keine ETP</i>	
<b>Persönliche Lebensqualität 30%</b>	<b>Barthelindex 10 Punkte</b>

Tabelle 28: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Herr H. war 48 Jahre, als er einen Myokardinfarkt erlitt. Er ist verheiratet, zur Familie liegen sonst keine weiteren Angaben vor. Er war als Angestellter tätig.

Nach fast 12 Monaten stationärer Behandlung konnte er nach Hause entlassen werden. Aufgrund der schweren Erkrankung musste er seine Berufstätigkeit aufgeben und wird heute von seiner Frau zu Hause gepflegt. Sein Verhältnis zu Freunden und Bekannten sowie seine finanzielle Situation haben sich nicht verändert.

Er selbst könne seine Situation nicht akzeptieren und habe oft keinen Lebensmut mehr. Da Herr H. seit seiner Erkrankung in seinem Denken und Verstehen stark eingeschränkt ist und seither auch nicht mehr sprechen kann, versuchte die Ehefrau den Fragebogen für ihren Ehemann zu beantworten.

Die Ehefrau beschrieb ihren Mann als sehr deprimiert, betrübt und verzweifelt. Ihm fehle die Kraft und Energie, und er nehme kaum am Alltagsgeschehen teil. In sämtlichen alltäglichen Belangen sei er auf ihre Hilfe angewiesen. Sie habe den Eindruck, dass er sich überwiegend schlecht fühle und sehr unzufrieden sei. Selten wirke er ausgeglichen oder gar fröhlich. Seine Lebensqualität schätzt sie auf etwa 30%. Barthelindex 10 Punkte.

Frau H. fühlt sich mit ihrem Leben zufrieden, auch wenn sich ihr Leben seither sehr verändert hat. In vielen Dingen musste sie sich neu orientieren, aber Freunde und Bekannte haben sie in dieser Zeit sehr unterstützt. Dank ihrer guten Freunde findet sie heute Zeit für sich und für gelegentliche Freizeitbetätigungen. Sie fühlt sich gut und macht sich vor allem gesundheitlich keine Sorgen. Ihre Stimmungslage ist meist erfrischt und ausgeruht, ausgeglichen und fröhlich.

Nach der anfangs schweren Zeit auf der Intensivstation und der ersten Zeit zu Hause hat sie für sich und ihren Mann einen guten gemeinsamen Weg gefunden. Die Situation ihres Mannes belastet sie zwar, dennoch haben sie es gemeinsam geschafft, sich ein zufriedenes Leben zu gestalten.

Im Alltag beschreibt sie sich als sehr aktiv und schwungvoll, hat Freude an vielen interessanten Dingen. Ihre Lebensqualität mit 90% sei durch die Erkrankung ihres Mannes nur wenig eingeschränkt.

## C.X. Patient Herr O.

<b>Allgemeines:</b>	
41 Jahre, männlich	
<b>Körperlicher Untersuchungsbefund:</b>	
Anisokorie: <i>nein</i>	Motoreaktion: <i>keine Reaktion auf Schmerzreize</i>
Pupillenreaktion: <i>an Tag 1</i>	
GCS/Aufnahme: <i>3 Punkte (komatös)</i>	GCS/Verlegung: <i>9 Punkte</i>
Augenöffnen: <i>zwischen Tag 1 und 2</i>	Kontaktfähigkeit: <i>nie, lebt im vegetativen Status</i>
<b>Technische Befunde:</b>	
NSE max: <i>47,6 ng/ml (Tag 3)</i>	Protein S-100 max <i>immer &lt; 0,2 ng/ml</i>
CT (Tag 1): <i>Normalbefund</i>	MRT (Tag 8): <i>Diffusionsstörungen</i> MRT 2 (Tag 22): <i>laminäre Nekrosen, hyperintense Basalganglien</i>
SEP (Tag 4): <i>nur einseitige cortikale Reizantwort</i>	AEP (Tag 4): <i>Normalbefund</i>
1.EEG (Tag 4): <i>patholog. Grad III, kontinuierliche Verlangsamung, keine ETP</i>	2.EEG (Tag 24): <i>delta Koma, keine ETP</i>
<b>Persönliche Lebensqualität 5%</b>	<b>Bathelindex 0 Punkte</b>

Tabelle 29: Allgemeine Angaben und Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Herr O. erlitt mit 41 Jahren einen anaphylaktischen Schock nach Medikamenteneinnahme. Vor dem Ereignis war Herr O. verheiratet, kinderlos und nach einem Realschulabschluss als Selbstständiger tätig. Seit dem Ereignis lebt Herr O. im Wachkoma und wird in einer Pflegeeinrichtung betreut. Seine Ehefrau hat sich von ihm getrennt, und einige seiner Freunde haben sich von ihm abgewandt. Durch die Erkrankung sind enorme Zusatzkosten entstanden, durch welche die Eltern finanziell stark belastet werden.

Da Herr O. in keiner Weise in der Lage ist zu kommunizieren, versuchte der Vater, den aktuellen Gesundheits- und Allgemeinzustand seines Sohnes zu beschreiben. In allen Fragen wählte der Vater eine negative Antwort. Er habe den Eindruck, dass sein Sohn sehr unter seiner Erkrankung leide und so sehr deprimiert sei, dass er keinen Lebenssinn mehr in seinem

Dasein erkenne. Er wirke sehr ängstlich und angespannt, unglücklich und teilnahmslos. Seine Lebensqualität schätzt er mit 5% ein. Barthel-Index 0.

Der Fragebogen für die Angehörigen wurde von den Eltern nicht ausgefüllt. Allerdings beschreibt der Vater in einer handschriftlichen Notiz, dass sich seine persönlichen Gefühle und Befindlichkeiten viel in den Antworten, die er für seinen Sohn gegeben hat, widerspiegeln. Für beide Elternteile ist die Situation sehr schwer und traurig, weshalb sie sich auch nicht weiter mit den Fragebögen auseinandersetzen wollten.

#### **D. Kommentar:**

In den wenigen zurückgesandten Fragebögen fand sich meist nur eine kurze Notiz: ein Vermerk über den Krankheitsverlauf oder über den Todestag. Einige legten sehr ausführliche und sehr persönliche Briefe bei. Hierbei zeigten sich Gemeinsamkeiten. Die Angehörigen verspürten eine Hilflosigkeit und Verzweiflung. Auch die Situation in den Akutkrankenhäusern wurde teilweise kritisch betrachtet. Man habe sich nicht genug informiert gefühlt und in den schweren Stunden sei man oft alleingelassen worden. Manche hatten das Gefühl, der Patient habe nicht die bestmögliche intensive Therapie bekommen.

Alle Beteiligten beschrieben die Zeit auf der Intensivstation als körperlich und seelisch sehr belastend. In zwei Briefen wurde der Tod des Patienten als eine „Erlösung für alle“ beschrieben.

Andere Angehörige haben häufig erst später, vor allem in den Rehabilitationseinrichtungen, die Zeit, das Verständnis und die notwendige Aufmerksamkeit erfahren, um sich mit der Krankheit und der Situation auseinanderzusetzen.

In all den Briefen und Fragebögen, bis auf sehr wenige Ausnahmen, wird eine sehr bedrückende und entmutigende Lebenssituation der betroffenen Patienten und deren Angehörigen beschrieben.

Und wiederholt wurde von den zurückgebliebenen Angehörigen die Frage nach dem „Warum?“ und nach dem Sinn gestellt:

„Am Anfang glaubt man, alles medizinisch Mögliche unternehmen zu müssen um das Leben, in welcher Form auch immer, zu erhalten. Später macht man sich den Vorwurf, warum man so egoistisch war und nicht einfach loslassen konnte!“ (Zitat eines Vaters, dessen Tochter mit 21 Jahren nach Reanimation bei Suizidversuch ins Wachkoma verfiel und seither in einer Pflegeeinrichtung betreut wird).



## 4. Diskussion

Die Auswirkungen und vor allem die Langzeitfolgen einer globalen Ischämie des Gehirns sind oft schwerwiegend und anfangs nicht klar abschätzbar.

Für Patienten, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand und CPR eine hypoxische Hirnschädigung erlitten haben, liegen aussagekräftige Daten vor.

Nur 1% der erfolgreich reanimierten und zunächst komatösen Patienten erreicht ein sehr gutes neurologisches Outcome. Dies würde einer kompletten Restitution der neurologischen Fähigkeiten oder nur sehr leichten neurologischen Funktionseinschränkungen entsprechen [7]. 10% bis 30% der Patienten erlangen zwar ihr Bewusstsein wieder, leben aber mit mittelschweren bis schweren Folgeschäden weiter [6] [9].

Und jeder dritte Patient entwickelt schwerste neurologische Funktionsstörungen oder überlebt ohne wiedererlangtes Bewußtsein im Wachkoma [8].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Beurteilung der Prognose und des neurologischen Outcome nach zerebraler Hypoxie veröffentlicht.

Verschiedene Parameter wurden untersucht, um eine Prognose über die spätere neurologische Rehabilitation zu erstellen. Zu diesen Parametern zählen neben klinischen Daten, klinischen Score-Systemen und klinisch-neurologischen Befunden auch biochemische Marker, elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren.

Ziel dieser Prognoseparameter ist die möglichst frühe und korrekte Prognoseeinschätzung für den individuellen Patienten.

Patienten unserer Studie wurden zum Großteil primär auf der Neurologischen Intensivstation im Klinikum Großhadern aufgenommen. Einige Patienten wurden erst im Verlauf nach Großhadern verlegt oder es wurde von einer anderen Intensivstation ein neurologisches Konsil zur Beurteilung einer hypoxischen Hirnschädigung angefordert.

Allen Patienten war nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand unterschiedlicher Genese die Diagnose einer hypoxischen Hirnschädigung gestellt worden. Dabei wurden nicht alle Patienten nach dem Kreislaufstillstand reanimiert, bei einigen hatte sich selbst wieder eine spontane Herz-Kreislauffunktion eingestellt.

Das besondere der vorliegenden Arbeit war also die negative Vorselektionierung der Patienten. Nur diejenigen Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen, bei denen klinisch der Verdacht auf eine hypoxische Hirnschädigung bestand. Dies reflektiert die

klinische Situation, wenn Neurologen um eine Mitbeurteilung von Patienten nach einem Reanimationsereignis gebeten werden. Die erhobenen Daten sollen im Idealfall dazu dienen, in solchen Situationen eine möglichst adäquate Einschätzung abgeben zu können, gerade auch im Hinblick auf die zu erwartende Lebensqualität.

#### **4.1 Anamnestische Daten**

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes waren von den insgesamt 158 Patienten 124 (78%) verstorben, und 34 Patienten (22%) überlebten.

Die meisten Patienten lebten mit mittelschweren bis schweren neurologischen Folgeschäden bzw. im Vegetativen Status weiter. Weniger als 1% (3 Patienten) der überlebenden Patienten konnten mit leichten neurologischen Defiziten ihrer früheren Tätigkeit nachgehen und waren im gewohnten Alltag wieder eingegliedert.

Die geringe Überlebenszahl und vielmehr die wenigen Patienten, die mit einer guten Lebensqualität wieder in den Alltag zurückfinden, sprechen für die Schwere dieser Erkrankung. Auch Patienten, die vom ersten Moment an bestmöglich medizinisch versorgt waren, erreichten oft nur ein schlechtes neurologisches Outcome. Im Vordergrund steht hier wohl der rasch progrediente und irreversible Zerfall von neuronalem Gewebe. Bis heute sind die verschiedenen pathomechanischen Kaskaden noch nicht im Detail verstanden, was es letztlich erschwert, diese Zellzerstörung durch eine adäquate Therapie frühestmöglich zu unterbrechen.

Die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten betrug im Durchschnitt 61 Tage. Schon innerhalb der ersten 30 Tage waren 76 Patienten (61%) aus dieser Gruppe verstorben.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv errechnet sich eine Überlebensrate für die ersten 30 Tage von knapp über 50%. Im weiteren Verlauf sinkt die Überlebensrate aber rasch auf 20% ab. In vergleichbaren Studien werden ähnliche Zahlen zwischen 20% und 40% für die Überlebensrate genannt [94] [95].

Wenn man unser Patientenkollektiv im Hinblick auf das weitere Therapieverfahren genauer untersucht, lässt sich eine mögliche Erklärung für den raschen Abfall der Überlebenszahlen nach 30 Tagen diskutieren. Von unseren 158 Patienten wurde für 37 Patienten (23%) aufgrund einer infausten Prognose eine palliative Therapie eingeleitet. Der Zeitpunkt, zu dem die palliative Therapie begonnen wurde, variiert zwischen Tag 1 und Tag 174 nach dem

Ereignis. Für die meisten Patienten (52%) wurde die Therapie zwischen Tag 12 und Tag 61 nach dem Ereignis umgestellt. Letztlich lässt sich feststellen, dass 22 palliative Patienten (14% des Gesamtkollektivs, 59% der palliativen Patienten) nach Tag 30 verstorben waren, nachdem die maximale medizinische Therapie eingestellt wurde.

In dieser Studie waren mehr Männer als Frauen vertreten (100 vs. 58). Für die Frauen ergab sich mit 30% eine signifikant bessere Überlebenschance als für die Männer (17%).

Aus den meisten Studien ergab sich, dass Männer häufiger betroffen waren als Frauen, und zwar vor allem dann, wenn dem Herz-Kreislauf-Stillstand eine kardiale Ursache zu Grunde lag [24].

Besonders in der ersten Zeit nach dem Ereignis überlebten die Frauen häufiger als die Männer. In einer Kohortenstudie mit knapp 24.000 Patienten in Schweden wurden mehr Frauen lebend aus der klinischen Behandlung entlassen als Männer (16,4% vs. 13,2%). Auch einen Monat nach Entlassung wurde bei den Frauen eine signifikant höhere Überlebensrate festgestellt [98].

Im Langzeitverlauf über Monate und Jahre nach der Erkrankung waren die Ergebnisse oft unterschiedlich. Für diesen späteren Zeitraum war das weibliche Geschlecht nicht immer ein zuverlässiger prädiktiver Faktor für das weitere Überleben [96] [97].

Dennoch, könnten hier neuroprotektive Östrogene den Frauen den entscheidenden Überlebensvorteil bringen? Als Steroidhormone entfalten Östrogene ihre Wirkung erst durch Bindung an spezifische cytoplasmatische Rezeptoren ( $\alpha$ - und  $\beta$ - Östrogenrezeptor). Nach Aktivierung des Rezeptors wandert der Rezeptorkomplex in die Zelle und ändert das Genexpressionsmuster der Zelle. Zudem agieren Östrogene über die Aktivierung membranständiger G-Proteine sowie über die Modulation nachgeschalteter Signaltransduktionswege auf neuronaler Ebene. Und aufgrund seiner molekularen Struktur verfügt das Östrogen über radikalbindende und antioxidative Eigenschaften [113].

In *in vitro* und *in vivo* Studienmodellen wurde das Steroidhormon  $17\beta$ -Estradiol als potentiell neuroprotektiv beschrieben. So wirkte z.B. in einem Tiermodell mit Mäusen eine einmalige niedrigdosierte intravenöse Estradiolgabe nach CA/CPR neuroprotektiv [114].

Als weiterer prädiktiver Wert wird das Alter diskutiert.

Ob sich nun ein höheres Alter tatsächlich negativ auf das spätere Outcome auswirkt, wird in vielen Studien kontrovers diskutiert. Die Altersgrenzen wurden dafür meist zwischen 60 und 80 Jahren gewählt [25,26]. Die einen Studien postulieren eine höhere Überlebenschance für

jüngere Patienten, andere Studien wiederum finden keinen Unterschied in den jeweiligen Altersklassen.

Anzunehmen ist, dass mit steigendem Alter die Komorbidität zunimmt, insbesondere im Hinblick auf kardiale Grunderkrankungen. Ältere Patienten erkranken häufiger an sog. strukturellen Herzerkrankungen wie z.B. Koronarsklerose oder verschiedene Kardiomyopathien, die ein höheres Risiko für einen Myokardinfarkt bzw. für einen plötzlichen Herztod mit sich bringen [24]. Wie bereits eingangs erwähnt, zählen gerade die kardialen Ursachen zu den häufigsten Auslösern für einen reanimationspflichtigen Herz-Kreislaufstillstand. So wäre es verständlich, dass ein älterer, herzkranker Patient ein höheres Risiko hat einen Herz-Kreislauf-Stillstand mit einer folgenden cerebralen Hypoxie zu erleiden. Wegen seiner eingeschränkten „Reserven“ bzw. Kompensationsmöglichkeiten des erkrankten Herzens, könnte dies letztlich auch für eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Restitution nach einer globalen cerebralen Hypoxie sprechen.

Diese Annahme lässt sich auch in unseren Zahlen bestätigen. Für unser Patientenkollektiv war ein höheres Alter ab 61 Jahren tatsächlich mit einem schlechteren neurologischen Outcome nach hypoxischer Hirnschädigung verbunden.

Dabei waren es in der jüngsten Altersklasse (17-30 Jahre) vorrangig pulmonale Ursachen (63%) wie Ertrinken oder Strangulation und nur 25% kardiale Ursachen, die zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand führten. In der mittleren Altersklasse (31-60 Jahre) waren es schon 61% der Patienten mit einer kardialen Ursache. Und doch waren es in der ältesten Altersgruppe (ab 61 Jahre) nochmals deutlich mehr und zwar 74% aller Fälle mit einer kardialen Ursache für die Hypoxie.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse sollte das Alter aber nicht als ausnahmslos unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden.

Auch der gedankliche Ansatz mit der verbundenen Komorbidität ist kritisch zu diskutieren, zumal in unserer wie auch in anderen Studien die Anzahl der begleitenden Grunderkrankungen keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome nahmen [104]. Hierbei wurde allerdings nur untersucht, ob und wie viele Begleiterkrankungen der jeweilige Patient hatte z.B. Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, COPD ect. Für unsere Patienten wurde zwischen „keine bzw. maximal zwei Begleiterkrankungen“ oder „drei und mehrere Begleiterkrankungen“ unterschieden, ohne im Einzelnen auf kardiale Erkrankungen einzugehen. Es ergab sich kein Vorteil für diejenigen Patienten, die weniger Begleiterkrankungen hatten.

Andere Studien konnten dennoch zeigen, dass Patienten, die bereits vor dem Ereignis am Herzen erkrankt waren, eine ungünstige Prognose hinsichtlich dem Langzeitüberleben hatten [24] [105].

Wie bereits oben erwähnt war in unserem Kollektiv die häufigste Ursache der globalen cerebralen Ischämie kardialer Genese. So lässt sich doch der Schluss fassen, dass vor allem auch kardiale Begleiterkrankungen, die im Alter zunehmend auftreten, Einfluss auf das spätere Outcome nehmen könnten.

Eine Differenzierung der initialen EKG-Registrierung war in unserer Studie aufgrund zu vieler fehlender Angaben bzgl. initialer Asystolie oder initialem Kammerflimmern nicht sinnvoll möglich.

Ein primäres Kammerflimmern galt lange als ein prognostisch günstiger Faktor im Gegensatz zu einer initialen Asystolie [27] [28]. In den meisten Fällen handelt es sich bei der Asystolie um eine sogenannte *sekundäre* Asystolie, die als Auswirkung eines vorangegangenen Kammerflimmerns auftritt. Wurde also das Kammerflimmern durch Defibrillation nicht erfolgreich terminiert, kommt es in Folge zum Stillstand der elektrischen und mechanischen Herzaktion, der Asystolie. So liesse sich in den meisten Fällen annehmen, dass ein Kammerflimmern für ein frühes zeitliches Stadium der bedrohlichen Herzrhythmusstörung spricht. Nach erfolgreicher Therapie würde so im zeitlichen Verlauf auch früher ein suffizienter Kreislauf wiederhergestellt. Eine initial aufgezeichnete Asystolie wäre nach dieser Annahme als ein zeitlich späteres Folgestadium zu werten, mit einem demzufolge bereits länger andauerndem Kreislaufstillstand.

Heute stehen diese Ergebnisse kontrovers zu anderen Studien: Patienten, die nach initialem Kammerflimmern erfolgreich reanimiert wurden, zeigten im Verlauf kein besseres Outcome als Patienten mit einer primären Asystolie [29].

Nach den Empfehlungen der American Academy of Neurology können die Umstände einer CPR, darunter auch der initiale EKG-Rhythmus, das spätere Outcome beeinflussen. Eine exakte Unterscheidung zwischen Patienten mit gutem oder schlechtem Outcome ist anhand dieser Daten letztlich nicht möglich [30].

Patienten, deren Kreislaufzusammenbruch unmittelbar beobachtet wurde, hatten eine höhere Überlebenschance und ein besseres Outcome. Durch rasches Alarmieren und Eintreffen der Rettung konnte schnellstmöglich ein spontaner Herz-Kreislauf wiederhergestellt werden. Ob

zunächst eine Laienreanimation (z.B. auch mit externen Defibrillatoren) oder eine professionelle Reanimation stattfand, hatte keinen ausschlaggebenden Einfluss auf das Überleben.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien vorgestellt [102, 103].

Maßgebend für ein gutes Outcome ist letztlich immer eine möglichst kurze Hypoxiezeit mit einer raschen Wiederherstellung des spontanen Kreislaufes.

## **4.2 Klinische Daten**

Mögliche Prognoseparameter aus klinischen Befunden wurden aus verschiedenen Untersuchungen zusammengetragen: zum einen aus der körperlichen und neurologischen Untersuchung und aus klinischen Score-Systemen, zum anderen aus laborchemischen und technischen Befunden.

Im Rahmen der neurologischen Aufnahmeuntersuchung wurden Einzelbefunde wie Lichtreaktion der Pupillen, Pupillenweite bzw. Pupillenform, Motoreaktion auf Schmerzreize, Augenöffnen sowie Kontaktfähigkeit beurteilt.

Unter unseren Patienten zeigte sich eine sehr hohe Signifikanz im Vergleich zwischen den Patienten mit einer fehlenden und den Patienten mit einer positiven Lichtreaktion der Pupillen *bei Aufnahme*. Eine positive Reaktion der Pupillen auf Licht ging mit einer deutlich besseren Überlebenschance einher. Dieser prädiktive Wert konnte auch in eine zeitliche Relation gesetzt werden: Patienten, die bereits innerhalb der ersten 12 Stunden eine positive Pupillenreaktion zeigten, überlebten deutlich häufiger mit einem besseren neurologischen Outcome als Patienten mit einer späteren oder gar fehlenden Lichtreaktion der Pupillen.

Als zusätzliches Kriterium im Rahmen der Pupillendiagnostik wurde in unseren Gruppen auch die Pupillenweite bzw. eine eventuell bestehende seitendifferente Pupillenweite (Anisokorie) beurteilt. Bestand bei Aufnahme bereits eine Anisokorie, war dies mit einem signifikant schlechteren Outcome und mit einem häufigeren Tod des Patienten verbunden.

Ähnliches gilt auch für Patienten, die bei der Aufnahmeuntersuchung eine positive Motoreaktion auf Schmerzreize zeigten. Sie überlebten signifikant häufiger und erzielten ein besseres neurologisches Outcome. Auch nach Ausschluß der palliativ behandelten Patienten blieb dieser signifikante Gruppenunterschied bestehen.

Stellt man unsere Studienergebnisse denen anderer Studien gegenüber, zeigt sich eine gute Übereinstimmung. Abnormale Hirnstammreflexe sind oft Gegenstand klinischer Studien. Neben einer fehlenden Pupillen-Lichtreaktion oder einer fehlenden Motoreaktion auf Schmerzreize, wird auch ein fehlender Kornealreflex an den Tagen 1-3 zur Prognosestellung empfohlen. Mit einer Spezifität von 98% spricht ein fehlender Kornealreflex für ein schlechtes neurologisches Outcome [30] [116]. Aufgrund zu wenig vorliegender Daten, konnte der Einfluss eines fehlenden Kornealreflexes für unser Patientengut nicht untersucht werden.

Der Hirnstamm gilt bei einer cerebralen Hypoxie als wenig vulnerabel. Werden dann aber fehlende Hirnstammfunktionen festgestellt, kann man von einer schwersten Schädigung des Gehirns ausgehen. Bei einem so großen Ausmaß einer Hirnschädigung ist auch ein schlechtes neurologisches Outcome bis hin zum Versterben des Patienten verständlich.

Bis auf wenige Ausnahmen waren die meisten Patienten nach einer wiederhergestellten spontanen Herz-Kreislauffunktion komatös. Es wurde getestet, inwiefern die Dauer des komatösen Zustandes Einfluss auf das spätere Outcome haben könnte.

Für unsere Patienten wurde dafür der Zeitpunkt festgehalten, an dem sie erstmals nach dem Ereignis die Augen öffneten. In diesem Zusammenhang wurde auch der Zeitpunkt der ersten Kontaktfähigkeit festgehalten. Eine Kontaktfähigkeit war dann gegeben, wenn der Patient entsprechend auf Ansprache reagierte.

Patienten mit einer frühen Kontaktfähigkeit und einer kurzer Komazeit hatten nicht nur eine bessere Überlebenschance, sondern erreichten im Langzeitverlauf auch ein gutes neurologisches Outcome. Sowohl die kurze Komadauer als auch die frühe Kontaktfähigkeit waren nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten signifikante Merkmale für eine gute Prognose.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien. Dauert das Koma mehrere Stunden an, ist dies zwar nicht zwangsläufig, aber dennoch häufig mit einem schlechten Outcome verbunden. 13% der Patienten, die für mindestens 24 Stunden komatös waren, erreichten zunächst ihr Bewusstsein wieder. Nach einem Jahr hatten noch 10% überlebt, wovon 2/3 der Patienten mit schwersten und 1/3 mit moderaten Folgeschäden lebten [46] – ca. 1% verblieb im vegetativen Status. Dies entspricht auch den Ergebnissen aus unseren Berechnungen.

Der Begriff Koma ist in unserer heutigen Sprache sehr weitläufig. Das Koma ist eine quantitative Bewusstseinsstörung, die in verschiedene Grade eingeteilt werden kann.

Pathophysiologisch liegen dem Koma bihemisphärische Läsionen der weißen oder grauen Hirnsubstanz des Kortex oder auch Läsionen im Hirnstammbereich zu Grunde.

Je nach Schädigungsort und den entsprechenden Funktionsausfällen variiert die Komatiefe.

So wird die Vigilanz im Wesentlichen auch vom aufsteigenden retikulären

Aktivierungssystem (ARAS) im Hirnstamm (vor allem im Bereich des Mittelhirns) gesteuert.

ARAS gilt als funktioneller Anteil der Formatio reticularis (FR), das über verschiedene afferente und efferente Bahnen die Aktivität des gesamten Kortex regulieren kann und damit

Einfluss auf die Wachheit des Organismus nimmt. Läsionen des ARAS im Bereich des

Hirnstamms führen zu einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins bis hin zum tiefen

Koma. Dabei können Vitalfunktionen erhalten sein, solange die anderen funktionellen Anteile der FR (z.B. Atem- und Kreislaufzentrum) intakt sind.

Bei einem anhaltenden tiefen Koma nach hypoxischer Hirnschädigung kann auch hier eine Beteiligung des Hirnstamms diskutiert bzw. angenommen werden. Aufgrund der selektiven Vulnerabilität ist bei einer Hirnstammbeteiligung (wie bereits oben erwähnt) von einer schwersten Hirnschädigung und damit von einer infausten Prognose auszugehen.

Unter Berücksichtigung externer Störfaktoren, wie z.B. medikamentöse Sedierung, kann die Bewusstseins einschätzung durch die GCS zur Prognosefindung beitragen. Die GCS fasst nun die einzelnen bereits oben diskutierten neurologischen Befundergebnisse in einer Punkteskala zusammen. Für alle drei Untersuchungsbereiche, die die GCS umfasst, konnte ein ausschlaggebender Einfluss auf das spätere Outcome und Überleben erarbeitet werden. So sind eine fehlende Motoreaktion, eine fehlende Kommunikationsfähigkeit und auch das fehlende Augenöffnen (zu jeweils bestimmten Zeitpunkten) mit einer schlechten Prognose verbunden. Demzufolge müsste dann auch eine niedrige GCS-Punktzahl für eine schlechte Prognose sprechen.

Unsere Patienten hatten dann ein besseres Outcome bzw. eine höhere Überlebenschance, wenn sie bei Aufnahme mehr als 6 Punkte erreicht hatten. Diese Patienten zeigten zumindest noch wenige erhaltene Funktionen wie z.B. Augenöffnen, Abwehr oder auch verbale Laute auf Schmerzreize. Bis zum Zeitpunkt der Entlassung hatten diese Patienten noch weitere Funktionen zurückerlangt, so dass dieser Gruppenunterschied im zeitlichen Verlauf noch weiter zunahm. Dann hatten Patienten mit einem guten Outcome durchschnittlich 9,9 Punkte erreicht. Patienten, die zwischenzeitlich verstorben waren oder mit einem schlechten neurologischen Outcome überlebten, erzielten durchschnittlich nur 7,2 Punkte.

Nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten kam es zu anderen Ergebnissen.



Die erreichten Punkte der GCS hatten nun zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung keinen signifikanten Einfluss mehr auf die weitere Prognosestellung.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren es noch 24 Patienten der Palliativgruppe, die in die Auswertung miteinbezogen wurden. Bis zum Zeitpunkt einer Verlegung bzw. Entlassung aus dem Akutkrankenhaus waren die meisten palliativ behandelten Patienten bereits verstorben, so dass letztlich nur noch 14 Palliativ-Patienten in die weiteren Berechnungen miteingingen. Zudem waren zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus bzw. Verlegung im Vergleich mehr Datensätze zur Auswertung verfügbar. Dies könnte der Grund dafür sein, dass der prädiktive Wert einer GCS-Beurteilung zum Zeitpunkt der Entlassung / Verlegung weiter bestehen bleibt und in seiner Wertigkeit nicht durch die Gruppe der palliativ behandelten Patienten beeinflusst wird. Andererseits ist vielleicht doch auch die frühe Bestimmung der GCS kritisch zu werten: die meisten Patienten sind zu diesem frühen Zeitpunkt bei Aufnahme noch unterschiedlich tief sediert, was unter Umständen falsche bzw. fehlende Reaktionen bei der Untersuchung vortäuschen könnte.

Auch in andere Studien wurde die Aussagekraft der GCS-Beurteilung bestätigt. So hatten Patienten mit weniger als 6 GCS-Punkten bis zum dritten Tag ein deutlich erhöhtes Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome. Bei nicht sedierten Patienten gelten ein GCS < 6 Punkte und eine länger andauernde Komadauer über 48 Stunden als ein hoher prädiktiver Faktor für ein schlechtes Outcome [29]. Andererseits erreichten Patienten mit mehr als 10 GCS-Punkten am dritten Tag ein gutes neurologisches Outcome [42].

Ein GCS Wert zwischen 4 und 5 Punkten war mit einer Mortalität von 51% assoziiert[41].

Man sollte jedoch berücksichtigen, dass sich Patienten nach der zerebralen Ischämie teilweise wieder unterschiedlich gut erholen und im weiteren Verlauf aufgrund einer anderen Ursache, z.B. erneuter Myokardinfarkt, Embolie u.a., sich in der GCS-Beurteilung verschlechtern oder gar versterben.

Letztlich gilt: je wacher die Patienten zu einem frühen Zeitpunkt waren, desto besser war die Prognose.

#### **4.3 Technische Zusatzuntersuchungen**

Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchungen gingen Ergebnisse aus dem EEG und den SSEP wie AEP in die Auswertung mit ein.

Beim EEG wurde besonders auf drei Merkmale geachtet: (1) Burst-Suppression-Koma, (2) Alphakoma und (3) ETP.

Im Normalfall zeigt das Kurvenbild im EEG eines wachen Erwachsenen Alpha-Wellen.

Wurde ein Burst-Suppression Koma diagnostiziert, hatten die Patienten im Verlauf geringere Überlebenschancen und ein schlechteres neurologisches Outcome.

Von den 21 Patienten mit einem Burst-Suppression Koma erreichten dennoch zwei Patienten ein gutes neurologisches Outcome mit einem GOS von 3 (unselbstständig).

95% der Patienten waren verstorben oder lebten im Wachkoma. Dieses Ergebnis beinhaltet allerdings einen hohen Anteil palliativ behandelter Patienten (8 Patienten, 38%). Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass ein Burst-Suppression Muster nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten seinen prädiktiven Wert einbüsst.

Die beiden anderen Untersuchungsmerkmale im EEG, Alphakoma und ETP, waren für die Prognose unserer Patienten nach globaler zerebraler Ischämie nicht relevant.

Ein Nulllinien-EEG und ETP gelten zwar in anderen Studien als sehr aussagekräftige Prognosekriterien, aber *nicht als ausnahmslos* sichere prädiktive Faktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome [43]. Grund hierfür ist unter anderem sicherlich die Störanfälligkeit der Methode und die Abhängigkeit der Befunde bei eventueller Analgosedierung. Verschiedene Klassifikationssysteme innerhalb der Studien und unterschiedlich gewählte Zeitintervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen erschweren zudem einen allgemeinen Vergleich der bisherigen Studien [100].

An dieser Stelle möchte ich aber nochmals hervorheben, dass in unserer Studie für ein Burst-Suppression-Muster keine Spezifität von 100% erreicht werden konnte. Wie bereits weiter oben erwähnt, überlebten zwei Patienten aus unserer Gruppe mit einem guten neurologischen Outcome, obwohl sie in mindestens einer EEG Untersuchung ein solches pathologisches Muster aufwiesen.

Die Verwendung von SSEP / AEP in der Diagnostik der hypoxischen Hirnschädigung hat dem EEG gegenüber manche Vorteile. Im Vergleich zum EEG sind SSEP und AEP weniger störanfällig durch äußere Einflüsse wie z.B. Medikamente oder hirnmolekulare Entgleisungen. Insbesondere im Bezug auf die begleitende Therapie, scheint eine moderate Hypothermie die SSEP nicht zu beeinflussen.

Die SSEP wurden bereits in verschiedenen großen Studien als sehr aussagekräftiges Kriterium zur Prognosestellung beschrieben – es wurde wiederholt eine Spezifität von 100% für beidseits fehlende kortikale Reizantworten postuliert.

Aufgrund der hohen Aussagekraft einer relativ weit verfügbaren und wenig störanfälligen Untersuchungsmethode, sei an dieser Stelle nochmals näher auf die SSEP eingegangen.

In einer jüngeren, großangelegten Studie von Zandbergen und Kollegen (2006) mit insgesamt 407 Patienten, wurde erneut die Aussagekraft der N20 Latenzzeit bei SSEP zur Prognosestellung nach hypoxischer Hirnschädigung untersucht und belegt. Ein pathologisches Testergebnis mit beidseits fehlenden N20-Peaks hatte eine Falsch-Positive Rate von 0%, wobei ein normaler SSEP Befund nicht zur Prognosestellung für ein gutes Outcome herangezogen werden kann [39].

In dieser Studie wurde die Prävalenz für beidseitig fehlende kortikale Reizantworten relativ gering mit 37-48% angegeben. Um letztlich die Prävalenz zu steigern, zog man zusätzlich die Auswertung der N70-Latenzzeit heran. Pathologisch galt hier ein beidseitiges Fehlen des N70-Peaks oder eine deutlich verlängerte Latenzzeit über 130ms. Zwar konnte die Prävalenz um nochmals 18-48% gesteigert werden, allerdings nahm damit auch die Rate der falsch-positiven Vorhersagen (4-15%) deutlich zu. Daraufhin wurde das Outcome neu definiert: nicht nur Tod oder Vegetativer Status, sondern auch schwere neurologische Folgeschäden galten nun als schlechtes Outcome. Zudem wurden über längere Zeitintervalle SSEP wiederholt abgeleitet. Die Ergebnisse blieben unverändert. Nach weiterer Überlegung sah man das größte Problem in den verschiedenen Fehlern, die sich in der Ableitung und der Interpretation der N70-Latenzzeit fanden. Aufgrund der noch fehlenden ausreichenden Erfahrung mit dieser Methode in den jeweils verschiedenen Versorgungszentren, kann man heute die Langzeit evozierten Potentiale (N70) nur eingeschränkt zur Beurteilung heranziehen [115].

Für unser Patientengut ergab sich hinsichtlich der N20-Latenzzeit ein abweichendes Ergebnis. Bei insgesamt 39 von 89 Patienten wurde ein beidseits fehlender N20-Peak festgestellt. 36 Patienten waren verstorben, ein Patient überlebte im vegetativen Status und doch zwei Patienten erreichten ein GOS von 3.

Eine Patientin, mit einem späteren GOS von 3, war nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus noch zu keiner Kommunikation bzw. Ausführung von Aufforderungen fähig und wurde zunächst mit einem GOS von 2 (vegetativer Status) in die Anschlussheilbehandlung entlassen. Laut dem Entlassbrief der Rehabilitations-Einrichtung war die Patientin im Verlauf über mehrere Stunden wach, zeigte regelmäßigen Blickkontakt, eine einfache Kommunikation war möglich und einfachste Aufforderungen konnten ausgeführt werden. Die Patientin konnte mit breiiger Kost ohne Aspiration gefüttert werden und war zeitweise in den Rollstuhl mobilisierbar. Freies Sitzen oder Stehen waren nicht möglich und die Patientin war auch nicht in der Lage in den alltäglichen Dingen (wie z.B. waschen, ankleiden,ect.) mitzuhelfen. Sie ist in vollem Maße auf fremde Hilfe angewiesen.

Auch bei den akustisch evozierten Potentialen zeigte sich eine Korrelation zwischen pathologischen Testbefund und einem schlechten neurologischen Outcome. Dabei waren in unserer Studie alle Patienten, die im AEP eine beidseitige Läsion des Hirnstamms zeigten, im weiteren Verlauf verstorben. Alle fünf Patienten mit einer einseitigen Hirnstammläsion erreichten ein schlechtes Outcome: vier waren verstorben und einer überlebte im vegetativen Status. Auch in diesem Fall muss man bei einer bereits bestehenden Mitbeteiligung des Hirnstammes von einer schwersten neuronalen Schädigung in Folge der globalen cerebralen Hypoxie ausgehen, was zu einer infausten Prognose für den Krankheitsverlauf führt.

Wie nun schon mehrmals erwähnt scheint eine Schädigung des Hirnstamms in Folge einer globalen hypoxischen Hirnschädigung mit einer infausten Prognose einherzugehen.

Zusammenfassend gilt für unsere Studie, dass im Vergleich aller Einzelbefunde aus den beiden Untersuchungsverfahren eine beidseitig fehlende Hirnstammfunktion (AEP) neben beidseits fehlenden kortikalen Reizantworten (SSEP) aussagekräftige prädiktive Werte für ein schlechtes neurologisches Outcome waren.

Auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten blieben pathologische Befunde sowohl der SSEP sowie der AEP prädiktive Merkmale für eine ungünstige Prognose.

Weitere technische Verfahren, die zur Prognoseabschätzung schon in vielen Studien untersucht wurden, sind CT und MRT.

Bei unserem Patientengut wurde die erste CT-Aufnahme durchschnittlich am 7.Tag und spätestens innerhalb der ersten 14 Tage nach Ereignis durchgeführt.

Erwartungsgemäß wurden deutlich weniger Normalbefunde (43 Patienten = 37%) als pathologische Veränderungen (bei 72 Patienten = 63%) beschrieben. Ein Normalbefund war prädiktiv für ein besseres Outcome, und eine aufgehobene Rindenzeichnung, als pathologischer Befund, war prädiktiv für ein schlechtes Outcome. Im späteren Krankheitsverlauf waren Patienten mit hypodensen Basalganglien im CCT häufiger verstorben als Patienten mit unauffälligem Befund der Basalganglien.

Nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten hatte ein pathologischer Befund der Basalganglien keine prognostische Aussagekraft mehr. Bei nur 21 Patienten war während des Krankheitsverlaufs eine Hypodensität der Basalganglien aufgefallen. Ohne die palliativ behandelten Patienten fielen weitere 5 Patienten aus der Auswertung (21%), so dass sich die Fallzahl weiter verringerte. Dies könnte wahrscheinlich zu einer Änderung des zuvor signifikanten Ergebnisses geführt haben.

CT-Befunde komatöser Patienten nach CPR sind zur weiteren Prognosestellung nur sehr eingeschränkt verwertbar. Denn pathologische Veränderungen in der Computertomographie demaskieren sich meist erst ab dem 3.Tag [31]. CT-Befunde zu einem früheren Zeitpunkt, z.B. bei Aufnahme ins Akutkrankenhaus, werden hauptsächlich zum Ausschluss einer schweren akuten Hirnverletzung (z.B. einer Hirnblutung oder Hirninfarkt), welche Ursache für einen Herz-Kreislauf-Stillstand bzw. einen komatösen Zustand sein könnte, durchgeführt [30].

In vergleichbaren Studien zeigte sich, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, dass eine aufgehobene Mark-Rindenzeichnung und eine Hypodensität (Ischämie) der Basalganglien mit einem schlechteren Outcome der Patienten verbunden war [33]. Um die Aussagekraft zu prüfen, wurde in der Studie von Torbey et al. zunächst der Quotient GM/WM (graue / weisse Hirnsubstanz) der Patienten mit schlechtem Outcome mit dem Quotient aus der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Der Quotient wurde durch Messwerte aus drei verschiedenen Hirnschichten ermittelt: in Höhe der Basalganglien, im Zentrum semiovale und im Bereich der äußeren Gehirnoberfläche. Im Vergleich aller Ergebnisse konnte nur für den GM/GW Quotient in Höhe der Basalganglien ein zwar grenzwertiger, aber dennoch signifikanter Unterschied zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten gefunden werden. Zudem hatte kein Patient mit einem Quotienten  $< 1,2$  (Höhe Basalganglien) überlebt – in der gesunden Kontrollgruppe lag kein Wert unter 1,30. Die zu Grunde liegende CT-Untersuchung erfolgte innerhalb der ersten 48 Stunden.

In anderen Studien ging zudem ein diffuses Hirnödem mit einem ungünstigen neurologischen Verlauf einher [32-33]. Das Hirnödem gilt als eine Komplikation der hypoxischen Hirnschädigung (siehe auch im Kapitel Einleitung / Pathophysiologie). Eine massive Hirnschwellung führt nicht nur zum Anstieg des intrakraniellen Drucks mit möglichen weiteren neuronalen Schädigungen, sondern kann im weiteren Verlauf zu einer Einklemmung und nachfolgend zum Tode führen. Dies macht es verständlich, dass sich für Patienten mit einem ausgeprägten Hirnödem eine schlechtere neurologische Prognose stellt.

Möglicherweise könnte aber die MRT schon in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung maßgeblich für die weitere Prognose sein. In den letzten Jahren haben sich zunehmend mehr Studiengruppen damit beschäftigt. Positive Ergebnisse konnten insbesondere für das diffusionsgewichtete MRT (DWI- Verfahren) etabliert werden.

Wiederholt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ausgeprägten kortikalen Schädigungsmuster im DWI ein schlechtes neurologisches Outcome hatten (Tod oder

vegetativer Status). Keiner der Patienten mit einem guten neurologischen Outcome zeigte eine solche ausgeprägte Veränderung [119-121].

Vor allem in der sehr frühen, akuten Phase scheint das DWI-MRT ein aussagekräftiger Faktor für ein schlechtes Outcome zu sein (AUC der ROC von 0.937). In der subakuten Phase konnten die Läsionen dann mit dem FLAIR MRT schärfer abgegrenzt werden.

Berücksichtigte man zusätzlich weitere klinische Befunde, erhöhte sich z.B. für die Kombination „ausgeprägte Kortexläsion“ und „fehlende Motoreaktion“ die Sensitivität auf 100% [120].

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse sind dabei aber folgende Nachteile der bisherigen Studien zu berücksichtigen. Meist sind es retrospektive Studien mit relativ kleinen Fallzahlen. Für wenige Patienten wurde ein MRT innerhalb der ersten 72 Stunden nach Ereignis durchgeführt. Allgemein ist das MRT auch heute noch mit einem hohen medizinisch-pflegerischen Aufwand, einer langen Untersuchungszeit für den schwer erkrankten Patienten und letztlich auch einer eingeschränkten Verfügbarkeit verbunden. Damit ist die Untersuchung aktuell noch nicht jedem Patienten zugänglich und im klinischen Alltag nicht uneingeschränkt praktikierbar.

Es bedarf noch weiterer, größer angelegter und prospektiver Studien, um diese viel versprechende, sehr frühe Diagnostik zur Prognosestellung nach hypoxischer Hirnschädigung zu evaluieren.

Für unsere Patientengruppen konnte anhand der unterschiedlichen MRT Befunde keine prädiktive Aussage über das spätere Outcome getroffen werden.

Eine definitiv prognostische Aussagekraft von Befunden aus CT oder MRT ist noch nicht eindeutig geklärt, da Ergebnisse aus groß angelegten Studien bis heute noch nicht zur Verfügung stehen.

#### **4.4 Laborparameter**

Biochemische Marker werden schon seit Jahren immer wieder zur Unterstützung einer Diagnose- bzw. Prognosestellung herangezogen. Je nach Schwere und Ursache der Hirnschädigung sind zellspezifische Substanzen und Stoffwechselprodukte zunächst im Liquor, nach Alteration der Blut-Hirn-Schranke auch im Serum nachweisbar.

Die Bestimmung der entsprechenden Laborparameter ist schneller und einfacher verfügbar als z.B. eine MRT / CT oder ein EEG. Zudem sind die Messwerte unabhängig von eventuell

notwendigen Medikamenten / Sedativa. Oft bleibt aber der Vergleich der jeweiligen Studienergebnisse schwierig, da unter anderem keine einheitlichen Labor-Testverfahren bzw. einheitliche Protokolle vorliegen.

#### *Laktat:*

Wie bereits zu Anfang im Kapitel der Pathophysiologie erläutert, sind die Nervenzellen bei einer Hypoxie gezwungen auf eine anaerobe Energiegewinnung umzustellen. Dabei kumuliert Laktat in den Zellen. Je nach Ausmaß der Hypoxie, kommt es zu einem ausgedehnten Zelluntergang, wobei das akkumulierte Laktat aus den Zellen freigesetzt wird und dann im Blutserum nachweisbar ist [13]. So ist es nachvollziehbar, dass hohe Laktat-Serumwerte Ausdruck der Schwere der Hypoxie und somit hinweisend auf das Ausmaß der neurologischen Schädigung sein können. Als weitere Komplikation der Laktat-Akkumulation ist auch das zytotoxische Hirnödem zu diskutieren. Je ausgedehnter die Hypoxie, desto höher steigt die Akkumulation von Laktat in den Zellen, was die Ausbildung eines zytotoxischen Hirnödems zur Folge hat. Wie bereits schon weiter oben erwähnt, hat ein ausgedehntes Hirnödem aufgrund seiner potentiellen Komplikationen, wie z.B. Hirnstammeinklemmung, einen negativen Einfluss auf das spätere Outcome.

Für erhöhte Laktat-Serumwerte ließ sich innerhalb unserer Patientengruppe ein signifikanter Unterschied für das spätere Überleben und Outcome berechnen: verglich man die einzelnen Tagesmittelwerte von Laktat, lagen die Werte der Patienten mit einer höheren Überlebenschance und einem besseren Outcome deutlich unter dem Durchschnittswert der Patienten mit schlechtem Outcome (4,5mmol/l vs. 8,2mmol/l).

#### *Glucose im Serum:*

Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte zwischen den jeweiligen Gruppen unterschieden sich kaum. In unserem Patientengut hatte dieser Laborwert keine prädiktive Aussagekraft.

Laut anderen Studien spiele eine Hyperglykämie in der frühen Phase nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand eine maßgebliche Rolle für den Ablauf der ischämisch-hypoxischen Hirnschädigung [81]. Ohne die genaue Pathophysiologie zu kennen, nimmt man an, dass ein erhöhter Blutglukose-Level innerhalb der ersten 24 Stunden die fortschreitende Zerstörung der Nervenzellen verstärkt. Für Patienten, die mittels einer intensivierten Insulin-Therapie einen Zielwert der Blutglukose zwischen 80 und maximal 110 mg/dl in der frühen Phase erreichten, konnte eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate als für die nicht mit Insulin therapierten Patienten festgestellt werden [82-83].

Ob nun eine streng normoglykämische Stoffwechsellage auch Einfluss auf das spätere Outcome nimmt, ist bisher nicht mit letzter Sicherheit geklärt. Eine aktuelle Analyse aus 2008 verweist auf eine hohe Assoziation zwischen normoglykämischer Stoffwechsellage und einem guten Outcome nach 6 Monaten. Patienten aus dieser Multizenter-Studie (alle Nicht-Diabetiker), für die 12 Stunden nach Wiederherstellung eines spontanen Herz-Kreislaufs Blutglukosewerte zwischen 116 und 143 mg/dl gemessen wurden, erreichten 6 Monate nach dem Ereignis ein besseres neurologisches Outcome als die Patienten mit Werten zwischen 144 mg/dl und maximal 464 mg/dl [106].

Wesentlich umfangreichere Vergleichsdaten stehen für die neurobiochemischen Marker, NSE und S-100, zur Verfügung.

In der ersten Phase nach einer globalen cerebralen Ischämie sind beide Parameter zunächst im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Im weiteren Verlauf der neuronalen Schädigung kommt es zu einer Alteration der Blut-Hirnschranke, und NSE wie auch S-100 können ins Blutserum übertreten. Dies vereinfacht die zeitlich engmaschige Verlaufskontrolle beider Laborparameter, zumal eine serielle Probengewinnung aus dem Blut wesentlich komplikationsloser und einfacher ist als aus dem Liquor.

#### *Neuronenspezifische Enolase und Protein S100:*

NSE-Werte zeigten schon zu einem frühen Zeitpunkt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. In unserer Studie waren die NSE-Werte der Verstorbenen ab dem 2.Tag signifikant höher als die der Überlebenden. In Bezug auf das neurologische Outcome, konnte bereits ab dem ersten Tag ein entscheidender Unterschied zwischen den gemessenen NSE-Werten festgestellt werden. Dabei hatten Patienten mit einem guten neurologischen Outcome am ersten Tag einen durchschnittlichen Wert von 17,4 ng/ml erreicht im Gegensatz zu 34,1 ng/ml als Durchschnittswert für Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome.

Um unsere Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können, wurde für unser Patientengut ein Referenzwert, ein sogenannter Cut-Off Wert für NSE berechnet.

NSE Cut-Off-Werte aus bisherigen Studien variieren zwischen 20-65 ng/ml. Natürlich ist es das Ziel einer jeden Studie, eine möglichst hohe Spezifität für einen angegebenen Grenzwert zu erreichen. Dabei wurde aber nicht immer für den jeweiligen Cut-Off-Wert eine Spezifität von 100% angegeben. Bei oft geringen Fallzahlen in den einzelnen Studien und aufgrund gelegentlicher methodischer Fehler könnte es zu diesen abweichenden Ergebnissen kommen.



Bereits Ende der 90er Jahre wurde in mehreren Studien ein Cut-Off-Wert für NSE von 33 ng/ml (Tag 1-3) empfohlen [39] [108]. 60% von 231 Patienten lagen an den Tagen 1 bis 3 über diesem Referenzwert und waren im Verlauf verstorben (Spezifität 95%) [39]. In einer großen aktuellen Metaanalyse mit über 400 Patienten konnte dieser Cut-Off-Wert bei 33 ng/ml erneut mit einer nun 100%igen Spezifität bestätigt werden [46].

In unserer Studie liessen sich abhängig von der jeweiligen Gruppeneinteilung unterschiedliche NSE-Cut-Off-Werte ermitteln: 1.) In der Gruppe „verstorben/überlebt“ lag der Cut-Off-Wert bei 47,6 ng/ml nach 72 Stunden, 2.) in der Gruppe nach GOS ebenfalls bei 47,6 ng/ml nach 72 Stunden und 3.) nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten etwas niedriger bei 35,5 ng/ml nach 72 Stunden. Dabei lag kein NSE-Wert von Patienten mit einem positiven Krankheitsverlauf oberhalb des jeweiligen Grenzwertes (Spezifität jeweils 100%).

Laut den aktuellen Empfehlungen der AAN gilt derzeit ein Cut-Off-Wert über 33 ng/ml an den Tagen 1-3 als ein prädiktiver Faktor für ein neurologisch schlechtes Outcome.

Für S-100 konnten wir in beiden Gruppeneinteilungen sowie nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten einen Cut-Off Wert von 0,7 ng/ml nach 24 Stunden ermitteln (Spezifität 100%). Nach 48 Stunden lag der Cut-Off Wert für beide Gruppen bei 0,4 ng/ml. Die jeweiligen Grenzwerte blieben auch nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten unverändert bestehen. Im Vergleich der einzelnen S-100-Werte lagen die Werte von Patienten mit einem günstigen Krankheitsverlauf niemals oberhalb der jeweiligen Grenzwerte von 0,4 ng/ml bzw. 0,7 ng/ml.

Hinsichtlich der Aussagekraft von erhöhten S-100-Konzentrationen wurden verschiedene Studien im Rahmen der aktuellen Empfehlungen der American Academy of Neurology ausgewertet. Dafür wurden die Messergebnisse aus den ersten beiden Tagen analysiert. Das Verhältnis der falsch-positiven Ergebnisse für die jeweiligen Cut-Off-Werte variierte weit zwischen 0 – 54%, wobei die jeweiligen Grenzwerte zwischen 0,15 ng/ml und 0,7 ng/ml angegeben wurden [30]. Laut den Empfehlungen der AAN gilt S-100 als ein unzureichend prädiktiver Faktor.

Entgegen dieser Empfehlung aus 2006, sprechen sich die Autoren eines aktuellen, großen Reviews aus 2009 für S100-B als prädiktiven Faktor für das neurologische Outcome aus [122]. Unter der Gruppeneinteilung „Tod/Überleben“ wurden für S-100B innerhalb der ersten 48 Stunden Cut-Off Werte zwischen 0,2 und 1,2 ng/ml angegeben, wobei allerdings die Spezifität zwischen 45 und 100% weit variierte. Drei Studien gaben bereits an Tag 1 und vier

Studien an Tag 2 einen signifikanten Unterschied zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten an. Die meisten anderen Studien teilten ihre Patienten in zwei Gruppen nach „Tod/Vegetativer Status“ und „Wiedererreichen des Bewusstseins“ auf. Die Cut-Off Werte für S-100B lagen hier zwischen 0,5 und 5,2 ng/ml zu den jeweils verschiedenen Zeitintervallen innerhalb der ersten 3 Tage. Die Spezifität rangierte deutlich höher als in der vorherigen Gruppeneinteilung zwischen 85 und 100%. Von zehn Cut-Off Werten wurden sechs mit einer Spezifität von 100% angegeben – die weiteren mit 85%, 88%, und zwei mit 96%. Signifikante Unterschiede zeigten sich bereits ab den ersten bis hin zum dritten Tag.

In der Annahme, dass S-100B als Zytokin eine aktive Rolle im komplexen Ablauf der Hirnschädigung nach Hypoxie übernimmt, vermutet man erhöhte S-100B Konzentrationen als Ursache für das Voranschreiten des Zelluntergangs [123]. Hohe S-100B-Werte im Serum würden dann für ein aggressives Fortschreiten der Hirnschädigung und damit für einen ungünstigen Krankheitsverlauf sprechen.

Basierend auf dieser Theorie, halten die Autoren S-100B zu einem frühen Zeitpunkt (innerhalb der ersten 24 Stunden) für aussagekräftiger als NSE: S-100B Konzentrationen geben vom frühen Beginn an Hinweise auf den fortbestehenden Zelluntergang, wohingegen erhöhte NSE Konzentrationen wie auch z.B. pathologische Veränderungen in der Bildgebung und im EEG bereits als Folge dieser Hirnschädigung zu werten sind. So könnte man S-100B Werte vorzugsweise innerhalb der ersten 24 Stunden und NSE Werte ab Tag 1 bis 3 zur Prognoseeinschätzung heranziehen [123].

Um abschließend einen Überblick über unsere erarbeiteten Ergebnisse zu geben, sind in der folgenden Tabelle nochmals alle signifikanten Ergebnisse zusammengefasst. Die Ergebnisse aus dieser Tabelle beziehen sich auf die Gruppeneinteilung nach gutem und schlechtem neurologischen Outcome. Die Fallzahl entspricht den jeweils vorliegenden Datensätzen, die zur Auswertung herangezogen werden konnten. Die jeweils dunkelgrau unterlegten p-Werte waren nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten nicht mehr signifikant.

	Fallzahl n	gutes Outcome	schlechtes Outcome	Signifikanz p
<b>Geschlecht (m/w)</b>	154 (96/58)	21 (10/11)	133 (86/47)	p=0,038
<b>Alter (≤60 / &gt;60)</b>	154 (74/80)	21 (13/8)	133 (61/72)	p=0,015
<b>Beob. Kollaps (ja/nein)</b>	130 (99/31)	23 (19/4)	107 (80/27)	p=0,008
<b>Anisokorie (ja/nein)</b>	139 (19/129)	19 (0/19)	120 (10/110)	p<0,001
<b>Motoreaktion (pos/neg)</b>	140 (37/103)	18 (10/8)	122 (27/95)	p=0,001
<b>Kontakt Tag 1-7 (ja/nein)</b>	146 (18/128)	18 (9/9)	128 (9/119)	p=0,015
<b>Kontakt bei Entl. (ja/nein)</b>	148 (25/123)	20 (16/4)	128 (9/119)	p<0,001
<b>PLR / Aufnahme (pos/neg)</b>	139 (79/60)	19 (17/2)	120 (62/58)	p<0,001
<b>PLR 0-12h (pos/neg)</b>	134 (87/47)	17 (16/1)	117 (71/46)	p<0,001
<b>Augenöffnen Tag 1-7 (ja/nein)</b>	135 (54/81)	17(12/5)	118 (42/76)	p<0,001
<b>GCS / Aufnahme</b>	87	10 GCS <sub>mittel</sub> 3,7	77 GCS <sub>mittel</sub> 3,5	p=0,006
<b>GCS / Verlegung</b>	57	16 GCS <sub>mittel</sub> 8,1	41 GCS <sub>mittel</sub> 8,0	p<0,001
<b>GCS Aufnahme (≤6/&gt;6Pkte.)</b>	87 (21/66)	10 (6/4)	77 (15/62)	p=0,003
<b>Burst-Supp. EEG (ja/nein)</b>	93 (21/72)	11 (2/9)	82 (20/62)	p=0,33
<b>SEP patholog. Befund (ja/nein)</b>	88 (56/32)	12 (5/7)	76 (51/25)	p=0,046
<b>AEP patholog. Befund (ja/nein)</b>	73 (34/39)	10 (1/9)	63 (33/30)	p<0,001
<b>CT Normalbefund (ja/nein)</b>	111 (42/69)	14 (10/4)	97 (32/65)	p=0,034
<b>CT aufgehob. Rindenzeichnung (ja/nein)</b>	111 (35/76)	14 (1/13)	97 (34/63)	p=0,024
<b>Laktat i.S. erhöht (ja/nein)</b>	80 (59/21)	10 (4/6)	70 (58/12)	p=0,007
<b>NSE Tag 2 (Mittelwert)</b>	57	7 - 21,1 ng/ml	50 - 55,9 ng/ml	p=0,017
<b>NSE Tag 3 (Mittelwert)</b>	72	9 - 22,4 ng/ml	63 - 68,5 ng/ml	p<0,000
<b>NSE Tag 4 (Mittelwert)</b>	64	8 - 17,8 ng/ml	56 - 68,2 ng/ml	p= 0,019
<b>S100 Tag 1 (Mittelwert)</b>	44	5 - 0,4 ng/ml	39 - 4,7ng/ml	p=0,001
<b>S100 Tag 2 (Mittelwert)</b>	53	7 - 0,9 ng/ml	46 - 1,3 ng/ml	p=0,034
<b>S100 Tag 3 (Mittelwert)</b>	63	8 - 0,5 ng/ml	55 - 2,3 ng/ml	p=0,022
<b>S100 Tag 4 (Mittelwert)</b>	61	7 - 0,3 ng/ml	54 - 3,5 ng/ml	p<0,001

Tabelle 30: Übersicht aller signifikanten Ergebnisse aus sämtlichen erhobenen Patientendaten. Nach einem weiteren Ausschlussverfahren konnten für unser Patientengut sechs dieser oben aufgeführten signifikanten Untersuchungsmerkmale als die aussagekräftigsten Prädiktoren ermittelt werden.

(1) S-100 (Tag 1) und NSE (Tag 3),

(2) erstmaliges Augen öffnen (innerhalb der ersten 7 Tage) und Lichtreaktion der Pupillen (innerhalb der ersten 12 Stunden) sowie

(3) AEP und Normalbefund in der ersten Computertomographie.

#### **4.5 Fragebögen**

In zahlreichen Briefen und Fragebögen wird eine sehr bedrückende und frustrierende Lebenssituation der betroffenen Patienten und deren Angehörigen geschildert.

Wiederholt wurde von den Angehörigen die Frage nach dem „Warum?“ und nach dem Sinn gestellt: „Am Anfang glaubt man, alles medizinisch Mögliche unternehmen zu müssen, um das Leben, in welcher Form auch immer, zu erhalten – später macht man sich den Vorwurf, warum man so egoistisch war und nicht einfach loslassen konnte!“

In unserer Studie wurden alle noch lebenden Patienten, unabhängig von deren individuellen neurologischen Status, für die Fragebogenauswertung angeschrieben.

Auf die 84 versandten Fragebögen erhielt ich 37 Antworten. Leider waren nur 10 Fragebögen von überlebenden Patienten bzw. deren Angehörige ausgefüllt worden.

Auf den anderen 27 Rückantworten war eine kurze Notiz vermerkt: in den meisten Fällen waren die Patienten zwischenzeitlich verstorben; andere wollten aus persönlichen Gründen zu den Fragebögen keine Stellung nehmen.

Einige der Angehörigen machten sich große Mühe und versuchten, mir in einem beigelegten Brief ausführlich zu berichten. Bis ins Detail wurde der Verlauf der Krankheit, die Aufenthalte in den verschiedenen medizinischen Einrichtungen und auch die Lebenssituation vor und nach dem Ereignis beschrieben. Im Abschnitt „Ergebnisse C. Fragebögen“ wurden die zehn ausgefüllten Fragebögen im Einzelnen beschrieben.

Der jüngste überlebende Patient (41 Jahre) erlangte nach der globalen cerebralen Ischämie sein Bewusstsein nicht wieder. Nachdem sich die Ehefrau von ihm trennte, waren auch die Eltern mit der Situation überfordert und mussten ihren Sohn in ein Pflegeheim verlegen. Der Vater gab für seinen Sohn eine Lebensqualität von 0%, für sich und seine Ehefrau eine Lebensqualität von 5% an.

Sieben Patienten erreichten zwar wieder ihr Bewusstsein, blieben aber in alltäglichen Dingen und Handlungen pflege- und hilfsbedürftig. Vier von ihnen leben in einer Pflegeeinrichtung, die anderen drei werden zu Hause von den Ehepartnern und / oder Kindern gepflegt.

Drei der sieben Patienten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung noch voll berufstätig, mussten aber aufgrund der schwerwiegenden, bleibenden Folgeschäden Frührente beantragen.

Für vier Patienten lag die Lebensqualität bei 0%, für eine Patientin bei 5% und für die weiteren drei Patienten jeweils bei 25%, 30% und 50%.

Die nächsten Angehörigen litten physisch und psychisch unterschiedlich stark unter der neuen Situation. Dabei war es nicht von maßgeblicher Bedeutung, ob die Patienten zu Hause oder im Pflegeheim lebten. Angehörige von Patienten, die in einer Pflegeeinrichtung betreut werden, gaben eine Lebensqualität zwischen 0% und 90% (durchschnittlich 53%) an. Angehörige, die zu Hause die Pflege selbst übernahmen, beurteilten ihre Lebensqualität zwischen 50% und 75% (durchschnittlich 58%).

Zwei der befragten Patienten hatten sich im Verlauf gut erholt. Einer der beiden Patienten war zuvor noch berufstätig, beantragte aber wegen kognitiver und körperlicher Einschränkungen seine Frühpensionierung. Beide beschreiben eine innere Zufriedenheit, diese schwere Erkrankung, im Vergleich zu den vielen anderen betroffenen Patienten, so gut überlebt zu haben. Beide würden heute ihr Leben viel bewusster und intensiver genießen. Aufgrund körperlicher Einschränkungen und rascher Ermüdbarkeit erreichte die eine Patientin 60% auf der Skala der Lebensqualität. Der andere Patient empfindet seine Lebensqualität sehr hoch bei 90%.

In bisher durchgeführten Studien [89-90] [93-94] wurde die Lebensqualität von Patienten nach einer primär erfolgreichen CPR, meist im Langzeitverlauf von mindestens sechs Monaten bis hin zu Jahren nach dem Ereignis, untersucht. Um eine möglichst genaue Auswertung zu gewährleisten, wurden hierzu allerdings nur Patienten mit leichten bis moderaten neurologischen Defiziten, insbesondere mit ausreichendem kognitivem Verständnis, befragt. Patienten mit einem schweren neurologischen Defizit oder in einem vegetativen Status wurden, im Gegensatz zu unserer Arbeit, in die Befragung nicht mit einbezogen.

Vor allem die aktuellen Studien befassen sich nicht nur mit dem einzelnen Patienten, sondern auch mit dem Patienten in seiner gesamten Umgebung, mit seiner Familie und den pflegenden Personen. Ziel wäre eine individuelle Begleitung nach dem Krankenhaus- oder

Rehabilitationsaufenthalt durch spezielle Förderung der körperlichen und kognitiven Funktionen sowie durch fachkundige Anweisung und Begleitung der Angehörigen.

Eine Studiengruppe [109] erfasst seit April 2007 in einer großen randomisierten Studie sämtliche Patienten, die nach erfolgreicher Reanimation mindestens zwei Wochen überlebten und in einer der teilnehmenden Kliniken im Süden der Niederlande behandelt werden. Wie in unserer Studie werden dafür alle Patienten, unabhängig von ihrer neurologischen Einschränkung, befragt. Alle Patienten werden in zwei Gruppen unterteilt.

Die eine Gruppe wird schon während des Krankenhausaufenthalts von einem Kriseninterventionsteam betreut. Diese individuelle Betreuung umfasst regelmäßige Besuche und Beratungen durch eine speziell ausgebildete Pflegekraft für den Patienten, aber auch für die Angehörigen. Diese intensive Betreuung findet während der ersten drei Monate nach der Reanimation statt. Dabei soll insbesondere auf kognitive Probleme, emotionalen Beistand und praktische Unterstützung eingegangen werden. Motivierung zur Eigeninitiative und gute wie ausführliche Information für Patient und Angehörige zählen ebenso zu den Aufgaben dieser Betreuungsgruppe. Die andere Hälfte wird wie bisher üblich betreut.

Ein Jahr nach der Reanimation werden dann Patienten und Angehörige anhand standardisierter Fragebögen, wie z.B. EuroQol6D, Quality of life after brain injury, Cognitive Failures Questionnaires u.a. interviewt. Abschliessende Ergebnisse wurden aktuell noch nicht veröffentlicht.

Es besteht dringender Handlungsbedarf, Patienten nach einer globalen, zerebralen Ischämie mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Folgeschäden besser und individueller nach der Akutversorgung weiter zu betreuen. Das Ziel wäre, die Lebensqualität eines jeden einzelnen Patienten zu verbessern, seine körperlichen und geistigen Funktionen zu fördern, um auch eine Wiedereingliederung in sein gewohntes soziales Umfeld zu ermöglichen.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Ziel unserer Arbeit war es, mögliche Prognosefaktoren nach einer globalen, zerebralen Ischämie zu evaluieren.

Einige Ergebnisse aus der körperlichen Aufnahmeuntersuchung, aus den technischen Untersuchungen und von den biochemischen Markern zeigten signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.

Im Vergleich aller durchgeführten Analysen, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Gruppeneinteilungen nach Überleben, nach dem Outcome sowie nach Ausschluss aller palliativ behandelten Patienten, konnten insgesamt gut übereinstimmende Ergebnisse vorgestellt werden.

Die beiden Gruppen „Überleben“ und „Outcome“ unterschieden sich lediglich in einem Merkmal: hypodense Basalganglien in der Computertomographie waren für ein neurologisches Outcome nicht prädiktiv.

Nach weiterem Ausschluss aller Patienten unter Palliativtherapie waren fünf zuvor signifikant getestete Merkmale nicht mehr uneingeschränkt aussagekräftig: (1) weibliches Geschlecht, (2) GCS bei Aufnahme, (3) hypodense Basalganglien in der Computertomographie, (4) Burst-Suppression Koma und (5) S-100 am 2.Tag.

Mit einem Vergleich aller signifikanten Merkmale wurde versucht, die aussagekräftigsten Prädiktoren für unser Patientengut zu ermitteln. Diese waren S-100 (Tag 1) und NSE (Tag 3), erstmaliges Augen öffnen (innerhalb der ersten 7 Tage) und Lichtreaktion der Pupillen (innerhalb der ersten 12 Stunden) sowie normale AEP und Normalbefund in der ersten Computertomographie

Diese Empfehlung sollte dazu beitragen, nach einem einheitlichen Vorgehen möglichst früh eine Prognose über das spätere Outcome eines einzelnen Patienten stellen zu können. Sicherlich sind solche Empfehlungen hilfreich. Aber es bleibt doch die Summation aller erhobener Befunde im zeitlichen Verlauf, die die individuelle Situation eines betroffenen Patienten am genauesten darstellt.

Viele möglicherweise störende Faktoren wie Sedierung während der Intensivmaßnahmen, unterschiedliche Bestimmungsmethoden von Laborparametern, abweichende Beurteilung bildgebender Verfahren oder ungenaue Abschätzungen der definitiven Hypoxiezeit, lassen eine einheitliche Empfehlung für eine Gesamtpopulation derzeit nur eingeschränkt zu.

In unserer heutigen Gesellschaft stehen neben gesellschaftlichen Erwartungen leider auch wirtschaftliche Interessen hinter all diesen Studien.

Nochmals möchte ich betonen, dass nicht nur die sozioökonomischen, sondern auch die ethischen Gesichtspunkte bei dieser Diskussion nicht außer Acht gelassen werden dürfen - insbesondere nicht für die Patienten im vegetativen Status. Ob nun in Pflegeeinrichtungen oder in eher seltenen Fällen von Familienangehörigen versorgt, stellt der Patient unbestritten in seinem wahrnehmungs- und kommunikationslosen sowie pflegeintensiven Zustand eine außerordentliche psychische Belastung für die Angehörigen und auch für die Pflegenden dar.

Die Diskussion über die Vielzahl ethischer Fragen und Probleme bleibt kontrovers und schwierig. Und dennoch muss Konsens darüber bestehen, dass es sich beim apallischen Patienten um einen lebenden Menschen handelt!



## Verwendete Abkürzungen:

CPR	Kardiopulmonale Reanimation
PVS	Persistent / Permanent vegetative State
EEG	Elektroencephalogramm
PET	Positronenemissionstomographie
ATP	Adenosintriphosphat
ADP	Adenosindiphosphat
PLR	Pupillenreaktion auf Licht
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
AAN	American Association of Neurology
NSE	Neuronenspezifische Enolase
S-100	Protein S100
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
EPO	Erythropoetin
rt-PA	recombinant tissue plasmonigen activator
TROICA	Thrombolysis in Cardiac Arrest Study
NPH	Nottingham Health Profile
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ETP	Epilepsietypische Potentiale
BI	Barthel Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
n.s.	nicht signifikant
n.E.	nach Ereignis
p. pall	p-Wert nach Ausschluss der palliativ behandelten Patienten
p. gos	p-Wert der Gruppeneinteilung nach GOS

## Literaturverzeichnis:

- [ 1 ] Kuschinsky W.  
Physiology of cerebral blood flow and metabolism.  
Arzneimittelforschung 41 (1991) 284-288
- [2] Safar P, Kochanek P.  
Cerebral blood flow promotion after prolonged cardiac arrest.  
Crit Care Med 2000;28(8):3104–6.
- [3] Püttgen H.A., Romergryko G.  
Predicting neurological outcome following cardiac arrest.  
J Neurol Sci 2007; 261: 108-117
- [4] Nolan J. Et al.  
European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 1.  
Introduction.  
Resuscitation 2005; 67 Suppl 1:S3-6.
- [5] Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, et al.  
Long-term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed  
emergency medical services: the Utstein style applied to a mid-sized urban/suburban  
area.  
Heart 1999;82:674–9.
- [6] Erik Popp, MD, Bernd W. Böttiger, MD, DEAA\*:  
Cerebral Resuscitation: State of the Art, Experimental Approaches and Clinical  
Perspectives.  
Neurol Clin 24 (2006) 73–87
- [7] Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J et al.  
Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and  
simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for  
healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on  
Resuscitation.  
Circulation 2004; 110:3385-97
- [8] Reid Graves J, Herlitz J, Bang A et al  
Survivors of out of hospital cardiac arrest: Their prognosis, longevity and functional  
status.  
Resuscitation 1997; 35: 117-121
- [9] Booth CM, Boone RH, Tomlinson G et al.  
Is this patient dead, vegetative or severely neurologically impaired? Assessing outcome  
for comatose survivors of cardiac arrest.  
JAMA 2004; 291(7):870-9
- [10] Nentwig, A.  
Aktuelle Wachkoma-Studie über Betroffenenzahlen (Deutschland).  
2002

- [11] Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME.  
Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans.  
J Cere Blood Flow Meta 1985; 5 (4): 600-8
- [12] Siegenthaler W., Blum H.E.  
Klinische Pathophysiologie.  
Thieme Verlag, 2006; 9.Auflage
- [13] Prange HW et al.  
Prognostic evaluation of brain dysfunction after cardiopulmonary resuscitation.  
Z Kardiol, 1994; 83, Suppl 6; 127- 134
- [14] Rami A, Krieglstein J.  
Inhibition of proteolysis prevents neuronal damage caused by cytotoxic hypoxia or ischemia.  
J.Krieglstein H, Oberpichler Schwenk Pharmakologie of Cerebral Ischemia 1992,  
Seite 301-307
- [15] Siesjö B K, Katsura K et al  
The multiple causes of ischemic brain damage: a speculative synthesis  
J.Krieglstein H, Oberpichler Schwenk Pharmakologie of Cerebral Ischemia 1992,  
Seite 511-524
- [16] Madl C.  
Zerebrale Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation. Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden.  
Inetsnivmed 1994; 31: 21-25
- [17] Astrup J et al.  
Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra.  
Stroke 1981; 12:723-725
- [18] Brodal A. (1981)  
Neurological anatomy in relation to clinical medicine,  
1981, 3rd edn. Oxford Univ Press
- [19] Gleixner et al.  
2002, Neurologie und Psychiatrie
- [20] Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer N (2002)  
Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients.  
News Physiol Sci, 2002; 17; 38-42
- [21] The Multi-Society Task Force on PVS (1994)  
Medical aspects of the persistent vegetative state.  
N Eng J Med, 1994; 330; 1499-1508
- [22] Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. (1998)  
Richtlinien zu Feststellung des Hirntodes.3 Fortschreibung 1997 mit Ergänzung.  
Dtsch Ärztebl, 95;1509-1516

- [23] Besser R.  
Hirntod.  
Klin Neurophysiol, 2001; 32; 39- 41
- [24] Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J.  
The epidemiology of out-of-hospital ‘sudden’ cardiac arrest.  
Resuscitation 2002;52(3):235–345.
- [25] De Vos R et al  
In-hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome.  
Arch Intern Med, 1999 :159: 845–850
- [26] Rea TD, et al.  
Temporal trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective.  
Circulation 2003;107 (22):2780–5.
- [27] Grubb NR.  
Managing out-of-hospital cardiac arrest survivors:1. Neurological perspective.  
Heart 2001;85(1):6–8.
- [28] Madl C et al.  
Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment.  
Crit Care Med, 2002; 28: 721–726
- [29] Pfeifer R, Borner A, Figulla H.  
Outcome after cardiac arrest – predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S100 and the Glasgow Coma Scale.  
Resuscitation 2005;65:49-55.
- [30] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S.  
Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.  
Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.  
Neurology 2006;67(2):203–10.
- [31] Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG.  
Early findings of global central nervous system hypoperfusion.  
AJR Am J Roentgenol 1983; 141 (6): 1227-32
- [32] Torbey MT, Selim M, Knorr J et al.  
Qualitative analysis of the loss of distinction between grey and white matter in comatose patients after cardiac arrest.  
Stroke 2000; 31:2163-2167
- [33] Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A.  
Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest.  
Resuscitation 2004; 63: 55-6

- [34] Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM  
MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation.  
AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22: 1561-1565
- [35] Els T, Kassubek J, Kubalek R et al.  
Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor of clinical outcome?  
Acta Neurol Scand 2004; 110: 361-367
- [36] Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, et al.  
Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe posthypoxic encephalopathy.  
J Neurol Sci 2003; 210:23-30
- [37] Edgren E, Enblad P, Grenvik A, et al.  
Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathologic and prognostic emission tomography pilot study.  
Resuscitation 2003; 57: 161-170.
- [38] Rudolf J et al  
Positron emission tomography in diagnosis and prognosis of postanoxic cerebral dysfunction.  
Fortschr Neurol Psychiatr, 2000; 68: 344–351
- [39] Zandbergen EGJ et al  
Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma.  
Lancet, 1998; 352: 1808–1812
- [40] Edgren E et al (1994)  
Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest.  
Lancet, 1994; 343:1055–1059
- [41] Grubb NR et al (1995)  
In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest.  
Lancet, 1995; 346: 417–421
- [42] Abramson NS, Safar P, Detre KM, Kelsey SF, Monroe J, Reinmuth O et al.  
Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischaemia.  
Brain resuscitation.  
Stroke 1995; 26(4): 543-9
- [43] Young GB, Diog GS, Ragazzoni A.  
Anoxic-ischemic encephalopathy; clinical and electrophysiological associations with outcome.  
Neurocrit Care 2005;2
- [44] Chen R, Bolton CF, Young GB.  
Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiological study.  
Crit Care Med 1996; 24:672-678

- [45] Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, et al.  
Etiology, neurologic correlation, and prognosis in alpha coma.  
Clin Neurophysiol 1999;110:205-213
- [46] Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, et al.  
For the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days  
of postanoxic coma.  
Neurology 2006;66:62-68.
- [47] Logi F, Fischer C, Murri L, et al.  
The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory  
cortex in comatose patients.  
Clin Neurophysiol 2003;114:1615-1627
- [48] Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al.  
Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory  
evoked potentials compared with clinical assessment.  
Crit Care Med 2000;28:721-726
- [49] Gendo A, Kramer L, Hafner M, et al.  
Time-dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors.  
Intensive Care Med 2001;27:1305-1311
- [50] Barone F C, Clark R K, Price J, White RF, Feuerstein G Z, Storer L S, Ohlstein E H  
Neuron-specific enolase increase in cerebral and systemic circulation following focal  
ischemia.  
Brain Res 1993; 623: 77-82
- [51] Horn M, Seger F, Schlote W  
Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia.  
Stroke 1995; 26: 290-97
- [52] Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L,  
Purification and characterization of human neuron-specific enolase radioimmunoassay  
development.  
Tumor Biol. 1984; 5(2): 127-39
- [53] Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M  
S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as Indicators of  
Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke  
STROKE 1997; 28: 1956-1960
- [54] Schäfer B W, Heizmann C W  
The S-100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology.  
Reviews 1996; 21: 134-14)
- [55] Hu J, Van Eldik L J  
S100 $\beta$  induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric  
oxide-dependent pathway.  
Biochim et Biophys Acta 1996; 1313: 239-245

- [56] Hu J., et al.  
S-100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes  
J Neurochem 1997; 69(6): 2294-2301
- [57] Zimmer D B, Cornwall EH, Landar A, Song W  
The S-100 Protein Family: History, Function and Expression  
Brain Research Bulletin 1995; 37(4): 417-29)
- [58] Schäfer B W, Heizmann C W  
The S-100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology.  
REVIEWS 1996; 21: 134-140)
- [59] Bell D, Brindley PG, Forrest D, Al Muslim O, Zygun D  
Management following resuscitation from cardiac arrest: recommendations from the  
2003 Rocky Mountain Critical Care Conference.  
Can J Anaesth. 2005 Mar;52(3):309-22.
- [60] Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG.  
Temperature changes of  $>$  or  $=$  1 degree C alter functional neurologic outcome and  
histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia.  
Anesthesiology. 1995 Aug;83(2):325-35
- [61] Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y.  
Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest?  
Resuscitation. 2001 Jun;49(3):273-7
- [62] Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A  
Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral  
and cardiac outcome.  
Stroke, 1990 : 21; 1600-1606
- [63] Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, Katz LM, Kochanek PM, Lechleuthner A,  
Nemoto EM, Obrist W, Safar P, Sterz F, Tisherman SA, White RJ, Xiao F, Zar H  
Resuscitative hypothermia.  
Crit Care Med, 24, 1996 : Suppl; 81-89
- [64] Bernard SA, Gary TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Snith K et al.  
Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced  
hypothermia.  
New Engl J Med, 2002; 21: 346(8): 557-63
- [65] The hypothermia after CA Study Group.  
Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest.  
New Engl J Med 2002; 346: 549-556
- [66] Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O  
Serum neuro-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with  
hypothermia.  
Stroke 2003; 34(12):2881-6

- [67] Safar P, Kochanek PM  
Therapeutic hypothermia after cardiac arrest  
New Engl J Med 2002; 346 (8):612-3.
- [68] Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, et al.  
Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade.  
J Cereb Blood Flow Metab 2002;22:21-8
- [69] Hachimi-Idrissi S, Van Helmerjick A, Michotte A et al.  
Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats.  
Brain Res 2004; 1019:217-25
- [70] Fischer S, Renz D, Wiesnet M et al.  
Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells.  
Brain Res Mol Brain Res 1999;74:135-44
- [71] The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group.  
N Engl J Med 2002;346:549-56
- [72] Nolan J, Morley P, Vanden Hoek, et al.  
Therapeutic hypothermia after cardiac arrest an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation.  
Circulation 2003;108:118-21
- [73] Brain Resuscitation Trial I Study Group.  
Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest.  
N Engl J Med 1986; 314:397-403
- [74] Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group.  
A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest.  
N Engl J Med 1991;324:1225-31
- [75] Block F, Schwarz M  
Neuroprotektion beim Schlaganfall.  
Der Nervenarzt, 1999 : 70; 101-110
- [76] Popp E, Padosch A, Vogel P, Schäbitz WR, Schwab S, Böttiger BW  
Effects of intracerebroventricular application of brain-derived neurotrophic factor on cerebral recovery after cardiac arrest in rats.  
Crit Care Med 2004;32:359-65
- [77] Popp E, Vogel P, Teschendorf P, Böttiger BW  
Effects of the application of erythropoietin on cerebral recovery after cardiac arrest in rats.  
Resuscitation 2007;74:344-51



- [78] Böttiger BW, Bode C, Kern S et al.  
Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial.  
Lancet 2001;357:1583-85
- [79] Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C et al.  
Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest.  
Resuscitation 2001;50:71-6
- [80] Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E et al.  
TROIICA Trial Investigators: European Resuscitation Council Study Group  
Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest.  
N Engl J Med 2008; 359:2651-62
- [81] Mullner M, Sterz F, Binder M et al  
Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors.  
J Cerebr Blood Flow Metabol 17: 430–436
- [82] Van den Berghe G, Schoonheydt K et al.  
Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients.  
Neurology 2005;64:1348-1353
- [83] Reed CC, Stewart RM, Sherman M et al.  
Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care mortality.  
J Am Sur 2007;204:1048-54
- [84] Bell DD, Brindley PG, Forrest D et al.  
Management following resuscitation from cardiac arrest: recommendations from the 2003 Rocky Mountain Critical Care Conference.  
Can J Aesth 2005;52:309-22
- [85] Chien S, Oeltgen PR, Diana JN et al.  
Two-day preservation of major organs with autoperfusion multiorgan preparation and hibernation induction trigger. A preliminary report.  
J Thorac Cardiovas Surg 1991;102:224-34
- [86] Wu G, Zhang F, Salley RK et al.  
Delta opioid extends hypothermic preservation time of the lung.  
J Thirac Cardiovasc Surg 1996;111:259-67
- [87] Katz LM, Young A, Frank JE et al.  
Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischaemia.  
Crit Care Med 2004;32:806-10

- [88] Gordon CJ  
The therapeutic potential of regulated hypothermia.  
Emerg Med J 2001;18:81-89
- [89] Saner H, Borner Rodriguez E, Kummer-Bangerter A et al.  
Quality of life in longtime survivors of out-of-hospital cardiac arrest.  
Resuscitation 2002;53:7-13
- [90] Lundgren-Nilsson A, Rosén H, Hofgren C et al.  
The first year after successful cardiac resuscitation : Function, activity, participation and quality of life.  
Resuscitation 2005;66:285-289
- [91] Hamel MB, Phillips R, Teno J, Davis RB, Goldman L, Lynn J, Desbiens N, Connors AF Jr, Tsevat J.  
Cost effectiveness of aggressive care for patients with nontraumatic coma.  
Crit Care Med. 2002 Jun;30(6):1382-3.
- [92] Stiell IG, et al  
Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS Study Phase I results.  
Ontario Prehospital Advanced Life Support.  
Ann Emerg Med, 1999; 33: 44–50
- [93] Zoch TW et al  
Short and long-term survival after cardiopulmonary resuscitation.  
Arch Intern Med, 2000 160: 1969–1973
- [94] Fredriksson M, Herlitz J, Nichol G et al.  
Variation in outcome in studies of out-of-hospital cardiac arrest: a review of studies confirming the Utstein guidelines.  
Am J Emerg Med 2003;21:276-81
- [95] Denton R, Thomas A N  
Cardiopulmonary resuscitation: a retrospective review  
ANAESTHESIA 1997; 52: 324-327
- [96] Pell JP, Sirel J, Marsden AK et al.  
Sex differences in outcome following community-based cardiopulmonary arrest.  
Eur Heart J 2000;21:239-44
- [97] Kim C, Fahrenbruch CE, Cobb LA  
Out-of-hospital cardiac arrest in men and women.  
Circulation 2001;104:2699-703
- [98] Herlitz J, Engdahl J, Svensson L et al.  
Is female sex associated with increases survival after out-of-hospital cardiac arrest?  
Resuscitation 2004; 60:197-203

- [99] E.G.J. Zandbergen  
Postanoxic coma: how (long) should we treat?  
European Journal of Anaesthesiology 2008, 25: 39-42
- [100] Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM  
Prediction outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and elektrophysiologic study.  
ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL 1991; 79: 101-107
- [101] Pell JP, Sirel JM, Marsden AK et al.  
Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest : comparison by underlying aetiology.  
Heart 2003;89:839-42
- [102] Eisenberg MS et al  
Cardiac resuscitation.  
N Engl J Med 2001; 344:1304-13
- [103] Terranova P, Valli P, Severgnini B et al.  
Early outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after early defibrillation: a 24months retrospective analysis.  
Indian Pacing Electrophysiol J 2006; 6:194-201
- [104] J. Bro-Jeppesen et al.  
The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of ife after cardiac arrest.  
Resuscitation 2009; 80: 171-76
- [105] Herlitz J., Ekstrom L., Weenerblom B et al.  
Prognosis among survivors of prehospital cardiac arrest.  
Ann Emerg Med 1995;25(1):58-63
- [106] Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E, Tiainen M, Müllner M, Laggner AN, Herkner H, Bischof MG.  
Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary.  
Resuscitation. 2008 Feb;76(2):214-20. Epub 2007 Sep 17.
- [108] Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B Buggle F, Mathias D, Hacke W  
Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest  
Crit Care Med 1997; 25(7): 1133-38
- [109] Moolaert VR, Verbunt JA et al.  
Activity and Life After Survival of Cardiac Arrest (ALASCA) and effectiveness of an early intervention service: design of a randomised controlled trial.  
BMC Cardiovasc Disor. 2007; Aug 27:26
- [110] Hunt SM, McEwen J, McKenna SP  
Nottingham Health Profile. Measuring health status. London: Croom Helm, 1986.

- [111] Centre for Health Economics, University of York, UK.  
EuroQuol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQuol Group.  
Health Policy, 1992;20(3):321-8.
- [112] Kaplan EL, Meier P.  
Nonparametric estimation from incomplete observations.  
J Am Stat Ass 1958;53:457-481.
- [113] Manthey D et al.  
From structural biochemistry to expression profilin: Neuroprotective activities of estrogen.  
Neuroscience 2006;138:845-850.
- [113] Noppens R.R. et al  
Dose-dependent neuroprotection by 17 $\beta$ -estradiol after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation.  
Crit Care Med 2005; 33: 1595-1602.
- [115] Zandbergen E.G.J et al.  
SSEPs and pronosis in postanoxic coma. Only short or also long latency responses?  
Neurology 2006; 67:583-586.
- [116] Zandbergen E.G.J. et al.  
Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma.  
AAN 2006; 66: 62-68.
- [117] Torbey M.T. et al.  
Quantitative Analysis of the Loss of Distinction Between Gray and White Matter in Comatose Patients After Cardiac Arrest.  
Stroke, 2000; 31: 2163-2167
- [118] Torbey M.T. et al.  
Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest.  
Resuscitation, 2004; 63: 55-63
- [119] Topcuoglu M.A. et al.  
Prognostic value of magnetic Resonance Imaging in Post-Resuscitation Encephalopathy.  
Inter Med, 2009; 48: 1635-1646)
- [120] Barrett K.M. et al.  
Brain Injury After Cardiopulmonary Arrest and Its Assessment With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging.  
Mayo Clin Proc; 2007;82(7): 828-35
- [121] Wijdick E.F.M. et al.  
MR Imaging in Comatose Survivors of Cardiac Resuscitation.  
AJNR, 2001; 22: 1561-1565

- [122] Shinozaki K. et al.  
S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation : a systematic review.  
Crit Care 2009; 13:R121
- [123] Bianchi R et al.  
S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression  
J Leukoc Biol 2007,81; 108-118

## Anhang:

### A) Barthel Index

#### Barthel Index (BI)

	<b>Punkte</b>
<b>Essen</b>	
• Unabhängig, isst selbständig, benutzt Geschirr und Besteck	10
• Braucht etwas Hilfe, z.B. Fleisch oder Brot schneiden	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
<b>Bett/(Roll-)Stuhltransfer</b>	
• Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit	15
• Geringe Hilfen oder Beaufsichtigung erforderlich	10
• Erhebliche Hilfe beim Transfer, Lagewechsel, Liegen/Sitz selbständig	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
<b>Waschen</b>	
• Unabhängig beim Waschen von Gesicht, Händen; Kämmen, Zähneputzen	5
• Nicht selbständig bei o.g. Tätigkeit	0
<b>Toilettenbenutzung</b>	
• Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit (incl. Reinigung)	10
• Benötigt Hilfe, z.B. wg. unzureich. Gleichgewichtes od.bei Kleidung/Reinig.	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
<b>Baden</b>	
• Unabhängig bei Voll- oder Duschbad in allen Phasen der Tätigkeit	5
• Nicht selbständig bei o.g. Tätigkeit	0
<b>Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren</b>	
• Unabhängig beim Gehen über 50 m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen	15
• Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann mit Hilfsm. 50 m gehen	10
• Nicht selbständig beim Gehen, kann aber Rollstuhl selbständig bedienen, auch um Ecken und an einen Tisch heranfahren, Strecke mind. 50 m	5
• Nicht selbständig beim Gehen oder Rollstuhlfahren	0
<b>Treppensteigen</b>	
• Unabhängig bei der Bewältigung einer Treppe (mehrere Stufen)	10
• benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppesteigen	5
• Nicht selbständig, kann auch mit Hilfe nicht Treppe steigen	0
<b>An- und Auskleiden</b>	
• Unabhängig beim An- und Auskleiden (ggf. auch Korsett oder Bruchband)	10
• Benötigt Hilfe, kann aber 50% der Tätigkeit selbständig durchführen	5
• Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
<b>Stuhlkontrolle</b>	
• Ständig kontinent	10
• Gelegentlich inkontinent, maximal einmal/Woche	5
• Häufiger/ständig inkontinent	0
<b>Urinkontrolle</b>	
• Ständig kontinent, ggf. unabhängig bei Versorgung eines DK/Cystofix	10
• Gelegentlich inkontinent,max. einmal/Tag, Hilfe bei ext. Harnableitung	5
• Häufiger/ ständig inkontinent	0

## **B I.) Fragebogen für den Patienten**

### Allgemeine Angaben

Name: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Ansprechpartner (für telefonische Rückfragen): \_\_\_\_\_

Falls der Patient den Fragebogen selbst nicht ausfüllen konnte, wer hat diesen stellvertretend ausgefüllt?

Name: \_\_\_\_\_ Verwandtschaftsverhältnis: \_\_\_\_\_

Wohin wurden Sie nach dem Krankenhausaufenthalt in Großhadern verlegt?

In ein anderes Krankenhaus                      ja      nein                      (bitte ankreuzen)

Wenn ja, in welches (Name, Ort): \_\_\_\_\_

In einen Rehabilitationsklinik                      ja      nein                      (bitte ankreuzen)

Wenn ja, in welche (Name, Ort): \_\_\_\_\_

Für die weiteren Fragen bitte jeweils die zutreffende Antwort ankreuzen.

### Wo leben Sie aktuell?

- Krankenhaus
- Rehabilitationsklinik
- Pflegeeinrichtung
- Zu Hause, Familienpflege
- Zu Hause, häuslicher Pflegedienst
- Zu Hause, selbstständig

### Ihr Familienstand vor der Erkrankung:

Ledig                      (Kinder: ja    nein)

Verheiratet              (Kinder: ja    nein)

Eheähnlich              (Kinder: ja    nein)

Geschieden              (Kinder: ja    nein)

Ihr aktueller Familienstand:

- Keine Veränderung
- Trennung vom Partner
- Neuer Partner

Wie hat sich Ihr Verhältnis zu Freunden / Bekannten verändert?

- Gar nicht
- Einige Freunde haben sich seit meiner Erkrankung von mir abgewendet
- Ich habe seither neue Freunde hinzugewonnen
- Ich vermeide den Kontakt mit anderen Personen

Welche schulische Ausbildung haben Sie abgeschlossen?

- Gar keine
- Hauptschule
- Realschule
- Hochschulreife / Abitur
- Sonstige (bitte angeben): \_\_\_\_\_

Ihre berufliche Tätigkeit vor der Erkrankung:

- Arbeiter
- Angestellter
- Beamter
- Selbstständiger
- Schüler / Student
- Hausfrau
- Rentner / Pensionär
- Arbeitslos



Ihre berufliche Tätigkeit nach der Erkrankung:

- Unverändert
- Umschulung
- Teilzeitarbeit
- Ich habe gekündigt
- Ich wurde gekündigt
- Arbeitslos
- Frührente / Frühpensionierung

Welche Aussagen treffen auf Sie zu? (Mehrfachangaben sind möglich)

- Dieses Ereignis hat meine Lebenseinstellung verändert – ich lebe heute viel bewusster
- Ich habe mich in meine heutige Situation eingelebt und bin zufrieden
- Ich kann meine heutige Situation nicht akzeptieren und habe oft keinen Lebensmut mehr

Wie würden Sie Ihre finanzielle Situation beschreiben?

- Unverändert
- Zusätzlich entstandene Lebenskosten durch meine Erkrankung waren/sind gut durch meine Versicherung abgedeckt
- Immense Zusatzkosten durch meine Erkrankung brachten mich in finanzielle Schwierigkeiten

Welche Konsequenzen ergaben sich nach Ihrer Erkrankung für Ihre Wohnsituation?

- Ich musste meine damalige Wohnung kündigen und bin umgezogen
- Ich habe die Wohnung meinen Bedürfnissen entsprechend umgebaut
- Für mich ergaben sich daraus keine Konsequenzen bezüglich meiner Wohnungssituation

Wie lange waren Sie insgesamt seit der Wiederbelebung stationär in einem Krankenhaus bzw. in einer Rehabilitationsklinik?

---

Sonstiges (alles, was Ihnen persönlich wichtig erscheint):

---

---

---

---

---

---

---

---

Wie haben Sie sich im vergangenen Monat im Allgemeinen gefühlt?

- Ausgezeichnet
- Sehr gut
- Überwiegend gut
- Mal gut – mal schlecht
- Überwiegend schlecht
- Ganz schlecht

Wie oft haben Sie im vergangenen Monat unter Krankheiten, körperlichen Störungen Beschwerden oder Schmerzen gelitten?

- Jeden Tag
- Fast jeden Tag
- Etwa die Hälfte der Zeit
- Ab und zu, aber weniger als die Hälfte der Zeit
- Selten
- Nie

Haben Sie sich während dem vergangenen Monat deprimiert gefühlt?

- Ja – so sehr, dass ich mir das Leben hätte nehmen können
- Ja – so sehr, dass mir alles egal war
- Ja – fast jeden Tag sehr deprimiert
- Ja – verschiedene Male ziemlich deprimiert
- Ja – ab und zu etwas deprimiert
- Nein, ich habe mich nie deprimiert gefühlt

Haben Sie im vergangenen Monat Ihr Verhalten, Ihre Gedanken und Ihre Gefühle fest im Griff gehabt?

- Ja, absolut
- Ja, größtenteils
- Im Allgemeinen schon
- Nicht so gut
- Nein, ich fühle mit etwas durcheinander
- Nein, ich fühle mich sehr durcheinander

Haben Sie im vergangenen Monat unter Nervosität oder „Ihren“ Nerven gelitten?

- Ja, so sehr, dass ich nichts arbeiten oder mich um Dinge kümmern konnte
- Sehr stark
- Ziemlich stark
- Etwas, aber genug, um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Gar nicht

Wieviel Energie, Schwung oder Vitalität haben Sie im vergangenen Monat verspürt?

- Ich war ganz voller Energie – hatte viel Schwung
- Meistens ziemlich energiegeladen
- Meine Energie schwankte ziemlich
- Im Allgemeinen wenig Energie und Schwung
- Meist sehr wenig Energie und Schwung
- Überhaupt kein Energie oder Schwung – ich fühlte mich ausgelaugt

Im vergangenen Monat fühlte ich mich niedergeschlagen und betrübt:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Waren Sie im Allgemeinen angespannt oder haben Sie im vergangenen Monat irgendwelche Spannungen verspürt?

- Ja, ich war immer oder meistens extrem angespannt
- Ja, meistens sehr angespannt
- Ich fühlte mich mehrere Male ziemlich, aber nicht überwiegend angespannt
- Ich fühlte mich ein paar Mal etwas angespannt
- Meine allgemeine Anspannung war ziemlich gering
- Ich fühlte mich nie angespannt, hatte keinerlei Spannungsgefühle

Wie glücklich oder zufrieden waren Sie in Ihrem Leben im vergangenen Monat?

- Ausgesprochen glücklich, ich hätte nicht zufriedener sein können
- Meistens sehr glücklich
- Im Allgemeinen zufrieden
- Manchmal ziemlich glücklich, manchmal ziemlich unglücklich
- Im Allgemeinen unzufrieden, unglücklich
- Immer oder meistens sehr zufrieden oder unglücklich

Haben Sie sich im vergangenen Monat gesund genug gefühlt, um die Dinge zu tun, die Sie tun wollten oder mussten?

- Ja, absolut
- Größtenteils
- Gesundheitliche Probleme haben mich in einigen wichtigen Bereichen eingeschränkt
- Ich war gerade genug gesund, um mich selbst zu versorgen
- Ich brauchte einige Hilfe bei der Selbstversorgung
- Für alle oder die meisten Dinge brauchte ich fremde Hilfe

Haben Sie sich im vergangenen Monat so traurig, entmutigt, hoffnungslos oder problembeladen gefühlt, dass Sie sich fragten, ob Ihr Leben noch einen Sinn hat?

- Ganz extrem – so, dass ich dran war aufzugeben
- Sehr stark
- Ziemlich
- Etwas – aber genug um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Überhaupt nicht

Im vergangenen Monat wachte ich erfrischt und ausgeruht auf:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie im vergangenen Monat wegen Ihrer Gesundheit Sorgen oder Befürchtungen gehabt?

- Ganz extrem
- Sehr stark
- Ziemlich
- Einige, aber nicht viele
- Praktisch nie
- Überhaupt nicht

Hatten Sie im vergangenen Monat Grund sich zu fragen, ob Sie den Verstand oder die Kontrolle über Ihr Handeln, Sprechen, Fühlen oder Gedächtnis verlieren?

- Überhaupt nicht
- Nur ein bisschen
- Etwas, aber nicht genug, um deswegen besorgt zu sein
- Etwas, und ich war ein bisschen besorgt deswegen
- Etwas, und ich war ziemlich besorgt deswegen
- Ja sehr, und ich war sehr besorgt deswegen

Im vergangenen Monat war mein Alltagsleben voller Dinge, die mich interessierten:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie sich im vergangenen Monat aktiv und schwungvoll oder benommen und matt gefühlt?

- Jeden Tag sehr aktiv, schwungvoll
- Meistens sehr aktiv, schwungvoll – niemals wirklich benommen, matt
- Ziemlich aktiv, schwungvoll – selten benommen und matt
- Ziemlich benommen und matt – selten aktiv, schwungvoll
- Meistens benommen, matt – nie aktiv, schwungvoll
- Jeden Tag sehr benommen, matt

Waren Sie im vergangenen Monat ängstlich, besorgt oder aufgeregt?

- Ganz extrem – so stark, dass es mir fast übel war
- Sehr stark
- Ziemlich
- Etwas, aber genug um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Überhaupt nicht

Im vergangenen Monat war ich ausgeglichen und mir meiner selbst sicher:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie sich im vergangenen Monat entspannt und gelassen oder angespannt und aufgeregt gefühlt?

- Ich fühlte mich im ganzen Monat entspannt und gelassen
- Ich fühlte mich meistens entspannt und wohl
- Im Allgemeinen fühlte ich mich entspannt, aber manchmal angespannt
- Im Allgemeinen fühlte ich mich angespannt, aber manchmal entspannt
- Ich fühlte mich meistens angespannt oder aufgeregt
- Ich fühlte mich den ganzen Monat meistens angespannt oder aufgeregt

Ich fühlte mich im vergangenen Monat fröhlich, beschwingt und heiter:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

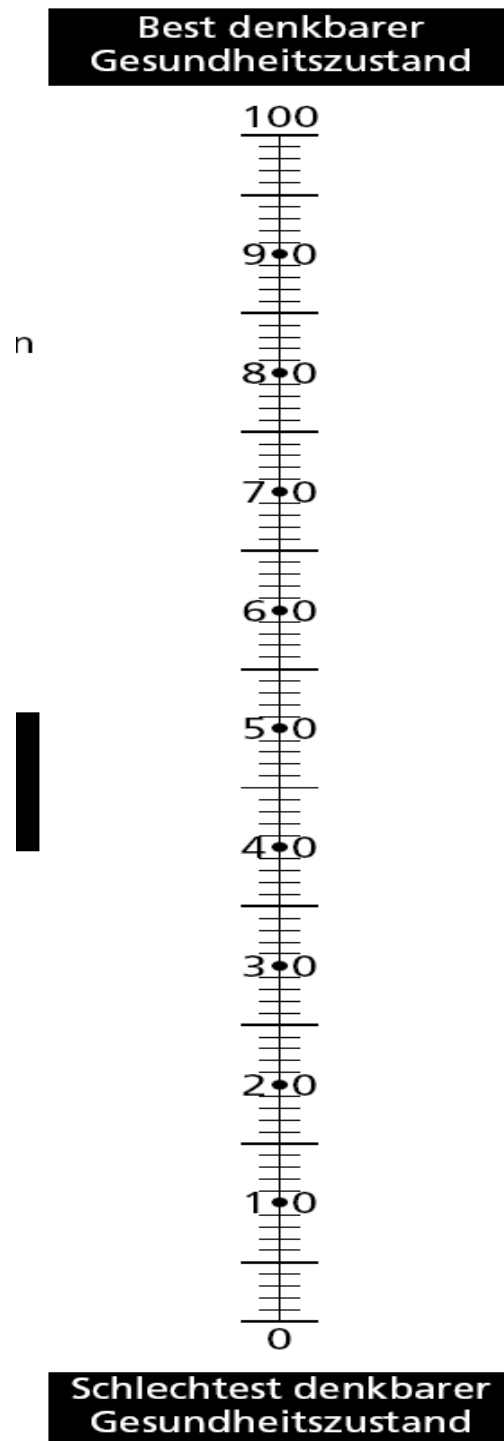
Ich fühlte mich im vergangenen Monat müde, ausgelaugt, verbraucht oder erschöpft:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Waren Sie oder fühlten Sie sich im vergangenen Monat unter Druck, Stress oder Belastung?

- Ja – fast mehr als ich aushalten oder ertragen konnte
- Ja, unter ziemlich starken Druck
- Ja, etwas mehr als gewöhnlich
- Ja, etwas – aber nicht mehr als gewöhnlich
- Ja, ein bisschen
- Überhaupt nicht

Wie hoch schätzen Sie Ihre Lebensqualität ein? Benutzen Sie dazu bitte folgende Skala.  
Markieren Sie Ihre Lebensqualität mit einem Kreuz. Die Skala reicht von 0 (entspricht dem schlechtesten überhaupt denkbaren Wert) bis 100 (bester denkbare Wert). D.h. je höher der Wert, desto besser ist Ihre Lebensqualität.





## **B II.) Fragebogen für Angehörige**

### Allgemeine Angaben:

Name: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

### Welche Zeit hat Sie persönlich am meistens belastet?

- Während der Patient auf der Intensivstation war
- Während sich der Patient zur Rehabilitation in einer anderen Klinik befand
- Die Unterbringung des Patienten in einem Heim
- Die Unterbringung des Patienten zu Hause

### Wie haben Sie die Zeit nach dem Ereignis erlebt? (bitte die zutreffendste Antwort wählen)

- Für mich hat sich grundlegend nichts verändert
- Mein Leben hat sich sehr verändert – ich musste mich neu orientieren / organisieren, bin aber mit meinen Leben zufrieden
- Ich fühle mich mit der heutigen Situation überfordert und habe viel an Lebensqualität verloren

### Wie hat sich Ihr Verhältnis zu Freunden / Bekannten verändert?

Unverändert

Aufgrund der neuen Situation musste ich Freundschaften aufgeben

Einige Freunde haben sich seither von meiner Familie abgewendet

Freundschaften wurden noch intensiver; Freunde unterstützten uns tatkräftig

### Freizeit:

- Unverändert
- Ich finde kaum noch Zeit meinen Hobbies nachzugehen
- Ich habe mich umgestellt und den Patienten in meine Freizeitgestaltung miteingebunden

Sonstiges ( alles, was Ihnen persönlich wichtig erscheint):

---

---

---

---

---

Wie haben Sie sich im vergangenen Monat im Allgemeinen gefühlt?

- Ausgezeichnet
- Sehr gut
- Überwiegend gut
- Mal gut – mal schlecht
- Überwiegend schlecht
- Ganz schlecht

Wie oft haben Sie im vergangenen Monat unter Krankheiten, körperlichen Störungen Beschwerden oder Schmerzen gelitten?

- Jeden Tag
- Fast jeden Tag
- Etwa die Hälfte der Zeit
- Ab und zu, aber weniger als die Hälfte der Zeit
- Selten
- Nie

Haben Sie sich während dem vergangenen Monat deprimiert gefühlt?

- Ja – so sehr, dass ich mir das Leben hätte nehmen können
- Ja – so sehr, dass mir alles egal war
- Ja – fast jeden Tag sehr deprimiert
- Ja – verschiedene Male ziemlich deprimiert
- Ja – ab und zu etwas deprimiert
- Nein, ich habe mich nie deprimiert gefühlt

Haben Sie im vergangenen Monat Ihr Verhalten, Ihre Gedanken und Ihre Gefühle fest im Griff gehabt?

- Ja, absolut
- Ja, größtenteils
- Im Allgemeinen schon
- Nicht so gut
- Nein, ich fühle mit etwas durcheinander
- Nein, ich fühle mich sehr durcheinander

Haben Sie im vergangenen Monat unter Nervosität oder „Ihren“ Nerven gelitten?

- Ja, so sehr, dass ich nichts arbeiten oder mich um Dinge kümmern konnte
- Sehr stark
- Ziemlich stark
- Etwas, aber genug, um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Gar nicht

Wieviel Energie, Schwung oder Vitalität haben Sie im vergangenen Monat verspürt?

- Ich war ganz voller Energie – hatte viel Schwung
- Meistens ziemlich energiegeladen
- Meine Energie schwankte ziemlich
- Im Allgemeinen wenig Energie und Schwung
- Meist sehr wenig Energie und Schwung
- Überhaupt kein Energie oder Schwung – ich fühlte mich ausgelaugt

Im vergangenen Monat fühlte ich mich niedergeschlagen und betrübt:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Waren Sie im Allgemeinen angespannt oder haben Sie im vergangenen Monat irgendwelche Spannungen verspürt?

- Ja, ich war immer oder meistens extrem angespannt
- Ja, meistens sehr angespannt
- Ich fühlte mich mehrere Male ziemlich, aber nicht überwiegend angespannt
- Ich fühlte mich ein paar Mal etwas angespannt
- Meine allgemeine Anspannung war ziemlich gering
- Ich fühlte mich nie angespannt, hatte keinerlei Spannungsgefühle

Wie glücklich oder zufrieden waren Sie in Ihrem Leben im vergangenen Monat?

- Ausgesprochen glücklich, ich hätte nicht zufriedener sein können
- Meistens sehr glücklich
- Im Allgemeinen zufrieden
- Manchmal ziemlich glücklich, manchmal ziemlich unglücklich
- Im Allgemeinen unzufrieden, unglücklich
- Immer oder meistens sehr zufrieden oder unglücklich

Haben Sie sich im vergangenen Monat gesund genug gefühlt, um die Dinge zu tun, die Sie tun wollten oder mussten?

- Ja, absolut
- Größtenteils
- Gesundheitliche Probleme haben mich in einigen wichtigen Bereichen eingeschränkt
- Ich war gerade genug gesund, um mich selbst zu versorgen
- Ich brauchte einige Hilfe bei der Selbstversorgung
- Für alle oder die meisten Dinge brauchte ich fremde Hilfe

Haben Sie sich im vergangenen Monat so traurig, entmutigt, hoffnungslos oder problembeladen gefühlt, dass Sie sich fragten, ob Ihr Leben noch einen Sinn hat?

- Ganz extrem – so, dass ich dran war aufzugeben
- Sehr stark
- Ziemlich
- Etwas – aber genug um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Überhaupt nicht

Im vergangenen Monat wachte ich erfrischt und ausgeruht auf:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie im vergangenen Monat wegen Ihrer Gesundheit Sorgen oder Befürchtungen gehabt?

- Ganz extrem
- Sehr stark
- Ziemlich
- Einige, aber nicht viele
- Praktisch nie
- Überhaupt nicht

Hatten Sie im vergangenen Monat Grund sich zu fragen, ob Sie den Verstand oder die Kontrolle über Ihr Handeln, Sprechen, Fühlen oder Gedächtnis verlieren?

- Überhaupt nicht
- Nur ein bisschen
- Etwas, aber nicht genug, um deswegen besorgt zu sein
- Etwas, und ich war ein bisschen besorgt deswegen
- Etwas, und ich war ziemlich besorgt deswegen
- Ja sehr, und ich war sehr besorgt deswegen

Im vergangenen Monat war mein Alltagsleben voller Dinge, die mich interessierten:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie sich im vergangenen Monat aktiv und schwungvoll oder benommen und matt gefühlt?

- Jeden Tag sehr aktiv, schwungvoll
- Meistens sehr aktiv, schwungvoll – niemals wirklich benommen, matt
- Ziemlich aktiv, schwungvoll – selten benommen und matt
- Ziemlich benommen und matt – selten aktiv, schwungvoll
- Meistens benommen, matt – nie aktiv, schwungvoll
- Jeden Tag sehr benommen, matt

Waren Sie im vergangenen Monat ängstlich, besorgt oder aufgeregt?

- Ganz extrem – so stark, dass es mir fast übel war
- Sehr stark
- Ziemlich
- Etwas, aber genug um mir zu schaffen zu machen
- Ein bisschen
- Überhaupt nicht

Im vergangenen Monat war ich ausgeglichen und mir meiner selbst sicher:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Haben Sie sich im vergangenen Monat entspannt und gelassen oder angespannt und aufgeregt gefühlt?

- Ich fühlte mich im ganzen Monat entspannt und gelassen
- Ich fühlte mich meistens entspannt und wohl
- Im Allgemeinen fühlte ich mich entspannt, aber manchmal angespannt
- Im Allgemeinen fühlte ich mich angespannt, aber manchmal entspannt
- Ich fühlte mich meistens angespannt oder aufgeregt
- Ich fühlte mich den ganzen Monat meistens angespannt oder aufgeregt

Ich fühlte mich im vergangenen Monat fröhlich, beschwingt und heiter:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

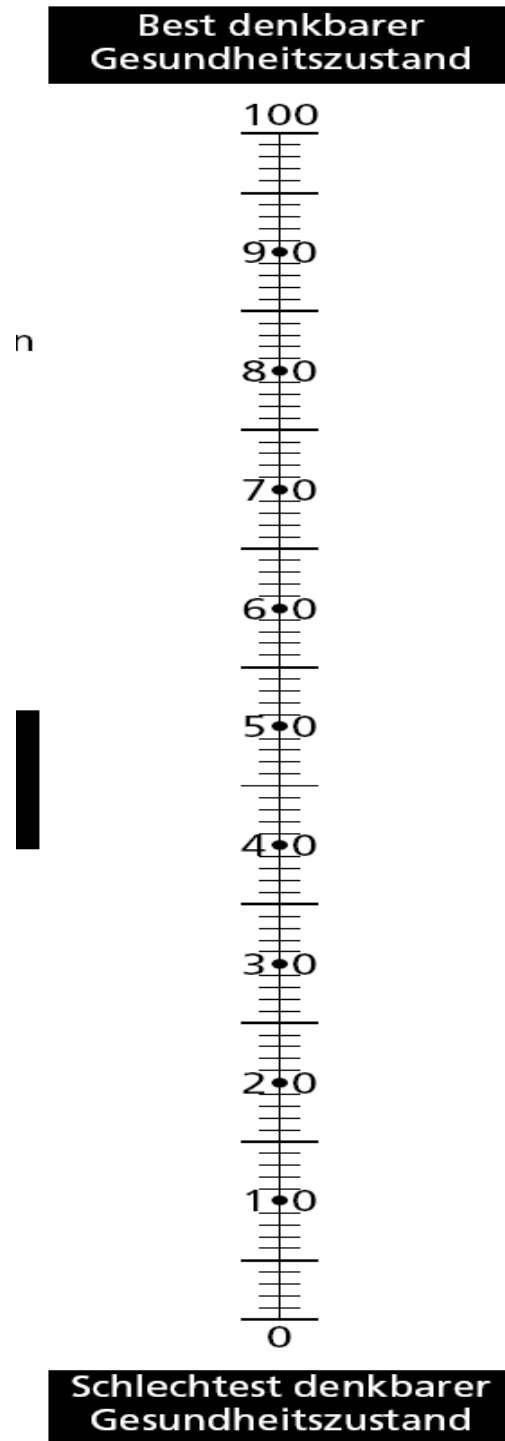
Ich fühlte mich im vergangenen Monat müde, ausgelaugt, verbraucht oder erschöpft:

- Nie
- Selten
- Manchmal
- Ziemlich oft
- Meistens
- Immer

Waren Sie oder fühlten Sie sich im vergangenen Monat unter Druck, Stress oder Belastung?

- Ja – fast mehr als ich aushalten oder ertragen konnte
- Ja, unter ziemlich starken Druck
- Ja, etwas mehr als gewöhnlich
- Ja, etwas – aber nicht mehr als gewöhnlich
- Ja, ein bisschen
- Überhaupt nicht

Wie hoch schätzen Sie Ihre Lebensqualität ein? Benutzen Sie dazu bitte folgende Skala.  
Markieren Sie Ihre Lebensqualität mit einem Kreuz. Die Skala reicht von 0 (entspricht dem schlechtesten überhaupt denkbaren Wert) bis 100 (bester denkbare Wert). D.h. je höher der Wert, desto besser ist Ihre Lebensqualität.





## **Danksagung:**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Andreas Bender, der mir als Doktorandin mit Rat und Tat zur Seite stand und mit vielen Hinweisen und Anregungen großen Anteil an der Verwirklichung dieser Arbeit hatte. Vielen lieben Dank für die gute Begleitung und Betreuung über die „ganzen Jahre“ hinweg.

Mein herzlicher Dank gilt auch meiner ganzen Familie, die mich alle unermüdlich unterstützten und mich immer wieder aufs Neue ermunterten, meine Doktorarbeit erfolgreich abzuschliessen.

Dafür Danke an Paps und meinen Bruder Hannes, die mir stets in medizinischen und wissenschaftlichen Fragen behilflich waren. Noch vielmehr waren sie mir stets ein Vorbild mit Ihrem uneingeschränkten Engagement in der Medizin und für den Patienten.

Danke Mami, dass Du nie aufgehört hast, danach zu fragen, wie weit ich denn schon mit meiner Doktorarbeit wäre – jedes Mal wieder war es ein Ansporn daran weiterzuarbeiten.

Meinem lieben Lars und meinen zwei liebsten Mädels, Johanna und Franziska, der allerherzlichste Dank. Oft habt Ihr auf mich verzichtet, seid immer für mich dagewesen und habt nie aufgehört, an mich und meine Doktorarbeit zu glauben.

Besonderer Dank gilt meinen lieben Berlinern Engeln - Danke für Eure engagierte, liebevolle und interessierte Anteilnahme und nicht zuletzt für Eure Geduld beim Korrekturlesen.

Ein herzliches Dankeschön an meinen Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Glück, der mich immer wieder mit großer Geduld und gutem Rat unterstützt hat.

Danke auch an alle, die hier ungenannt bleiben, aber ebenfalls Anteil an dieser Arbeit hatten. Euch allen gilt mein ganzer Dank.