Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Die Neuronen-spezifische Enolase als Prognoseparameter bei Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julian Kleeberger

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Bender
Mitberichterstatter:	PD Dr. B. Suchorska
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	18.03.2021

Inhaltsverzeichnis I

Zusammenfassung IV

Summary VI

1. Einleitung 1

1.1 Herzkreislaufstillstand und Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie 1

1.1.1 Pathophysiologie der Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie 2

1.2 Chronische Bewusstseinsstörungen 4

1.2.1 Bewusstsein im medizinischen Kontext 4

1.2.2 Klassifikation von Bewusstseinsstörungen 5

1.2.3 Koma 6

1.2.4 Unresponsive Wakefulness Syndrome 6

1.2.5 Minimally Conscious State 7

1.3 Prognosestellung und aktuelle Probleme 9

1.3.1 Definition des ungünstigen Outcomes 11

1.3.2 Therapeutische Hypothermie 11

1.3.3 Self-fulfilling Prophecy 13

1.4 Die Neuronenspezifische Enolase 14

1.4.1 Biochemische Grundlagen 14

1.4.2 NSE als Biomarker 14

1.4.3 NSE als Prognoseparameter bei Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie 15

1.4.4 Absolute NSE-Konzentrationen zur Prognosestellung 16

1.4.5 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung 17

1.4.6 Probleme bei der Prognosestellung mit NSE 17

1.4.6.1 Hämolyse 18

1.4.6.2 Neuroendokrine Tumoren und andere NSE-Quellen 18

1.4.6.3 Einfluss der Therapeutischen Hypothermie 18

1.4.6.4 Technische Störfaktoren 19

1.5 Ziele der Arbeit 19

2. Material und Methode 21

2.1 Studienbeschreibung und Patientenkollektiv 21

2.2 Datenerhebung 23

2.2.1 Datenerhebung der HOPE-Studie 23

2.2.2 Datenerhebung der KOPF-Studie 24

2.2.3 Erhebung von NSE-Daten 24

2.3 Zusammenführung der Daten 25
2.4 Instrumente und Messungen 25
2.4.1 Coma-Recovery Scale – Revised 26
2.4.2 Cerebral Performance Category und Modified Rankin Scale 27
2.4.4 Verfahren der NSE-Bestimmung 28
2.5 Statistische Analyse 29
3. Ergebnisse 31
3.1 Stichprobenbeschreibung 31
3.2 Mortalität 32
3.2.1 Allgemeine Daten zur Mortalität 32
3.2.2 Überlebenszeitanalyse 33
3.2.2.1 Altersgruppen 34
3.2.2.2 Therapeutische Hypothermie 35
3.3 Outcome 36
3.3.1 Globales Klinisches Outcome 36
3.3.2 Bewusstseins-Outcome 39
3.4 Akute NSE-Werte zur Prognose des Globalen Klinischen Outcomes 41
3.4.1 Übersicht 41
3.4.2 Absolute NSE-Werte zur Prognosestellung 45
3.4.3 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung 47
3.5 Akute NSE-Werte zur Prognose des Bewusstseins-Outcomes 50
3.5.1 Übersicht 50
3.5.2 Absolute NSE Werte zur Prognosestellung 53
3.5.3 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung 54
3.6 Akute NSE-Werte in Abhängigkeit der Datenquelle 57
3.7 Akute NSE-Werte in Abhängigkeit Therapeutischer Hypothermie 57
3.8 Langzeit NSE-Konzentrationen 58
3.8.1 Langzeit NSE-Konzentrationen für Globales Klinisches Outcome 58
3.8.2 Langzeit NSE-Konzentrationen für Bewusstseins-Outcome 59
4. Diskussion 62
4.1 Interpretation NSE-abhängiger Ergebnisse 62
4.1.1 NSE-Dynamik der ersten 7 Tage nach HKS – Globales Klinisches Outcome 62
4.1.1.1 Verteilungskurve und Ausreißer 64
4.1.2 NSE-Dynamik der ersten 7 Tage nach HKS – Bewusstseins-Outcome 65

4.1.3 Absolute NSE-Werte zur Prognose des Globalen Klinischen Outcomes 66
4.1.3.1 Verlässlichkeit des 33 ng/ml Cut-off-Werts 67
4.1.4 Absolute NSE-Werte zur Prognose des Bewusstseins-Outcomes 68
4.1.5 NSE-Konzentrationsänderungen: Prognose des Globalen Klinischen Outcomes 69
4.1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 69
4.1.5.2 Diskussion der Ergebnisse 70
4.1.6 NSE-Konzentrationsänderungen: Prognose des Bewusstseins-Outcomes 71
4.1.7 Langzeit NSE-Konzentrationen 73
4.2 Interpretation NSE-unabhängiger Ergebnisse 74
4.2.1 Patientencharakteristika 74
4.2.2 Mortalität 74
4.2.2.1 Einfluss von Alter und Therapeutischer Hypothermie auf das Überleben 75
4.2.3 Globales Klinisches Outcome 76
4.2.3.1 Definition für ungünstiges Globales Klinisches Outcome 76
4.2.3.2 Globales Klinisches Outcome im Zeitverlauf 76
4.2.4 Bewusstseins-Outcome 78
4.2.4.1 Diskussion der Ergebnisse 78
4.2.4.2 Erholung von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen 79
4.3 Limitationen 80
4.3.1 Stichprobengröße und Datenquellen 80
4.3.2 Allgemeine Datenerhebung 80
4.3.3 NSE-Datenerhebung 81
4.3.4 Schwierigkeiten bei der Interpretation von NSE-Daten 82
4.4 Fazit 83
6. Literaturverzeichnis **87**
7. Abkürzungsverzeichnis **94**
8. Tabellenverzeichnis **95**
9. Abbildungsverzeichnis **96**
10. Eidesstattliche Erklärung **97**
11. Danksagung **98**
12. Lebenslauf **99**

Zusammenfassung

Hintergrund: In Europa erleiden ca. 400.000 – 800.000 Menschen jährlich einen Herz-kreislaufstillstand (HKS). Dank verbesserter Behandlungsmöglichkeiten überleben heute mehr Patienten einen HKS, davon jedoch 50%-83% mit langfristigen neurologischen Beeinträchtigungen als Folge einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE). Intensivmediziner und Neurologen stehen oft vor der Herausforderung, innerhalb der ersten Tage nach HKS eine präzise Langzeitprognose abzugeben, nach welcher sich das weitere therapeutische Vorgehen richtet. Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist einer von mehreren etablierten Prognoseparametern. Die Verlässlichkeit der NSE wird auf Grund heterogener Studienergebnisse immer wieder in Frage gestellt. Bedeutsame Unterschiede in der Methodik der Studien sowie eine fehlende Standardisierung bei Handhabung und Analytik von NSE-Serumproben gelten als wesentliche Ursachen für die eingeschränkte Generalisierbarkeit der Studienergebnisse. Als Konsequenz wird aktuell kein spezifischer Grenzwert für die Outcome-Vorhersage empfohlen.

Ziel der Arbeit ist es, die Aussagekraft der NSE als unabhängigen Prognoseparameter bei Patienten mit HIE nach HKS zu überprüfen. Dafür werden absolute NSE-Werte, sowie deren Konzentrationsänderungen über die Zeit in Relation zum globalen klinischen Outcome (GKO) und dem Bewusstseins-Outcome (BO) gesetzt.

Methoden: 229 HIE-Patienten nach HKS wurden aus zwei multizentrisch-prospektiven Beobachtungsstudien der Neurologischen Klinik der LMU München eingeschlossen. NSE-Messungen erfolgten unregelmäßig, jedoch schwerpunktmäßig in den ersten 7 Tagen nach HKS. In die Analyse miteinbezogen wurden Messungen bis 16 Wochen nach HKS. Studienuntersuchungen erfolgten auf der Intensivstation, in Reha-Einrichtungen und als Follow-up-Untersuchung ein Jahr nach HKS. Das GKO wurde via Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) und modifizierter Rankin Skala (mRS) kategorisiert. Ungünstiges GKO wurde definiert als Tod oder Koma/Syndrom Reaktionsloser Wachheit nach einem Monat bzw. Tod, Syndrom Reaktionsloser Wachheit oder schwere neurologische Beeinträchtigung mit Pflegebedürftigkeit nach 6 Monaten. Das BO wurde via Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) kategorisiert. Ungünstiges BO wurde definiert als eine anhaltende schwere Bewusstseinsstörung >90 Tage, günstiges BO als das Wiedererlangen des vollen Bewusstseins.

Ergebnisse: Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem GKO sowie ungünstigem BO waren in den ersten 7 Tagen nach HKS signifikant höher als bei Patienten mit günstigem Outcome und verblieben bis 16 Wochen nach HKS durchgängig über die Norm erhöht. Absolute NSE-Werte der ersten 7 Tage nach HKS prognostizierten GKO bzw. BO in der ROC-Analyse mit AUCs bis 0,83 bzw. 0,89. Cut-off-Werte mit 100% Spezifität (0% falsch-positiv Rate) für ungünstiges GKO bzw. ungünstiges BO lagen für die Tage 1-4 nach HKS bei 77 ng/ml, 79 ng/ml, 66 ng/ml und 53 ng/ml (Sensitivität: 18%, 41%, 53% und 49%), bzw. 100 ng/ml, 126 ng/ml, 76 ng/ml und 78 ng/ml (Sensitivität: 14%, 33%, 60% und 56%). NSE-Konzentrationsänderungen innerhalb serieller Messungen hatten einen höheren prognostischen Wert als absolute NSE-Werte mit AUCs bis 0,86 bzw. 0,93 für GKO bzw. BO. Unter Berücksichtigung der NSE-Dynamik waren v.a. Konzentrationsanstiege zwischen frühen NSE-Werten der ersten 30h nach HKS und Werten der Tage 2-4 nach HKS prädiktiv für ein ungünstiges Outcome. Ein NSE-Anstieg zwischen den ersten 30h nach HKS und Tag 3 bzw. Tag 4 um 6,2 ng/ml bzw. 5,6 ng/ml, prognostizierte ungünstiges GKO mit 100% Spezifität und einer Sensitivität von 71% bzw. 62%.

Fazit: Die NSE erwies sich als stabiler Prädiktor für ungünstiges Outcome bei Patienten mit HIE nach HKS. Akute NSE-Werte zeigten eine gleichwertige und stellenweise sogar eine höhere Trennschärfe für das BO, als für das GKO. NSE-Konzentrationsänderungen übertrafen absolute NSE-Konzentrationen hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass serielle NSE-Messungen in den ersten 4 Tagen nach HKS Aufschluss über die individuelle NSE-Dynamik geben und Einzelmessungen bei der Prognosestellung überlegen sind. Die Bedeutung langfristig erhöhter NSE-Konzentrationen ist bislang unklar, weitere Studien könnten hier zu einem besseren Verständnis der HIE beitragen.

Summary

Background: In Europe, every year 400.000 – 800.000 individuals suffer from cardiac arrest (CA). Improvements in advanced life support and post-resuscitation care lead to higher cardiac arrest survival. However, 50%-83% of survivors suffer from long-term neurologic impairment as a result of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). In the first days after CA, treating Intensivists and Neurologists are faced with the challenge to provide precise outcome prediction, which will influence further treatment decisions. The Neuron-specific Enolase (NSE) is one of several established parameters for the prognostication of outcome. The reliability of NSE has been questioned repeatedly as several outcome-studies yielded conflicting results. Methodological differences and a lack of standardization of NSE-analysis are considered as main reasons for a limited generalisability of study results. As a consequence, current guidelines do not recommend a specific NSE threshold for outcome prediction in patients suffering from CA.

Objective: To examine the validity of NSE as independent prognostic parameter in patients suffering from HIE after CA. We analyse absolute NSE-values as well as NSE concentration changes over time and correlate those with clinical and behavioral outcome.

Methods: As part of two multicenter prospective observational trials at the Neurological Clinic of LMU University Hospital in Munich, Germany, 229 patients with HIE after CA were included in this study. NSE-measurements were performed irregularly with a focus on the first 7 days after CA. We included NSE-values from up until 16 weeks after CA in our analysis. Study examinations were conducted in intensive care units, rehabilitation facilities and one year after CA. Clinical outcome was categorised via Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) und modified Rankin Scale (mRS). Poor clinical outcome was defined as death or persisting unconsciousness after one month or death, persisting unconsciousness, or severe disability requiring full nursing care after 6 months. Behavioral outcome was categorised via Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R). Poor outcome was defined as a persisting severe disorder of consciousness for >90 days. Good behavioral outcome was defined as a fully regained consciousness.

Results: In the first 7 days after CA, median NSE-concentrations in patients with poor clinical and poor behavioral outcome were significantly higher than in patients with good outcome and remained elevated above upper limits until 16 weeks after CA. ROC-analyses showed, that absolute NSE-values of the first 7 days after CA predicted clinical and behavioral outcome with AUCs up to 0,83 and 0,89, respectively. NSE cut-off values with 100% Specificity (0% false-positive rate) for poor clinical vs. poor behavioral outcome for days 1-4 after CA were 77 ng/ml, 79 ng/ml, 66 ng/ml and 53 ng/ml (Sensitivity: 18%, 41%, 53% and 49%) vs. 100 ng/ml, 126 ng/ml, 76 ng/ml and 78 ng/ml (Sensitivity: 14%, 33%, 60% and 56%). NSE-changes within serial measurements showed a higher predictive value than absolute NSE-values with AUCs up to 0,86 vs. 0,93 for clinical vs. behavioral outcome. With regard to NSE dynamics, concentration changes between early NSE-values from the first 30h after CA and NSE-values from day 2-4 were especially predictive for poor outcome. An NSE increase between the first 30h and day 3 and day 4 of 6,2 ng/ml and 5,6 ng/ml, respectively, predicted poor clinical outcome with 100% specificity and a sensitivity of 71% and 62%.

Conclusion: NSE proved to be a strong predictor for poor outcome in patients suffering from HIE after CA. NSE showed equal and partially higher discriminatory power for behavioral outcome than for clinical outcome. NSE-concentration changes had a higher prognostic value than absolute concentrations. Our results suggest that serial NSE measurements within the first 4 days after CA, reveal individual NSE dynamics and are therefore superior to single measurements for the prediction of outcome. The relevance of elevated Longterm-NSE-concentrations remains unclear, further studies could improve our understanding of HIE.

1. Einleitung

1.1 Herzkreislaufstillstand und Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie

Jährlich erleiden ca. 400.000 – 800.000 Menschen in Europa einen HKS, was einer Inzidenzrate von 55 – 110 pro 100.000 entspricht [1–3]. Die Bedeutung des HKS wird in den modernen Industrienationen auf Grund der Lebensgewohnheiten und ihrer alternden Bevölkerung weiter zunehmen [4]. Aktuelle Zahlen zum außerklinischen HKS zeigen, dass 64% der Patienten noch vor dem Eintreffen ins Krankenhaus versterben. Insgesamt überleben nur ca. 10% der Patienten für mindestens 30 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung [5].

Generell liegt dem HKS in bis zu 80% der Fälle eine Koronare Herzkrankheit zugrunde. Andere Ursachen können Kardiomyopathien, strukturelle Herzerkrankungen oder nicht-kardiale Ursachen wie Traumata, Blutungen, Lungenarterienembolien oder respiratorische Insuffizienzen darstellen [1,6]. Dank neueren intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten wie der therapeutischen Hypothermie bzw. dem konsequenten Temperaturmanagement, dem verbesserten Zugang zur Notfall-Koronarangiographie und einem erhöhten Bewusstsein für Reanimationsmaßnahmen ist die Gesamtmortalität des HKS in den letzten Jahren gesunken [7]. Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden und deren Spontankreislauf nach HKS wiederhergestellt werden konnte, überleben zu 40%-50% [8].

Die immer noch hohe Mortalität von primär erfolgreich reanimierten Patienten basiert u.a. auf einem komplexen Krankheitsbild, dem Postreanimationssyndrom. Dieses Syndrom betrifft grundsätzlich den ganzen Organismus. Das Gehirn reagiert jedoch besonders empfindlich auf eine Sauerstoffminderversorgung [9]. Bedingt durch die zerebrale Ischämie und verstärkt durch die pathophysiologischen Prozesse im Rahmen des Postreanimationssyndroms, entsteht bei Patienten nach überlebtem HKS eine HIE [8]. Dessen jährliche Inzidenz wird in Deutschland auf 80.000 geschätzt [10].

Grundsätzlich lassen sich zwei Klassifikationen der HIE unterscheiden: Die primär zerebrale Hypoxie, die hier nur eine untergeordnete Rolle spielt, bei vorhandenem zerebralem Blutfluss aber absolutem Sauerstoffmangel im Blut, z.B. beim Status asthmaticus. Zweitens die globale Ischämie bei eingeschränktem oder fehlendem zerebralem Blutfluss im Zuge eines HKS, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird [11].

1.1.1 Pathophysiologie der Hypoxisch-Ischämischen Enzephalpathie

Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass nicht alle Patienten nach HKS eine mit chronischen Bewusstseinsstörungen assoziierte, schwere HIE entwickeln. Je nach Dauer des unterbrochenen Kreislaufs, der Qualität der Reanimation und anderen Faktoren, können Patienten unmittelbar nach wiederhergestelltem Spontankreislauf oder nach kurzer komatöser Phase erwachen. Diese Patienten entwickeln keine oder nur eine milde HIE. Deren Anteil innerhalb aller HKS-Patienten, die bis zur Krankenhausaufnahme überlebt haben, wird auf 15-46% geschätzt [8].

Entscheidend für die Entstehung der HIE ist die Dauer der unterbrochenen zerebralen Sauerstoffversorgung. Nach 6-8 Sekunden sind die ATP-Speicher der Neuronen verbraucht. Durch das Erlöschen der neuronalen Aktivität kommt es zum Bewusstseinsverlust. Erste elektroenzephalographische (EEG) Veränderungen sind nach 15-sekündiger Hypoxie zu beobachten, bis das EEG nach 30 Sekunden schließlich keine Aktivität mehr anzeigt. Erste neuronale Zelluntergänge sind nach 3 Minuten nachzuweisen, weitreichende Zellzerstörung im Gehirn nach etwa 10 Minuten [11]. Abbildung 1 zeigt eine chronologische Darstellung der Pathophysiologie nach eingetretenem HKS. Dabei werden zwei mögliche Szenarien aufgezeigt: Der Verlauf nach erfolgreicher Reanimation, sowie bei fortlaufender zerebraler Hypoxie und progredienter Hirnschädigung.

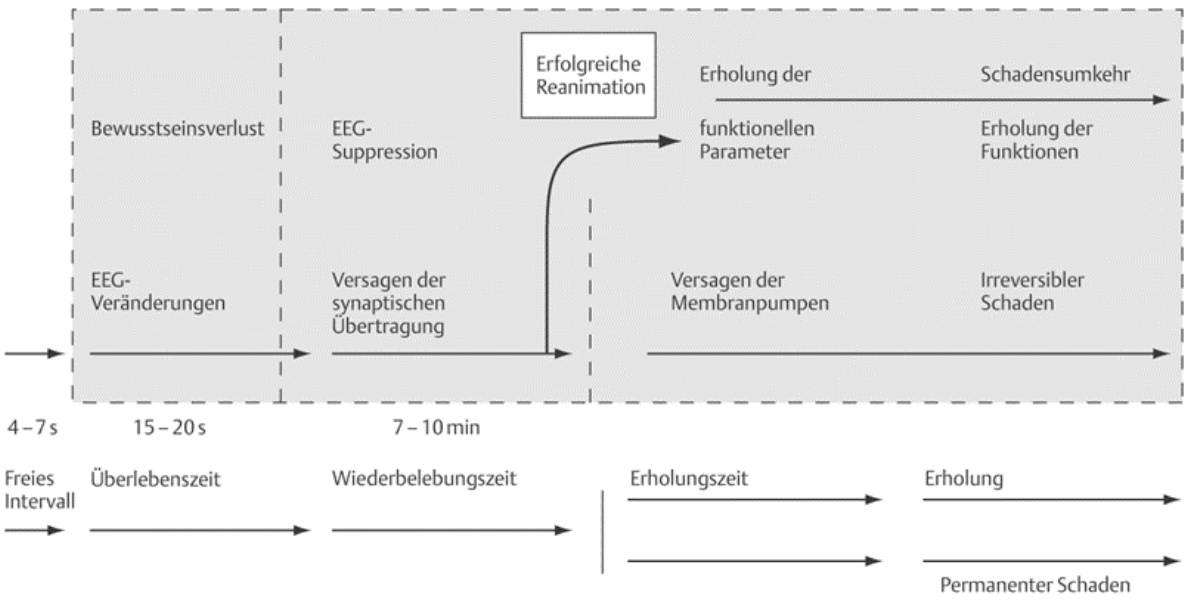

Abbildung 1: Pathophysiologie nach HKS und globaler Hypoxie, Leitlinien für Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie der DGN 2010 [11].

Konnte eine Reanimation erfolgreich durchgeführt und der Spontankreislauf wiederhergestellt werden („Return of spontaneous circulation“, ROSC), scheint ein pathophysiologisch noch nicht komplett verstandener, neuroinflammatorischer Prozess einzusetzen, der in das Krankheitsbild der HIE mündet. Eine Nekrose und Apoptose neuronaler Zellstrukturen sind zu beobachten. Des Weiteren kommt es unter anderem zum sog. no-reflow-Phänomen, einer Behinderung des mikrozirkulatorischen Blutflusses durch intravaskuläre Thombose. Der makroskopische Blutfluss hingegen ist nach wiederhergestelltem Kreislauf durch fehlende Autoregulation verstärkt und kann zu Hirnödem und weiterer Schädigung führen [9].

Im Zuge des Postreanimationssyndroms mit ischämischer Schädigung aller Organe entsteht bei Patienten nach HKS, globaler Hypoxie und ROSC oftmals eine hämodynamische Instabilität mit Katecholaminpflichtigkeit, allgemeiner Vasodilatation und hypoxischer Kardiomyopathie [9]. Die generalisierte Aktivierung von Entzündungsreaktionen mit Auschüttung verschiedener Zytokine führt zu einer überschießenden Gerinnungsaktivierung und Nebennierenrindeninsuffizienz [12]. Zwei Drittel der Patienten erfüllen die Kriterien eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) [13]. Der für die HIE entscheidende neuroinflammatorische Prozess stellt zusammen mit dem SIRS einen sich gegenseitig verstärkenden Effekt dar [14].

In der posthypoxischen Akutphase kann es beim komatösen Patienten zu einer Reihe von klinisch-neurologischen Ausfallerscheinungen kommen. Es können fehlende Hirnstamm- und Muskeleigenreflexe, fehlende motorische Reaktionen und ein herabgesetzter Muskelgrundtonus beobachtet werden. Des Weiteren können Streck-Synergismen, epileptische Anfälle und generalisierte Myoklonien auftreten [14].

Eine Erholung aus dem hypoxischen Koma äußert sich zu Anfang meist in der Rückkehr der Hirnstammreflexe, später in der schrittweisen Rückkehr der motorischen Fähigkeiten von Streck-/Beuge-Synergismen über ungezielte und gezielte Motorik bis hin zu Sprache, Bewusstsein und Kognition [14]. Eine frühe Besserung der Symptome, v.a. bis Tag 3 nach ROSC, gilt als prognostisch günstig. Auf Grund von Medikamenteneinflüssen und der therapeutischen Hypothermie ist die Beurteilbarkeit des neurologischen Status in diesem Zeitraum jedoch eingeschränkt [11,15,16].

1.2 Chronische Bewusstseinsstörungen

Während nur ca 10% der Patienten nach HKS bis zur Krankenhausentlassung überleben, zeigen sich bei 50%-83% von ihnen langfristige neurologische Beeinträchtigungen als Folge der HIE [5,17]. Diese reichen von leichten kognitiven Einschränkungen bis hin zu schweren chronischen Bewusstseinsstörungen wie dem „Unresponsive Wakefulness Syndrome“ (UWS, deutsch: Syndrom reaktionsloser Wachheit) und dem „Minimally Conscious State“ (MCS). Um diese Störungen einordnen zu können, wird im Folgenden zuerst das „gesunde“ Bewusstsein erörtert.

1.2.1 Bewusstsein im medizinischen Kontext

Das innere, gedankliche Abbilden von Wahrnehmungsprozessen, das Erleben und gleichzeitige Bewusstwerden, sind individuelle Vorgänge, deren Gesamtheit weder verstanden, noch einheitlich zu definieren ist. Mediziner versuchen eine pragmatische Herangehensweise an den Bewusstseinsbegriff: „Das Bewusstsein ist das Wissen und die Wahrnehmung um die eigene Person (das Ich) und die umgebende Welt. Erforderlich ist hierzu eine anhaltende Wachheit bzw. Weckbarkeit aus dem Schlaf“ [14].

Schon 1980 stellten Plum und Posner fest, dass Bewusstsein mindestens zwei klinische Dimensionen besitzt [18]. Diese medizinisch relevante Unterscheidung ist bis heute gebräuchlich und wird im Folgenden kurz umrissen [19]:

- Das **quantitative Bewusstsein** kann mit den Begriffen Wachheit und Vigilanz (engl. wakefulness, alertness) umschrieben werden. Es ist Grundvoraussetzung für bewusste Prozesse und zeichnet sich durch gerichtete Aufmerksamkeitsreaktionen aus (Lidöffnung, Blickkontakt, verbale Reaktion). Zu erkennen ist es auch bei Schlafenden an ihrer Erweckbarkeit. Schädigungen im sog. „aufsteigenden retikulären Aktivierungssytem“ (ARAS) im Hirnstamm sind mit einem gestörten quantitativen Bewusstsein assoziiert [18,20].
- Das **qualitative Bewusstsein** repräsentiert affektive und kognitive Funktionalität auf cerebral-kortikaler Ebene (engl. awareness, content of consciousness) [18]. Dazu zählen u.a. die Eigenschaften Klarheit, Ordnung und Kohärenz des Gedankengangs, auch genannt „gerichtetes Denken“. Es beinhaltet das bewusste Verfolgen bzw. Lösen von gedanklichen Einzelschritten. Voraussetzung hierfür ist eine vorhandene Wachheit [14].

Beide Dimensionen des Bewusstseins können unabhängig voneinander unterschiedlich schwer beeinträchtigt werden oder ausfallen [14,18]. Daraus resultiert ein vielfältiges Spektrum an klinischen Erscheinungsbildern. Abbildung 2 gibt einen schematischen Überblick der wichtigsten Bewusstseinsstörungen nach HIE hinsichtlich der jeweiligen quantitativen und qualitativen Komponente im Vergleich zum Normalzustand.

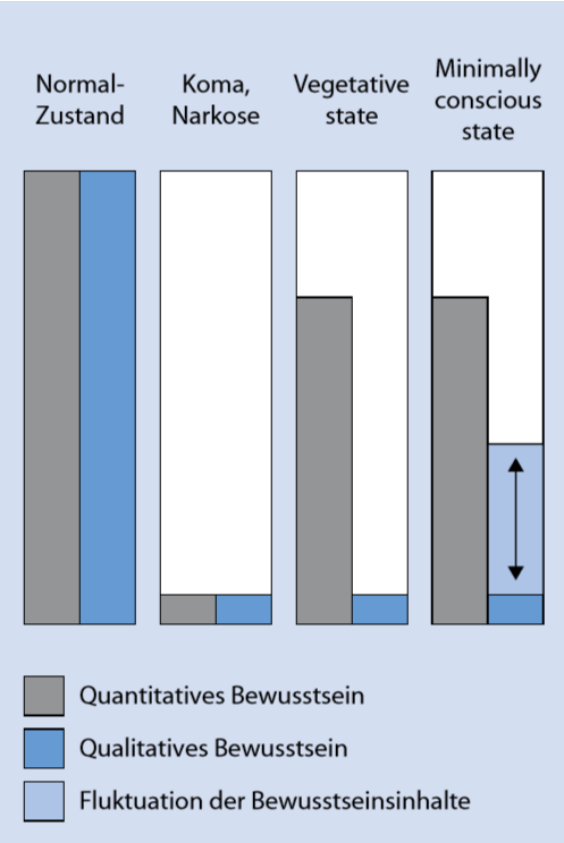

Abbildung 2: Darstellung verschiedener Bewusstseinsstörungen mit jeweiligem quantitativem und qualitativem Anteil, modifiziert nach Hansen, „Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien“ [10]

1.2.2 Klassifikation von chronischen Bewusstseinsstörungen

Bewusstseinsstörungen können akut und reversibel als temporärer Zustand oder als chronisch, selten reversibler Dauerzustand in einem MCS oder dem UWS auftreten. Das Koma zählt zu den akut reversiblen Bewusstseinsstörungen und geht nach strukturellem, metabolischem oder hypoxischem Hirnschaden jeder chronischen Beeinträchtigung des Bewusstseins voraus [19]. Neben dem Koma wird im Folgenden

weiter auf die im Rahmen einer HIE relevanten chronischen Bewusstseinsstörungen eingegangen.

1.2.3 Koma

Der komatöse Patient ist nicht erweckbar und zeigt auch auf stärkste Stimuli keine Reaktion. Oberflächlich ähnelt das Koma einer Narkose. Die Augen bleiben permanent geschlossen, Sprache und Willkürmotorik sind erloschen. Streck- und Beugesynergismen der Extremitäten sowie Augenbewegungen unwillkürlicher Natur sind möglich [14,18,20]. Die typischen EEG-Muster eines Schlaf-Wach-Rhythmus bleiben aus [21]. Das Koma ist ein temporärer, sich selbst limitierender Zustand, aus dem HKS-Patienten erwachen oder innerhalb von 10-30 Tagen in einen anderen Bewusstseinszustand übergehen (UWS oder MCS) [18]. Führt der erlittene Hirnschaden jedoch zu einem Verlust der gesamten Großhirn- und Hirnstammfunktionalität ist von einer infausten Prognose auszugehen [20,21].

1.2.4 Unresponsive Wakefulness Syndrome

Das UWS (früher „Vegetative State“), im deutschen Syndrom reaktionsloser Wachheit, früher auch „apallisches Syndrom“ oder nicht-medizinisch „Wachkoma“ genannt, kann je nach Schwere der Schädigung ein Zwischenstadium oder auch die Endstrecke im Verlauf eines Patienten mit HIE repräsentieren. Beim UWS ist analog zum Koma kein Bewusstsein für sich selbst oder die Umwelt vorhanden, Willkürmotorik und Kommunikationsfähigkeit fehlen [20]. Der Patient zeigt jedoch eine vorhandene Vigilanz mit geöffneten Augen im Wachheitszustand bzw. geschlossenen Augen während dem Schlaf [19].

Zur Prävalenz dieses pathologischen Zustands geben verschiedene Studien ein unterschiedliches Bild ab: Die niedrigsten Zahlen stammen von einer Studie an niederländischen Pflegeheimen aus dem Jahr 2005, welche die Prävalenz des UWS mit 0.2/100.000 angibt [22]. Möglicherweise sind diese niedrigen Zahlen auf vorzeitiges Beenden lebenserhaltender Maßnahmen zurückzuführen [19]. Eine Studie an japanischen Krankenhäusern aus dem Jahr 1978 ermittelte eine Prävalenz von 2.5/100.000, zwei aktuellere Studien aus Österreich ergaben Zahlen von 1.9 bzw. 3.4 pro 100.000 Einwohner [15,16,17].

Charakteristischerweise wird die Diagnose UWS gestellt, wenn beim vormals komatösen Patienten spontane zyklische Augenöffnungsphasen als Zeichen einer

Erholung des ARAS auftreten [21], jedoch ohne die Fähigkeit zur gezielten Blickfixation/Blickwendung und ohne Responsivität zur Umwelt. Eine oft sogar enthemmte Reflexmotorik (Gähnen, Husten, Schlucken) lässt sich beobachten [14]. Die frühere englische Bezeichnung dieser Bewusstseinsstörung weist darauf hin, dass vegetative Funktionen (z.B. Atmung, Kreislaufregulation) bei Patienten im UWS erhalten bleiben [14].

Pathologisch lassen sich Läsionen nachweisen, die zu einer eingeschränkten Funktion des Corticothalamischen Systems passen. Im Rahmen einer HIE sind dies typischerweise diffuse Zelluntergänge im Kortex sowie im Thalamus, bei traumatischer Genese eher ein diffuser axonaler Schaden innerhalb der Verbindungsstrecke dieser Strukturen [26]. Im Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET) findet man eine im Vergleich zum Gesunden um ca. 50% verminderte zerebrale Stoffwechselrate, die Ähnlichkeit zu Patienten in Vollnarkose aufweist [20].

Kommt es bei Patienten im UWS nicht zu einer weiteren neurologischen Erholung, liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei 4-6 Jahren [14]. Zu erwähnen ist hierbei, dass die Diagnose des UWS bzw. die Abgrenzung zu anderen Bewusstseinsstörungen äußerst komplex ist und von der individuellen Expertise der untersuchenden Ärzte abhängt [14]. Bis zu 43% werden fälschlicherweise als UWS-Patienten eingestuft, obwohl es bei genauerer Untersuchung Hinweise auf einen höheren Bewusstseinszustand gegeben hätte [27]. Zusätzlich konnte man beobachten, dass 10-24% der klinisch eindeutigen UWS-Patienten Anzeichen für das Verstehen und Befolgen von Aufforderungen im fMRT oder EEG aufzeigten [28].

1.2.5 Minimally Conscious State

Der MCS, im Deutschen „Syndrom des minimalen Bewusstseins“ genannt, ist durch ein partielle Responsivität zur Umwelt charakterisiert und schließt sich während des Genesungsprozesses gewöhnlich dem Koma und UWS an [21]. Der Begriff des MCS wurde erstmals 2002 geprägt, eine einheitliche Definition existiert jedoch bis heute nicht [29]. Merkmale des MCS sind nicht-reflektorische, zielgerichtete Bewegungsmuster sowie eine reproduzierbare Kontaktaufnahme zur Außenwelt. Eine tiefergehende Kommunikation (über verbale bzw. gestische Ja/Nein-Antworten hinaus) oder gezielte Willensäußerungen des Patienten sind nicht möglich [21]. Es ist davon auszugehen, dass die Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozessen nur eine oberflächliche Kognition und damit

Auseinandersetzung mit sich und der Umgebung erlauben [14,20]. Typisch für MCS-Patienten sind starke tageszeitabhängige Schwankungen in der Wahrnehmungs- und Reaktionsfähigkeit [21]. Im Gegensatz zum UWS und Koma zeigt sich im MCS ein normalisierter Schlaf mit typischen EEG-Mustern [30].

Zur Prävalenz des MCS gibt es nur wenige Daten, sie wird in einer Studie an österreichischen Pflegeeinrichtungen aus dem Jahr 2011 mit 1,5 pro 100.000 Einwohner angegeben [25]. Eine französische Studie an medizinischen Versorgungseinrichtungen des Departements Maine-et-Loire ermittelte eine Gesamtprävalenz für MCS- und UWS-Patienten von 2,8/100.000 [31].

In den letzten Jahren gab es Bestrebungen, den MCS weiter in einen MCS-plus und MCS-minus zu differenzieren [32]. Der MCS-plus definiert sich über die Fähigkeit gezielte motorische Handlungen auf Aufforderung auszuführen, z.B. durch funktionellen Objektgebrauch oder verbale/gestische Ja/Nein-Kommunikation. Der MCS-minus Patient hingegen besitzt nur ein eingeschränktes Vermögen zu klinischer Interaktion, erkennbar an spontaner nicht-reflexiver Motorik auf passende Außenreize (z.B. Augenfolgebewegungen) und adäquaten Reaktionen auf emotionale Stimuli (z.B. Weinen).

Pathologisch lassen sich bei MCS-Patienten ähnliche Läsionsmuster wie beim UWS feststellen. Eine Restkonnektivität zwischen Cortex, Thalamus und den Weckzentren im Hirnstamm (ARAS) bleibt jedoch erhalten und bildet die Voraussetzung für minimal bewusstes Erleben [33]. In der funktionellen MRT-Bildgebung zeigen sich kortikale Aktivierungsmuster ähnlich zum Gesunden, dafür muss der Stimulus beim MCS-Patienten jedoch ein höheres Maß an Erregung (arousal) aufbringen, also eine gewisse Vigilanzschwelle überwinden [34]. Diese benötigte Wachheit für bewusstes Prozessieren passt zu dem tageszeitlich fluktuierenden Bewusstseinszustand der Patienten [20].

Zur Prognose des MCS liegen nur wenige Untersuchungen vor. Dennoch lassen sich eine Reihe prognostisch günstiger Kriterien aufzählen: Ein möglichst kurzes Zeitintervall zwischen Hirnschädigung, Koma, UWS und eintretendem MCS, ein junges Erkrankungsalter und eine traumatische Genese des MCS [29,32]. Der MCS kann über Jahre anhalten, bleibt aber ein potentiell reversibler Zustand. Ein sich über 19 Jahre im MCS befindlicher Patient mit traumatischer Genese erlangte im Rahmen einer Studie von 2006 sein volles Bewusstsein und seine Sprache wieder [35].

Bei Patienten mit HIE nach HKS, die sich von Koma, UWS und MCS erholt haben, verbleiben oft schwere neurologische Beeinträchtigungen im Alltag. Die vollständige Genesung bleibt das unwahrscheinlichste Outcome [14]. Abbildung 3 bietet einen Überblick der möglichen Krankheitsverläufe nach HKS und zerebraler Hypoxie. Die Flächenverhältnisse sollen andeutungsweise die Häufigkeitsverteilung widerspiegeln.

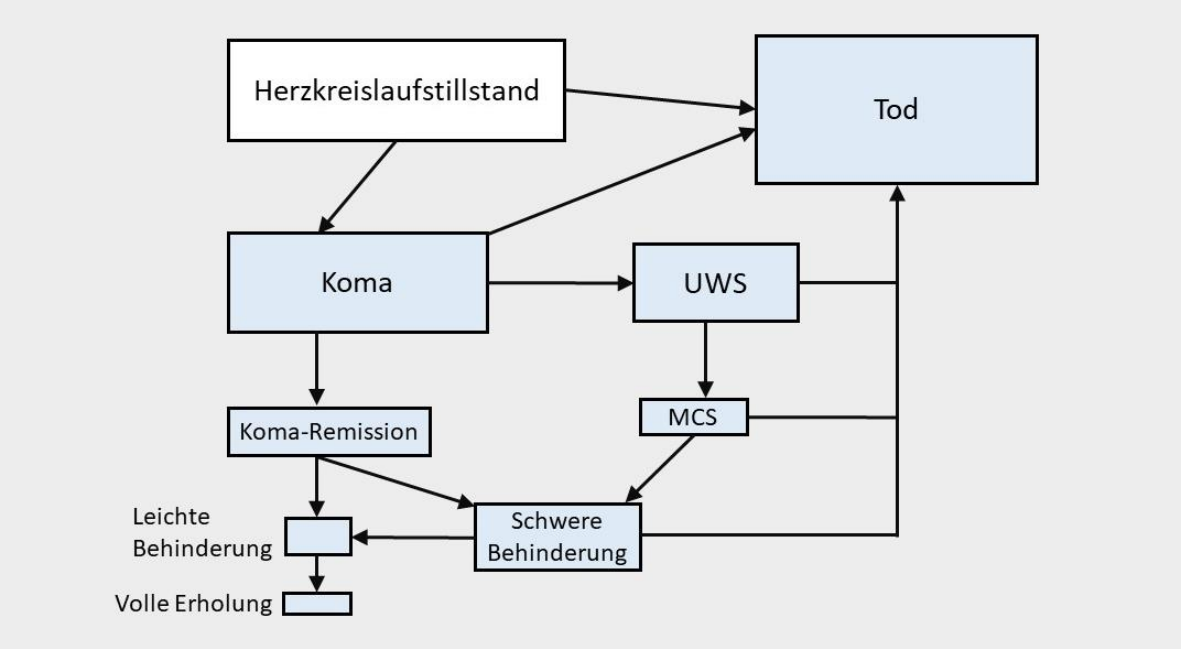

Abbildung 3: Mögliche Krankheitsverläufe eines Patienten mit HKS und HIE. Die Flächenverhältnisse spiegeln andeutungsweise die Häufigkeitsverteilung wider. Modifiziert nach [14].

1.3 Prognosestellung und aktuelle Probleme

Komatöse Patienten mit HIE nach HKS und ROSC stellen behandelnde Mediziner vor ein Dilemma: Zum einen darf keinem Patienten die Möglichkeit zur bestmöglichen Erholung durch frühzeitiges Beenden oder Unterlassen möglicher Behandlungsoptionen genommen werden. Zum anderen soll ein Hinauszögern von Therapien bei einer infausten Prognose vermieden werden. Auch ökonomische Zwänge in Zeiten begrenzter Ressourcen spielen in diese Thematik mit ein [2]. Die Relevanz einer präzisen Prognosestellung wird durch die Tatsache unterstrichen, dass bei ca. 50% der Patienten mit ungünstiger Prognose der Entzug lebenserhaltender Maßnahmen die Todesursache darstellt [36,37].

Durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten haben sich die Überlebenschancen für Patienten mit HKS in den letzten Jahren verbessert. Intensivmediziner und Neurologen stehen also immer öfter in der Verantwortung, verlässliche Prognosen über das

Outcome eines Patienten nach überlebtem HKS abzugeben [7]. Dafür stehen eine Reihe von Prognoseparametern zur Verfügung, welche bis dato Gegenstand der Forschung sind.

Die American Academy of Neurology (AAN) etablierte im Jahr 2006 folgende Prognoseparameter, die unabhängig voneinander ein ungünstiges Outcome in den ersten 72h nach HKS mit nahezu 100% Spezifität anzeigen sollten [10,38]:

- Fehlende Pupillen- oder Kornealreflexe beidseits innerhalb Tag 1-3 nach HKS
- Fehlende oder ungenügende (=Extensionsmuster) motorische Antwort auf Stimulus an Tag 3 nach HKS
- Status Epilepticus mit Myoklonien in den ersten 24 Stunden nach HKS
- Fehlende kortikale (N20) Antwort auf somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) innerhalb Tag 1-3 nach HKS
- Serum NSE-Wert von >33 ng/mL innerhalb Tag 1-3 nach HKS

Diese Richtlinien wurden seit ihrer Einführung durch neue Erkenntnisse in ein anderes Licht gerückt. In den zugrundeliegenden Studien der AAN-Richtlinien waren behandelnde Intensivmediziner teilweise nicht gegenüber ihren ermittelten Prognosedaten verblindet, zum anderen gab es keine eindeutige Definition, ab wann und bei welchem Krankheitszustand ein Outcome als ungünstig bewertet werden soll. Beides begünstigt das Eintreten einer Self-fulfilling Prophecy. Außerdem häuften sich Belege, die andeuten, dass die AAN-Empfehlungen nicht auf Patienten anwendbar sind, sofern sie eine Hypothermiebehandlung erhielten [39–41].

Der derzeitige wissenschaftliche Konsens besagt, dass eine präzise Prognosestellung immer einem multimodalen Ansatz entsprechen sollte, d.h. Therapieentscheidungen sollen nicht auf Basis von Ergebnissen einzelner Parameter getroffen werden. Dafür muss ein Gesamtbild aus klinischen Beobachtungen zusammen mit aussagekräftigen Prognoseparametern herangezogen werden [10,16,42–44]. Die Leitlinie zur HIE der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt zur Prognosestellung eine Kombination aus wiederholten klinischen Untersuchungen, NSE-Messungen, radiologischer Bildgebung sowie EEG-, bzw. SSEP-Befunden. Der Diagnostik und anschließenden Bewertung sollte genügend Zeit eingeräumt werden, um den Einfluss

sedierender Medikamente abwarten zu können und in schwierigen Fällen genug Zeit für Wiederholungsuntersuchungen zu haben [3].

1.3.1 Definition des ungünstigen Outcomes

Um die oben beschriebene Thematik einordnen zu können, ist es wichtig, die verschiedenen Definitionen für „ungünstiges Outcome“ zu erörtern. Die AAN-Richtlinien von 2006 definieren Tod bzw. Koma nach einem Monat oder schwere neurologische Beeinträchtigung, Koma bzw. Tod nach 6 Monaten als ungünstiges Outcome [38]. Dennoch gibt es aktuell hierüber noch keinen Konsens. Viele Studien verwenden die „Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category“ (CPC), welche von vollständiger neurologischer Genesung (CPC 1), moderater und schwerer neurologischer Beeinträchtigung (CPC 2 bzw. 3) bis hin zu Koma/UWS bzw. Tod (CPC 4 bzw. 5) reicht. Doch auch hier gibt es keine Vereinheitlichung in der Anwendung: Ungünstiges Outcome wird je nach Studie und Untersuchungszeitpunkt als CPC 3-5 oder CPC 4-5 definiert (z.B. 1, 2, 3 oder 6 Monate nach HKS) [42,43,45,46]. Da gerade der Status „CPC 3“ als unscharf gilt, bleibt die Zuordnung problematisch: Jene Patienten sind schwer neurologisch beeinträchtigt und pflegebedürtig. Ihr Bewusstseinsstatus reicht vom MCS bis hin zum vollständig wiedererlangten Ausgangsniveau. Sie zeigen also, auch je nach Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, unterschiedliches Potential für eine weitere Erholung der neurologischen Funktionen [43,47].

Letztlich ist eine frühzeitige Prognosestellung bei HIE nach HKS immer dem Wohl des Patienten verpflichtet. Hierbei ist zu beachten, dass auch Patienten mit schwersten neurologischen Beeinträchtigungen, aber erhaltener Fähigkeit zur Kommunikation mit der Außenwelt, ihr vermeintlich ungünstiges Outcome als lebenswertes Leben erachten können [17].

1.3.2 Therapeutische Hypothermie

Im Jahr 2002 zeigte die erste randomisierte multizentrische Studie, dass reanimierte Patienten nach HKS, die mit einer therapeutischer Hypothermie (TH) behandelt wurden, ein besseres GKO und eine niedrigere Mortalität erzielten [48]. Im Jahr 2005 nahmen der European Resuscitation Council und die American Heart Association die Empfehlung zur TH in ihre Leitlinien auf. 2010 wurde die Empfehlung erneuert und auch auf HKS mit nicht defibrillierbaren Rhythmen ausgeweitet [49,50]. Eine Umfrage

einer deutschen Arbeitsgruppe unter fast 400 internationalen Intensivstationen belegt die fortschreitende Implementierung der TH: Die Zahl der sie einsetzenden Intensivstationen stieg von 24% im Jahre 2005 auf 69% im Jahr 2008 [51]. Eine nationale Umfrage aus dem Jahr 2012 ergab, dass bereits 86% der deutschen Intensivstationen eine TH bei reanimierten Patienten anwenden [52].

Praktisch sollte die TH so früh wie möglich nach ROSC eingeleitet werden. Der Patient wird mit Hilfe externer (Eispackungen, kalte Decken) und interner (kalte Infusionen, endovaskuläre Kühlkatheter) Kühlmethoden für 12-24h auf eine Zieltemperatur von 32-34°C gekühlt [49,51]. Für jede Reduktion der Körpertemperatur um 1°C sinkt die zerebrale Sauerstoffstoffwechselrate um 6% [53]. Dies scheint einen abschwächenden Effekt auf neuroinflammatorische Prozesse als Konsequenz des Postreanimationssyndroms zu haben [49]. Eine multizentrische randomisierte Studie mit 939 Patienten aus dem Jahr 2013 („Target Temperature Management Trial“) zeigte jedoch, dass hinsichtlich des GKO und der Mortalität kein Unterschied zwischen einer Zieltemperatur der TH von 33°C bzw. 36°C besteht. Dieser Fund deutet darauf hin, dass der neuroprotektive Effekt der TH wohl vor allem in der Vermeidung einer zerebralen Hyperthermie liegt [54].

Im Zuge der Einführung der TH, die mit einer zusätzlichen Sedierung einhergeht, stellte sich ein verfälschender Effekt auf die gängigen Prognoseparameter bei Patienten nach HKS heraus [40,41,55,56]. Da die Daten der AAN-Leitlinien aus der Zeit vor der Etablierung der TH stammen, war es notwendig geworden die Verlässlichkeit der Prognoseparameter erneut zu überprüfen [38]. Des Weiteren zeigte sich, dass eine TH die Pharmakokinetik beeinflusst und den Metabolismus sedierender Medikamente verzögern könnte [57]. Die Etablierung der TH hat demnach Auswirkungen auf den zeitlichen Ablauf der Prognosestellung nach ROSC: Lag der Fokus in der Prä-TH-Ära auf den ersten 72h nach ROSC, so wird nun empfohlen, klinische Befunde frühestens 72h nach ROSC und nach Abklingen der Medikamenteneffekte zur Prognosestellung heranzuziehen [3,43].

1.3.3 Self-fulfilling Prophecy

Die „Self-fulfilling prophecy“ (selbsterfüllende Prophezeiung) ist ein aus der Psychologie bekanntes, allgegenwärtiges Phänomen: Falsche Annahmen einer Person A gegenüber Person B beeinflussen das Verhalten von A gegenüber B. Die mitherbeigeführte, von A erwartete Reaktion von Person B bestätigt die initial falsche Hypothese von Person A [58]. Übertragen auf die Realität von Patienten mit HIE nach HKS bedeutet dies, dass pessimistische Prognosen, gerechtfertigt oder nicht, den Behandlungsverlauf maßgeblich beeinflussen. Sei es unbewusst, durch Unterlassen vermeintlich unnötiger Therapien, oder aktiv durch das frühzeitige Beenden lebensverlängernder Maßnahmen und Einleiten einer palliativmedizinischen Behandlung. Falsch pessimistische Vorhersagen sind in gewissem Ausmaß klinischer Alltag und haben direkten Einfluss auf Studienergebnisse [10,11,16]. Die PROPAC-Studie aus dem Jahr 2006, u.a. Basis für die AAN-Richtlinien desselben Jahres, zeigte an 407 Patienten, dass ein bilateraler N20-Ausfall auf SSEPs mit 100% Spezifität ungünstiges Outcome vorhersagt. Dabei muss beachtet werden, dass bereits 48h nach ROSC bei 28% der Patienten lebenserhaltende Maßnahmen beendet worden sind. Außerdem waren behandelnde Ärzte nicht gegen die SSEP-Ergebnisse verblindet und verwendeten sie für weitere Therapieentscheidungen [59]. Man kann davon ausgehen, dass die PROPAC-Studie durch den Effekt der Self-fulfilling Prophecy beeinflusst worden ist. So konnte später gezeigt werden, dass die Abwesenheit der kortikalen SSEP-Antwort als Prognoseparameter einer hohen Fehlerquote unterliegt. Bis zu 29% der Patienten mit vermeintlich schlechter Prognose zeigten im Verlauf der Rehabilitation eine Genesung, die mit den Ergebnissen der PROPAC-Studie nicht in Übereinstimmung zu bringen sind [17,60].

1.4 Die Neuronenspezifische Enolase

1.4.1 Biochemische Grundlagen

Das lösliche Hirnprotein 14-3-2 wurde 1965 zuerst beschrieben und ist heute besser bekannt als Neuronenspezifische Enolase [61]. Es handelt sich um ein Isoenzym der für den Glukosestoffwechsel benötigten Enolase. Die α-Enolase ist in Wirbeltieren ubiquitär-, die β-Enolase muskelspezifisch-, und die γ-Enolase neuronenspezifisch vorhanden. Die Expression der NSE erfolgt als γγ- oder αγ-Dimer und ist als spätes Ereignis im Laufe der Differenzierung von Neuronen ein Indikator für neuronale Reifung [61]. Die 78 kDa schwere NSE unterscheidet sich von nicht-neuronalen Enolasen durch folgende Eigenschaften: Stabilität gegenüber Chloridionen, Harnstoff und Temperaturschwankungen, sowie durch einen azidotischen Charakter (Isoelektrischer Punkt bei einem pH-Wert von 4,7) [61]. Zwischen der NSE und nicht-neuronalen Enolasen besteht keine immunologische „Cross“-Reaktivität, eine wichtige Voraussetzung für die Funktion eines immunologisch nachweisbaren Biomarkers [62]. Die Halbwertszeit der NSE wird auf 24h-30h geschätzt [63,64].

1.4.2 NSE als Biomarker

Die NSE ist nicht nur in Neuronen vorhanden, sondern auch in neuroendokrinen Drüsenzellen (u.a. im Pankreas und den Nebennieren), in Erythrozyten und Thrombozyten, sowie in Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems. Auf Grund dessen dient die NSE neben ihrer Funktion als Prognoseparameter bei HIE nach HKS auch in anderen medizinischen Fachgebieten als Biomarker [65]:

- Bei der Suche nach Demenzursachen (im Liquor) [66]
- Zur Abschätzung des Schweregrads bei Schädel-Hirn Trauma [67,68]
- Als Tumormarker neuroendokriner Karzinome (v.a. kleinzelliges Broncial-CA) [69] und Neuroblastome [70]

1.4.3 NSE als Prognoseparameter bei HIE

Nach stattgefundenem HKS und temporärer zerebraler Hypoxie kommt es als Zeichen der Zellschädigung zu einem vermehrten Ausstrom neuronaler zytosolischer Bestandteile in Blut und Liquor. Erhöhte NSE-Werte im Blutserum bzw. Liquor nach hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung wurden bereits Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre beobachtet [71]. Mittlerweile gilt eine Korrelation zwischen NSE-Konzentration im Serum und Ausmaß der HIE als gesichert [72]. Daneben sprechen eine schnelle und kostengünstige Verfügbarkeit, Untersucherunabhängigkeit sowie eine fehlende Beeinflussung durch sedierende Medikamente für die NSE als Prognoseparameter [3,8,43,63].

Charakteristisch ist ein Konzentrationsanstieg in den ersten 3 Tagen nach HKS mit einer Spitze nach 48h bis 72h. In vorangegangenen Studien wurden typischerweise drei NSE-Messzeitpunkte untersucht, 24h, 48h und 72h nach HKS. Dabei scheinen die Werte nach 48h und 72h die höchste Trennschärfe für günstiges und ungünstiges Outcome zu besitzen [47,63,73]. Es finden sich jedoch auch Hinweise, dass Werte später als 72h nach HKS prognostisch sinnvoll sein können [74,75]. Die Dynamik des NSE-Anstiegs im Serum in den ersten Tagen nach HKS ist noch nicht vollständig verstanden, auch, weil die genauen Zeitabstände zwischen den Blutabnahmen in der Literatur variieren bzw. in der klinischen Realität fest definierte Messzeitpunkte schwer umzusetzen sind.

NSE-Konzentrationen können generell in Form eines Grenzwerts (Cut-off-Wert) zur Prognosestellung von ungünstigem Outcome genutzt werden. Es werden Cut-off-Werte mit möglichst hoher Spezifität angestrebt, um ein folgenschweres Szenario zu vermeiden: Patienten erhalten auf Grund falsch-positiver Prognoseparameter eine ungünstige Vorhersage, was das Beenden lebenserhaltener Maßnahmen nach sich ziehen kann. Dennoch sollte auch die Sensitivität eines Cut-off-Werts nicht vernachlässigt werden, da sonst der klinische Nutzen in Mitleidenschaft gezogen wird. In der Literatur herrscht kein klarer Konsens welche Eigenschaften ein optimaler NSE Cut-off-Wert innehaben muss [63]. Berichtet werden zumeist Cut-off-Werte, oberhalb derer kein Patient mit günstigem Outcome überlebt, d.h. Werte mit 100-prozentiger Spezifität für ungünstiges Outcome (0% falsch-positiv-Rate).

1.4.4 Absolute NSE-Konzentrationen zur Prognosestellung

Fogel et al. beschrieben im Jahr 1997 einen NSE Cut-off-Wert von 33 ng/ml für ungünstiges Outcome [76]. Die multizentrische PROPAC-Studie von 2006 mit 407 Patienten bestätigte diesen Cut-off-Wert (mit 100% Spezifität) und gab außerdem die Empfehlung ab, NSE-Werte bis 72h nach HKS zur Prognosestellung heranzuziehen und für weitere Behandlungsentscheidungen einzusetzen [59]. In Folge wurde der Cut-off-Wert von 33 ng/ml in die ANN-Richtlinien von 2006 implementiert [38].

Seitdem wurden in zahlreichen Studien stark abweichende Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Outcome berichtet. Die Werte rangieren zwischen 28 ng/ml und 97 ng/ml [40,42,63,77–80], wobei auch noch höhere Grenzwerte mit bis zu 151,5 ng/ml berichtet worden sind [45,81]. Gründe für die heterogenen Ergebnisse sind methodische Unterschiede der Studien sowie eine Reihe von Fallstricken bei der Erforschung der NSE, welche in Kapitel 1.4.6 erläutert werden. Der ursprüngliche 33 ng/ml Cut-off-Wert ergab Falsch-positiv-Raten von 9%-40% und ist somit nicht für eine zuverlässige Prognosestellung geeignet [41,63,78].

Stammet et al. veröffentlichten 2015 Ergebnisse einer Substudie des bereits erwähnten TTM-Trials mit 686 „Out of Hospital Cardiac Arrest“ (OHCA) Patienten. Die Studie berücksichtigte wesentliche Störfaktoren. Cut-off-Werte für ungünstiges Outcome nach 6 Monaten (hier CPC 3-5) mit einer Spezifität zwischen 95% - 100% rangierten von 49 ng/ml - 107 ng/ml, von 42 ng/ml - 120 ng/ml und von 33 ng/ml – 50 ng/ml zu den Zeitpunkten 24h, 48h bzw. 72h nach HKS. Die Autoren betonen, dass im Rahmen einer multimodalen Prognosestellung auch Cut-off-Werte mit einer Spezifität <100% sinnvoll sein können. Dadurch lasse sich die Sensitivität der Cut-off-Werte und damit der klinische Nutzen optimieren [63].

Die Vielzahl der sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse vorangeganger Studien macht deutlich, dass die NSE immer nur einen Baustein im Prozess der multimodalen Prognosestellung darstellen kann. Aktuelle Richtlinien empfehlen die NSE als Prognoseparameter nach HKS, aber geben keinen spezifischen Cut-off-Wert an [8].

1.4.5 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung

Neben absoluten NSE Cut-off-Werten sind auch NSE-Konzentrationsänderungen innerhalb serieller Messungen in den ersten Tagen nach HKS für die Prognosestellung interessant. Für diesen Ansatz finden sich, im Vergleich zu absoluten Werten, weniger Beispiele in der Literatur.

Vier kleinere Studien mit 90, 73, 72 und 35 Patienten berichten als starken Prädiktor mit 100% Spezifität für ungünstiges Outcome einen NSE-Anstieg zwischen 24h-48h bzw. 0h-48h nach HKS von 4,3 ng/ml – 6,4 ng/ml bzw. 7,9ng/ml – 9,4 ng/ml [45,79,82,83]. Die multizentrische TTM-Substudie von Stammet et al. mit 686 Patienten bestätigte den Nutzen von NSE-Änderungen im Zeitverlauf. Ein Anstieg von 6 ng/ml zwischen 24h-48h bzw. 48h-72h konnte als valider Prädiktor für ungünstiges Outcome ermittelt werden (Spezifität 94% bzw. 93%, Sensitivität 64% bzw. 39%). Die Autoren betonen die Relevanz von seriellen NSE-Messungen. Schließlich sei Produktion und Sekretion der NSE ein dynamischer Prozess, der sich in punktuellen Messungen nur bedingt widerspiegeln lässt. Außerdem lassen sich so einzelne, falsch-hohe Werte leichter identifizieren [63].

Eine 2017 veröffentlichte Studie mit 153 Patienten untersuchte serielle NSE-Messungen der Tage 1-4 und unterstrich deren Potential im Vergleich zu singulären absoluten NSE-Werten. Ein NSE-Anstieg von 4,0 ng/ml zwischen Tag 1 und Tag 4 zeigte sich als bester Prädiktor für ungünstiges 30-Tage Outcome (Spezifität: 91%, Sensitivität: 100%), gefolgt von einem Anstieg zwischen Tag 1 und Tag 3 von 7,1 ng/ml (Spezifität: 92%, Sensitivität: 82%) [74].

1.4.6 Probleme bei der Prognosestellung mit NSE

Für die Heterogenität der Ergebnisse von Studien zur NSE als Prognoseparameter kommt eine Reihe von Gründen in Frage: Dazu zählen neben methodischen Problemen eine fehlende Standardisierung von Handhabung und technischer Analyse, die vermeintlichen Effekte der therapeutischen Hypothermie sowie Verzerrungen durch Hämolyse und maligne Tumoren. Im Folgenden wird näher auf diese Problematik eingegangen.

1.4.6.1 Hämolyse

Durch das Vorhandensein der NSE in Erythrozyten und Thrombozyten kommt es bei hämolytischem Probenmaterial zu falsch hohen NSE-Werten. Ursachen bei reanimierten Patienten können hämolytische Erkrankungen, extrakorporale Kreislaufsysteme, ein schechter Venenstatus, Blutabnahmen durch liegende Katheter oder Fehler bei Transport, Lagerung und Zentrifugation des Probenmaterials sein [64,84,85]. Es wird empfohlen, parallel zur NSE-Messung das freie Hämoglobin (fHb) zu bestimmen, da falsch-hohe Werte auch bei visuell auf Hämolyse kontrollierten Proben zu beobachten sind. Hämolytisches Serummaterial mit fHb >500 mg/l sollte verworfen werden. Weil die Halbwertszeit von NSE länger ist als die des fHb, kann eine Hämolyse jedoch nicht endgültig ausgeschlossen werden [63,85]. Zusätzlich ist anzumerken, dass in der großen, multizentrischen TTM-Substudie trotz fHb-Bestimmung, nur 24 von 2058 Serumproben auf Grund von Hämolyse verworfen wurden.

1.4.6.2 Neuroendokrine Tumoren und andere NSE-Quellen

Erhöhte NSE-Serumkonzentrationen finden sich bei Patienten mit Neuroblastomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen und anderen neuroendokrinen Tumoren (vgl. Kapitel 1.4.2) [69,70]. Streitberger et al. berichten über einen 59-jährigen Patienten, der 3 Tage nach HKS einen NSE-Wert von 1227 ng/ml zeigte und ohne Behinderung überlebte. Er litt an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas. Eine 76-jährige Patientin der gleichen Studie zeigte eine vollständige Genesung (CPC 1) trotz einer NSE-Konzentration von 116 ng/ml. Weitere Untersuchungen ergaben die in der Vergangenheit gestellte Verdachtsdiagnose einer limbischen Enzephalitis sowie Hinweise auf eine Autoimmunhämolyse [47].

1.4.6.3 Einfluss der Therapeutischen Hypothermie

Nach der Etablierung der Therapeutischen Hypothermie berichteten zwei Studien einen verfälschenden Einfluss einer Hypothermiebehandlung auf NSE-Serumkonzentrationen. Patienten mit Hypothermiebehandlung zeigten signifikant niedrigere Werte in den ersten 3 Tagen nach HKS [80,86]. Andere Studien konnten solch einen Effekt nicht reproduzieren [46,77,78]. Auch die methodisch gute Substudie des TTM-Trials von Stammet et al. mit 686 Patienten konnte keinen signifikanten Unterschied der NSE-Konzentrationen zwischen 33°- und 36°-Patienten feststellen. Die Autoren weisen auf Limitationen der Studien hin, welche ursprünglich eine

Verfälschung von NSE-Konzentrationen durch eine Hypothermiebehandlung berichteten [63].

1.4.6.4 Technische Störfaktoren

Ein weiterer Aspekt ist die fehlende Standardisierung der laborchemischen NSE-Bestimmung und die daraus folgende eingeschränkte Vergleichbarkeit. So konnte gezeigt werden, dass NSE-Konzentrationen gleicher Serumproben in verschiedenen Laboratorien um 30% voneinander abweichen können [87]. Darüber hinaus verglich eine Studie zwei Testverfahren unterschiedlicher Hersteller. Je nach Dauer der Lagerung unterschieden sich die Konzentrationen gleicher Proben um 15-36% [88].

1.5 Ziele der Arbeit

Die NSE spielt als Prognoseparameter bei Patienten nach HKS eine wichtige Rolle für Therapieentscheidungen, den weiteren klinischen Verlauf und somit auch für das Outcome des Patienten. Dieses reicht von der vollständigen Genesung bis hin zum Einstellen lebenserhaltender Maßnahmen und Tod. Der weitreichende Einfluss von Prognoseparametern geht mit einer ethischen Verpflichtung gegenüber Patienten und Angehörigen einher, deren Verlässlichkeit sicherzustellen. Aktuelle Leitlinien sprechen sich weiterhin für den Einsatz der NSE zur Prognosestellung aus. Auf Grund inkonsistenter Studienergebnisse wird die Anwendung spezifischer Grenzwerte jedoch nicht empfohlen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Aussagekraft der NSE als unabhängigen Prognoseparameter bei Patienten mit HIE nach HKS zu überprüfen. Dafür werden NSE-Daten der ersten sieben Tage nach HKS, sowie aus der Postakutphase analysiert und in Relation zum GKO und BO gesetzt. Dabei soll überprüft werden, welches Outcome präziser vorherzusagen ist und ob absolute NSE-Werte oder deren Konzentrationsänderungen im Zeitverlauf besser zur Prognosestellung geeignet sind. Als Nebenziel soll eine genaue Beschreibung des allgemeinen Outcomes der Stichprobe erfolgen.

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal dieser Arbeit im Vergleich zum Großteil der vorhandenen Literatur besteht neben der Berücksichtigung des BO darin, dass NSE-Daten von mehr als nur den ersten drei Tagen nach HKS analysiert werden. Außerdem wird das Langzeitbehandlungsergebnis durch Follow-up-Untersuchungen bis zu

einem Jahr nach HKS beurteilt. Bei der Patientenselektion liegt ein Fokus darauf, nur Patienten mit manifester HIE einzuschließen. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie „HOPE – Hypoxia and Outcome Prediction in Early-Stage Coma“ und dem prospektiven „KOPF-Register“ (Koma-Outcome bei Patienten der neurologischen Frührehabilitation) an der Neurologischen Klinik der LMU München.

2. Material und Methode

2.1 Studienbeschreibung und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst Daten zu Patienten, die an zwei klinisch-prospektiven Beobachtungsstudien der Neurologischen Klinik der LMU München teilgenommen haben. Beide Studien wurden multizentrisch an verschiedenen Akut- und Rehabilitationskliniken in ganz Bayern durchgeführt.

Die **HOPE-Studie** (**H**ypoxia and **O**utcome **P**rediction in **E**arly-Stage Coma) war eine Ende 2018 abgeschlossene prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie, die sich auf Patienten mit HIE und schweren Bewusstseinsstörungen nach HKS fokussiert. HOPE hat das Ziel, Langzeit-Outcomes zu evaluieren, die Prognoseparameter zu verbessern und zukünftige Therapieentscheidungen auf eine validere wissenschaftliche Basis zu stellen. Der Patienteneinschluss erfolgt möglichst frühzeitig auf der Intensivstation der teilnehmenden Akutkrankenhäuser. Ähnlich wie bei der KOPF-Studie (s. unten) werden die Patienten während der Rehabilitation, aber auch in der Zeit danach durch Studienuntersuchungen beobachtet. Es konnten 143 Patienten eingeschlossen werden. An der Studie partizipierende Akutkrankenhäuser sind das Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt und Großhadern, die Kliniken Augsburg, Rosenheim und Ingolstadt sowie die Stadtklinik Bad Tölz. Teilnehmende Rehabilitationseinrichtungen sind das Therapiezentrum Burgau, die Schön Klinik Bad Aibling und die Schön Klinik München Schwabing. Die Ethikkommission der LMU München erkannte gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, die ethisch-rechtliche Unbedenktlichkeit der Studie an (Nr: 362-14). Voraussetzung zur Teilnahme ist eine schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Betreuers oder des geschäftsfähigen Patienten. Die Ein- und Auschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet [10].

Die **KOPF-Studie** (**K**oma **O**utcome bei **P**atienten der neurologischen **F**rührehabiliatation) ist ein prospektives Register für Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung nach akuter Hirnschädigung verschiedener Ätiologien. Ziel ist es, das Langzeit-Outcome der Patienten umfassend zu dokumentieren, die Therapieleitlinien sowie die Prognosestellung zu verbessern. Der Patienteneinschluss erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme in eine der fünf teilnehmenden Rehabilitationszentren (Therapiezentrum Burgau, Schön Kliniken München

Schwabing und Bad Aibling, Helios Klinik Kipfenberg, Neurologische Klinik Bad Neustadt). Patientendaten aus der Akutphase, also von der Intensivstation, wurden retrospektiv erhoben. Die Ethikkommission der LMU München erkannte gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, die ethisch-rechtliche Unbedenktlichkeit der Studie an (Nr: 414-09). Voraussetzung zur Teilnahme ist eine schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Betreuers oder des geschäftsfähigen Patienten. Das KOPF-Register umfasst Daten von 248 Patienten. Die Ein- und Auschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Datenerfassung wurde im Oktober 2015 abgeschlossen [89].

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien von HOPE- und KOPF-Studie

	HOPE-Studie	**KOPF-Studie**
Einschluss-kriterien	• Alter 18-85 Jahre • Aufnahmegrund: HKS und Reanimation • Schriftliche Zustimmung von Angehörigen/gesetzlichen Betreuern • GCS <9 ohne Analgosedierung	• Alter 18-82 Jahre • Rehaindikation: Akute Hirnschädigung • Schriftliche Zustimmung von Angehörigen/gesetzlichen Betreuern • Schwere Bewusstseinsstörung, definiert als Koma, UWS oder MCS gemäß Coma Recovery Scale - Revised
Ausschluss-kriterien	• Relevanter Schlaganfall in der Anamnese • Vorbestehende chronische Bewusstseinsstörung • Terminale maligne Erkrankung • 12-monatige Überlebens-wahrscheinlichkeit sehr gering • Patientenverfügung, welche die Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen fordert • GCS-Bestimmung aufgrund anhaltender Analgosedierung nicht möglich • Gebrauch von Barbituraten zur Sedierung	• Bewusstseinsminderung durch Langzeitsedierung (z.B. Benzodiazepine, Propofol)

Aus beiden Studien werden Patienten nach folgenden Kriterien in die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit aufgenommen: Alle Patienten erlitten einen HKS, wurden kardio-pulmonal reanimiert und im weiteren Verlauf mindestens einer NSE-Probeentnahme unterzogen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung der zwei Studien erfolgte prospektiv. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom Tag des HKS bis zur Follow-up-Untersuchung, die mindestens 1 Jahr nach dem Ereignis durchgeführt wurde. Die primären Endpunkte sind eine abgeschlossene Follow-up-Untersuchung oder der Tod des Patienten.

Die Studienuntersuchungen erfolgten zu fest definierten Zeitpunkten. Zu beachten ist, dass die Vollständigkeit der Daten nicht für jeden Patient zu gewährleisten war. Gründe hierfür sind: Patienten wurden in Reha-Zentren behandelt, die nicht an der Studie teilnahmen, Patienten brachen ihre Studienteilnahme ab oder Untersuchungen wurden nicht oder nicht vollständig durchgeführt.

2.2.1 Datenerhebung der HOPE-Studie

Zur Veranschaulichung der zeitlichen Abfolge der Datenerhebung eines HOPE-Patienten dient Abbildung 4. Der Zeitstrahl zeigt den gesamten Beobachtungszeitraum, schematisch beginnend mit Tag 0, dem Tag des für die HIE verantwortlichen HKS. Die Follow-up-Untersuchung markiert das Ende der Datenerhebung.

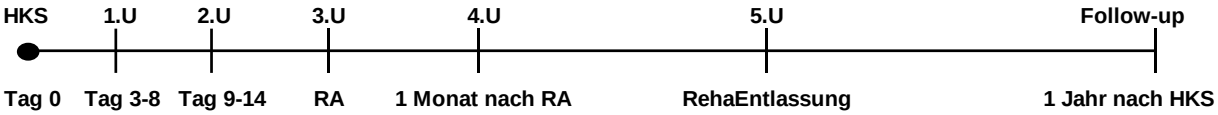

Abbildung 4: Zeitachse der Datenerhebung eines HOPE-Patienten. RA = Reha-Aufnahme, 1.U = 1. Studienuntersuchung usw.

Teilnehmende Akutkliniken führten ab 72h nach HKS ein Screening am Patienten durch, um Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen. Eine Sedierung des Patienten musste zu diesem Zeitpunkt ausgeschlichen worden sein. Die 1. Studienuntersuchung („1.U“) fand zwischen Tag 3-8 nach HKS, die 2. Studienuntersuchung („2.U“) zwischen Tag 9-14 nach HKS auf der Intensivstation statt. Die Reha-Einrichtungen übernahmen die drei nächsten Studienvisiten, die „3.U“ zur Aufnahme, die „4.U“ einen Monat nach

Aufnahme und die „5.U“ zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten. Die Follow-up-Untersuchung fand im häuslichem Umfeld oder der Pflegeeinrichtung des Patienten, mindestens 1 Jahr nach HKS, statt.

2.2.2 Datenerhebung der KOPF-Studie

Analog zu Abbildung 4 zeigt Abbildung 5 schematisch den Beobachtungszeitraum eines KOPF-Patienten mit hypoxischer Ätiologie, beginnend mit dem Tag des HKS (Tag 0) bis zur Follow-up-Untersuchung. Zu beachten ist hierbei, dass KOPF-Patienten erst zum Zeitpunkt der Reha-Aufnahme eingeschlossen wurden, d.h. die Datenerhebung begann in der Reha-Einrichtung mit der 1.Studienuntersuchung („1.U“). Daten aus der Akutphase der Patienten (z.B. NSE-Werte, reanimationsbezogene Daten) wurden retrospektiv erhoben.

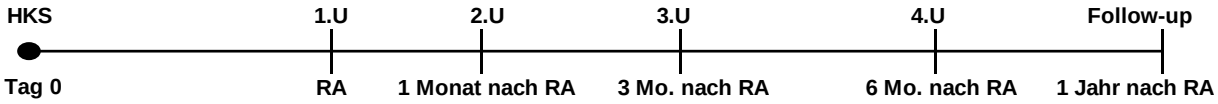

Abbildung 5 Zeitachse der Datenerhebung eines KOPF-Patienten. RA = Reha-Aufnahme, 1.U = 1. Studienuntersuchung usw.

Die weitere Datenerfassung erfolgte unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten durch Studienuntersuchungen jeweils 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate nach Reha-Aufnahme (2.U, 3.U, 4.U). Die Follow-up-Untersuchung war für KOPF-Patienten 1 Jahr nach Reha-Aufnahme angesetzt.

2.2.3 Erhebung von NSE-Daten

NSE-Laborwertbestimmungen erfolgten auf den verschiedenen Intensivstationen mit unterschiedlicher Häufigkeit und Frequenz, da deren Anforderung in den Zuständigkeitsbereich des behandelnden Arztes fällt. Angestrebt wurden mindestens zwei Messungen auf der Intensivstation, insbesondere innerhalb der ersten 7 Tage nach HKS. Während der Reha-Phase waren weitere zwei Messungen (HOPE) bzw. zweiwöchentliche Messungen (KOPF) vorgesehen [10,89].

Blutentnahmen erfolgten auf teilnehmenden Intensivstationen routinemäßig morgens ca. zwischen 6:00 – 7:00 Uhr. Blutproben, die noch am Tag des HKS entnommen wurden, variierten tageszeitlich und werden als Werte von Tag 0 deklariert. Demzufolge sind Werte von „Tag 1 nach HKS“ 6h - 30h nach HKS abgenommen worden, Werte von Tag 2 30h-54h nach HKS, Werte von Tag 3 54h-78h nach HKS, Werte von Tag 4 78h-102h nach HKS usw.

2.3 Zusammenführung der Daten

Für die vorliegende Arbeit analysierten wir Daten aus zwei Studien. Um eine gemeinsame statistische Auswertung anzufertigen, musste die Vergleichbarkeit der Daten sichergestellt sein. Eine Voraussetzung war die Auswahl der Patienten. Alle Patienten erlitten einen HKS, wurden reanimiert und litten in der Folge an einer Bewusstseinsstörung als Konsequenz der HIE. Es handelt sich somit um eine Negativselektion von Patienten, bei denen es durch den HKS zu einer manifesten HIE mit Bewusstseinsstörung gekommen ist. Des Weiteren waren bei der gesamten Studienpopulation vorhandene NSE-Werte eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Datenanalyse.

Für die Zusammenführung der Daten war außerdem eine Harmonisierung der Zeitpunkte der Datenerfassung essentiell. Dies war notwendig, um Untersuchungsergebnisse z.B. zu Bewusstseinsniveau oder Körperfunktionalität in einen vergleichbaren zeitlichen Kontext zu setzen. Betrachtet man Abbildung 4 und 5, fällt auf, dass einige Studienuntersuchungen von KOPF und HOPE im Hinblick auf die Zeitachse parallel stattfanden, andere jedoch zeitlich verschieden terminiert waren oder nur in einer von beiden Studien durchgeführt wurden. Nichtsdestotrotz war es möglich, die individuellen Daten der jeweiligen Zeitpunkte anzupassen, um eine einheitliche Zeitachse zu generieren:

Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr wurde in 5 Zeitintervalle untergliedert, Tag 1-30, Tag 31-90, Tag 91-180, Tag 181-270 und Tag 271-365. Studienuntersuchungen wurden je nach Zeitpunkt einem der Intervalle zugeordnet. Gab es mehr als eine Untersuchung pro Intervall, so wurde das besterzielte Ergebnis (im Sinne eines günstigen Outcomes) gewertet. Für das Intervall von Tag 1-30 wurde die früheste Untersuchung gewertet (=Baseline-Untersuchung). Endpunkte der gemeinsamen Zeitachse der Datenerfassung sind die 1 Jahres Follow-up-Untersuchungen oder der Tod des Patienten.

2.4 Instrumente und Messungen

Im Rahmen der Studienuntersuchungen wurden bei KOPF ebenso wie bei HOPE, zahlreiche soziodemographische und klinisch-neurologische Daten, elektrophysiologische Messungen sowie Befunde zu Funktionalität, Kognition und Lebensqualität erhoben. Dies erfolgt bei beiden Studien standardmäßig durch Ärzte

oder geschultes Studienpersonal. Im Folgenden schildern wir ausschließlich die Instrumente, klinischen Skalen und Labormessverfahren, welche genutzt wurden, um die für die vorliegende Arbeit relevanten Daten zu erheben.

2.4.1 Coma-Recovery Scale - Revised

Das Ausmaß und die Schwere einer Bewusstseinsstörung einzuschätzen stellt Mediziner vor eine Herausforderung. Ein Versuch, das Krankheitsbild verlässlich zu diagnostizieren, ist die Beobachtung des Patientenverhaltens mithilfe von standardisierten klinischen Skalen. Die Coma-Recovery Scale – Revised (CRS-R), ein neurologisch-verhaltensbasiertes Testverfahren bestehend aus 6 Subskalen, stellt solch ein Instrument dar und wurde sowohl bei der KOPF-, als auch der HOPE-Studie zur Beurteilung des Bewusstseins verwendet. Die 6 Subskalen beinhalten die Überprüfung der Vigilanz, der visuellen, auditiven, motorischen und verbalen/oromotorischen Funktionen sowie die Kommunikationsfähigkeit. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 23.

Eine systematische evidenzbasierte Übersichtsarbeit des American Congress of Rehabilitation Medicine aus dem Jahr 2010 schlussfolgerte, dass die CRS-R die verlässlichste klinische Skala zur verhaltensbasierten (engl. behavioral) Bewertung von Bewusstseinsstörungen darstellt und einer unstrukturierten klinisch-neurologischen Untersuchung oder anderen Komaskalen wie der Glasgow-Coma Skala vorzuziehen ist [90].

Die diagnostischen Kriterien von Bewusstseinsstörungen sind in die Struktur des CRS-R eingebettet: Je nach erreichtem Punktwert in den verschiedenen Subskalen ist es möglich, zwischen Koma/UWS, MCS sowie dem vollständig wiedererlangten Bewusstsein („Emergence from MCS – eMCS“) zu differenzieren [32].

Für die statistische Auswertung dichotomisierten wir die CRS-R-Daten nach folgenden Kriterien in zwei Outcome-Kategorien: Günstiges BO ist definiert als das volle Wiedererlangen des Bewusstseins (eMCS), unabhängig vom Zeitpunkt im Krankheitsverlauf. Auch wenn ein eMCS-Patient später im Verlauf verstarb, betrachten wir das BO als günstig. Ungünstiges BO definierten wir als eine anhaltende schwere Bewusstseinsstörung (UWS, MCS) für mindestens 90 Tage nach HKS. Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung, die vor Tag 90 verstarben, scheiden aus der Analyse aus.

2.4.2 Cerebral Performance Category und Modified Rankin Scale

Zur Beurteilung des GKO bedient sich die HOPE-Studie der für Hypoxiepatienten gebräuchlichen Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC), die KOPF-Studie der ursprünglich für Schlaganfallpatienten entwickelten Modified Rankin Scale (mRS) [91,92]. Obwohl keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen ist, werden sowohl der CPC als auch der mRS als angemessene Intrumente zur Outcome-Beurteilung bei Patienten mit HIE nach HKS betrachtet, auch mangels besserer Alternativen [93]. Die Mehrheit aller mit HOPE bzw. KOPF vergleichbaren Prognosestudien verwenden eine der beiden Skalen [42,47,63].

Der CPC sowie der mRS sind ordinal angeordnet. Sie reichen von Tod (CPC 5, mRS 6) bis zur vollen Erholung ohne Krankheitssymptome (CPC 1, mRS 0). Tabelle 2 stellt CPC und mRS gegenüber und gibt Aufschluss über das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung (CPC) bzw. der körperlichen Behinderung (mRS) je Punktwert auf der Skala.

Tabelle 2: Systematik der Outcome-Skalen CPC und mRS.

Cerebral Performance Category			**Modified Rankin Scale**
Gute zerebrale Leistungsfähigkeit - evtl. milde Symptomatik vorhanden	**1**	**0**	Volle Erholung - symptomfrei
Mäßige zerebrale Behinderung - Unabhängigkeit im Alltag vorhanden	**2**	**1**	Keine signifikante Behinderung - milde Symptomatik
		2	Leichte Behinderung - im Alltag unabhängig
Schwere zerebrale Behinderung - bewusst, aber im Alltag auf Hilfe angewiesen	**3**	**3**	Mittelschwere Behinderung - Gehen ohne Hilfe möglich, bisweilen Alltagshilfe nötig
		4	Schwere Behinderung - Benötigt Hilfe beim Gehen sowie bei Körperpflege
UWS oder Koma	**4**	**5**	Schwerste Behinderung - bettlägerig, inkontinent, ständige Hilfe erforderlich
Tod	**5**	**6**	Tod

Für unsere statistische Auswertung orientieren wir uns an vergleichbaren wissenschaftlichen Veröffentlichungen und dichotomisieren das GKO der Patienten in „günstig“ versus „ungünstig“: Wijdicks et al. definieren in ihren AAN-Richtlinien von 2006 ungünstiges GKO als Tod oder anhaltende Bewusstlosigkeit (entspricht CPC 4-5 bzw. mRS 5-6) nach einem Monat oder Tod, anhaltende Bewusstlosigkeit bzw. schwere neurologische Behinderung mit Pflegebedürftigkeit nach sechs Monaten

(entspricht CPC 3-5 bzw. mRS 4-6). Bei Patienten mit wechselndem klinischem Zustand wurde für die statistische Analyse das beste erreichte GKO gewertet.

2.4.3 Verfahren der NSE-Bestimmung

Die quantitative Messung der NSE-Serumkonzentration kann durch verschiedene biochemische Methoden erfolgen. Die in Deutschland am meisten verwendeten Verfahren verglichen Stern et al. in einer Studie aus dem Jahr 2007 [94]. Untersucht wurden sieben Sandwich-Immunoassays verschiedener Hersteller. Tabelle 3 listet die verglichenen Testsysteme geordnet nach Messpräzision auf. Außerdem aufgeführt sind die jeweilige Detektionstechnik, der Normwertbereich, die Wiederholungspräzision und der Messbereich.

Tabelle 3: Eigenschaften ausgewählter NSE-Testverfahren modifiziert nach Stern et al., Performance Characteristics of Seven Neuron-Specific Enolase Assays [94].

Testsystem (Hersteller)	Detektions-technik	Messbe-reich (ng/mL)	Wiederholungs-präzision in %, Herstellerangabe	Normwert in ng/ml (gesund, Herstellerangabe)	Mess-präzision (Rang)
E170 (Roche)	ECLIA	0,05 - 370	1,6 - 3,8	<16,3	1.
Kryptor (B.R.A.H.M.S)	HIFA	0,8 - 200	3,3 - 5,8	<12,5	2.
ELISA (DRG)	ELISA	1,0 - 150	3,6 - 4,7	<13,0	3.
IRMA (Immunotech)	IRMA	0,15 - 150	2,9 - 5,3	<13,4	4.
IRMA (Schering-CIS)	IRMA	0,3 - 100	3,1 - 4,5	<12,0	5.
IRMA (DiaSorin)	IRMA	0,5 - 300	6,2 - 11,4	<12,5	6.
DELFIA (PerkinElmer)	DELFIA	1,0 - 1000	2,4 - 5,6	<12,5	7.

ECLIA= Electro-Chemiluminescent Immunoassay, HIFA= Homogeneous Immunofluorescent assay, IRMA = Immunoradiometric assay, DELFIA = Dissociation enhanced lanthanide fluorescence Immunoassay, ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent assay

Alle KOPF-, wie auch HOPE-Studienzentren verwenden das nach Stern et al. präziseste Messsystem, „Cobas E170“ von Roche mit „ECLIA“-Detektionstechnik. Eine Ausnahme innerhalb der HOPE-Studie bildet das Klinikum Ingolstadt, welches das Kryptor-System von BRAHMS zur NSE-Bestimmung nutzt. Die vorliegende Arbeit nutzt Daten von 10 Patienten aus diesem Klinikum.

Das E170-System ist ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA), das zur in-vitro Bestimmung von NSE im Humanserum verwendet wird. Der Messbereich umfasst Werte von 0,05 ng/mL bis 370 ng/mL. Befindet sich die NSE-Konzentration oberhalb des Messbereichs, so kann die Probe verdünnt werden. Die Normwertgrenze eines

gesunden Erwachsenen liegt bei 16,3 ng/mL (95%-Konfidenzintervall: 15,7-17,0 ng/mL)

Entnommene Serumproben müssen innerhalb einer Stunde zentrifugiert werden. Danach sind sie je nach Temperatur bis zu 6h (15-25°C), 24h (2-8°C) bzw. 3 Monate (-20°C) haltbar. Zur Testdurchführung sollten die Reagenzien auf 20°C temperiert sein, die Testdauer beträgt 18 Minuten. Das Analyseverfahren beruht auf einem einstufigen Sandwichprinzip: Im 1. Schritt bilden 20 µL Serumprobe zusammen mit einem biotinylierten und einem ruthenylierten monoklonalen NSE-spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex. Im 2. Schritt binden sich die Komplexe, nach dem Hinzufügen von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln an eine Festphase. Im 3. Schritt erfolgt die Messung: In einer Messkammer werden die Mikropartikel magnetisch an der Oberfläche einer Elektrode fixiert. Durch das Anlegen einer Spannung wird eine Lumineszenzreaktion erzeugt. Das dabei emittierte Licht wird gemessen, die Signalstärke verhält sich proportional zur NSE-Konzentration in der Probe [95].

Da Erythrozyten NSE enthalten, führt eine Hämolyse der Serumprobe zu falsch hohen Werten. Nicht-patientenbezogene Gründe für falsch hohe Werte können unsachgemäße Handhabung bei Blutentnahme, Lagerung, Transport oder Zentrifugation der Probe sein [64,84]. Laboratorien der teilnehmenden Studienzentren führen routinemäßig eine optische Hämolysekontrolle mit allen Serumproben durch.

2.5 Statistische Analyse

Die Erfassung und Verwaltung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 15.0, die statistische Auswertung mit IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corp. 2016). Alle Daten wurden optisch via Histogramm und mathematisch via Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. Alle nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Daten werden als Median mit Spannweite (Minimum-Maximum) oder Interquartilabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Daten sind als Anzahl n und Anteil in % angegeben. Zur Visualisierung von NSE-Daten wurden Boxplots mit folgenden Eigenschaften angefertigt: Das 1. Quartil markiert den unteren Rand der Box, der Median den Querstrich und das 3. Quartil den oberen Rand. Die obere bzw. untere Antenne sind definiert als Quartil 3 plus 1.5 x IQR bzw. Quartil 1 minus 1.5 x IQR. Werte, die über die Antennen hinausgehen, sind Ausreißer.

Gruppenunterschiede innerhalb der Patientencharakteristika wurden per Exaktem Test nach Fisher (kategoriale Variablen) und Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche Variablen) überprüft. Mediane NSE-Konzentrationen nicht verbundener Gruppen wurden per Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede geprüft.

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse erfolgte, um die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit zweier Gruppen über den Beobachtungszeitraum zu vergleichen. Patienten, die im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts verstorben sind, betrachten wir in dieser Analyse ab dem Beginn einer palliativen Behandlung als Studienausscheider. Das bedeutet, anders als bei „konventionell“ (nicht im Rahmen palliativer Behandlung) Verstorbenen, eine Zensierung der Daten. Die Annahme dahinter lautet: Patienten, die unter palliativer Behandlung versterben, hätten unter Umständen unter konventioneller Therapie länger überlebt. Um die Kaplan-Meier-Kurve somit nicht durch „vorzeitige“ Tode zu verzerren, zensieren wir die Daten jener Patienten.

Wir berechneten Receiver Operating Characteristic (ROC) -Kurven, um die prognostische Aussagekraft der NSE in den ersten 7 Tagen nach HKS für GKO und BO zu analysieren. ROC-Kurven geben Auskunft über die Trennschärfe eines diagnostischen Tests [96]. Sie spiegelt sich in der Fläche unter der Kurve (= area under the curve, AUC) und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall wider. Zusätzlich berechneten wir Cut-off-Werte für absolute NSE-Werte, als auch für NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognose von ungünstigem Outcome. Berichtet werden Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Outcome, sowie der Punkt auf einer ROC-Kurve an dem Spezifität + Sensitivität den höchstmöglichen Wert erreichen (Youden-Index). Der Youden-Index entspricht dem Wert innerhalb einer Messreihe, mit höchster Trennschärfe zwischen günstigem und ungünstigem Outcome [97,98].

Statistische Testergebnisse werden als signifikant betrachtet, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese zutrifft, bei unter 5% liegt ($p < 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika der vorliegenden Arbeit. Kategoriale Variablen werden als *n* von Gesamt (%) dargestellt, kontinuierliche Variablen als Median (mit Spannweite von Minimum bis Maximum). Es ist zu beachten, dass die Daten zu den Variablen „Außerklinische Reanimation“, „Ursache HKS“, „Initialer Rhythmus“ und „Therapeutische Hypothermie“ nicht für alle Patienten vollständig sind.

Die Stichprobe der vorliegenden Arbeit umfasst insgesamt 229 Patienten, 143 aus der HOPE-Studie und 86 aus dem KOPF-Register. Das Geschlechterverhältnis der Gesamtstudienpopulation beträgt 72,1% männliche zu 27,9% weibliche Patienten. Das mediane Alter liegt bei 62 Jahren (Min=18, Max=85). HOPE-Patienten sind signifikant älter als KOPF-Patienten, 64 Jahre (Min=26, Max=85) vs. 58 Jahre (Min=18, Max=80), $p = 0{,}001$, $U = 4577$, $Z = -3{,}24$. Zur Gruppe der über 50-jährigen zählen 173 von 229 Patienten (75,5%). Die reanimationsbezogenen Daten machen deutlich, dass die meisten Reanimationsereignisse außerklinisch stattfanden (69,6%) und dass die Ursache meist in einem kardialen Ereignis lag (65,9%). Die Daten zum ersten abgeleiteten EKG-Rhythmus während der Reanimation zeigen, dass sich insgesamt bei 91 von 167 Patienten (54,5%) ein defibrillierbarer Rhythmus (Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie) ableiten ließ. Ein defibrillierbarer Rhythmus lag bei KOPF-Patienten signifikant häufiger als bei HOPE-Patienten vor, 39/55 (70,9%) vs. 52/112 (46,4%), $p = 0{,}003$. Des Weiteren erhielt eine Mehrheit der Patienten eine Hypothermiebehandung: 114 von 184 (62,0%). Die Zieltemperatur und Dauer der TH wurde nicht dokumentiert.

Das Intervall von Reanimationsereignis bis zur Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung („Akutkrankenhausaufenthalt“) dauerte im Median 22,5 Tage (Min=7, Max=113). Die Reha-Aufenthaltsdauer erstreckt sich im Median über 70 Tage (Min=2, Max=251), wobei KOPF-Patienten signifikant längere Reha-Aufenthalte als HOPE-Patienten verzeichnen, 73 Tage (Min=15, Max=232) vs. 60,5 Tage (Min=2, Max=251), $p = 0{,}015$, $U = 1543{,}5$, $Z = -2{,}42$. Bei HOPE-Patienten, die in studienexternen Reha-Zentren behandelt wurden, war die Aufenthaltsdauer zum Teil nicht bekannt. Ein palliatives Behandlungskonzept wurde insgesamt bei 46 von 229

Patienten (20,1%) eingeleitet, bei HOPE-Patienten signifikant häufiger als bei KOPF-Patienten, 25,2% vs. 17,3%, p = 0,019.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

	Alle Patienten N = 229
Weibliches Geschlecht	64/229 (27,9)
HOPE-Patienten	143/229 (62,4)
Alter in Jahren	62,0 (18-85)
Alter über 50 Jahre	173/229 (75,5)
Außerklinische Reanimation	149/214 (69,6)
Ursache d. HKS	
Kardial	151/229 (65,9)
Respiratorisch/hypoxisch	32/229 (14,0)
Sonstige/unbekannt	46/229 (20,1)
Initialer EKG-Rhythmus	
Defibrillierbar	91/167 (54,5)
Nicht defibrillierbar	76/167 (45,5)
Therapeutische Hypothermie	114/184 (62,0)
Dauer Akutkrankenhausaufenthalt in Tagen	22,5 (7-113)
Dauer Reha-Aufenthalt in Tagen	70,0 (2-251)
Patienten mit palliativem Behandlungskonzept	46/229 (20,1)

Werte sind als Median (Minimum-Maximum) oder als Anzahl *n* von Gesamt (%) angebeben. Defibrillierbar = Kammerflimmern o. pulslose ventrikuläre Tachykardie, Nicht defibrillierbar = Asystolie o. pulslose elektrische Aktivität.

3.2 Mortalität

3.2.1 Allgemeine Daten zur Mortalität

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr sind 108 der 229 Patienten verstorben. Abzüglich der 48 Patienten, die nach einem Jahr nicht mehr für die Follow-up-Untersuchung zu Verfügung standen (Drop-outs), ergibt das eine Gesamtmortalität von 108/181 = 59,7%. Von diesen 108 Patienten verstarben 46 (25,4%) im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts nach einer medianen Überlebenszeit von 15,5 Tagen (Min=5, Max=160). Verstorbene (ohne Palliativbehandlung) überlebten im Median 77,5 Tage (Min=4, Max=360).

Abbildung 6 zeigt die Mortalität aller Patienten der vorliegenden Arbeit im Zeitverlauf. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr ist in fünf Zeitintervalle aufgeteilt (X-Achse). Für jedes Intervall ist die kumulative Mortalität in % angegeben (Y-Achse). Die Abbildung unterscheidet zwischen Patienten, die im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts verstorben sind und allen übrigen verstorbenen Patienten. Zwischen Tag 1 und Tag 30 verstarben insgesamt 19,2 % (n=44) der Patienten, 13,5% (n=31) im Rahmen einer palliativen Behandlung. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums steigt die Gesamtmortalität auf 59,7% (n=108). Der Anteil an Patienten, die im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts verstorben sind, liegt dann bei 25,4% (n=46).

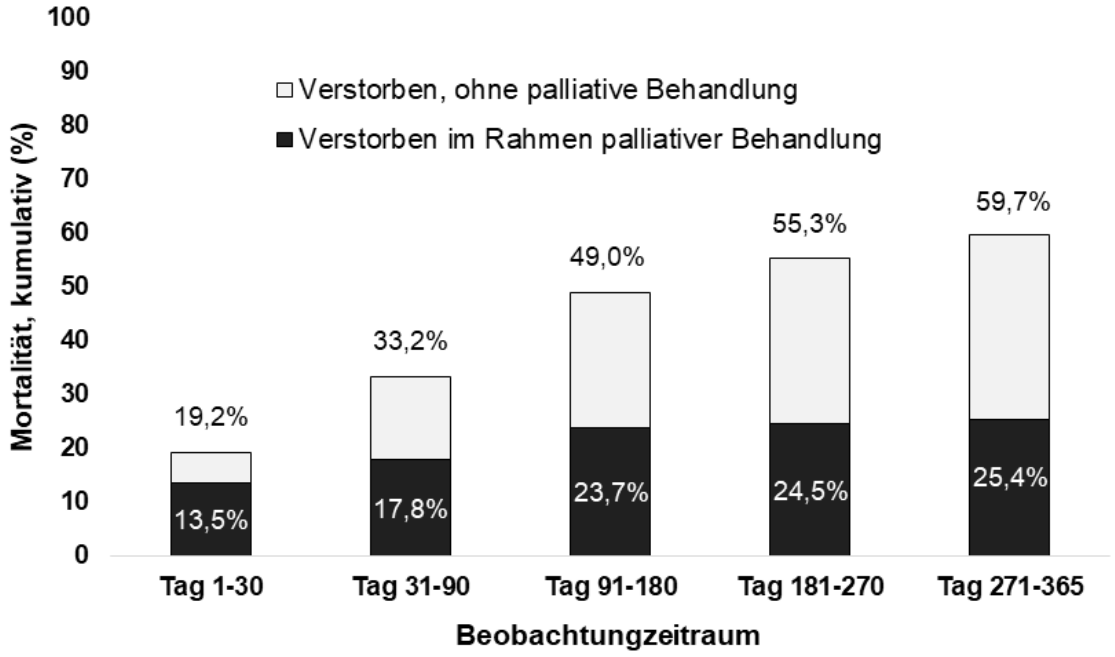

Abbildung 6: Kumulative Mortalität der gesamten Stichprobe, unterteilt in palliativ Verstorbene/nicht-palliativ Verstorbene.

3.2.2 Überlebenszeitanalyse

Wir führten Kaplan-Meier Analysen durch, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten unter Einfluss des Geschlechts, des Reanimationsorts, des ersten abgeleiteten EKG-Rhythmus‘, der Ursache des HKS, dem Alter und einer Hypothermiebehandlung zu untersuchen. Patienten, die im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts verstorben sind, betrachten wir in dieser Analyse ab dem Beginn der Palliativtherapie als Studienausscheider. Das bedeutet, anders als bei „konventionell“ Verstorbenen, eine Zensierung der Daten.

Für folgende Variablen besteht in den Ergebnissen der Kaplan-Meier Analyse kein signifikanter Unterschied der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Merkmalsausprägungen:

- Geschlecht der Patienten, Log Rank χ^2 (1) = 2,07, *ns*.
- Außerklinisch und innerklinisch stattgefundene Reanimation, Log Rank χ^2 (1) = 0,14, *ns*.
- Defibrillierbarer und nicht-defibrillierbarer erster abgeleiteter EKG-Rhythmus, Log Rank χ^2 (1) = 2,81, *ns*.
- Kardiale und respiratorisch/hypoxische Ursache des HKS, Log Rank χ^2 (1) = 2,43, *ns*.

3.2.2.1 Altersgruppen

Pagani et al. identifizierten in einer Studie zu Risikofaktoren für die Mortalität von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ein Alter von über 51 Jahren zum Zeitpunkt des HKS als wichtiges Merkmal für eine deutlich niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit [99]. In der vorliegenden Arbeit war die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für n=56 Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren signifikant höher als für 173 Patienten im Alter von 51 Jahren oder älter, Log Rank X^2 (1) = 12,92, $p < 0{,}001$. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der Ü50-Gruppe lag 1 Jahr nach HKS bei 51,6% vs. 80,6% bei Patienten der Altersgruppe 18-50 Jahre. Die Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 7 dargestellt.

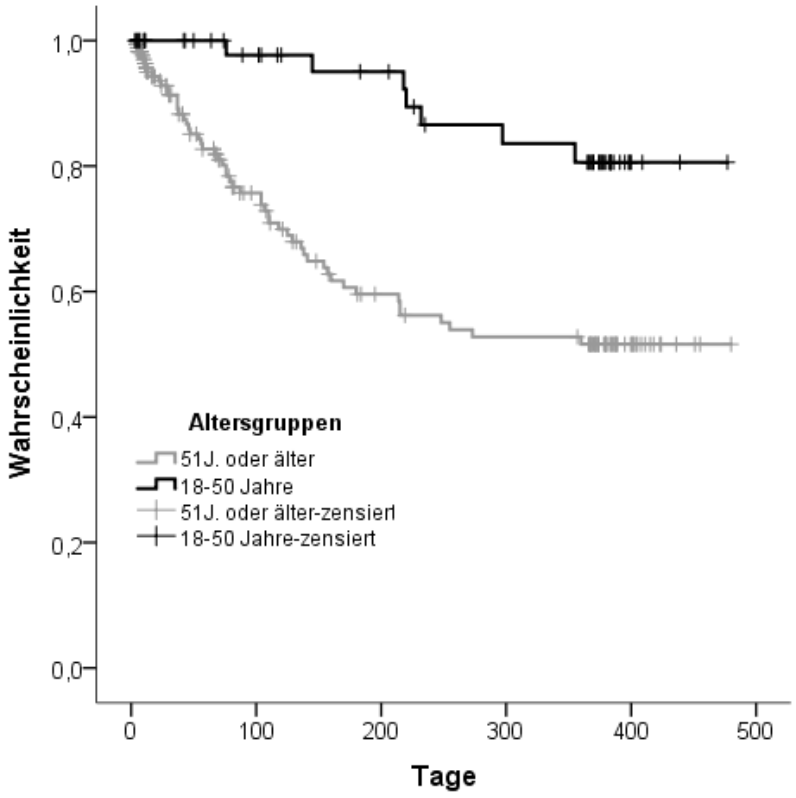

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Altersgruppe. Beginn des Beobachtungszeitraums ist der Tag des HKS.

3.2.2.2 Therapeutische Hypothermie

Wie Abbildung 8 zeigt, war die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit über den Beobachtungzeitraum für Patienten mit Hypothermiebehandlung signifikant höher als für Patienten ohne Hypothermiebehandlung, Log Rank X^2 (1) = 4,67, $p < 0{,}031$. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit der n=114 Patienten in der TH-Gruppe lag 1 Jahr nach HKS bei 62,0% vs. 47,0% bei n=70 Patienten der Nicht-TH-Gruppe.

Patienten mit Hypothermiebehandlung hatten häufiger einen außerklinischen HKS (68% vs. 32%, $p = 0{,}01$), zeigten häufiger initial defibrillierbare EKG-Rhythmen (75% vs 25%, $p = 0{,}04$) und verbrachten längere Zeit in einer Rehabilitationseinrichtung als Patienten ohne Hypothermiebehandlung (im Median 78 Tage vs. 63 Tage, $p = 0{,}02$, $U = 1181$, $Z = -2{,}28$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts oder der Ursache des HKS.

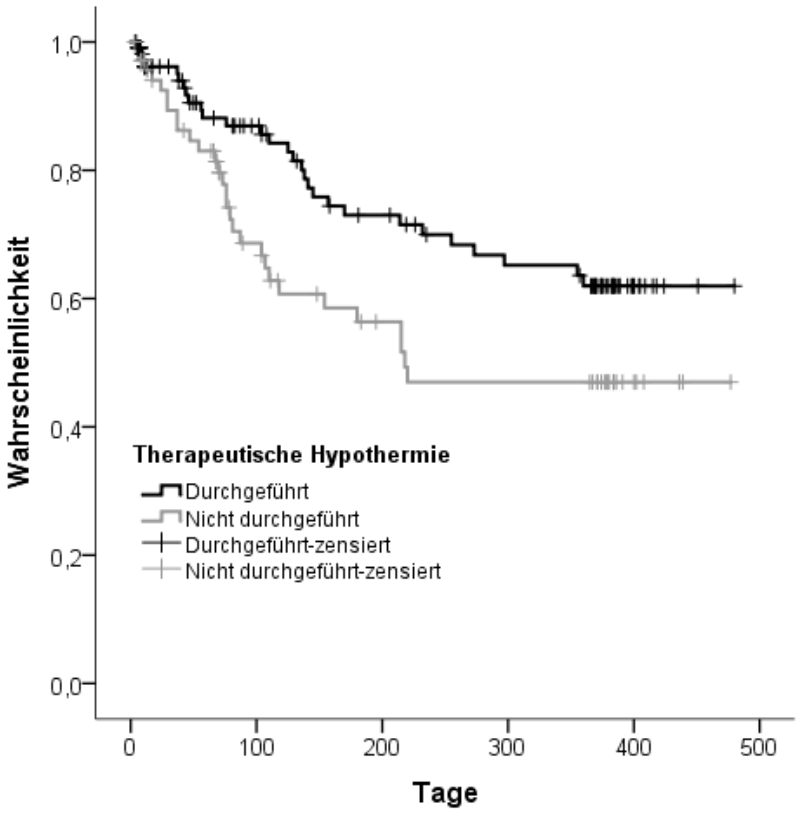

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Patienten mit und Patienten ohne Hypothermiebehandlung. Beginn des Beobachtungszeitraums ist der Tag des HKS.

3.3 Outcome

3.3.1 Globales Klinisches Outcome

Abbildung 9a zeigt das GKO aller N=229 Patienten der vorliegenden Arbeit im Zeitverlauf. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr ist in fünf Zeitintervalle aufgegliedert. Das GKO wurde **nach dem Muster der TTM-Studie** [63] in zwei Gruppen dichotomisiert: Ungünstiges GKO ist für jeden Untersuchungszeitpunkt definiert als CPC 3-5 oder mRS 4-6, günstiges GKO als CPC 1-2 oder mRS 0-3. Der Anteil an Patienten mit fehlenden Daten ist für jedes Intervall angegeben. Gründe hierfür sind: Patienten wurden in Reha-Zentren nicht in jedem Zeitintervall untersucht, Patienten brachen ihre Studienteilnahme ab oder Untersuchungen wurden nicht oder nicht vollständig durchgeführt.

Im ersten Intervall (Tag 1-30) werden alle Patienten (N=229) als ungünstiges GKO aufgeführt. Dies beruht auf der Tatsache, dass für das erste Intervall die früheste Untersuchung (=Baseline) herangezogen wurde. Die Rate fällt dann auf 78,6% (n=180) für Tag 31-90, weiter auf 71,2% (n=163) für Tag 91-180 und verharrt dann bei 69,4% (n=159) für die zwei letzten Intervalle. Der Anteil der Patienten mit günstigem GKO beträgt 7,4% (n=17) für Tag 31-90 und fällt dann auf 5,2% (n=12) für Tag 91-180 bzw. 5,7% (n=13) für Tag 181-270. Im gleichen Zeitraum steigt der Anteil an Patienten mit unzureichenden/fehlenden Daten jedoch von 14,0% (n=32) für Tag 31-90 auf 24,9% (n=57) für Tag 181-270. Im letzten Zeitintervall steigt die Rate von günstigem GKO auf 9,2% (n=21) während der Anteil mit unzureichenden Daten auf 21,4% (n=49) sinkt.

Globales Klinisches Outcome im Zeitverlauf

A) Nach CPC/mRS

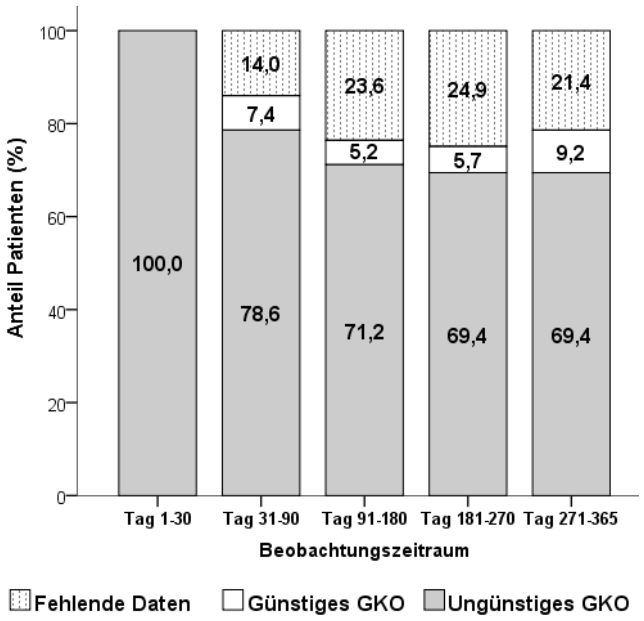

Abbildung 9a: GKO von N=229 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr, unterteilt in fünf Zeitintervalle. Ungünstiges GKO = CPC 3-5/mRS 4-6, günstiges GKO = CPC 1-2/mRS 0-3 zu jedem Zeitpunkt.

B) Angepasst nach AAN-Richtlinien

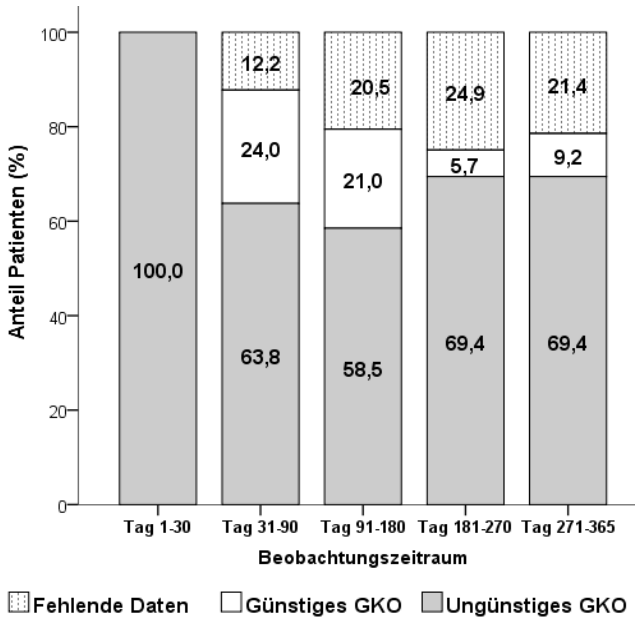

Abbildung 9b: GKO von N=229 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr, unterteilt in fünf Zeitintervalle. Angepasst an die Definition für ungünstiges Outcome der AAN. Ungünstiges GKO = Tod/Koma/UWS bis Tag 180 bzw. Tod/UWS oder schwere neurologische Beeinträchtigung nach Tag 180.

Abbildung 9b zeigt das GKO aller N=229 Patienten der vorliegenden Arbeit nach demselben Muster wie Abbildung 9a, jedoch angepasst an die **Kriterien für ungünstiges Outcome der AAN-Richtlinien von 2006**. Ungünstiges GKO ist demzufolge definiert als Tod oder Koma/UWS nach einem Monat bzw.Tod/UWS oder schwere neurologische Beeinträchtigung mit voller Pflegebedürftigkeit nach 6 Monaten. Wir überführten diese Kriterien in unser Modell mit fünf Zeitintervallen. Dies hat zur Folge, dass das GKO in Abb. 9b, zwischen Tag 31 und 180 von dem in Abb. 9a dargestellten Outcome abweicht und sich nach dem Tag 180 wieder gleicht.

Im ersten Intervall (Tag 1-30) werden alle Patienten (N=229), wie in Abb. 9a, als ungünstiges GKO aufgeführt. Dies beruht auf der Tatsache, dass für das erste Intervall die früheste Untersuchung (=Baseline) herangezogen wurde. Das Verhältnis von günstigem zu ungünstigem GKO beträgt 24,0% (n=55) zu 63,8% (n=146) zwischen Tag 31-90 und 21,0% (n=48) zu 58,5% (n=134) zwischen Tag 91-180. Ab Tag 181 gleichen die Zahlen denen von Abbildung 9a.

Tabelle 5: Demographische und reanimationsbezogene Daten gegliedert nach GKO

	Globales Klinisches Outcome*		**p-Wert**
	Günstig	**Ungünstig**	
Anzahl	36 (16,8)	178 (83,2)	
Weibliches Geschlecht	6 (16,7)	49 (27,5)	*ns*
Alter in Jahren	64,0 (32-85)	62,0 (18-85)	*ns*
Außerklinische Reanimation	22 (66,7)	118 (70,2)	*ns*
Defibrillierbarer 1. EKG-Rhythmus	15 (62,5)	67 (50,8)	*ns*
Therapeutische Hypothermie	21 (75,0)	84 (57,9)	*ns*
Dauer Reha-Aufenthalt in Tagen	61,0 (21-175)	70,5 (2-251)	*ns*
Dauer Akutkrankenhausaufenthalt in Tagen	20,5 (7-69)	23,0 (7-113)	*ns*

Werte sind als Median (Minimum-Maximum) oder als Anzahl *n* (%) angebeben. Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen und Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen. *Nach angepassten AAN-Richtlinien, siehe Text.

Tabelle 5 zeigt demographische und reanimationsbezogene Daten für Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem GKO im Vergleich. Die Dichotomisierung der Outcome-Daten erfolgte nach den Kriterien für ungünstiges Outcome der AAN-Richtlinien von 2006 (entsprechen also den Kriterien von **Abbildung 9b**). Wir erhielten somit n=36 (16,8%) Patienten mit günstigem, und n=178 (83,2%) mit ungünstigem GKO. Die zwei Outcome-Gruppen unterschieden sich hinsichtlich keiner der Variablen signifikant.

3.3.2 Bewusstseins-Outcome

Abbildung 10 zeigt das BO aller N=229 Patienten der vorliegenden Arbeit im Zeitverlauf. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr ist in fünf Zeitintervalle aufgegliedert. Das BO entspricht dem Bewusstseinsstatus und wurde mit dem CRS-R gemessen. Der CRS-R unterscheidet zwischen UWS, MCS und Emergence from Minimally Conscious State (eMCS). Der Anteil an Patienten mit fehlenden Daten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ist angegeben. Gründe hierfür sind: Patienten wurden in Reha-Zentren behandelt die nicht an der Studie teilnahmen, Patienten wurden nicht in jedem Zeitintervall untersucht, Patienten brachen ihre Studienteilnahme ab oder Untersuchungen wurden nicht oder nicht vollständig durchgeführt.

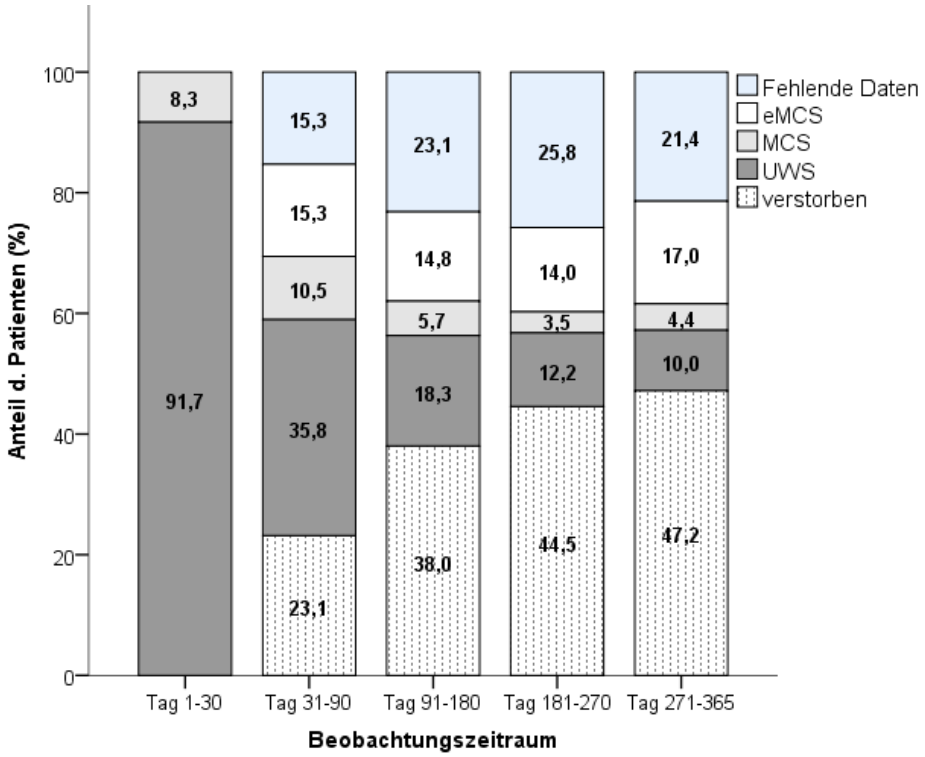

Abbildung 10: Bewusstseins-Outcome von N=229 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr, unterteilt in fünf Zeitintervalle. eMCS = emergence from Minimally Conscious State, MCS = Minimally Conscious State, UWS = Unresponsive Wakefulness Syndrome.

Für das erste Intervall wurde die früheste Untersuchung (=Baseline) herangezogen. Deshalb liegt in diesem Intervall der Anteil an Patienten im UWS bei 91,7% (n=210) vs. 8,3% (n=19) im MCS. Ab dem zweiten Intervall steigt der Anteil der Verstorbenen stetig, während der Anteil an Patienten im UWS stetig abnimmt. Ein Jahr nach stattgefundenem HKS waren 47,2% (n=108) der Patienten verstorben. Die Zahl der

Patienten im UWS sinkt auf 10% (n=23), die Zahl der Patienten im MCS auf 4,4% (n=10), während 17,0% (n=39) ihr volles Bewusstsein wiedererlangten (eMCS). Von 82 Patienten, die sich zwischen Tag 31-90 im UWS befanden, überwanden 9 Patienten (11%) ihr UWS hin zu einem MCS und 5 Patienten (6%) erlangten ihr volles Bewusstsein wieder. Von den 24 Patienten, die sich zwischen Tag 31-90 im MCS befanden, erlangten 11 (46%) ihr volles Bewusstsein wieder.

Für die weitere statistische Auswertung dichotomisierten wir die Daten zum BO nach folgenden Kriterien in zwei Kategorien: Günstiges BO ist definiert als das volle Wiedererlangen des Bewusstseins (eMCS), unabhängig vom Zeitpunkt im Krankheitsverlauf. Auch wenn ein eMCS-Patient später im Verlauf verstarb, betrachten wir das BO als günstig. Ungünstiges BO definieren wir als eine anhaltende schwere Bewusstseinsstörung (UWS, MCS) für mindestens 90 Tage nach HKS. Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung, die vor Tag 90 verstarben, scheiden aus der Analyse aus.

Tabelle 6 zeigt demographische und reanimationsbezogene Daten für n=66 Patienten mit günstigem und n=75 Patienten mit ungünstigem BO im Vergleich. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede für die gezeigten Variablen.

Tabelle 6: Demographische und reanimationsbezogene Daten gegliedert nach BO.

	Bewusstseins-Outcome*		**p-Wert**
	Günstig	**Ungünstig**	
Anzahl	66 (46,8)	75 (53,2)	
Weibliches Geschlecht	14 (21,2)	19 (25,3)	*ns*
Alter in Jahren	59,0 (18-85)	58,0 (20-80)	*ns*
Außerklinische Reanimation	37 (61,7)	54 (75,0)	*ns*
Defibrillierbarer 1. EKG-Rhythmus	24 (54,5)	39 (70,9)	*ns*
Therapeutische Hypothermie	38 (74,5)	37 (56,1)	*ns*
Dauer Reha-Aufenthalt in Tagen	99,0 (21-251)	72,0 (34-211)	*ns*
Dauer Akutkrankenhausaufenthalt in Tagen	21,0 (7-91)	24,0 (7-113)	*ns*

Werte sind als Median (Minimum-Maximum) oder als Anzahl *n* (%*)* angebeben. Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen und Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen. *Outcome-Kriterien siehe Text.

3.4 Akute NSE-Werte zur Prognose des Globalen Klinischen Outcomes

3.4.1 Übersicht

Tabelle 7 gibt einen Überblick der NSE-Daten der ersten sieben Tage nach HKS, aufgegliedert in günstiges und ungünstiges GKO nach den angepassten Kriterien der AAN-Richtlinien von 2006 (vgl. 2.4.2 und Abb. 9b). Alle NSE-Werte sind in ng/ml angegeben. Die Spalte „Anzahl Werte“ gibt an, bei wie vielen Patienten eine NSE-Messung an einem entsprechenden Tag durchgeführt wurde. An Tag 0 (Tag des HKS) wurden insgesamt bei 40 Patienten NSE-Werte bestimmt, davon bei 33 Patienten mit ungünstigem und bei 7 Patienten mit günstigem GKO, usw. Neben Median, Spannweite und IQR (Interquartile range), ist die Anzahl der Ausreißer, sowie jeweils der niedrigste und höchste Ausreißer dargestellt. Ausreißer sind definiert als Werte größer 3. Quartil plus 1,5 x IQR. Wir nutzen den Mann-Whitney-U-Test, um Unterschiede der NSE-Konzentrationen zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem GKO auf Signifikanz zu überprüfen. Die letzte Spalte gibt die p-Werte an.

Tabelle 7: NSE-Daten der ersten 7 Tage nach HKS für Globales Klinisches Outcome.

Tag	Outcome	Anzahl Werte	Median (ng/ml)	Min-Max (ng/ml)	IQR (ng/ml)	Ausreißer (Anzahl)	Ausreißer (Min-Max)	p-Wert
0	Günstig	7	34,2	23,9 - 50,0	17,6	0	-	*ns*
	Ungünstig	33	36,5	14,4 - 76,0	20,5	1	76,0-76,0	
1	Günstig	16	42,1	13,6 - 76,6	27,8	0	-	*ns*
	Ungünstig	78	42,7	13,9 - 350	34,3	3	115 - 350	
2	Günstig	21	39,2	12,8 - 75,9	18,4	1	75,9 - 75,9	0,006
	Ungünstig	73	57,3	11,0 - 784	103	8	292 - 784	
3	Günstig	21	27,4	8,0 - 64,9	14,9	2	56,0 - 64,9	<0,001
	Ungünstig	74	72,9	10,8 - 1052	138,8	5	401 - 1052	
4	Günstig	16	19,0	13,0 - 52,4	18,2	0	-	<0,001
	Ungünstig	51	51,8	10,5 - 808	95,8	5	271 - 808	
5	Günstig	6	17,8	12,0 - 29,2	11,0	0	-	0,034
	Ungünstig	31	30,2	11,0 - 481	58,6	2	170 - 481	
6	Günstig	6	15,9	9,7 - 21,3	8,8	0	-	0,02
	Ungünstig	17	44,1	12,1 - 242	50,8	2	229 - 242	

Zur besseren Visualisierung der Daten dient Abbildung 11. Sie zeigt die NSE-Daten der ersten sieben Tage nach HKS als Boxplots. Für jeden Tag sind zwei Boxplots dargestellt, einer für günstiges und einer für ungünstiges GKO. Das 1. Quartil markiert den unteren Rand der Box, der Median den Querstrich und das 3. Quartil den oberen Rand. Die obere bzw. untere Antenne sind definiert als Quartil 3 plus 1.5 x IQR bzw. Quartil 1 minus 1.5 x IQR. Werte, die über die Antennen hinausgehen, sind Ausreißer und als runder Punkt abgebildet. Ausreißer über 400 ng/ml sind in dieser Grafik nicht dargestellt.

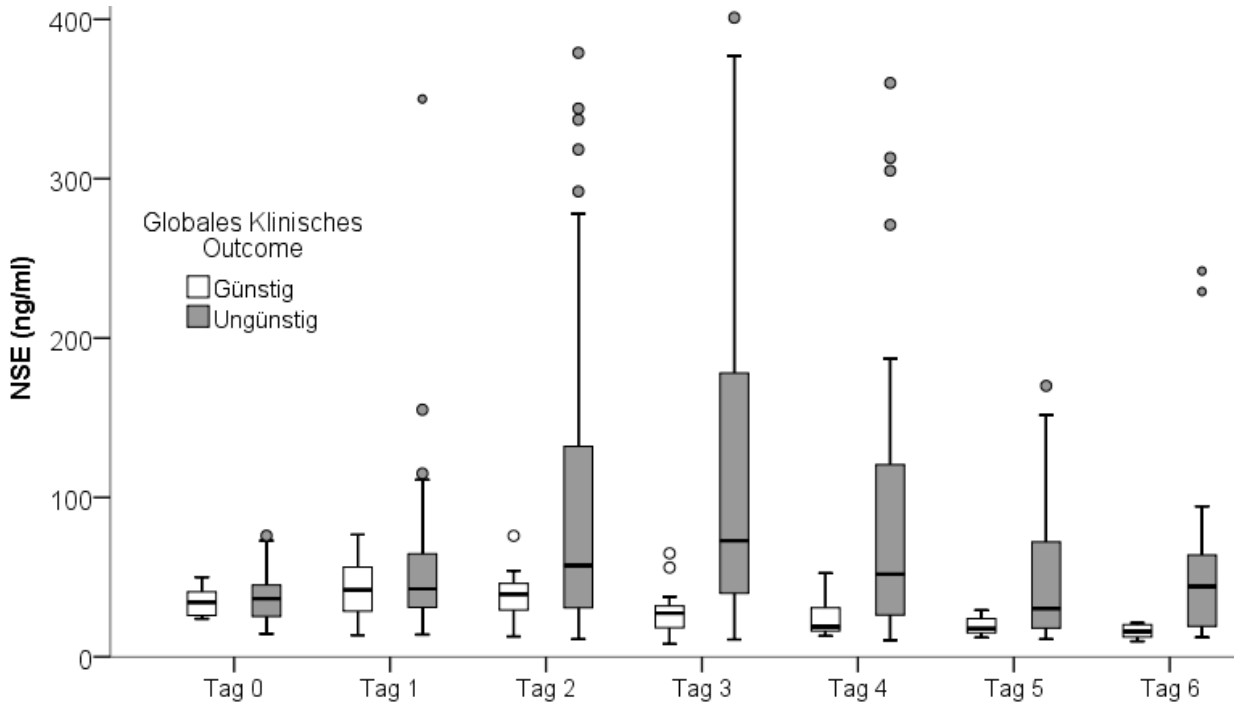

Abbildung 11: NSE-Werte der ersten 7 Tage nach HKS, gegliedert nach GKO.

Tag 0: Kein signifikanter Unterschied zwischen ungünstigem und günstigem Outcome

An Tag 0 (Tag des HKS) wurden 40 NSE-Messungen durchgeführt, 7 an Patienten mit günstigem GKO, 33 an Patienten mit ungünstigem GKO. Für günstiges GKO liegt der NSE-Wert-Median bei 34,2 ng/ml (Min-Max: 23,9 – 50,0 ng/ml, IQR: 17,6 ng/ml). Für ungünstiges GKO liegt der Median bei 36,5 ng/ml (Min-Max: 14,4 – 76,0 ng/ml, IQR: 20,5 ng/ml). Die NSE-Konzentrationen der zwei Outcome-Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied, U = 111,0, Z = -0,16, *ns*.

Tag 1: Kein signifikanter Unterschied zwischen Ungünstigem und günstigem Outcome

Es wurden 94 NSE-Messungen durchgeführt, 16 an Patienten mit günstigem GKO, 78 an Patienten mit ungünstigem GKO. Für günstiges GKO liegt der NSE-Wert-Median bei 42,1 ng/ml (Min-Max: 13,6 - 76,6 ng/ml, IQR: 27,8 ng/ml). Für ungünstiges GKO liegt der Median bei 42,7 ng/ml (Min-Max:13,9 – 350 ng/ml, IQR: 34,3). Die NSE-Konzentrationen der zwei Outcome-Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied, U =558,0, Z = -0,66, *ns.*

Tag 2: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 94 NSE-Messungen durchgeführt, 21 an Patienten mit günstigem GKO, 73 an Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 39,2 ng/ml (Min-Max: 12,8 – 75,9 ng/ml, IQR: 18,4 ng/ml) vs. 57,3 ng/ml (Min-Max: 11,0 – 784 ng/ml, IQR: 103 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges GKO. Patienten mit ungünstigem GKO weisen an Tag 2 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 464,5, Z = -2,741, p = 0,006.

Tag 3: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 95 NSE-Messungen durchgeführt, 21 an Patienten mit günstigem GKO, 74 an Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 27,4 ng/ml (Min-Max: 8,0 – 64,9 ng/ml, IQR: 14,9) vs. 72,9 ng/ml (Min-Max: 10,8 - 1052 ng/ml, IQR: 138,8 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges GKO. Patienten mit ungünstigem GKO weisen an Tag 3 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 257,5, Z = -4,66, p < 0,001.

Tag 0-3: AAN-Cut-off-Wert von 33 ng/ml nicht spezifisch für ungünstiges Outcome

Von 36 Patienten mit günstigem GKO zeigten 15 Patienten (42%) mindestens einen NSE-Wert >33 ng/ml an einem der ersten vier Tage nach HKS. Bei 10 dieser Patienten wurde nach einem Jahr eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt: Alle 10 zeigten ein günstiges Outcome mit funktioneller Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens mit einem Barthel-Index ≥ 90 Punkten.

Tag 4: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 67 NSE-Messungen durchgeführt, 16 an Patienten mit günstigem GKO, 51 an Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 19,0 ng/ml (Min-Max: 13,0 - 52,4 ng/ml, IQR: 18,2 ng/ml) vs. 51,8 ng/ml (Min-Max: 10,5 - 808 ng/ml,

IQR: 95,8 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges GKO. Patienten mit ungünstigem GKO weisen an Tag 4 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 171,5, Z = -3,48, p < 0,001.

Tag 5: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 37 NSE-Messungen durchgeführt, 6 an Patienten mit günstigem GKO, 31 an Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 17,8 ng/ml (Min-Max: 12,0 – 29,2 ng/ml, IQR: 11,0 ng/ml) vs. 30,2 ng/ml (Min-Max: 11,0 - 481 ng/ml, IQR: 58,6 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges GKO. Patienten mit ungünstigem GKO weisen an Tag 5 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 42,0, Z = -2,10, p = 0,034.

Tag 6: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 23 NSE-Messungen durchgeführt, 6 an Patienten mit günstigem GKO, 17 an Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 15,9 ng/ml (Min-Max: 9,7 – 21,3 ng/ml, IQR: 8,8 ng/ml) vs. 44,1 ng/ml (Min-Max: 12,1 - 242 ng/ml, IQR: 50,8 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges GKO. Patienten mit ungünstigem GKO weisen an Tag 6 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 18,5, Z = -2,28, p = 0,02.

NSE-Ausreißer der Tage 0-6

Ausreißer sind in der vorliegenden Arbeit statistisch definiert als NSE-Werte größer 3.Quartil plus 1.5 x IQR. Sie sind in Tabelle 11 aufgeführt und in Abbildung 8 als runder Punkt gekennzeichnet. Zwei Patienten mit günstigem GKO zeigten Ausreißer, einer mit 75,9 ng/ml an Tag 2 und 64,9 ng/ml an Tag 3, der andere mit 56,0 ng/ml an Tag 3. Ein Jahr nach HKS wiesen beide Patienten ein CPC von 1 und einen Barthel-Index von 100 Punkten auf.

Insgesamt 14 Patienten mit ungünstigem GKO zeigten mindestens einen Ausreißer zwischen Tag 0-6. Der Höchstwert lag bei 1052 ng/ml. 11 der 14 Patienten verstarben, davon 8 nach dem Beenden lebenserhaltener Maßnahmen (also im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts). Die Überlebenszeit betrug im Median 10 Tage (Min: 6d, Max: 42d). Keiner dieser Patienten erwachte davor aus dem Koma oder UWS. Von den drei überlebenden Patienten verblieben zwei bis mindestens Tag 80 bzw. Tag 170 im UWS. Diese zwei Patienten wurden in den ersten Tagen nach HKS mit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung behandelt. Sie zeigten Maximalwerte von 179

ng/ml bzw. 344 ng/ml. Der dritte Patient befand sich ein Jahr nach HKS im MCS (CPC 3, Barthel-Index 0). Er wies einen Ausreißer von 170 ng/ml an Tag 5 auf.

3.4.2 Absolute NSE-Werte zur Prognosestellung - GKO

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse von absoluten NSE-Werten zur Prognose eines ungünstigen GKO. Wir analysierten NSE-Konzentrationen der ersten 7 Tage nach HKS einzeln, sowie Kombinationen aus den für einen Patienten höchsten NSE-Konzentrationen mehrerer Tage. Die erste Spalte gibt den Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO an. Zur besseren Bewertung ist außerdem die dazugehörige Sensitivität, die Anzahl an Patienten (= Anzahl d. Messungen), die AUC, der p-Wert sowie das 95%-Konfidenzintervall der ROC-Analyse angegeben.

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse. Gezeigt sind Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Globales Klinisches Outcome.

Cut-off (ng/ml)	Tag	Anzahl Patienten	Sensitivität	AUC	p-Wert	95%-KI
50,4	0	40	0,15	0,52	*ns*	0,31 - 0,73
77,2	1	94	0,18	0,55	*ns*	0,41 - 0,70
78,8	2	94	0,41	0,70	0,006	0,59 - 0,80
65,9	3	95	0,53	0,83	<0,001	0,75 - 0,92
53,2	4	67	0,49	0,79	0,001	0,68 - 0,90
36,6	5	41	0,48	0,72	0,038	0,56 - 0,88
22,0	6	23	0,65	0,82	0,023	0,64 - 0,99
77,2	0 bis 2*	126	0,36	0,69	0,004	0,59 - 0,79
76,8	0 bis 3*	145	0,42	0,75	<0,001	0,67 - 0,83
76,8	0 bis 4*	152	0,43	0,76	<0,001	0,68 - 0,84
76,8	1 bis 3*	138	0,44	0,74	<0,001	0,65 - 0,83
76,8	1 bis 4*	146	0,44	0,75	<0,001	0,67 - 0,83
76,5	2 bis 4*	137	0,44	0,76	<0,001	0,68 - 0,84
76,5	2 bis 3*	125	0,46	0,77	<0,001	0,69 - 0,85
65,9	3 bis 4*	113	0,48	0,80	<0,001	0,72 - 0,88

*Höchster gemessener Wert ausgewählter Tage

ROC-Kurven von Tag 0 und Tag 1 liefern keine signifikanten Ergebnisse. NSE-Werte an Tag 2 prognostizierten ungünstiges GKO mit einer AUC von 0,70 (95%-KI: 0,59 – 0,80, p = 0,006). Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt bei 78,8 ng/ml (Sensitivität: 41%). Die höchste Validität zur Prognosestellung von ungünstigem GKO zeigen NSE-Werte an Tag 3 mit einer AUC von 0,83 (95%-KI: 0,75 – 0,92, p <0,001) und einem

Cut-off-Wert mit 100% Spezifität und 53% Sensitivität von 65,9 ng/ml. Senkt man die Spezifität auf 95% liegt der Cut-off-Wert bei 57,0 ng/ml, die Sensitivität bei 61%. Der Punkt auf einer ROC-Kurve an dem Spezifität + Sensitivität den höchstmöglichen Wert erreichen (Youden Index, Wert mit höchster Trennschärfe zwischen günstigem/ungünstigem Outcome), liegt an Tag 3 bei 38,4 ng/ml (Spezifität: 90,5%, Sensitivät: 77,0%). Zum Vergleich die zwei nächstbesten Youden Indices einzelner Tage: An Tag 2 liegt er bei 54,3 ng/ml (Spezifität: 95,2%, Sensitivität: 52,1%), an Tag 4 bei 25,1 ng/ml (Spezifität: 75,0%, Sensitivät: 76,5%). Abbildung 12 zeigt die ROC-Kurve für Tag 3.

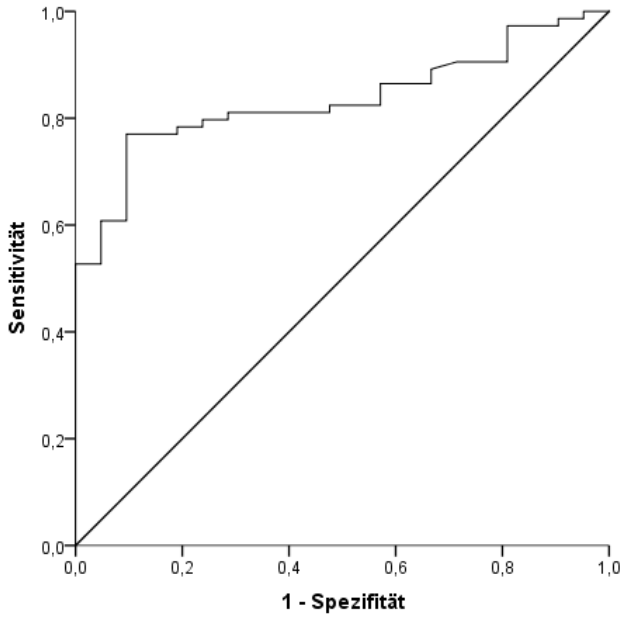

Abbildung 12: ROC-Kurve der NSE-Werte von Tag 3 nach HKS zur Prognosestellung für ungünstiges GKO, AUC = 0,83. Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt bei 65,9 ng/ml (53% Sensitivität).

An den Tagen 4, 5 und 6 nach HKS sinkt die Zahl der Messungen auf 67, 41 und 23. Dennoch prognostizieren NSE-Werte ungünstiges GKO mit einer AUC von 0,79 an Tag 5 (95%-KI: 0,68 – 0,90, p = 0,001), 0,72 an Tag 6 (95%-KI: 0,56 – 0,88, p = 0,038) bzw. 0,82 an Tag 7 (95%-KI: 0,64 – 0,99, p = 0,023).

Der höchste gemessene NSE-Wert (Max-NSE) mehrerer ausgewählter Tage prognostizierte ungünstiges GKO mit AUCs zwischen 0,69 und 0,80. Die besten Ergebnisse liefert Tag 3-4. Max-NSE von Tag 3-4 prognostizierte ungünstiges GKO mit einer AUC von 0,80 (95%-KI: 0,72 – 0,88, p <0,001). Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität gleicht mit 65,9 ng/ml dem von Tag 3, hat jedoch eine niedrigere Sensitivität

von 48%. Der Youden-Index für Max-NSE von Tag 3-4 beträgt 38,4 ng/ml (Spezifität: 84,6%, Sensitivät: 71,3%).

3.4.3 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung - GKO

Tabelle 10 zeigt Ergebnisse der ROC-Analyse für NSE-Konzentrationsänderungen über die Zeit (Delta-NSE) zur Prognose von ungünstigem GKO. Die erste Spalte der Tabelle gibt den Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO an. Zur besseren Bewertung ist außerdem die dazugehörige Sensitivität, die Anzahl an Patienten (= Anzahl d. Messungen), die AUC, der p-Wert sowie das 95%-Konfidenzintervall der ROC-Analyse angegeben.

Wir analysierten NSE-Konzentrationsänderungen der ersten 7 Tage nach HKS. Dafür untersuchten wir die Änderungen innerhalb eines 24h-Intervalls als auch über längere Zeiträume hinweg. Außerdem fassten wir Tage zusammen, indem wir die NSE-Änderungen zwischen den niedrigsten gemessenen Werten von Tag 0-1 und den höchst gemessenen Werten ausgewählter Tage untersuchten. Tag 0-1 entspricht den ersten 30h nach HKS (vgl. Kapitel 2.2.3).

Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die Ergebnisse einer ROC-Analyse mit den höchsten ermittelten NSE-Konzentrationsänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb Tag 0-6 (größter NSE-Anstieg oder kleinster NSE-Abfall falls es keinen Anstieg gab).

Tabelle 9: Ergebnisse der ROC-Analyse für NSE-Änderungen über die Zeit (Delta-NSE). Gezeigt sind Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Globales Klinisches Outcome.

Cut-off (ng/ml)	ΔNSE für Tag	Anzahl Patienten	Sensitivität	AUC	p-Wert	95%-KI
+ 15,5	0→1	28	0,32	0,43	*ns*	0,23 - 0,63
+ 17,8	1→2	71	0,48	0,75	0,003	0,64 - 0,86
+ 2,2	2→3	64	0,46	0,65	*ns*	0,52 - 0,78
+ 6,1	3→4	49	0,13	0,38	*ns*	0,23 - 0,53
+ 4,9	4→5	27	0,13	0,25	*ns*	0,07 - 0,43
- 1,3	5→6	13	0,10	0,17	*ns*	0,0 - 0,40
+ 4,2	0→2	28	0,54	0,56	*ns*	0,36 - 0,75
+ 3,6	0→3	23	0,63	0,75	*ns*	0,56 - 0,94
+ 7,0	0→4	20	0,59	0,84	*ns*	0,61 - 1,0
+ 6,1	1→3	69	0,66	0,81	< 0,001	0,72 - 0,91
+ 1,6	1→4	52	0,61	0,80	0,006	0,67 - 0,93
+ 1,8	2→4	50	0,29	0,59	*ns*	0,44 - 0,74
+ 6,2	0-1→3*	71	0,71	0,86	< 0,001	0,77 - 0,94
+ 5,6	0-1→4*	55	0,62	0,84	0,001	0,72 - 0,95
+ 9,2	0-1→3-4*	82	0,67	0,80	< 0,001	0,71 - 0,90
+ 19,2	0-1→2-3*	86	0,59	0,82	< 0,001	0,73 - 0,91
+ 19,2	0-1→2-4*	91	0,58	0,78	< 0,001	0,69 - 0,87
+ 17,5	Max Δ Tag 0-6**	99	0,60	0,82	< 0,001	0,74 - 0,90

* Delta aus niedrigstem Wert von Tag 0-1 und höchstem Wert ausgewählter Tage. ** Größte NSE-Änderung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb Tag 0-6.

Für NSE-Konzentrationsänderungen im 24h-Intervall (d.h. Tag0→1, Tag 1→2… Tag 5→6) zeigte nur Tag 1→2 signifikante Ergebnisse: Delta-NSE von Tag 1 auf 2 prognostizierte ungünstiges GKO mit einer AUC von 0,75 (95%-KI: 0,64 – 0,86, p = 0,003). Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität lag bei einem NSE-Anstieg von +17,8 ng/ml (Sensitivität: 48%), der Youden-Index bei +7,3 ng/ml (Spezifität: 93,3%, Sensitivät: 60,7%). Delta-NSE von Tag 1→3 und Tag 1→4 (d.h. mit einem Zeitabstand von 48h bzw. 72h) waren von größerem prognostischen Wert: Mit einer AUC von 0,81 (95%-KI: 0,72 – 0,91, p < 0,001) bzw. 0,80 (95%-KI: 0,67 – 0,93, p = 0,006) sagten NSE-Konzentrationsänderungen von Tag 1 auf 3 bzw. Tag 1 auf 4 ein ungünstiges GKO voraus. Die Cut-off-Werte mit 100% Spezifität lagen für Tag 1→3 bei einem Anstieg von +6,1 ng/ml (Sensitivität: 66%) bzw. für Tag 1→4 bei +1,6 ng/ml (Sensitivität: 61%). Beide Cut-off-Werte entsprechen hier gleichzeitig dem Youden-Index.

NSE-Konzentrationsänderungen zwischen dem für einen Patient niedrigsten gemessen Wert von Tag 0 oder 1 (in 72% d. Fälle Werte von Tag 1) und dem höchsten

Wert ausgewählter Tage prognostizierten ungünstiges GKO mit AUCs von 0,78 – 0,86. Am prognostisch wertvollsten war eine NSE-Änderung zwischen Tag 0-1 und Tag 3 mit einer AUC von 0,86 (95%-KI: 0,77 – 0,94, $p < 0,001$), die höchste ermittelte AUC der ROC-Analysen zum GKO. Der dazugehörige Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt bei einem NSE-Anstieg von +6,2 ng/ml (Sensitivität: 71%) und entspricht gleichzeitig dem Youden-Index. Abbildung 13 zeigt die dazugehörige ROC-Kurve.

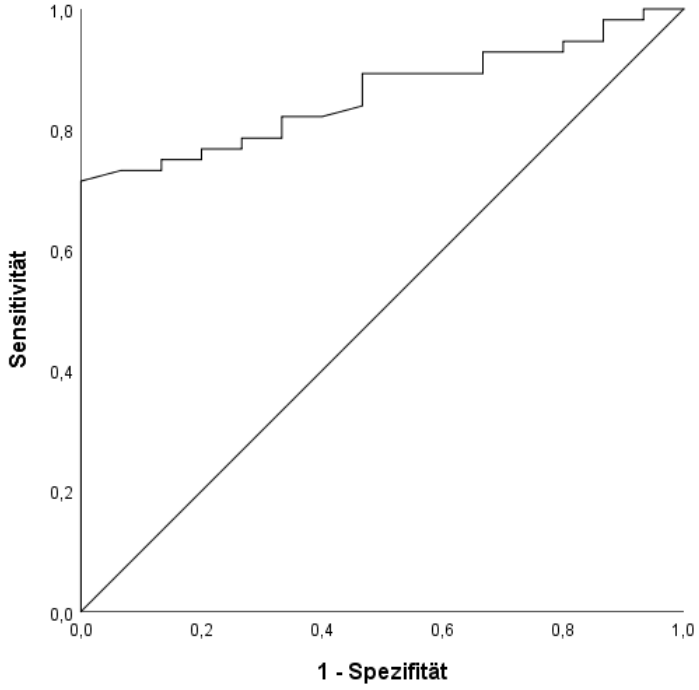

Abbildung 13: ROC-Kurve für NSE-Änderungen zwischen niedrigstem Wert von Tag 0-1 und Tag 3. AUC = 0,86. Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt bei einem Anstieg von +6,2 ng/ml (71% Sensitivität).

Das numerisch zweitbeste Ergebnis lieferte NSE-Delta für Tag 0-1→4 mit einer AUC von 0,84 (95%-KI: 0,72 – 0,95, $p < 0,001$). Die Youden-Indices für NSE-Delta der Tage 0-1→4 und 0-1→3-4 entsprechen ebenfalls jeweils dem Cut-off-Wert mit 100% Spezifität, also +5,6 ng/ml und +9,2 ng/ml (vgl. Tabelle 9). Für NSE-Delta der Tage 0-1→2-3 und 0-1→2-4 liegen die Youden Indices bei einem Anstieg von +6,35 ng/ml (Spezifität: 94,1%, Sensitivität: 77,5%) bzw. +7,5 ng/ml (Spezifität: 94,1%, Sensitivität: 68,9%). Damit liegen alle Youden-Indices für NSE-Delta zwischen dem niedrigsten Wert von Tag 0-1 und NSE-Werten von Tag 3, Tag 4, Tag 2-3, Tag 2-4, und Tag 3-4 innerhalb von +5,6 ng/ml und +9,2 ng/ml.

Die ROC-Analyse für die höchste ermittelte NSE-Konzentrationsänderung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb der ersten 7 Tage nach HKS prognostizierte ungünstiges GKO mit einer AUC von 0,82 (95%-KI: 0,74 – 0,90, $p <$ 0,001). Der dazugehörige Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO lag

bei einem Anstieg von +17,5 ng/ml (Sensitivität: 60%). Der Youden-Index liegt hier bei +8,3 ng/ml (Spez: 89,5%, Sens: 73,8%).

3.5 Akute NSE-Werte zur Prognose des Bewusstseins-Outcomes

3.5.1 Übersicht

Tabelle 10 gibt einen Überblick der NSE-Daten der ersten sieben Tag nach HKS, aufgegliedert in günstiges und ungünstiges BO (Definition siehe 2.4.1). Alle NSE-Werte sind in ng/ml angegeben. Die Spalte „Anzahl Werte“ gibt an, bei wie vielen Patienten eine NSE-Messung an einem entsprechenden Tag durchgeführt wurde. An Tag 0 (Tag des HKS) wurden insgesamt bei 23 Patienten NSE-Werte bestimmt, davon bei 9 Patienten mit ungünstigem und bei 7 Patienten mit günstigem BO usw. Neben Median, Spannweite und IQR (Interquartile range), ist die Anzahl der Ausreißer, sowie jeweils der niedrigste und höchste Ausreißer dargestellt. Ausreißer sind definiert als Werte größer 3. Quartil plus 1,5 x IQR. Wir nutzen den Mann-Whitney-U-Test, um Unterschiede der NSE-Konzentrationen zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem BO auf Signifikanz zu überprüfen. Die letzte Spalte gibt die p-Werte an.

Tabelle 10: NSE-Daten der ersten 7 Tage nach HKS für Bewusstseins-Outcome

Tag	Outcome	Anzahl Werte	Median (ng/ml)	Min-Max (ng/ml)	IQR (ng/ml)	Ausreißer (Anzahl)	Ausreißer (Min-Max)	p-Wert
0	Günstig	14	36,8	16,0 – 72,0	23,0	-	-	*ns*
	Ungünstig	9	34,0	22,1 – 59,0	14,3	1	59,0 – 59,0	
1	Günstig	30	39,9	13,6 – 95,0	26,9	-	-	*ns*
	Ungünstig	21	51,8	15,3 – 115	35,8	1	115 - 115	
2	Günstig	34	32,1	11,0 - 119	23,0	1	119 - 119	<0,001
	Ungünstig	18	56,0	27,0 - 344	107,2	1	344 - 344	
3	Günstig	31	30,0	8,0 – 75,0	28,6	-	-	<0,001
	Ungünstig	25	89,7	14,0 - 292	123,9	-	-	
4	Günstig	24	19,0	13,0 – 71,1	13,4	2	52,4 – 71,1	<0,001
	Ungünstig	16	91,4	15,0 - 187	90,4	-	-	
5	Günstig	10	17,9	12,0 – 78,2	9,6	1	78,2 – 78,2	0,002
	Ungünstig	10	52,5	22,4 - 170	95,9	-	-	
6	Günstig	8	17,7	9,7 – 57,0	8,1	1	57,0 – 57,0	*ns*
	Ungünstig	1	47,4	-	-	-	-	

Zur besseren Visualisierung der Daten dient Abbildung 14. Sie zeigt die NSE-Daten der ersten sieben Tage nach HKS als Boxplots. Für jeden Tag sind zwei Boxplots dargestellt, einer für günstiges und einer für ungünstiges BO. Das 1. Quartil markiert den unteren Rand der Box, der Median den Querstrich und das 3. Quartil den oberen Rand. Die obere bzw. untere Antenne sind definiert als Quartil 3 plus 1.5 x IQR bzw. Quartil 1 minus 1.5 x IQR. Werte, die über die Antennen hinausgehen, sind Ausreißer und als runder Punkt abgebildet.

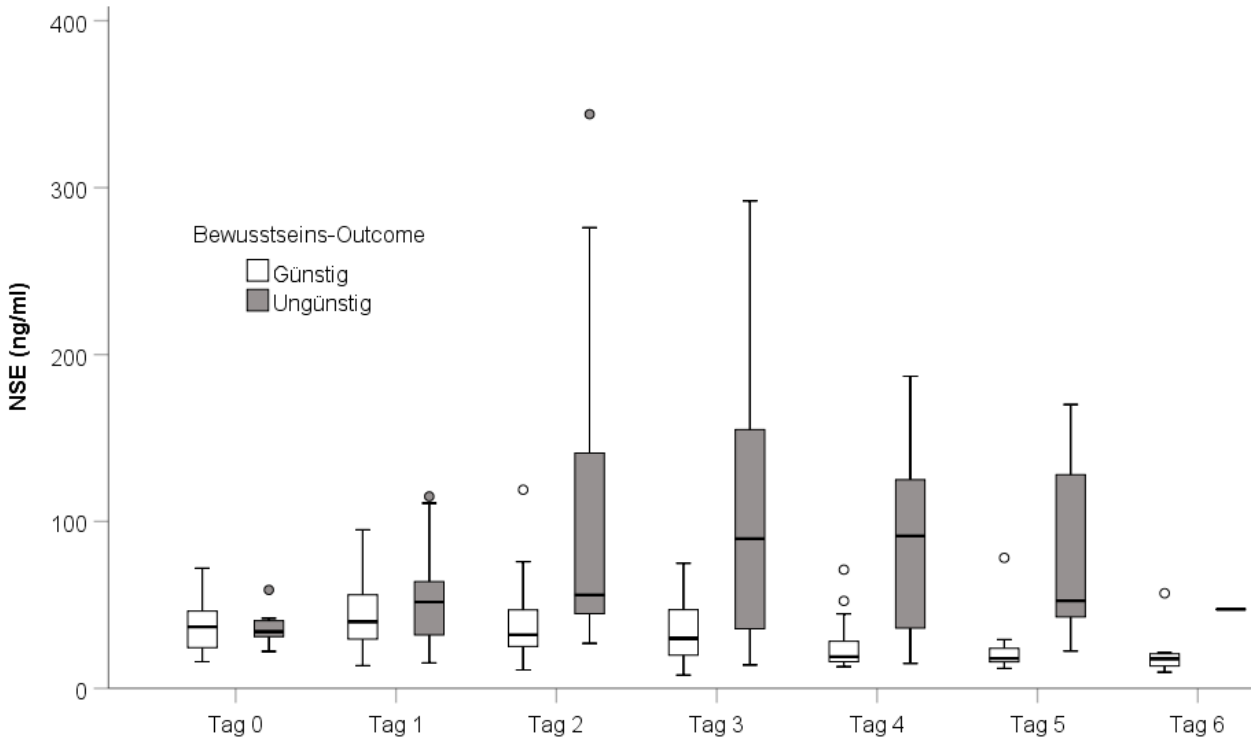

Abbildung 14: NSE-Werte der ersten 7 Tage nach HKS, gegliedert nach Bewusstseins-Outcome.

Tag 0: Kein signifikanter Unterschied zwischen ungünstigem und günstigem Outcome

An Tag 0 (Tag des HKS) wurden 23 NSE-Messungen durchgeführt, 14 an Patienten mit günstigem BO, 9 an Patienten mit ungünstigem BO. Für günstiges BO liegt der NSE-Wert-Median bei 36,8 ng/ml (Min-Max: 16,0 – 72,0 ng/ml, IQR: 23,0 ng/ml). Für ungünstiges BO liegt der Median bei 34,0 ng/ml (Min-Max: 22,1 – 59,0 ng/ml, IQR: 14,3 ng/ml). Die NSE-Konzentrationen der zwei Outcome-Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied, U = 59,5, Z = -0,22, *ns*.

Tag 1: Kein signifikanter Unterschied zwischen ungünstigem und günstigem Outcome

Es wurden 51 NSE-Messungen durchgeführt, 30 an Patienten mit günstigem BO, 21 an Patienten mit ungünstigem BO. Für günstiges BO liegt der NSE-Wert-Median bei 39,9 ng/ml (Min-Max: 13,6 – 95,0 ng/ml, IQR: 26,8 ng/ml). Für ungünstiges BO liegt der Median bei 51,8 ng/ml (Min-Max:15,3 – 115 ng/ml, IQR: 35,8). Die NSE-Konzentrationen der zwei Outcome-Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied, U = 266,0, Z = -0,94, *ns.*

Tag 2: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 52 NSE-Messungen durchgeführt, 34 an Patienten mit günstigem BO, 18 an Patienten mit ungünstigem BO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 32,1 ng/ml (Min-Max: 11,0 – 119 ng/ml, IQR: 23,0 ng/ml) vs. 56,0 ng/ml (Min-Max: 27,0 – 344 ng/ml, IQR: 107,2 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges BO. Patienten mit ungünstigem BO weisen an Tag 2 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 114,0, Z = -3,69, p < 0,001.

Tag 3: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 56 NSE-Messungen durchgeführt, 31 an Patienten mit günstigem BO, 25 an Patienten mit ungünstigem BO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 30,0 ng/ml (Min-Max: 8,0 – 75,0 ng/ml, IQR: 28,6) vs. 89,7 ng/ml (Min-Max: 14,0 - 292 ng/ml, IQR: 123,9 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges BO. Patienten mit ungünstigem BO weisen an Tag 3 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 151,0 Z = -3,90, p < 0,001.

Tag 4: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 40 NSE-Messungen durchgeführt, 24 an Patienten mit günstigem BO, 16 an Patienten mit ungünstigem BO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 19,0 ng/ml (Min-Max: 13,0 – 71,1 ng/ml, IQR: 13,4 ng/ml) vs. 91,4 ng/ml (Min-Max: 15,0 - 187 ng/ml, IQR: 90,4 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges BO. Patienten mit ungünstigem BO weisen an Tag 4 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 52,0, Z = -3,87, p < 0,001.

Tag 5: Ungünstiges Outcome mit signifikant höheren NSE-Konzentrationen

Es wurden 20 NSE-Messungen durchgeführt, 10 an Patienten mit günstigem BO, 10 an Patienten mit ungünstigem BO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 17,9 ng/ml (Min-Max: 12,0 – 78,2 ng/ml, IQR: 9,6 ng/ml) vs. 52,5 ng/ml (Min-Max: 22,4 - 170 ng/ml, IQR: 95,9 ng/ml) für günstiges vs. ungünstiges BO. Patienten mit ungünstigem BO

weisen an Tag 5 signifikant höhere NSE-Konzentrationen auf, U = 11,0, Z = -2,95, p = 0,002.

Tag 6: Kein signifikanter Unterschied zwischen ungünstigem und günstigem Outcome

Es wurden 9 NSE-Messungen durchgeführt, 8 an Patienten mit günstigem BO, eine an Patienten mit ungünstigem BO. Der NSE-Wert-Median liegt bei 17,7 ng/ml (Min-Max: 9,7 – 57,0 ng/ml, IQR: 8,1 ng/ml) vs. 47,4 ng/ml (Einzelwert) für günstiges vs. ungünstiges BO. Die NSE-Konzentrationen der zwei Outcome-Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied, U = 1,0, Z = -1,16, *ns.*

3.5.2 Absolute NSE-Werte zur Prognosestellung – BO

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse von absoluten NSE-Werten zur Prognose von ungünstigem BO. Wir analysierten NSE-Konzentrationen der ersten 7 Tage nach HKS einzeln, sowie Kombinationen aus den für einen Patient höchsten NSE-Konzentrationen mehrerer Tage. Die erste Spalte gibt den Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges BO an. Zur besseren Bewertung ist außerdem die dazugehörige Sensitivität, die Anzahl an Patienten (= Anzahl d. Messungen), die (AUC), der p-Wert sowie das 95%-Konfidenzintervall der ROC-Analyse angegeben

ROC-Kurven von Tag 0, Tag 1 und Tag 6 liefern keine signifikanten Ergebnisse**.** Die numerisch besten Ergebnisse liefert Tag 5 mit einer AUC von 0,89 (95%-KI: 0,74 – 1,0, p = 0,003), gefolgt von Tag 4 mit einer AUC von 0,87 (95%-KI: 0,74 – 0,99, p < 0,001), sowie Tag 3 und Tag 2 mit einer AUC von jeweils 0,81 (95%-KI: 0,68 bzw. 0,69 – 0,93, p < 0,001).

Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges BO liegen für die Tage 1 bis 3 nach HKS bei 99,5 ng/ml, 125 ng/ml und 76,0 ng/ml (Sensitivität: 14%, 33% und 60%). Der Cut-off-Wert von 76,0 ng/ml an Tag 3 liefert mit 60% die höchste Sensitivität, gefolgt von Tag 4 mit einem Cut-off-Wert von 78,0 ng/ml bei 100% Spezifität und 56% Sensitivität.

Tabelle 11: Zusammengefasste Ergebnisse der ROC-Analyse. Gezeigt sind Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Bewusstseins-Outcome.

Cut-off (ng/ml)	Tag	Anzahl Patienten	Sensitivität	AUC	p-Wert	95%-KI
73,0	0	23	0,00	0,47	*ns*	0,23 - 0,72
99,5	1	51	0,14	0,58	*ns*	0,41 - 0,74
125,5	2	52	0,33	0,81	<0,001	0,69 - 0,93
76,0	3	56	0,60	0,81	<0,001	0,68 - 0,93
78,0	4	40	0,56	0,87	<0,001	0,74 - 0,99
103,1	5	20	0,30	0,89	0,003	0,74 - 1,00
58,0	6	9	0,00	0,88	*ns*	0,65 - 1,00
125,5	0 bis 2*	72	0,19	0,65	0,035	0,52 - 0,78
120,0	0 bis 3*	86	0,37	0,67	0,006	0,55 - 0,79
120,0	0 bis 4*	92	0,39	0,71	0,001	0,59 - 0,82
120,0	1 bis 3*	81	0,40	0,69	0,003	0,57 - 0,82
120,0	1 bis 4*	87	0,42	0,73	<0,001	0,61 - 0,85
120,0	2 bis 4*	81	0,46	0,78	<0,001	0,66 - 0,89
120,0	2 bis 3*	72	0,47	0,77	<0,001	0,65 - 0,89
76,0	3 bis 4*	70	0,58	0,79	<0,001	0,67 - 0,90
79,5	3 bis 5*	73	0,55	0,79	<0,001	0,68 - 0,90

*Höchster gemessener Wert ausgewählter Tage

Der höchste gemessene NSE-Wert (Max-NSE) mehrerer ausgewählter Tage prognostizierte ungünstiges BO mit AUCs zwischen 0,65 und 0,79. Die besten Ergebnisse liefert hier MAX-NSE der Tage 3-4 mit einer AUC von 0,79 (95%-KI: 0,67 – 0,90, $p < 0,001$) und einem Cut-off-Wert von 76,0 ng/ml mit 100% Spezifiät und 58% Sensitivität für ungünstiges BO.

3.5.3 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung – BO

Tabelle 12 zeigt Ergebnisse der ROC-Analyse für NSE-Konzentrationsänderungen über die Zeit (Delta-NSE) zur Prognose von ungünstigem BO. Die erste Spalte der Tabelle gibt den Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges BO an. Zur besseren Bewertung ist außerdem die dazugehörige Sensitivität, die Anzahl an Patienten (= Anzahl d. Messungen), die (AUC), der p-Wert sowie das 95%-Konfidenzintervall der ROC-Analyse angegeben.

Wir analysierten NSE-Konzentrationsänderungen der ersten 7 Tage nach HKS. Dafür untersuchten wir die Änderungen innerhalb eines 24h-Intervalls als auch über längere

Zeiträume hinweg. Außerdem fassten wir Tage zusammen, indem wir die NSE-Änderungen zwischen den niedrigsten gemessenen Werten von Tag 0-1 und den höchst gemessenen Werten ausgewählter Tage untersuchten. Tag 0-1 entspricht den ersten 30h nach HKS (vgl. Kapitel 2.2.3). Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die Ergebnisse einer ROC-Analyse mit den höchsten ermittelten NSE-Konzentrationsänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb Tag 0-6 (größter NSE-Anstieg oder kleinster NSE-Abfall falls es keinen Anstieg gab).

Tabelle 12: Ergebnisse der ROC-Analyse für NSE-Änderungen über Zeit (Delta-NSE). Gezeigt sind Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges Bewusstseins-Outcome.

Cut-off (ng/ml)	ΔNSE für Tag	Anzahl Patienten	Sensitivität	AUC	p-Wert	95%-KI
+72,8	0→1	13	0,09	0,77	*ns*	0,49 - 1,00
+54,8	1→2	38	0,50	0,88	<0,001	0,74 - 1,00
+51,1	2→3	36	0,15	0,73	0,026	0,53 - 0,92
+30,5	3→4	26	0,10	0,31	*ns*	0,04 - 0,57
+8,2	4→5	14	0,14	0,20	*ns*	0,00 - 0,47
-	5→6	5	-	-	*ns*	-
+61,6	0→2	15	0,40	0,76	*ns*	0,47 - 1,00
+64,2	0→3	10	0,50	0,81	*ns*	0,48 - 1,00
+50,0	0→4	9	0,25	0,50	*ns*	0,08 - 0,92
+56,3	1→3	36	0,60	0,90	<0,001	0,79 - 1,00
+52,3	1→4	28	0,42	0,83	0,003	0,67 - 1,00
+87,8	2→4	29	0,08	0,49	*ns*	0,26 - 0,72
+56,7	0-1→2*	52	0,44	0,78	0,001	0,64 - 0,92
+56,3	0-1→3*	38	0,63	0,93	<0,001	0,84 - 1,00
+52,3	0-1→4*	30	0,43	0,79	0,008	0,62 - 0,96
+56,3	0-1→3-4*	61	0,43	0,70	0,008	0,56 - 0,84
+56,3	0-1→2-3*	47	0,60	0,87	<0,001	0,76 - 0,99
+56,3	0-1→2-4*	50	0,59	0,85	<0,001	0,72 - 0,97
+86,5	Max Δ Tag 0-6**	56	0,38	0,79	<0,001	0,66 - 0,92

* Delta aus niedrigstem Wert von Tag 0-1 und höchstem Wert ausgewählter Tage. ** Größte NSE-Änderung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb Tag 0-6.

Für NSE-Konzentrationsänderungen im 24h-Intervall (d.h. Tag0→1, Tag 1→2… Tag 5→6) zeigte Tag 1→2 die besten Ergebnisse mit einer AUC von 0,88 (95%-KI: 0,74 – 1,0, $p < 0,001$). Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges BO liegt bei einem Anstieg von 54,8 ng/ml von Tag 1 auf Tag 2 (Sensitivität: 50%). Der Youden-

Index liegt für Tag 1→2 bei einem Anstieg von 10,7 ng/ml (Spezifität: 88,5%, Sensitivität: 83,3%).

Delta-NSE von Tag 1→3 und Tag 1→4 (d.h. mit einem Zeitabstand von 48h bzw. 72h) lieferten eine AUC von 0,90 (95%-KI: 0,79 – 1,0, $p < 0{,}001$) und 0,83 (95%-KI: 0,67 – 1,0, $p = 0{,}003$). Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges BO liegen hier bei einem Anstieg von 56,3 ng/ml und 52,3 ng/ml (Sensitivität: 60% und 42%). Der Youden Index liegt für Tag 1→3 bei einem Anstieg von 11,2 ng/ml (Spezifität: 95,2%, Sensitivität: 80,0%) und für Tag 1→4 bei einem Anstieg von 4,1 ng/ml (Spezifität: 93,7%, Sensitivität: 75,0%).

NSE-Konzentrationsänderungen zwischen dem, für einen Patient niedrigsten gemessen Wert von Tag 0 oder 1 (in 72% d. Fälle Werte von Tag 1) und dem höchsten Wert ausgewählter Tage prognostizierten ungünstiges BO mit AUCs von 0,70 – 0,93. Am prognostisch wertvollsten (höchste AUC der vorliegenden Arbeit) war eine NSE-Änderung zwischen Tag 0-1 und Tag 3 mit einer AUC von 0,93 (95%-KI: 0,84 – 1,0, $p < 0{,}001$). Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt, wie an Tag 1→3, bei einem Anstieg von 56,3 ng/ml, hier mit einer Sensitivität von 63%. Der Youden Index für Tag 0-1→Tag 3 liegt bei einem NSE-Anstieg von 11,2 ng/ml (Spezifität: 90,9%, Sensitivität: 81,3%).

3.6 Akute NSE-Werte in Abhängigkeit der Datenquelle

Wir verglichen NSE-Konzentrationen zwischen Patienten der HOPE-, und der KOPF-Studie. Dafür untersuchten wir NSE-Werte der ersten sieben Tage nach HKS und überprüften sie mit einem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede. Tabelle 13 zeigt jeweils sowohl für HOPE-, als auch für KOPF-Patienten die Anzahl an NSE-Werten pro Tag, die mediane Konzentration und den Interquartilabstand (IQR). NSE-Konzentrationen unterschieden sich an keinem der Tage 0 bis 6 signifikant zwischen KOPF-, und HOPE-Patienten.

Tabelle 13: NSE-Werte der ersten 7 Tage nach HKS für KOPF und HOPE-Patienten

Tag	HOPE			KOPF			p-Wert
	Anzahl	Median (ng/ml)	IQR (ng/ml)	Anzahl	Median (ng/ml)	IQR (ng/ml)	
0	30	35,4	21,5	10	36,5	16,5	*ns*
1	79	41,8	31,0	15	52,5	36,0	*ns*
2	83	51,2	88,2	11	39,0	29,0	*ns*
3	80	48,9	84,8	15	136,0	122,0	*ns*
4	67	37,5	70,2	9	36,6	90,0	*ns*
5	35	27,4	50,9	2	53,5	-	*ns*
6	23	21,3	41,8	-	-	-	-

IQR = Interquartile Range

3.7 Akute NSE-Werte in Abhängigkeit Therapeutischer Hypothermie

NSE-Konzentrationen der Patienten mit Hypothermiebehandlung zeigen zwischen Tag 0 bis 6 keinen signifikanten Unterschied zu absoluten NSE-Konzentrationen von Patienten ohne Hypothermiebehandlung:

Von 229 Patienten insgesamt, verfügen wir von 184 Patienten Daten bzgl. einer Hypothermiebehandlung. 114 von 184 (62%) Patienten erhielten eine TH. Wir betrachteten nun NSE-Werte der Akutphase (Tag 0-6) dieser Patienten, um einen möglichen Einfluss der TH auf die NSE-Konzentration im Serum zu überprüfen. Dafür untersuchten wir n=32 Fälle an Tag 0 (d.h. 32 Patienten haben einen NSE-Wert an Tag 0 und Daten zur TH), n=78 Fälle an Tag 1, n=76 Fälle an Tag 2, n=78 Fälle an Tag 3, n=58 Fälle an Tag 4, n=28 Fälle an Tag 5 und n=16 Fälle an Tag 6. Für keinen der Tage konnte ein signifikanter Unterschied zwischen NSE-Konzentrationen der

Patienten mit Hypothermiebehandlung im Vergleich zu nicht Behandelten festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test).

3.8 Langzeit NSE-Konzentrationen

3.8.1 Langzeit NSE-Konzentrationen für Globales Klinisches Outcome

Abbildung 15 zeigt NSE-Konzentrationen von Woche 2 bis Woche 16 nach HKS als Boxplots, dichotomisiert in günstiges und ungünstiges GKO. Die Zeitintervalle auf der X-Achse entsprechen jeweils 14 Tagen („Woche 2“ entspricht 7 Tagen). Verfügte ein Patient über mehrere NSE-Werte innerhalb eines Zeitintervalls, so zählt nur der höchste gemessene Wert. In den Boxplots markiert das 1. Quartil den unteren Rand der Box, der Median den Querstrich und das 3. Quartil den oberen Rand. Die obere bzw. untere Antenne sind definiert als Quartil 3 plus 1.5 x Interquartilabstand (IQR) bzw. Quartil 1 minus 1.5 x IQR. Werte, die über die Antennen hinausgehen, sind Ausreißer und als runder Punkt abgebildet.

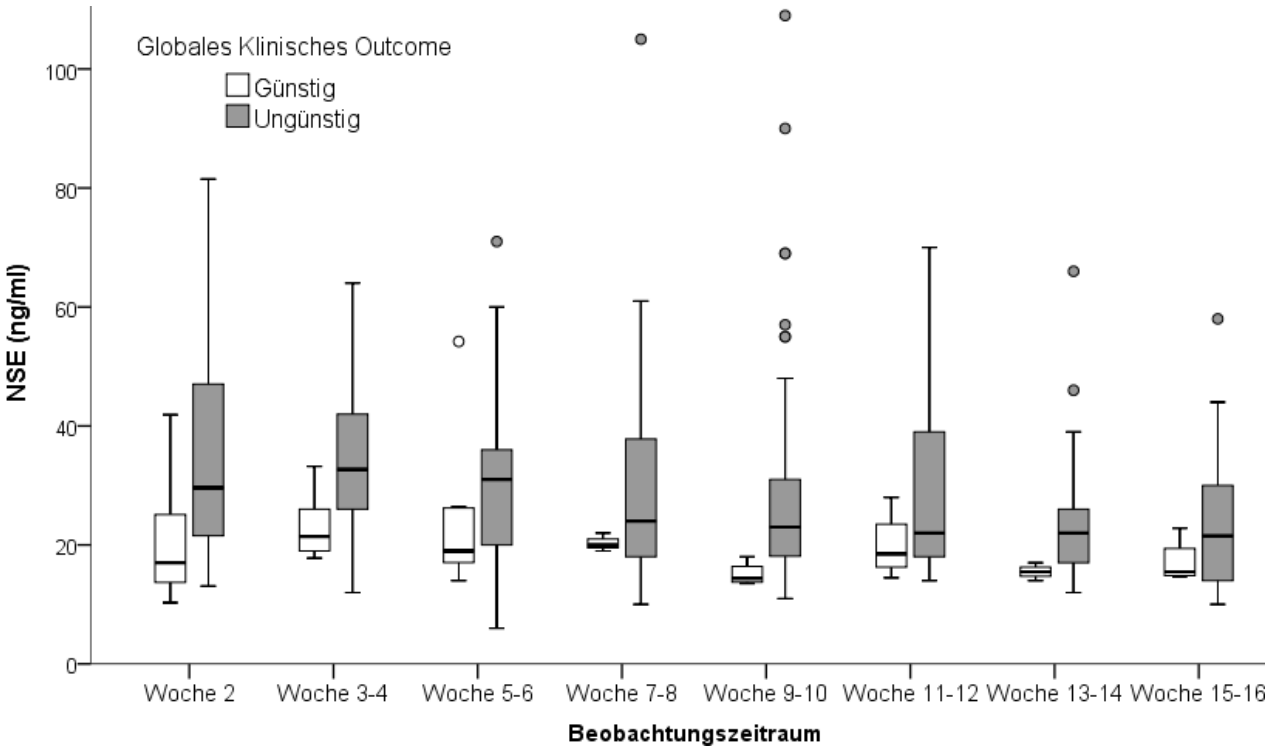

Abbildung 15: NSE-Konzentrationen der Wochen 2 - 16 nach HKS, gegliedert nach GKO.

Tabelle 14 zeigt als Zusatzinformation zu Abbildung 15 die Anzahl der NSE-Werte (=Messungen) für jedes Zeitintervall. Wir führten Mann Whitney-U Tests durch, um die Konzentrationen von Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem GKO auf signifikante

Unterschiede zu prüfen. Die Signifikanzniveaus sind in der unteren Zeile von Tabelle 14 aufgelistet.

Tabelle 14: Anzahl NSE-Messungen je Outcome sowie Signifikanzniveau, Woche 2 bis Woche 15-16.

	Woche 2	**Woche 3-4**	**Woche 5-6**	**Woche 7-8**	**Woche 9-10**	**Woche 11-12**	**Woche 13-14**	**Woche 15-16**
UGKO: Anzahl Werte	51	46	45	51	50	37	25	22
GGKO: Anzahl Werte	13	9	7	3	4	4	3	4
p-Wert*	0,002	0,01	*ns*	*ns*	0,03	*ns*	*ns*	*ns*

UGKO = Ungünstiges Globales Klinisches Outcome, GGKO = Günstiges Globales Klinisches Outcome.
*Mann Whitney-U Test

Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit günstigem GKO liegen über den gesamten Zeitraum zwischen 14,4 ng/ml – 21,4 ng/ml und sind in 5 der 8 Zeitintervalle über die Norm erhöht (>16,3 ng/ml). Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem GKO sind durchgängig über die Norm erhöht und betragen 29,6ng/ml – 32,7 ng/ml zwischen den Wochen 2-6 und 21,5 ng/ml - 24 ng/ml zwischen Woche 7-16.

In **Woche 2** nach HKS (Tag 7-13) zeigten n= 51 Patienten mit ungünstigem GKO eine mediane NSE-Konzentration von 29,6 ng/ml (Min-Max: 13,1 - 80,5 ng/ml, IQR: 27,0 ng/ml) vs. 17,0 ng/ml (Min-Max: 10,3 – 41,9 ng/ml, IQR: 13,0 ng/ml) bei n= 13 Patienten mit günstigen GKO, U = 150,5, Z = -3,02, p = 0,002.
Für **Woche 3-4** nach HKS lag die mediane NSE-Konzentration bei 32,7 ng/ml (Min-Max: 12,0 – 64,0 ng/ml, IQR: 16,5 ng/ml) vs. 21,4 ng/ml (Min-Max: 17,8 – 33,2 ng/ml, IQR: 10,4 ng/ml) für n=46 Patienten mit ungünstigem GKO vs. n= 9 Patienten mit günstigem GKO, U = 100,5, Z = -2,42, p = 0,014.
Für den Zeitraum von Woche **5-8** sowie **11-16** liegen keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede vor.
In **Woche 9-10** hingegen lag die mediane NSE-Konzentration bei 23,0 ng/ml (Min-Max: 11,0 – 109,0 ng/ml, IQR: 13,4 ng/ml) vs. 14,4 ng/ml (Min-Max: 13,5 – 18,0 IQR: 3,6 ng/ml) für n= 50 Patienten mit ungünstigem vs. n=4 Patienten mit günstigem GKO, U = 18,5, Z = -2,69, p = 0,003.

3.8.2 Langzeit NSE-Konzentrationen für Bewusstseins-Outcome

Abbildung 16 zeigt NSE-Konzentrationen von Woche 2 bis Woche 16 nach HKS als Boxplots, dichotomisiert in günstiges und ungünstiges BO. Die Zeitintervalle auf der X-Achse entsprechen jeweils 14 Tagen („Woche 2“ entspricht 7 Tagen). Verfügte ein Patient über mehrere NSE-Werte innerhalb eines Zeitintervalls, so zählt nur der

höchste gemessene Wert. In den Boxplots markiert das 1. Quartil den unteren Rand der Box, der Median den Querstrich und das 3. Quartil den oberen Rand. Die obere bzw. untere Antenne sind definiert als Quartil 3 plus 1.5 x Interquartilabstand (IQR) bzw. Quartil 1 minus 1.5 x IQR. Werte, die über die Antennen hinausgehen, sind Ausreißer und als runder Punkt abgebildet

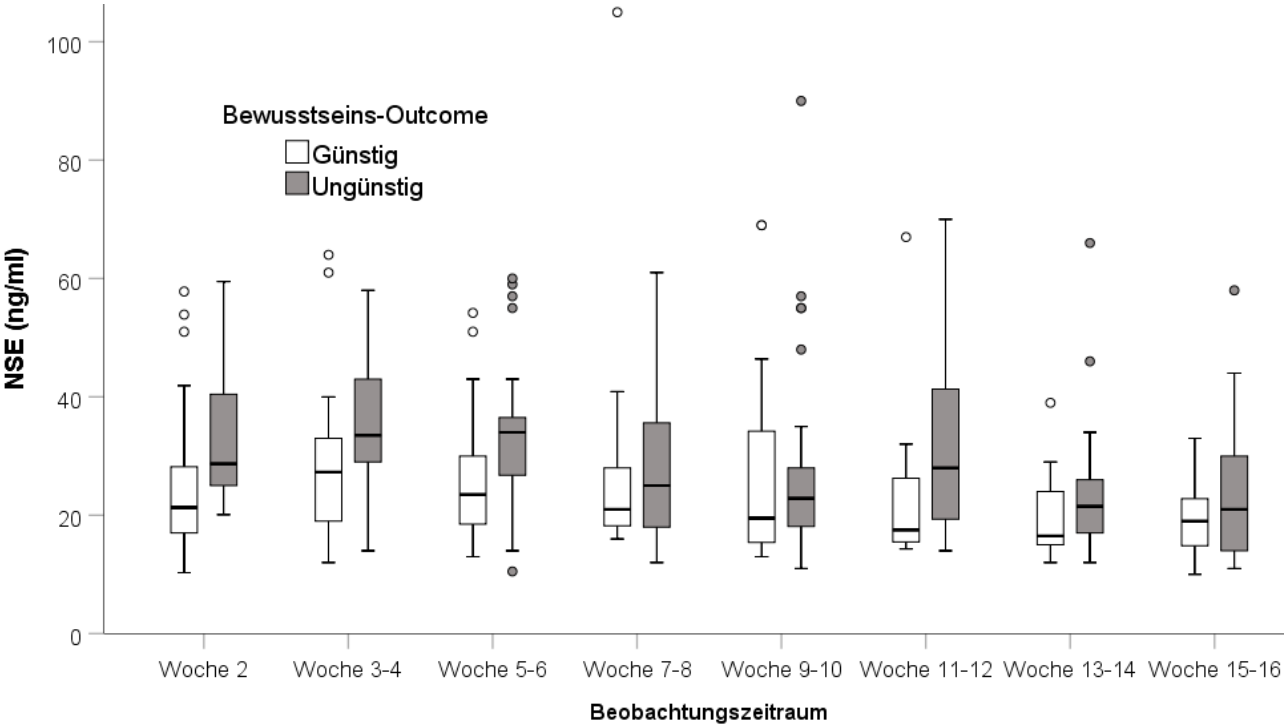

Abbildung 16: NSE-Langzeitwerte der Wochen 2 - 16 nach HKS, gegliedert nach BO

Tabelle 15 zeigt als Zusatzinformation zu Abbildung 16 die Anzahl der NSE-Werte (=Messungen) für jedes Zeitintervall. Wir führten Mann Whitney-U Tests durch, um die Konzentrationen von Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem BO auf signifikante Unterschiede zu prüfen. Die Signifikanzniveaus sind in der unteren Zeile von Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Anzahl NSE-Messungen je Outcome sowie Signifikanzniveau, Woche 2 bis Woche 15-16.

	Woche 2	**Woche 3-4**	**Woche 5-6**	**Woche 7-8**	**Woche 9-10**	**Woche 11-12**	**Woche 13-14**	**Woche 15-16**
UBO: Anzahl Werte	16	29	27	33	34	28	18	14
GBO: Anzahl Werte	26	20	14	13	16	12	10	12
p-Wert*	0,015	0,019	*ns*	*ns*	*ns*	0,18	*ns*	*ns*

UBO = Ungünstiges Bewusstseins-Outcome, GO = Günstiges Bewusstseins-Outcome. *Mann Whitney-U Test

Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit günstigem BO liegen über den gesamten Zeitraum zwischen 16,5 ng/ml – 27,3 ng/ml und sind somit in allen

Zeitintervallen über die Norm erhöht (>16,3 ng/ml). Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem BO sind durchgängig über die Norm erhöht und betragen 28,7 ng/ml - 34,0 ng/ml zwischen den Wochen 2-6 und 21,0 ng/ml - 28,0 ng/ml zwischen Woche 7-16.

In **Woche 2** nach HKS (Tag 7-13) zeigten n=16 Patienten mit ungünstigem BO eine mediane NSE-Konzentration von 28,7 ng/ml (Min-Max: 20,1 - 59,5 ng/ml, IQR: 17,2 ng/ml) vs. 21,3 ng/ml (Min-Max: 10,3 – 57,8 ng/ml, IQR: 14,2 ng/ml) bei n=25 Patienten mit günstigen BO, U = 110,0, Z = -2,41, p = 0,015.

Für **Woche 3-4** nach HKS lag die mediane NSE-Konzentration bei 33,5 ng/ml (Min-Max: 14,0 – 58,0 ng/ml, IQR: 15,9 ng/ml) vs. 27,3 ng/ml (Min-Max: 12,0 – 64,0 ng/ml, IQR: 14,1 ng/ml) für n=29 Patienten mit ungünstigem BO vs. n=20 Patienten mit günstigem BO, U = 175,5, Z = -2,33, p = 0,019.

Für den Zeitraum von Woche **5-10** sowie **13-16** liegen keine statistisch signifikanten Konzentrationsunterschiede vor

Für **Woche 11-12** nach HKS lag die mediane NSE-Konzentration bei 28,0 ng/ml (Min-Max: 14,0 – 70,0 ng/ml, IQR: 22,5 ng/ml) vs. 17,5 ng/ml (Min-Max: 14,3 – 67,0 ng/ml, IQR: 11,9 ng/ml) für n=28 Patienten mit ungünstigem BO vs. n= 12 Patienten mit günstigem BO, U = 89,0, Z = -2,33, p = 0,018.

4. Diskussion

4.1 Interpretation NSE-abhängiger Ergebnisse

4.1.1 NSE-Dynamik der ersten 7 Tage nach HKS - Globales Klinisches Outcome

In der vorliegenden Arbeit erfolgten Blutentnahmen zur NSE-Bestimmung am Tag des HKS zu variablen Zeitpunkten (Tag 0) und ab dann, als Teil der täglichen Routine um ca. 6.00 Uhr früh. Demzufolge ist ein NSE-Wert von Tag 1 zwischen 6h-30h nach HKS abgenommen worden (Tag 2: 30h-54h nach HKS, Tag 3: 54h-78h nach HKS usw.). Dieser zeitliche Zusammenhang ist für die weitere Bewertung der NSE-Dynamik im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien zu beachten. In der Literatur werden Messzeitpunkte unterschiedlich angegeben, meistens als fixe Zeitangabe nach HKS (z.B. „24h, 48h, 72h“ bzw. „Tag 1, 2, 3“) oder als Zeitintervall nach HKS (z.B. „0h-24h, 24h-48h, 48h-72h“) [40,45,63,78,81].

Im Folgenden wird die NSE-Dynamik in Abhängigkeit des GKO diskutiert. Das GKO, meist bestimmt via CPC, ist das derzeitige Standardinstrument, um die NSE in Relation mit dem Behandlungsergebnis zu setzen und statistische Analysen anzufertigen [42,45,47,63,74].

Mediane NSE-Konzentrationen von Tag 0 und 1 liegen bei 34,2 ng/ml bzw. 42,1 ng/ml (günstiges GKO) und 36,5 ng/ml bzw. 42,7 ng/ml (ungünstiges GKO). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den NSE-Konzentrationen von Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem GKO. Die Werte sind jedoch über die Norm erhöht (<16,3 ng/ml) und verzeichnen einen leichten Anstieg von Tag 0 auf Tag 1. Die geringen Unterschiede zwischen Tag 0 und 1 könnten auf einen geringen zeitlichen Abstand der zwei Entnahmezeitpunkte oder auf eine generell moderate NSE-Dynamik innerhalb der ersten 30h nach HKS zurückzuführen sein. Typischerweise ist ein stärkerer Anstieg der NSE-Konzentrationen bei Patienten mit ungünstigem Outcome ab 24h-48h nach HKS zu beobachten [46,77,79].

Signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen günstigem/ungünstigem GKO sind ab Tag 2 zu beobachten und erreichen an Tag 3 ein Maximum: Die medianen Konzentrationen betragen 39,2 ng/ml vs. 57,3 ng/ml an Tag 2 und 27,4 ng/ml vs. 72,9 ng/ml an Tag 3. Patienten mit ungünstigem GKO weisen eine große Streuung nach oben hin auf, mit einer IQR von 103 ng/ml bzw. 139 ng/ml und Ausreißern bis 784

ng/ml bzw. 1052 ng/ml an Tag 2 bzw. 3. Während die Konzentrationen von Patienten mit günstigem GKO bereits ab Tag 1 kontinuierlich bis Tag 6 sinken (von im Median 42,1 ng/ml auf 15,9 ng/ml), ändert sich der Trend bei Patienten mit ungünstigem GKO ab Tag 4 mit sinkenden Konzentrationen und kleiner werdender Streuung: Mediane NSE-Level liegen an Tag 4 bei 51,8 ng/ml (IQR: 95,8 ng/ml), an Tag 5 bei 30,2 ng/ml (IQR: 58,6 ng/ml) und an Tag 6 bei 44,1 ng/ml (IQR: 50,8). Trotzdem verbleibt das Konzentrationslevel auf signifikant höherem Niveau als bei Patienten mit günstigem GKO. Der Anstieg von Tag 5 auf 6 könnte durch die geringe Anzahl an NSE-Werten an Tag 6 (n=17) verzerrt sein.

Die multizentrische TTM-Substudie mit 686 „Out of Hospital Cardiac Arrest“ (OHCA) Patienten von Stammet et al. berücksichtigt wesentliche, die NSE betreffende Störfaktoren und verwendet dasselbe Testverfahren wie die vorliegende Arbeit (ECLIA, Roche Diagnostics). Die Autoren berichten für günstiges vs. ungünstiges GKO folgende mediane NSE-Konzentrationen für die Zeitpunkte 24h, 48h und 72h nach HKS: 18 ng/ml $\rightarrow$ 15 ng/ml $\rightarrow$ 12 ng/ml (IQR: 15 ng/ml $\rightarrow$ 8 ng/ml $\rightarrow$ 7 ng/ml) vs. 35 ng/ml $\rightarrow$ 61 ng/ml $\rightarrow$ 54 ng/ml (IQR: 37 ng/ml $\rightarrow$ 101 ng/ml $\rightarrow$ 113 ng/ml) [63].

Der direkte Vergleich medianer NSE-Level von Patienten mit ungünstigem GKO unserer Arbeit stellt sich wie folgt dar: 35 ng/ml $\rightarrow$ 61 ng/ml $\rightarrow$ 54 ng/ml (Stammet et al.) vs. 42,7 ng/ml $\rightarrow$ 57,3 ng/ml $\rightarrow$ 72,9 ng/ml (vorliegende Arbeit). Damit liegen die Werte für ungünstiges GKO von Stammet et al. etwas niedriger als die der vorliegenden Arbeit und erreichen ihr Maximum bereits 48h nach HKS im Vergleich zu Tag 3 bei uns. Letzteres könnte durch die Tatsache begünstigt werden, dass unsere Zeitachse im Vergleich etwas linksverschoben ist und NSE-Werte von unserem Tag 3 (54h-78h nach HKS) zeitlich wahrscheinlich zwischen den „48h“ und „72h“ von Stammet et al. angesiedelt werden könnten.

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen berichten die Autoren insgesamt niedrigere mediane NSE-Konzentrationen, letztlich unabhängig vom GKO. Für die vorliegende Arbeit erfolgte nur eine optische Hämolysekontrolle und nicht wie bei Stammet et al. die Bestimmung des freien Hämoglobins. Damit könnten unsere Werte durch hämolytische Proben verzerrt und künstlich erhöht sein. Diese Verzerrung sollte in ihrem Ausmaß jedoch überschaubar geblieben sein: In der TTM-Substudie von Stammet et al. wurden nur 1,2% der Serumproben auf Grund eines erhöhten freien Hämoglobins verworfen.

Andere Studien berichten mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem GKO für Tag 1 bzw. 24h nach HKS mit 26,1 - 59,4 ng/ml [45,74,78,81,100], für Tag 2/48h nach HKS mit 40,8 - 95,4 ng/ml [45,74,81,82,100] und für Tag 3/72h nach HKS mit 60,8 -129,5 ng/ml [45,74,78,100]. Die Diskrepanzen der medianen Konzentrationen spiegeln die Komplexität der Erforschung der NSE als Prognoseparameter wider. Die in der Einleitung diskutierten, NSE-spezifischen-, als auch NSE-unabhängigen Stör- und Einflussfaktoren schränken die Vergleichbarkeit der NSE-Konzentrationslevel verschiedener Outcome-Studien ein. Als besonders relevant zu nennen sind: 1. Unterschiede von NSE-Testverfahren verschiedener Hersteller und eine fehlende Standardisierung bei der Laboranalyse, 2. Unterschiede beim Zeitpunkt der Bestimmung und Kategorisierung des Outcome des Patienten, 3. Handhabung bei der Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen und Einleiten palliativer Behandlungskonzepte und 4. Unterschiede in der Stichprobengröße verschiedener Studien [47,63].

4.1.1.1 Verteilungskurve und Ausreißer

16 Patienten weisen Ausreißer innerhalb der Tage 0-6 auf. Sie sind in der vorliegenden Arbeit definiert als NSE-Werte größer 3. Quartil plus 1,5 x IQR. Vier Patienten zeigen Konzentrationen von über 500 ng/ml bis maximal 1052 ng/ml. Auf Grund ihrer sehr schlechten Prognose verstarben alle 4 nach dem Beenden lebenserhaltener Maßnahmen wenige Tage nach HKS auf der Intensivstation. Zwei Patienten mit Ausreißern bis 179 ng/ml bzw. 344 ng/ml erhielten eine extrakorporale Kreislaufunterstützung, welche eine Ursache für Hämolyse darstellen kann [64]. Ansonsten konnten keine offensichtlichen Faktoren für falsch-hohe NSE-Werte innerhalb der Patienten mit Ausreißern identifiziert werden. Ausschließen können wir falsch-hohe NSE-Werte durch Hämolyse, neuroendokrine Tumoren etc. dennoch keineswegs.

Patienten mit ungünstigem GKO zeigen in unseren Ergebnissen eine nach rechts verzerrte Verteilungskurve mit großer Varianz innerhalb der hohen NSE-Werte. Dieses Muster, inklusive extremer Ausreißer ist konkordant mit anderen Studien, u.a. mit der der großen TTM-Substudie von Stammet et al, in der systematisch Hämolyse ausgeschlossen wurde [46,47,63,78]. Es ist anzunehmen, dass die Ursache für dieses Verteilungsmuster bei Patienten mit übermäßig schwerer HIE und massiver NSE-

Freisetzung zu suchen ist. Wie groß der Einfluss falsch-hoher NSE-Werte, welche in keinem Zusammenhang zur HIE stehen, tatsächlich ist, bleibt soweit ungeklärt.

4.1.2 NSE-Dynamik der ersten 7 Tage nach HKS – Bewusstseins-Outcome

Im Folgenden wird die NSE-Dynamik in Relation zu günstigem und ungünstigem BO diskutiert. Wir definierten das volle Wiedererlangen des Bewusstseins (eMCS), unabhängig vom Zeitpunkt, als günstiges-, eine mindestens 90 Tage persistierende schwere Bewusstseinsstörung (UWS oder MCS) als ungünstiges BO. Grundsätzlich ist zu beachten, dass sich die Definitionen für GKO und BO der vorliegenden Arbeit in weiten Teilen überschneiden, z.B. bei Patienten, die gleichzeitig ein ungünstiges GKO als auch ungünstiges BO aufweisen, also innerhalb der Schnittmenge der beiden Definitionen liegen. Dennoch sollten zwei wichtige Unterschiede beachtet werden: Zum einen, dass es in der vorliegenden Arbeit einfacher war, ein günstiges BO als ein günstiges GKO zu erreichen. Dafür musste ein Patient „nur“ das volle Bewusstsein wiedererlangen, unabhängig vom funktionellen Zustand. Der zweite Unterschied besteht darin, dass Patienten mit ungünstigem BO mindestens 90 Tage unter schwerer Bewusstseinsstörung überleben mussten, um in die Analyse miteinbezogen zu werden. Somit sind hier keine Patienten enthalten, welche früh im Verlauf, oft nach dem Beenden lebenserhaltener Maßnahmen verstorben sind. Aus diesem Grund ist die Stichprobe für das BO kleiner als die Stichprobe für das GKO (n=141 vs. n=214)

Betrachtet man die Auswertungergebnisse der ersten 7 Tage nach HKS zum BO, werden die oben erwähnten Überschneidungen der Outcomedefinitionen deutlich: NSE-Dynamik, mediane NSE-Konzentrationen und Interquartilabstand (IQR) von GKO-Patienten und BO-Patienten zeigen im Vergleich weitestgehend ähnliche Größenordnungen. Wie bei den Ergebnissen zum GKO, bestehen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen günstigem und ungünstigem BO an Tag 0 und 1. Ab Tag 2 bewegen sich die medianen Konzentrationen von Patienten mit günstigem und ungünstigem BO in die entgegengesetze Richtung: Während Patienten mit günstigem BO ab Tag 2 einen sinkenden Trend vorweisen (Tag 1: 39,9 ng/ml, Tag 2: 32,1 ng/ml ...Tag 6: 17,7 ng/ml), steigen die medianen Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem BO von Tag 0 (34,0 ng/ml) bis Tag 4 (91,4 ng/ml) stetig an, um erst dann wieder zu abzusinken (Tag 5: 52,5 ng/ml).

Unterschiede zwischen GKO und BO zeigen sich hingegen bei den Ausreißern: Patienten mit ungünstigem BO weisen zwischen Tag 0-6 drei Ausreißerwerte auf,

Patienten mit ungünstigem GKO hingegen 27. Gleichzeitig bewegen sich die drei Außreißer in niedrigeren Größenordnungen (59 ng/ml, 115 ng/ml und 344 ng/ml) als beim ungünstigen GKO. Die Gründe hierfür liegen zum einen in der kleineren Stichprobe. Zum anderen werden in der Stichprobe zum ungünstigen BO, wie im ersten Absatz des Kapitels beschrieben, keine Patienten berücksichtigt die vor Tag 90 verstorben sind. In der Konsequenz fehlen jene Patienten, welche überproportional häufig eine sehr ungünstige Prognose sowie NSE-Werte jenseits 300 – 400 ng/ml aufwiesen und häufig frühzeitig nach dem Beenden lebenserhaltener Maßnahmen auf der Intensivstation verstorben sind.

4.1.3 Absolute NSE-Werte zur Prognose des Globalen Klinischen Outcomes

Die Ergebnisse unserer ROC-Analyse von Tag 0-6 zeigen, dass absolute NSE-Werte von Tag 3 am besten zur Prognosestellung von ungünstigem GKO geeignet sind, mit der höchsten ermittelten AUC von 0,83 (95%-KI: 0,75 - 0,92). Am zweitbesten ist Tag 4 zu bewerten, mit einer AUC von 0,79 (95%-KI: 0,68 – 0,90). Absolute Werte von Tag 2 liefern eine AUC von 0,70 (95%-KI:0,59 – 0,80). Tag 0 bzw. 1 liefern nicht-signifikante Ergebnisse sowie niedrige AUCs und unterstreichen damit deren geringeren prognostischen Wert im Vergleich zu Tag 2-3 [45,63,74]. Bei kleiner werdender Stichprobe zeigt Tag 5 eine AUC von 0,72 (95%-KI: 0,56 – 0,88) und Tag 6 die numerisch zweitbeste AUC von 0,82, jedoch mit weitem 95%-KI von 0,64 – 0,99. Der höchste gemessene absolute NSE-Wert mehrerer ausgewählter Tage erlaubte ROC-Analysen mit höheren Patientenzahlen. Die AUCs rangieren dabei um 0,75 und übertreffen damit nicht die Ergebnisse der ROC-Analyse des einzelnen Tag 3.

Cut-off-Werte mit 100% Spezifität (0% falsch-positiv Rate) für ungünstiges GKO liegen für Tag 1, 2, 3 und 4 bei 77,2 ng/ml, 78,8 ng/ml, 65,9 ng/ml und 53,2 ng/ml deren Sensitivität bei 18%, 41%, 53% und 49%. Sie liegen damit deutlich über dem früher empfohlenen Cut-off-Wert von 33 ng/ml der AAN-Richtlinien, aber etwas niedriger als in zwei neuere Studien: Die retrospektive Arbeit von Streitberger et al. mit 1053 Patienten berichtet einen Cut-off-Wert mit 99,5% Spezifität und 48% Sensitivität von 90 ng/ml für NSE-Werte an Tag 3. Das GKO wurde für diese Studie zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation bestimmt [47]. Die große multizentrische TTM-Substudie mit 686 Patienten berichtet für die Zeitpunkte 24h, 48h und 72h nach HKS, Cut-off-Werte mit einer Spezifität zwischen 95% - 100% für ungünstiges GKO nach 6 Monaten von 49 - 107 ng/ml, von 42 - 120 ng/ml und von 33 – 50 ng/ml. Für die Cut-

off-Werte mit 100% Spezifität wird eine Sensitivität von 9%, 27% und 52% berichtet. Um im Rahmen einer multimodalen Prognosestellung den klinischen Nutzen der NSE zu optimieren, diskutieren die Autoren Cut-off-Werte mit einer Spezifität <100% im Austausch gegen eine höhere Sensitivität einzusetzen [63]. Cut-off-Werte mit 100% Spezifität an Tag 1-3 rangieren in ihrer Sensitivität generell bestenfalls um die 50% [42,47,63,74,78]. Eine allgemeine Limitation bei der Erforschung von NSE-Cut-off-Werten mit 100% Spezifität beruht auf der Tatsache, dass sie durch einzelne Patienten mit unentdeckten falsch-hohen NSE-Konzentrationen (Hämolyse, Tumoren etc.) in die Höhe getrieben werden können, bei gleichzeitig sinkender Sensitivität.

Für unseren Tag 3 liegt der Cut-off-Wert mit 95% Spezifität bei 57,0 ng/ml mit einer um 8% gesteigerten Sensitivität von 61%. Für Tag 2 bzw. 4 läge der Sensitivitätszugewinn eines Cut-off-Werts mit 95%-Spezifität bei 11% bzw. 6%. Eine andere Option eines „optimalen“ Cut-off-Werts bietet der Youden-Index. Dies ist der Punkt auf einer ROC-Kurve, an dem Spezifität + Sensitivität den höchstmöglichen Wert erreichen, also der Wert mit der höchsten Trennschärfe zwischen günstigem und ungünstigem Outcome. Dieser liegt an Tag 3 bei einem Wert von 38,4 ng/ml mit einer Spezifität von 90,5% und einer Sensitivität von 77,0%. Im Vergleich zum Cut-off-Wert mit 100% Spezifität (65,9 ng/ml) entspricht das einem Sensitivitätszugewinn von 24% im Austausch gegen eine 9,5% niedrigere Spezifität. Für die Tage 2 bzw. 4 liegt der Youden Index bei 54,3 ng/ml (Spezifität: 95,2%, Sensitivität: 52,1%) bzw. 25,1 ng/ml (Spezifität: 75,0%, Sensitivität: 76,5%). Andere Studien berichten den Youden-Index der Tage 2,3 und 4 mit Werten zwischen 29 ng/ml – 42 ng/ml, 21 ng/ml – 40 ng/ml und 19 ng/ml. Die dazugehörigen Sensitivitätsraten rangieren dabei zwischen 69%-94%, die Spezifitätsraten zwischen 86%-95% [45,46,63,74]. Weitere wissenschaftliche Arbeiten wären nötig, um absolute NSE-Werte mit hoher Trennschärfe enger einzugrenzen. Diese können ein günstiges Outcome nicht mit äußerster Sicherheit ausschließen (Spezifität < 100%). In Kombination mit anderen Prognoseparametern könnten sie dennoch deutlich auf das wahrscheinlichste Outcome hinweisen und gleichzeitig einen hohen praktischen klinischen Nutzen behalten (hohe Sensitivität).

4.1.3.1 Verlässlichkeit des 33 ng/ml Cut-off-Werts

Der vormals von der AAN im Jahr 2006 empfohlene Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO von 33 ng/ml an Tag 1-3 nach HKS, ist in neueren Studien für nicht zuverlässig befunden worden. Falsch-positiv Raten rangieren zwischen 9%-40%

[41,63,78]. Unsere Ergebnisse unterstreichen diese Erkenntnis: 15 von 36 Patienten mit günstigem GKO zeigen Werte >33 ng/ml zwischen Tag 0-3. Dies entspräche einer Falsch-positiv-Rate von 42%. Follow-up-Untersuchungen, ein Jahr nach HKS, bei 10 der 15 Patienten ermittelten bei allen 10 eine gute funktionelle Selbständigkeit mit einem Barthel-Index Punktwert von ≥ 90.

4.1.4 Absolute NSE-Werte zur Prognose des Bewusstseins-Outcomes

Die Ergebnisse unserer ROC-Analyse zeigen, dass absolute NSE-Werte mindestens genauso gut, wenn nicht gar besser zur Prognose von BO geeignet sind als zur Prognose von GKO. ROC-Kurven der Tage 2 bis 5 lieferten AUCs zwischen 0,81 und 0,89, während Tag 0,1 und 6 keine signifikanten Ergebnisse ergaben. Anders als beim GKO, bei dem Tag 3 mit einer AUC von 0,83 die besten Ergebnisse zeigte, weist hier Tag 5 die höchste AUC von 0,89 auf (95%-KI: 0,74 – 1,0), gefolgt von Tag 4 mit einer AUC von 0,87 (95%-KI: 0,74 – 0,99). ROC-Kurven der höchsten gemessenen NSE-Werte mehrerer ausgewählter Tage lieferte AUCs zwischen 0,65 und 0,79. Wie beim GKO bieten solche Kombinationen hier keinen Vorteil gegenüber einzelnen analysierten Tagen.

Cut-off-Werte mit 100% Spezifität (0% falsch-positiv Rate) für ungünstiges BO liegen für Tag 1, 2, 3 und 4 bei 99,5 ng/ml, 125,5 ng/ml, 76,0 ng/ml und 78,0 ng/ml (Sensitivität: 14%, 33%, 60% und 56%). Damit liegen sie deutlich höher als die Cut-off-Werte der ROC-Analyse GKO (77,2 ng/ml, 78,8 ng/ml, 65,9 ng/ml und 53,2 ng/ml), bei in etwa vergleichbarer Sensitivität (18%, 41%, 53% und 49%). Die höheren Cut-off-Werte bei der Prognose des BO lassen sich durch den, in 4.1.2 thematisierten Umstand erklären, dass es „einfacher“ war, ein günstiges BO zu erreichen als ein günstiges GKO. Patienten mit voll wiedererlangtem Bewusstsein (entspricht günstigem BO), aber gleichzeitig anderen neurologischen Beeinträchtigungen und Pflegebedürftigkeit (entspricht ungünstigem GKO), wiesen NSE-Werte bis 125,5 ng/ml auf und konnten so die Cut-off-Werte in die Höhe treiben. Anders formuliert: Das Ausmaß der HIE bei Patienten mit günstigem BO könnte das Ausmaß der HIE bei Patienten mit günstigem GKO übersteigen und in der Folge zu höheren maximalen NSE-Werten führen. Trotz der höheren Cut-off-Werte, verbleiben die Sensitivitätsraten auf ungefähr gleichem Niveau. Dies spricht dafür, dass Patienten mit mindestens 90 Tage anhaltender schwerer Bewusstseinsstörung (= ungünstiges BO) in den ersten Tagen nach HKS relativ konstant, stark erhöhte NSE-Konzentrationen zeigen.

4.1.5 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognose des GKO

4.1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Prognosestellung am besten geeignet stellten sich in der vorliegenden Arbeit NSE-Konzentrationsänderungen (NSE-Delta) zwischen den Tagen 0-1 (entspricht den ersten 30h nach HKS) und den Tagen 2-4 (30h-102h nach HKS) heraus. In diesem Zeitraum kristallisieren sich Konzentrationsunterschiede zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem GKO sichtlich heraus: Während sich deren NSE-Konzentrationslevel innerhalb der ersten 30h annähernd gleichen, entwickeln sie sich danach in entgegengesetzte Richtung (vgl. Kapitel 4.1.1 „NSE-Dynamik“). Aus diesem Grund befanden wir es für sinnvoll, u.a. NSE-Werte der Tage 0-1 (0h-30h) zusammenzufassen und mit späteren Zeitpunkten zu vergleichen. Hatte ein Patient an Tag 0 und an Tag 1 jeweils einen NSE-Wert, so benutzten wir den niedrigeren Wert.

Die besten Ergebnisse erzielten NSE-Konzentrationsänderungen zwischen Tag 0-1 und Tag 3 (54h-78h nach HKS) bzw. Tag 4 (78h-102h nach HKS) mit AUCs von 0,86 (95%-KI: 0,77 – 0,94) bzw. 0,84 (95%-KI: 0,72 – 0,95). Die jeweiligen Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO liegen bei einem Anstieg von 6,2 ng/ml bzw. 5,6 ng/ml (Sensitivität: 71% bzw. 62%). Sie entsprechen hier gleichzeitig dem Wert mit höchster Trennschärfe (Youden-Index). Ähnliche Ergebnisse zeigen NSE-Konzentrationsänderungen zwischen isoliert Tag 1 und Tag 3 bzw. Tag 4 mit AUCs von 0,81 bzw. 0,80. Nach demselben Muster entspricht hier der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität dem Youden-Index und liegt bei einem Anstieg von 6,1 ng/ml bzw. 1,6 ng/ml (Sensitivität 66% bzw. 61%).

Ein Anstieg der NSE-Konzentration um ≥ 6 ng/ml zwischen den ersten 30h und Tag 3 und/oder Tag 4 kann für die vorliegende Arbeit also als starker Prädiktor für ungünstiges GKO gewertet werden. NSE-Konzentrationsänderungen innerhalb anderer Zeiträume waren etwas weniger aussagekräftig, zeigen aber ein ähnliches Muster: Ein Anstieg von Tag 1 auf 2 um 7,3 ng/ml birgt eine Spezifität von 93% und Sensitivität von 61% für ungünstiges GKO. Ein Anstieg zwischen Tag 0-1 und Tag 2-3 bzw. Tag 2-4 von 6,4 ng/ml bzw. 7,5 ng/ml liefert eine Spezifität von jeweils 94% und eine Sensitivität von 78% bzw. 69% für ungünstiges GKO.

Die ROC-Analyse der größten NSE-Änderung zwischen zwei Messpunkten innerhalb von Tag 0-6 ist auf Grund der zeitlichen Unschärfe wahrscheinlich von niederem klinischem Nutzen. Nichtsdestotrotz lag die AUC bei 0,82 und ein Anstieg von 8,3

ng/ml zwischen zwei Messpunkten innerhalb Tag 0-6 prognostizierte ungünstiges GKO mit einer Spezifität von 90% und einer Sensitivität von 74%. Der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität liegt hier bei einem Anstieg von 17,5 ng/ml (Sensitivität: 60%).

4.1.5.2 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse der ROC-Analyse zu NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognosestellung von ungünstigem GKO übertreffen numerisch die der absoluten NSE-Werte. Diese Tendenz ist bereits in anderer neuerer Literatur beobachtet worden [45,74,79]. Interessanterweise bewegen sich sowohl unsere, als auch neuere veröffentlichte Ergebnisse zu NSE-Konzentrationsänderungen in einer ähnlichen Größenordnung. Vier kleinere Studien mit 90, 73, 72 und 35 Patienten berichten als starken Prädiktor mit 100% Spezifität einen NSE-Anstieg zwischen 24h und 48h bzw. 0h und 48h nach HKS von 4,3ng/ml – 6,4 ng/ml bzw. 7,9ng/ml – 9,4 ng/ml [45,79,82,83]. Die große multizentrische TTM-Substudie mit 686 Patienten, ermittelte einen NSE-Anstieg von 6 ng/ml zwischen 24h und 48h oder 48h und 72h nach HKS als starken Hinweis auf ungünstiges GKO (Spezifität 93% und 94%, Sensitivität 39% und 64%) [63]. Eine 2017 veröffentlichte Studie mit 153 Patienten untersuchte serielle NSE-Messungen der Tage 1-4. Blutentnahmezeitpunkte entsprechen in dieser Studie den unseren, mit Tag 1 = 6h-30h nach HKS usw. Ein Anstieg von 4,0 ng/ml zwischen Tag 1 und Tag 4 zeigte sich als bester Prädiktor für ungünstiges 30-Tage-Outcome (Spezifität: 91%, Sensitivität: 100%), gefolgt von einem Anstieg zwischen Tag 1 und Tag 3 von 7,1 ng/ml (Spezifität: 92%, Sensitivität: 82%) [74].

In der Zusammenschau mit unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass NSE-Konzentrationsänderungen hohes Potential in der Prognosestellung von ungünstigem GKO besitzen. Unter Berücksichtigung der NSE-Dynamik scheinen sich v.a. NSE-Änderungen zwischen den ersten 30h nach HKS und Tag 2 - Tag 4 zur Prognosestellung anzubieten. Innerhalb dieses Zeitraums scheinen sich die Unterschiede in der Konzentrationsdynamik zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem Outcome am deutlichsten herauszukristallisieren. NSE-Anstiege in der Größenordnung von 4ng/ml – 8ng/ml zeigen nach aktueller Studienlage den höchsten prognostischen Wert. Sie besitzen eine hohe Spezifität bis zu 100% und übertreffen absolute NSE-Werte hinsichtlich ihrer Sensitivität.

Serielle NSE-Messungen bieten grundsätzlich den Vorteil, dass sie robuster gegenüber einzelnen, falsch-hohen Messungen sind (z.B. durch Hämolyse).

Zusätzlich ist es durch serielle Messungen möglich, NSE-Konzentrationsänderungen ergänzend mit absoluten Werten bei der Prognosestellung einzusetzen. Eine post-hoc Analyse der TTM-Substudie konnte jedoch keinen klaren Vorteil solcher Kombinationen gegenüber singulären Messungen beobachten [101]. Die oben erwähnte Studie von Vondrakova et al. aus dem Jahr 2017 mit 153 Patienten berichtet hingegen, dass eine Kombination aus einem absoluten NSE-Wert >20 ng/ml an Tag 4 und einem NSE-Anstieg zwischen Tag 3 und Tag 4 den höchsten ermittelten prognostischen Wert erreichte (Spezifität 100%, Sensitivität 73%). Weitere wissenschaftliche Arbeiten sind nötig, um das Potential derartiger klinisch anwendbarer Kombinationen zu beleuchten und NSE-Konzentrationsänderungen grundsätzlich als zuverlässigen Prognoseparameter zu etablieren.

4.1.6 NSE-Konzentrationsänderungen zur Prognose des BO

Zwei grundsätzliche Beobachtungen, die bereits für das vorherige Kapitel 4.1.5 zutreffend waren, können auch hier, im Hinblick auf das BO festgehalten werden: 1. NSE-Konzentrationsänderungen sind in der vorliegenden Arbeit absoluten NSE-Werten zur Prognosestellung rein numerisch überlegen. 2. Am besten geeignet sind NSE-Konzentrationsänderungen zwischen Tag 0-1 (entspricht den ersten 30h nach HKS) und Tag 2-4. Innerhalb dieses Zeitraums scheinen sich die Unterschiede in der Konzentrationsdynamik zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem Outcome (GKO als auch BO) am deutlichsten herauszukristallisieren.

Die besten Ergebnisse lieferte die ROC-Analyse für Konzentrationsänderungen von Tag 1 auf Tag 2 mit einer AUC von 0,88 (95%-KI: 0,74 – 1,0), von Tag 1 auf Tag 3 mit einer AUC von 0,90 (95%-KI: 0,79 – 1,0), von Tag 1 auf Tag 4 mit einer AUC von 0,83 (95%-KI: 0,67 – 1,0) und von Tag 0-1 auf Tag 3 mit einer AUC von 0,93 (95%-KI: 0,84 – 1,0). Für alle vier Zeitintervalle liegt der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges BO bei einem Anstieg im Bereich von 52,3 ng/ml – 56,3 ng/ml mit Sensitivitätsraten zwischen 42%-63%. Damit liegen sie ca. 50 ng/ml über den Cut-off-Werten derselben Zeitintervalle für GKO (vgl. 4.1.5). Grund hierfür sind, wie im Kapitel zu absoluten NSE-Cut-off-Werten beschrieben (vgl. 4.1.4), Patienten mit hohen NSE-Werten (bzw. hohen NSE-Anstiegen) trotz günstigem BO. NSE-Anstiege in diesen Größenordnungen sind hier zwar sehr spezifisch für ein ungünstiges BO, haben wahrscheinlich aber nur einen geringen allgemeinen Nutzen als Cut-off-Wert in der Prognosestellung, auch wenn sie in der vorliegenden Arbeit gute Sensitivitätsraten

erzielten. Höhere Praktikabilität könnte der Youden-Index bieten. Ein Anstieg von Tag 1 auf 2 um 10,7 ng/ml (Spezifität: 88,5%, Sensitivität: 83,3%), ein Anstieg von Tag 1 auf 3 um 11,2 ng/ml (Spezifität: 95,2%, Sensitivität: 80,0%), ein Anstieg von Tag 1 auf 4 um 4,1 ng/ml (Spezifität: 93,7%, Sensitivität: 75,0%) und ein Anstieg von Tag 0-1 auf Tag 3 um 11,2 ng/ml (Spezifität: 90,9%, Sensitivität: 81,3%) bewegen sich in niedrigeren Größenordnungen, vergleichbar zu den Cut-off-Werten für das GKO. Solche Anstiege können günstiges BO zwar nicht sicher ausschließen (Spezifität <100%), sie können jedoch als deutlicher Hinweis auf das wahrscheinlichste Outcome gewertet werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass NSE-Konzentrationsänderungen gut zur Prognose des BO geeignet sind und im Vegleich zu den den Ergebnissen der ROC-Analysen zum GKO höhere AUCs liefern. Die für die Prognosestellung relevanten Cut-off-Werte mit 100% Spezifität scheinen mit NSE-Anstiegen über 50 ng/ml jedoch zu hoch, um in der Realität einen klinischen Nutzen zu erlangen. Weitaus niedrigere Anstiege von <10 ng/ml konnten bereits in der vorliegenden Arbeit, als auch in einigen neueren Studien, ungünstiges GKO mit 100% Spezifität und hohen Sensitivitätsraten prognostizieren.

4.1.7 Langzeit NSE-Konzentrationen

Globales Klinisches Outcome - Bei unseren Ergebnissen zu NSE-Konzentrationen von Woche 2 bis Woche 16 nach HKS ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten (=Messungen) mit günstigem GKO verhältnismäßig niedrig ist. Sie liegt zwischen 3 und 13, im Vergleich zu 22 - 51 Patienten mit ungünstigem GKO. Der NSE-Wert-Median von Patienten mit ungünstigem GKO ist über den gesamten Zeitraum von Woche 2 bis 16 über die Norm erhöht (>16,3 ng/ml), innerhalb Woche 2 bis 6 deutlich mit Werten zwischen 29,6 ng/ml - 32,7 ng/ml und ab Woche 7 bis Woche 16 mit Werten zwischen 21,5 ng/ml - 24,0 ng/ml. Konzentrationen von Patienten mit günstigem GKO sind auf Grund der kleinen Stichprobe vorsichtig zu interpretieren und liegen im Median zwischen 14,4 ng/ml - 21,4 ng/ml.

Bewusstseins-Outcome - Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit günstigem BO liegen über den gesamten Zeitraum zwischen 16,5 ng/ml – 27,3 ng/ml und sind somit in allen Zeitintervallen über die Norm erhöht (>16,3 ng/ml). Mediane NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem BO sind ebenfalls durchgängig über die Norm erhöht und betragen 28,7 ng/ml - 34,0 ng/ml zwischen den Wochen 2-6 und 21,0 ng/ml - 28,0 ng/ml zwischen Woche 7-16.

Die Beobachtung, dass mediane NSE-Level von Patienten mit ungünstigem Outcome (GKO und BO) in den ersten 7 Tagen nach HKS konstant erhöht bleiben, setzt sich also in den folgenden Wochen fort. Vor allem bis Woche 6 scheinen die Konzentrationslevel auf einem erhöhten Niveau zu verweilen, um ab dann langsam zu sinken. Auch Patienten mit günstigem Outcome zeigen langfristig leicht erhöhte NSE-Konzentrationen. Dies könnte sich damit erklären lassen, dass jene Patienten zumindest eine milde Schädigung auf neuronaler Ebene erlitten haben. Welche Bedeutung einem über Wochen und Monaten nach HKS erhöhten NSE-Wert beizumessen ist, und welche pathophysiologischen Vorgänge dazu beitragen, ist bislang unklar. Nach unserem besten Wissen liegen in der Literatur keine vergleichbaren Langzeit-NSE-Daten von Patienten mit HIE nach HKS vor. Man könnte sie als Hinweis auf anhaltende strukturelle ZNS-Inflammation mit Umbau-, und Reparaturprozessen auf Ebene der NSE-freisetzenden Neurone interpretieren.

Langzeit-NSE-Daten in den Wochen nach stattgefundenem HKS könnten zukünftig dazu beitragen, das Krankheitsbild der HIE besser zu verstehen. Als biochemischer Marker für neuronale Schädigung/Inflammation könnten sie Hinweise auf den weiteren

Krankheitsverlauf geben. Dies könnte z.B. Rehabilitationseinrichtungen, welche Patienten mit schwerer HIE und chronischen Bewusstseinsstörungen behandeln, helfen, ihre Behandlungsziele realistisch zu gestalten.

4.2 Interpretation NSE-unabhängiger Ergebnisse

4.2.1 Patientencharakteristika

Die Stichprobe der vorliegenden Arbeit ist zu 72,1 % männlich und im Median 62 Jahre alt. 69,6 % erlitten einen HKS außerhalb einer Klinik, bei 65,9% lag eine kardiale Ursache zu Grunde. Diese Zahlen lassen sich gut mit ähnlichen Studien vergleichen, die zwischen 2011 und 2017 veröffentlicht wurden: Berichtet wird ein männlicher Patientenanteil von 70%-75% und ein medianes Alter zwischen 57 und 64 Jahren [40,42,47,78]. Eine kardiale Ursache des HKS wird mit 57%-80% angegeben [42,46,78]. Der Anteil an Patienten mit außerklinischem HKS wird mit 60%-89% berichtet [40,46,78,81], wobei ein Teil der Studien nur Patienten mit außerklinischem HKS einschließt [42,45,63,74]. In der vorliegenden Arbeit ließ sich bei 54,5% der Patienten initial ein defibrillierbarer EKG-Rhythmus ableiten. In der Literatur liegt dieser Anteil meist bei 60%-80% [40,42,47,54,81], wurde aber auch schon mit 36% berichtet [78].

4.2.2 Mortalität

In der vorliegenden Arbeit liegt die Gesamtmortalität nach einem Jahr bei 59,7% bzw. 108 von 181 Patienten. 46/181 Patienten (25,4%) verstarben im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts. Sechs Monate nach HKS liegt die Mortalität bei 49%. Eine große multizentrische Beobachtungsstudie von Nielsen et al. mit 950 Patienten nach außerklinischem HKS (TTM-Studie) berichtet von einer vergleichbaren Gesamtmortalität von 48% nach 180 Tagen. 247/446 (55%) verstarben dabei in den ersten 7 Tagen nach Beendigung lebenserhaltener Maßnahmen [54]. Andere prospektive Studien berichten den Anteil der nach Beendigung lebenserhaltener Maßnahmen Verstorbenen am Gesamtanteil der Verstorbenen mit 66%-93% [40,41,78]. Diese Zahlen liegen höher als unsere Ergebnisse: Der gleiche Anteil beträgt bei uns 71% innerhalb der ersten 30 Tage bzw. 43% nach einem Jahr. Dies könnte auf eine zurückhaltendere Handhabung unserer Studienzentren beim Beenden lebenserhaltender Maßnahmen hindeuten. Andere Gründe könnten Unterschiede im Studiendesign oder der spätere Einschlusszeitpunkt der KOPF-Patienten darstellen.

Wie in 4.1.1 beschrieben enthält die KOPF-Studie keine Patienten, die bereits auf der Intensivstation verstorben sind.

Aus demselben Grund könnte die Gesamtmortalität der vorliegenden Arbeit in den ersten Monaten nach HKS mit 19,2% bis Tag 30 und 33,2% bis Tag 90 etwas niedriger im Vergleich zu anderen Arbeiten liegen. Sechs Monate nach HKS gleicht sich die Mortalität jedoch wieder an die Ergebnisse anderer Studien an, u.a. die der TTM-Studie mit 950 Patienten: Die Gesamtmortalität vergleichbarer neuerer Arbeiten wird berichtet mit 36%-43% zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation [47,80], mit 46%-48 % nach einem Monat [46], mit 26% nach zwei Monaten [45], mit 46% nach drei Monaten [42] und mit 48% - 51% nach 6 Monaten [40,54,81].

Die multizentrische PROPAC-Studie mit 407 Patienten, Grundlage für den 33 ng/ml NSE-Cut off, sowie eine weitere vergleichbare Studie von Daubin et al. berichten eine höhere Mortalität: 86 % der Patienten waren nach einem Monat bzw. 74% nach drei Monaten verstorben [59,78]. Beide Studien nutzten einzelne Prognoseparameter als Kriterium für das Beenden lebenserhaltener Maßnahmen und begünstigten somit den Effekt einer „Self-fulfilling Prophecy“.

4.2.2.1 Einfluss von Alter und Therapeutischer Hypothermie auf das Überleben

In der Kaplan-Meier Analyse hatten Patienten unter 51 Jahren eine, im Vergleich zu älteren Patienten, signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit mit 80,6% vs. 51,6% ein Jahr nach HKS. Dies stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener Studien überein, welche ein erhöhtes Alter mit erhöhter Mortalität und ungünstigem Outcome assoziieren [63,78,99].

Des Weiteren zeigt die Kaplan-Meier Analyse eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 62% vs. 47% bei 114 Patienten mit Hypothermiebehandlung im Vergleich zu 70 Patienten ohne Hypothermiebehandlung. Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den zwei Gruppen liegt nach einem Jahr somit bei 15%. Die „Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ ermittelte in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 einen Unterschied von 14% nach 6 Monaten [48]. Unsere Ergebnisse scheinen den Nutzen einer TH nach HKS zu bekräftigen. Dennoch sollte als Störfaktor beachtet werden, dass unsere Patienten mit Hypothermiebehandlung signifikant häufiger initial defibrillierbare EKG-Rhythmen aufwiesen. Diese sind mit einer besseren Prognose assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit erfolgten Hypothermiebehandlungen je nach Intensivstation mit der ursprünglich empfohlenen 32°C-34°C-Zieltemperatur, sowie mit der neueren 36°C-Zieltemperatur. Welche Zieltemperatur wie oft angewendet wurde ist nicht dokumentiert. Die große multizentrische TTM-Studie mit 950 Patienten befand jedoch beide Methoden hinsichtlich Mortalität und neurologischen Outcomes als gleichwertig [54].

4.2.3 Globales Klinisches Outcome

4.2.3.1 Definition für ungünstiges Globales Klinisches Outcome

In der vorliegenden Arbeit wurde das GKO über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht und mit Hilfe des CPC/mRS bewertet. Ein Wert von 4-5 auf der CPC-Skala (entspricht mRS 5-6) wird gewöhnlich mit ungünstigem GKO gleichgesetzt. Ein CPC Wert von 3 umfasst verschiedenartige neurologische Beeinträchtigungen, gilt als unscharf und wird je nach Zeitpunkt der Untersuchung nach HKS bzw. je nach Studie mit günstigem oder ungünstigem GKO assoziiert [7,43].

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde ungünstiges GKO folgendermaßen definiert: Tod oder anhaltende Bewusstlosigkeit (entspricht CPC 4/5 bzw. mRS 5/6) nach einem Monat oder Tod, anhaltende Bewusstlosigkeit bzw. schwere neurologische Behinderung mit Pflegebedürftigkeit nach sechs Monaten (entspricht CPC 3-5 bzw. mRS 4-6). Diese Definition ist eine Anpassung an die AAN-Richtlinien aus dem Jahr 2006. Die Autoren der AAN-Richtlinien legen dar, dass die Chance entsprechender Patienten auf ein Überleben ohne schwere motorische oder kognitive Beeinträchtigungen gegen Null geht [38].

Unter Anwendung dieser Kriterien erhalten wir 178 Patienten mit ungünstigem GKO und 36 mit günstigem GKO. Es besteht kein signifikanter Unterschied der zwei Gruppen hinsichtlich demographischer und reanimationsbezogener Daten.

4.2.3.2 Globales Klinisches Outcome im Zeitverlauf

Für das GKO der Stichprobe im Zeitverlauf ergibt sich folgendes Bild (Patienten ohne Daten zum GKO werden nicht miteingerechnet): Der Anteil an Patienten mit einem CPC 3-5/mRS 4-6 liegt zwischen Tag 31-90, Tag 91-180, Tag 181-270 und Tag 271-365 bei 91,4%, 93,1%0, 92,4% und 88,3%. Unter der Annahme, dass ein CPC 3-Outcome innerhalb der ersten 6 Monate nicht als ungünstig zählt, liegt der Anteil an

Patienten mit CPC 4-5/mRS 5-6 für Tag 31-90 bei 72,6% und für Tag 91-180 bei 73,6%.

Vergleichbare neuere Studien berichten den Anteil an Patienten mit CPC 3-5 zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation mit 47%-64% [47,80], nach einem Monat mit 59%-66% [40,46], nach 3 Monaten mit 54% [42] und nach 6 Monaten mit 50%-55% [40,54,81]. Die Zahlen für den Anteil an CPC 4-5 Patienten rangieren für den gleichen Zeitraum zwischen 41%-60% [40,42,45,46,80].

Die vorliegende Arbeit weist im Vergleich also höhere Raten an ungünstigem GKO auf. Interessanterweise liegt die Differenz zwischen Mortalitätsrate und Rate von ungünstigem GKO in der Literatur typischerweise im einstelligen Prozentbereich (v.a. bei Studien welche Outcome nach 6 Monaten bestimmen) [40,42,54,81]. In der vorliegenden Arbeit liegt diese Differenz je nach Zeitpunkt zwischen 20-40%, d.h. es gibt weitaus mehr Patienten mit ungünstigem GKO, die jedoch nicht verstorben sind. Ein Grund hierfür könnte in der Patientenrekrutierung und der resultierenden Zusammensetzung der Studienpopulation liegen: In der HOPE-Studie lag ein Fokus darauf, nur Patienten mit manifester HIE einzuschließen. Sedierende Medikamenteneinflüsse wurden für das Patientenscreening konsequent abgewartet, der Einschluss erfolgte nur bei anhaltendem Koma zwischen Tag 3-8 nach HKS. Patienten, die direkt nach ausgeschlichener Sedierung wieder kontaktfähig wurden, konnten somit gar nicht erst eingeschlossen werden. Patienten der KOPF-Studie litten den Einschlusskriterien entsprechend an einer schweren chronischen Bewusstseinsstörung nach HKS. Zusammen ergibt sich das Bild einer Stichprobe, welche viele Fälle von Patienten mit schwerer HIE und moderatem Erholungspotential auf sich vereint. Wichtige vergleichbare Studien treffen die Entscheidung zum Patienteneinschluss in den ersten 72h nach HKS, also oftmals unter dem Effekt laufender Sedierung. Solche Studien könnten aus diesem Grund sehr wahrscheinlich mehr Patienten ohne manifeste bzw. mit nur milder HIE und damit besserem GKO enthalten [40,42,54]. Des Weiteren könnte eine zurückhaltende Handhabung beim Beenden lebenserhaltener Maßnahmen zu einer höheren Rate an Überlebenden mit ungünstigem GKO geführt haben. Darauf wurde bei der Diskussion der Mortalität bereits eingegangen (vgl. Kapitel 4.2.2).

Ein stark ausgeprägter Effekt im Sinne einer „Self-fulfilling prophecy“ könnte einen anderen Grund für die hohe Rate an ungünstigen GKOs darstellen. Dagegen sprechen jedoch folgende Punkte:

1. Teilnehmende Intensivstationen waren angehalten, für weitere Therapieentscheidungen nach dem Prinzip der multimodalen Prognosestellung vorzugehen.

2. Unsere Ergebnisse zeigen eine vergleichsweise niedrige Rate an palliativ Verstorbenen und deuten damit auf eine zurückhaltendere Handhabung beim Beenden lebenserhaltener Maßnahmen hin (vgl. Kapitel 4.2.2).

3. Zwei Studien, die im Verdacht stehen, den Effekt der „Self-fulfilling Prophecy“ begünstig zu haben, berichten auch einen verhältnismäßig hohen Anteil an Patienten mit ungünstigem GKO von 74% bzw. 88%. Dabei wird dieser Anteil jedoch nahezu vollständig von verstorbenen Patienten ausgemacht [59,78]. Im starken Kontrast dazu liegt der Anteil der Verstorbenen in unserem HOPE/KOPF-Datensatz im vergleichbaren Zeitraum nur bei 33%.

4.2.4 Bewusstseins-Outcome

4.2.4.1 Diskussion der Ergebnisse

Das BO wurde über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr zu verschiedenen Zeitpunkten mit Hilfe des CRS-R untersucht. Werden Patienten mit fehlenden Daten nicht miteingerechnet, liegt der Anteil der Patienten im UWS für das Intervall von Tag 31-90 bei 42,3%, der Anteil der Patienten im MCS bei 12,4% und der Anteil von Patienten mit wiedererlangtem Bewusstsein (eMCS) bei 18,0%. Letzterer bleibt relativ konstant und liegt ein Jahr nach HKS bei 21,7%. Der MCS-Anteil sinkt im gleichen Zeitraum um 6,8% Prozentpunkte auf 5,6%. Der Anteil der UWS-Patienten fällt von 42,3% auf 12,8% ab. Gleichzeitig steigt der Anteil der Verstorbenen von 33% auf knapp 60% nach einem Jahr an.

Diese Ergebnisse deuten, ähnlich wie im vorherigen Kapitel zum GKO beschrieben (vgl. 4.2.3), auf eine Stichprobe mit verhältnismäßig vielen schwer bewusstseinsgestörten Patienten hin. Der Anteil an eMCS-, und MCS-Patienten beträgt 24% nach 6 Monaten und 27,3% nach einem Jahr. Andere vergleichbare Studien berichten diesen Anteil mit 54% zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation [47], 54% nach 3 Monaten [42] und 46%-52% nach 6 Monaten [40,54].

Zeitgleich werden im Vergleich deutlich niedrigere Raten an UWS-Patienten berichtet: 8% zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation, 0% nach 3 Monaten und 0% bzw. 1% nach 6 Monaten [40,42,47,54]. Neben der oben und im Kapitel zum GKO (vgl. 4.2.3) angedeuteten „kränkeren“ Stichprobe, könnten auch folgende Faktoren zu den höheren UWS-Raten beigetragen haben:

1. Das Beenden lebenserhaltender Maßnahmen könnte zurückhaltender gehandhabt worden sein. Dieses Muster wurde bereits im Kapitel zur Mortalität und im Kapitel zum GKO diskutiert (vgl. 4.2.2 und 4.2.3).

2. Teilnehmende Behandlungszentren und gesetzliche Betreuer könnten eine höhere Bereitschaft gezeigt und schweren Fällen auch über längere Zeiträume die Möglichkeit gegeben haben, ihr Erholungspotential ausschöpfen zu können. Knapp 13% UWS-Patienten nach einem Jahr könnten ein Hinweis dafür sein. Neben ethischen Problemen spielen auch finanzielle Aspekte in diese Thematik mit ein und können zu unterschiedlichen Studienergebnissen führen.

4.2.4.2 Erholung von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Von 82 Patienten die sich zwischen Tag 31-90 im UWS befanden, überwanden 9 Patienten (11%) ihr UWS hin zu einem MCS und 5 Patienten (6%) erlangten ihr volles Bewusstsein wieder (eMCS). Von den 24 Patienten die sich zwischen Tag 31-90 im MCS befanden, erlangten 11 (46%) ihr volles Bewusstsein wieder. Eine retrospektive Studie mit 113 Patienten nach HKS, berichtet, dass 20% der UWS/MCS-Patienten im Verlauf ihr volles Bewusstsein wiedererlangten, ca. ein Drittel davon ursprünglich UWS-Patienten [17]. Die vorliegende Arbeit zeigt ähnliche Resultate: UWS/MCS-Patienten von Tag 31-90 erlangten zu 15% (16/106) ihr volles Bewusstsein wieder, darunter knapp ein Drittel (5/16) ursprüngliche UWS-Patienten.

Bei 46% unserer MCS-, aber nur 17% unserer UWS-Patienten verbesserte sich das Bewusstseinsniveau nach Tag 90. Damit stehen unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit Studien, nach welchen MCS-Patienten im Verlauf weitaus wahrscheinlicher ihr Bewusstsein wiedererlangen als UWS-Patienten [102,103]. Dies unterstreicht die Relevanz einer präzisen Diagnosestellung, um das Rehabilitationspotential bei Patienten mit schweren Bewusstsseinsstörungen voll ausschöpfen zu können.

4.3 Limitationen

4.3.1 Stichprobengröße und Datenquellen

Die Stichprobe der vorliegenden Arbeit umfasst 229 Patienten mit HIE nach HKS und vorhandenen NSE-Daten aus der Akut- sowie Postakutphase. Da Patienten unterschiedlich häufig NSE-Bestimmungen unterzogen wurden, schmälert sich die effektive Stichprobengröße je nach Beobachtungszeitraum: Die Arbeit beinhaltet 145 Patienten mit mindestens einem NSE-Wert an Tag 0-3, 158 Patienten mit mind. einem NSE-Wert an Tag 0-6 und 153 Patienten mit mind. einem NSE-Wert zwischen Woche 2 und Woche 16 nach HKS.

Die Datenquellen der Dissertation sind zwei prospektive Beobachtungsstudien. Es wurden 143 Patienten aus der HOPE-Studie und 86 aus dem KOPF-Register in die Analyse miteinbezogen. KOPF-Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Reha-Klinik eingeschlossen und befanden sich gemäß den Einschlusskriterien im Koma, UWS oder MCS. Daraus resultiert eine Verzerrung im Sinne einer Selektionsbias: Es finden sich, anders als bei HOPE, keine Patienten im KOPF-Kollektiv, die bereits auf der Intensivstation verstorben sind oder zum Zeitpunkt der Reha-Aufnahme nicht mehr an einer schweren Bewusstseinsstörung litten. Dennoch kann die Vergleichbarkeit der Patienten als gewährleistet gewertet werden. Denn auch das Design der HOPE-Studie ist darauf ausgelegt, Patienten mit schwerer HIE und schweren anhaltenden Bewusstseinsstörungen einzuschließen. Im Verlauf der Diskussion wird auf diese Thematik weiter eingegangen.

4.3.2 Allgemeine Datenerhebung

Studienuntersuchungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt. Außerdem konnten noch nicht alle Nachsorgeuntersuchungen der noch laufenden HOPE-Studie durchgeführt werden. Das bedeutet, dass innerhalb der Studienpopulation sowohl die Quantität als auch die Qualität der Daten zwischen verschiedenen Patienten schwanken können. Fehlende bzw. nicht vollständige Daten könnten unsere Ergebnisse im Sinne einer Informationsbias verzerren, vorausgesetzt bestimmte Patientenuntergruppen wären überproportional betroffen. Dies hätte eine erschwerte Interpretation der Ergebnisse und beobachteten Assoziationen zur Folge.

Eine weitere Limitation hinsichtlich der Datenerhebung besteht darin, dass nur zwischen Tod nach Therapierestriktion (also im Rahmen palliativer Behandlung) und konventionellem Tod unterschieden wurde. Der Tod eines Patienten ist nicht gleichbedeutend mit ungünstigem (neurologischem) Outcome, falls vorher eine Erholung stattgefunden hat, und der Tod nicht als Konsequenz der HIE, sondern auf Grund anderer Ursachen eintritt [43]. Um solche Patienten zu identifizieren, müsste der besterreichte neurologische Status ante mortem festgehalten und die Todesursache genau dokumentiert werden. Somit kann nicht augeschlossen werden, dass sich in der vorliegenden Stichprobe Patienten befinden, denen fälschlicherweise ein ungünstiges Outcome zugeschrieben wurde.

4.3.3 NSE-Datenerhebung

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus zwei multizentrischen Studien. NSE-Messwerte wurden an verschiedenen bayerischen Akut- und Reha-Krankenhäusern bestimmt. Daraus ergeben sich mehrere mögliche Limitationen:

NSE-Messergebnisse gleicher Proben können in verschiedenen Laboratorien um bis zu 30% voneinander abweichen [87]. Auch die vorliegende Arbeit nutzt NSE-Daten aus mehreren Laboratorien, weshalb solch ein verfälschender Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann. Die Vielzahl der NSE-bestimmenden Laboratorien könnte andererseits einen, den realen Verhältnissen ähnelnden Durchschnitt widerspiegeln.

NSE-Testverfahren verschiedener Hersteller können um 15-36% voneinander abweichende Messergebnisse liefern [88]. Für NSE-Daten der vorliegenden Arbeit nutzen alle Studienzentren das „Cobas E170“ - System von Roche, mit Ausnahme des Klinikum Ingolstadt (betroffen sind NSE-Werte von 10 Patienten). Dieselbe Problematik trifft auf NSE-Daten aus der Akuthausphase von KOPF-Patienten zu: Wurden Patienten an studienexternen Kliniken behandelt, so könnten andere NSE-Testverfahren zum Einsatz gekommen sein.

NSE-Laborwertbestimmungen erfolgten auf den Intensivstationen und Reha-Kliniken mit unterschiedlicher Häufigkeit und Frequenz. Daraus ergibt sich je Patient eine uneinheitliche Anzahl an Messungen sowohl in den ersten Tagen nach HKS als auch in der Postakutphase. So könnte es zu einer Verzerrung im Sinne eines Selektionseffekts gekommen sein, obwohl dies eher unwahrscheinlich erscheint: Die

uneinheitliche Anzahl an NSE-Werten pro Patient folgt keinem Muster und beruht v.a. auf Zufall. Des Weiteren ist trotzdem die Interpretation der Ergebnisse erschwert: Die statistische Aussagekraft von Messzeitpunkten mit verhältnismäßig weniger NSE-Daten sinkt, während sie bei Messpunkten mit vielen Daten steigt.

4.3.4 Schwierigkeiten bei der Interpretation von NSE-Daten

NSE-Werte der vorliegenden Arbeit wurden gegenüber behandelnden Ärzten nicht verblindet. Sie flossen als Prognoseparameter in weitere Therapieentscheidungen mit ein. Deshalb kann eine Verzerrung im Sinne einer „Self-fulfilling Prophecy“ nicht ausgeschlossen werden. Da teilnehmende Intensivstationen jedoch das Konzept einer multimodalen Prognosestellung anwenden, sollte dieser Effekt nur in abgeschwächter Form zum Tragen gekommen sein. In der weiteren Diskussion der Ergebnisse wird auf diese Thematik weiter eingegangen und erörtert, warum der Effekt einer „Self-fulfilling Prophecy“ vergleichsweise gering einzustufen ist.

NSE-Serumproben wurden rein optisch auf Hämolyse überprüft und im Zweifel verworfen. Es erfolgte, anders als u.a. die große multizentrische TTM-Substudie empfiehlt, kein systematischer Hämolyseausschluss durch die Bestimmung des freien Hämoglobins [47,63]. Hierzu sollte jedoch die relativierende Tatsache erwähnt werden, dass in der zitieren TTM-Substudie nur 24 von 2058 Serumproben auf diese Weise verworfen worden sind. Falsch hohe NSE-Werte aus anderen Gründen, z.B. unbekannten neuroendokrinen Tumoren, können jedoch nicht ausgeschlossen werden. In welchem Ausmaß NSE-Konzentrationen und in der Konsequenz Studienergebnisse dadurch verzerrt werden, ist mit Hinblick auf die vorhandene Literatur schwer abzuschätzen.

4.4 Fazit

Allgemeines - Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die NSE als unabhängigen Prognoseparameter bei 229 Patienten mit HIE nach HKS zu untersuchen. Dafür wurden absolute NSE-Konzentrationen sowie deren Änderung im Verlauf in Relation zum GKO und BO gesetzt.

Die Stichprobe umfasste im Vergleich zu anderen Prognosestudien, einen relativ hohen Anteil an Patienten mit ungünstigem Outcome. Wir vermuten, dass der Fokus der vorliegenden Arbeit, nur Patienten mit manifester HIE einzuschließen, dafür ursächlich ist. Dafür spricht auch der vergleichsweise hohe Anteil der chronisch schwer bewusstseinsgestörten Patienten (UWS/MCS-Patienten) innerhalb der Gruppe der Überlebenden.

Die NSE erwies sich als stabiler Prädiktor für ungünstiges GKO und ungünstiges BO. NSE-Konzentrationsänderungen im Verlauf der ersten Tage nach HKS waren einzelnen absoluten NSE-Werten prognostisch weitestgehend überlegen. Die NSE zeigte rein numerisch eine gleichwertige und teilweise sogar höhere Trennschärfe für BO als für GKO. Nach bestem Wissen des Autors liegen in der Literaur keine vergleichbaren Arbeiten zur NSE als Prognoseparameter von BO vor. Als weiterer Befund sollte erwähnt werden, dass sich neben den, in vorangegangen Studien vielfach untersuchten Tagen 1-3 nach HKS, auch NSE-Werte der Tage 4 und 5 zur Prognosestellung eignen.

In den ersten 7 Tagen nach HKS wiesen Patienten mit ungünstigem Outcome (GKO und BO) durchgängig höhere mediane NSE-Konzentrationen als Patienten mit günstigem Outcome auf. Tag 0 und 1 nach HKS zeigen noch geringe Konzentrationsunterschiede und wenig NSE-Dynamik. Ab Tag 2 lassen sich dann deutliche Konzentrationsunterschiede beobachten, ein Maximum wird an Tag 3 und Tag 4 erreicht. Erhöhte NSE-Konzentrationen von Patienten mit ungünstigem Outcome bestehen weiter an Tag 5, an Tag 6 und darüber hinaus mehrere Wochen nach HKS.

Globales Klinisches Outcome - In der ROC-Analyse der absoluten NSE-Werte ließ sich ungünstiges GKO am zuverlässigsten an den Tagen 3 und 4 prognostizieren (AUC: 0,83 bzw. 0,79). Absolute Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges GKO der prognostisch relevanten Tage 1,2 und 3 nach HKS, liegen bei 77,2 ng/ml,

78,9 ng/ml und 65,9 ng/ml. Die für den klinischen Nutzen relevante Sensitivität der Cut-off-Werte erreicht an Tag 3 mit 53% ihren Höchstwert. Der in der Literatur weniger untersuchte Tag 4 lieferte einen Cut-off-Wert mit 100% Spezifität von 53,2 ng/ml, mit der zweitbesten Sensitivität von 49%. Die Ergebnisse sind eine weitere Bestätigung, dass der ehemalige Cut-off von 33 ng/ml der AAN-Richtlinien zu niedrig angesetzt war. Spezifischen absoluten NSE-Cut-off-Werten wird aktuell keine Empfehlung ausgesprochen [8]. Unsere Ergebnisse reihen sich dennoch neben Funden größerer neuerer Studien ein, welche den Cut-off-Wert mit 100%-Spezifität zwischen 50-90 ng/ml eingekreist haben [42,47,63]. Cut-off-Werte mit einer Spezifität <100%, aber optimaler Trennschärfe zwischen günstigem und ungünstigem Outcome (Youden Index) könnten, auf Grund höherer Sensitivitätsraten, Potential im Rahmen einer multimodalen Prognosestellung besitzen. Weitere wissenschaftliche Arbeiten wären nötig, um diesen möglichen Nutzen zu erforschen und Konzentrationsbereiche zu etablieren, welche ungünstige Outcomes mit hoher Sensitivität und Spezifität anzeigen.

NSE-Konzentrationsänderungen überboten absolute NSE-Werte rein numerisch in ihrer prognostischen Aussagekraft. NSE-Konzentrationsänderungen zwischen den ersten 30h nach HKS (Tag 0 oder 1) und Tag 3 bzw. Tag 4 lieferten AUCs zwischen 0,80 – 0,86. Ein NSE-Anstieg innerhalb der ersten 30h nach HKS und Tag 3 bzw. Tag 4 um 6,2 ng/ml bzw. 5,6 ng/ml, prognostizierte ungünstiges GKO mit 100% Spezifität (Sensitivität: 71% bzw. 62%). Unsere Ergebnisse passen gut zu den Funden anderer Studien, nach welchen NSE-Anstiege in der Größenordnung von 4ng/ml – 8ng/ml in den ersten Tagen nach HKS eine hohe prognostische Aussagekraft erreichen [45,63,74,79,83]. Sie besitzen eine Spezifität von bis zu 100% für ungünstiges GKO und übertreffen absolute NSE-Werte regelmäßig hinsichtlich ihrer Sensitivität. NSE-Konzentrationsänderungen setzen serielle NSE-Messungen am Patienten voraus. Serielle Messungen bieten den Vorteil, stabiler gegenüber einzelnen, hämolysebedingten Ausreißern zu sein [101]. Zusätzlich lassen sich so absolute NSE-Werte, wie auch deren Änderung im Verlauf beurteilen. Weitere wissenschaftliche Arbeiten wären wünschenswert, um NSE-Konzentrationsänderungen in der Prognosestellung zu etablieren und den Stellenwert möglicher Kombinationen mit absoluten Werten zu untersuchen.

Bewusstseins-Outcome - In der ROC-Analyse der absoluten NSE-Werte ließ sich ungünstiges BO am zuverlässigsten an den Tagen 2 bis 5 prognostizieren (AUCs: 0,81

– 0,89). Absolute Cut-off-Werte mit 100% Spezifität für ungünstiges BO der Tage 1,2,3 und 4 nach HKS, liegen bei 99,5 ng/ml, 125,5 ng/ml, 76,0 ng/ml und 78,0 ng/ml (Sensitivität: 14%, 33%, 60% und 56%). Damit liegen sie höher als die Cut-off-Werte der ROC-Analyse zum GKO, bei vergleichbarer Sensitivitätsraten. Wir vermuten, dass das Ausmaß der HIE bei Patienten mit günstigem BO, das Ausmaß der HIE bei Patienten mit günstigem GKO übersteigt und in der Folge zu höheren maximalen NSE-Werten führen könnte.

Analog zu den Ergebnissen zum GKO, waren NSE-Konzentrationsänderungen zwischen den ersten 30h (Tag 0 oder 1) und Tag 2-4 am wertvollsten zur Prognose des BO. NSE-Änderungen zwischen Tag 1 und 2 (AUC: 0,88), zwischen Tag 1 und 3 (AUC: 0,90), zwischen Tag 1 und 4 (AUC 0.83) und zwischen Tag 0-1 und Tag 3 (AUC: 0,93) lieferten die besten Ergebnisse. Für alle vier Zeitintervalle liegt der Cut-off-Wert mit 100% Spezifität für ungünstiges BO bei einem Anstieg im Bereich von 52,3 ng/ml – 56,3 ng/ml mit Sensitivitätsraten zwischen 42%-63%. Damit liegen sie ca. 50 ng/ml über den zum GKO errechneten Cut-off-Werten derselben Zeitintervalle. Cut-off-Werte mit optimaler Trennschärfe (Youden Index) zwischen günstigem und ungünstigem BO bewegen sich hingegen um Anstiege von 11 ng/ml mit Spezifitäts,- sowie Sensitivitätsraten zwischen 80%-90%.

Die Ergebnisse zeigen, dass die NSE auch im Hinblick auf das BO einen hohen prognostischen Wert und Trennschärfe besitzt. Genauer bedeutet dies für die vorliegende Arbeit, dass die NSE zuverlässig ausschließen kann, ob ein Patient sein vollständiges Bewusstsein wiedererlangen wird. Für diese Anwendung der NSE finden sich, nach bestem Wissen des Autors, keine Beispiele in der Literatur.

Langzeit NSE-Konzentrationen – Patienten mit ungünstigem Outcome (GKO und BO) zeigen ab der 2. Woche nach HKS bis Woche 16 durchgängig über die Norm erhöhte (>16,3 ng/ml) mediane NSE-Konzentrationen zwischen 21 ng/ml – 34 ng/ml. Bei Patienten mit günstigem Outcome bewegen sich die medianen Konzentrationen etwas niedriger (14,4ng/ml – 27,3 ng/ml), sind jedoch auch die meiste Zeit über die Norm erhöht. Die Beobachtung, dass NSE-Werte von Patienten mit ungünstigem Outcome in den ersten 7 Tagen nach HKS konstant erhöht bleiben, setzt sich also in den folgenden Wochen fort. Vor allem bis Woche 6 scheinen die Konzentrationslevel auf einem erhöhten Niveau zu verweilen um ab dann langsam zu sinken. Welche Bedeutung einem über Wochen und Monate nach HKS erhöhtem NSE-Wert

beizumessen ist, und welche pathophysiologischen Vorgänge dazu beitragen, ist bislang unklar. Man könnte sie als Hinweis auf anhaltende strukturelle ZNS-Inflammation mit Umbau-, und Reparaturprozessen auf Ebene der NSE-freisetzenden Neurone interpretieren.

6. Literaturverzeichnis

[1] Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. Prog Cardiovasc Dis 2008;51:213–28. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.003.

[2] Graf J, Mühlhoff C, Doig GS, Reinartz S, Bode K, Dujardin R, et al. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. Crit Care 2008;12:R92.

[3] Bender A. et al. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter. 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

[4] Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: What registries are revealing. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013;27:293–306. doi:10.1016/j.bpa.2013.07.008.

[5] Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry. Resuscitation 2016;105:188–95. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.06.004.

[6] Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. The Lancet 2018;391:970–979.

[7] Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. Lancet Neurol 2016;15:597–609.

[8] Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Resuscitation 2015;95:202–22. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.

[9] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. Resuscitation 2008;79:350–79. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.09.017.

[10] Lopez-Rolon A, Bender A. Hypoxia and Outcome Prediction in Early-Stage Coma (Project HOPE): an observational prospective cohort study. BMC Neurol 2015;15. doi:10.1186/s12883-015-0337-x.

[11] LL 81 2012 hypoxische enzephalopathie HE. [Internet]. [cited 2015 Aug 8]. Available from: http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2376-ll-81-2012-hypoxische-enzephalopathie#definition

[12] Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. Postreanimationssyndrom: Rolle der Entzündung nach Herz-Kreislauf-Stillstand. Anaesthesist 2012;61:424–36. doi:10.1007/s00101-012-2002-8.

[13] Geppert A, Zorn G, Delle Karth G, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, et al. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2000;28:2360–2365.

[14] Hansen H-C, editor. Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.

[15] Golan E, Barrett K, Alali AS, Duggal A, Jichici D, Pinto R, et al. Predicting Neurologic Outcome After Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med 2014;42:1919–30. doi:10.1097/CCM.0000000000000335.

[16] Greer DM, Rosenthal ES, Wu O. Neuroprognostication of hypoxic–ischaemic coma in the therapeutic hypothermia era. Nat Rev Neurol 2014;10:190–203. doi:10.1038/nrneurol.2014.36.
[17] Howell K, Grill E, Klein A-M, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. Resuscitation 2013;84:1409–15. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.05.015.
[18] Posner JB, Plum F, editors. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007.
[19] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. The Lancet 2006;367:1181–1192.
[20] Goldfine AM, Schiff ND. Consciousness: Its Neurobiology and the Major Classes of Impairment. Neurol Clin 2011;29:723–37. doi:10.1016/j.ncl.2011.08.001.
[21] Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. Nat Rev Neurol 2014;10:99–114. doi:10.1038/nrneurol.2013.279.
[22] Lavrijsen JCM. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1420–4. doi:10.1136/jnnp.2004.058198.
[23] Higashi K, Sakata Y, Hatano M, Abiko S, Ihara K, Katayama S, et al. Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977;40:876–885.
[24] Stepan C, Haidinger G, Binder H. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. Eur J Neurol 2004;11:461–466.
[25] Donis J, Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. Brain Inj 2011;25:1101–7. doi:10.3109/02699052.2011.577047.
[26] Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000; 123(7):1327–1338
[27] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. BMC Neurol 2009;9:35. doi:10.1186/1471-2377-9-35.
[28] Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. Dtsch Arzteblatt Int 2015;112:235–42. doi:10.3238/arztebl.2015.0235.
[29] Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. NeuroRehabilitation- Interdiscip J 2004;19:293–298.
[30] Landsness E, Bruno M-A, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. Brain 2011;134:2222–32. doi:10.1093/brain/awr152.
[31] Saoût V, Ombredane M-P, Mouillie J-M, Marteau C, Mathé J-F, Richard I. Patients in a permanent vegetative state or minimally conscious state in the Maine-et-Loire county of France: A cross-sectional, descriptive study. Ann Phys Rehabil Med 2010;53:96–104. doi:10.1016/j.rehab.2010.01.002.
[32] Bruno M-A, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. J Neurol 2011;258:1373–84. doi:10.1007/s00415-011-6114-x.

[33] Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. Neurology 2001;56:486–490.
[34] Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, Kim KHS, Giacino JT, Plum F, et al. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. Neurology 2005;64:514–523.
[35] Voss HU. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. J Clin Invest 2006;116:2005–11. doi:10.1172/JCI27021.
[36] Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation 2013;84:337–42. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.09.015.
[37] Tømte Ø, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol—A five-year observational study. Resuscitation 2011;82:1186–93. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.05.003.
[38] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;67:203–210.
[39] Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, D'Arrigo S, Sanna T, Kuiper MA, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. Resuscitation 2013;84:1324–38. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.06.020.
[40] Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. Ann Neurol 2012;71:206–12. doi:10.1002/ana.22632.
[41] Fugate JE, Wijdicks EFM, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. Ann Neurol 2010;68:907–14. doi:10.1002/ana.22133.
[42] Oddo M, Rossetti AO. Early Multimodal Outcome Prediction After Cardiac Arrest in Patients Treated With Hypothermia*: Crit Care Med 2014;42:1340–7. doi:10.1097/CCM.0000000000000211.
[43] Sandroni C, Geocadin RG. Neurological prognostication after cardiac arrest: Curr Opin Crit Care 2015:1. doi:10.1097/MCC.0000000000000202.
[44] Ben-Hamouda N, Taccone FS, Rossetti AO, Oddo M. Contemporary Approach to Neurologic Prognostication of Coma After Cardiac Arrest. CHEST J 2014;146:1375. doi:10.1378/chest.14-0523.
[45] Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, et al. Changes in Neuron-Specific Enolase are More Suitable Than Its Absolute Serum Levels for the Prediction of Neurologic Outcome in Hypothermia-Treated Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Neurocrit Care 2014;20:358–66. doi:10.1007/s12028-013-9848-8.
[46] Pfeifer R, Franz M, Figulla HR. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b: NSE and S-100b during hypothermia after CA. Acta Anaesthesiol Scand 2014;58:1093–100. doi:10.1111/aas.12386.
[47] Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, Tonner PH, Hasslacher J, Joannidis M, et al. Neuron-Specific Enolase Predicts Poor Outcome After Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management: A Multicenter Study on 1,053 Patients. Crit Care Med 2017;45:1145–51. doi:10.1097/CCM.0000000000002335.

[48] 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. doi:10.1056/NEJMoa012689.
[49] Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. Resuscitation 2010;81:1219–76. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.021.
[50] Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: Executive Summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2010;122:S640–56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970889.
[51] Himmel F, Desch S, Wolfrum S. Implementierung und Datenlage der Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand. DMW-Dtsch Med Wochenschr.;140:1209–1212.
[52] Storm C, Meyer T, Schroeder T, Wutzler A, Jörres A, Leithner C. Use of target temperature management after cardiac arrest in Germany – A nationwide survey including 951 intensive care units. Resuscitation 2014;85:1012–7. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.04.023.
[53] McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg 1999;67:1895–1899.
[54] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. N Engl J Med 2013;369:2197–206. doi:10.1056/NEJMoa1310519.
[55] Kamps MJA, Horn J, Oddo M, Fugate JE, Storm C, Cronberg T, et al. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. Intensive Care Med 2013;39:1671–82. doi:10.1007/s00134-013-3004-y.
[56] Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CAC. Sedation Confounds Outcome Prediction in Cardiac Arrest Survivors Treated with Hypothermia. Neurocrit Care 2011;15:113–9. doi:10.1007/s12028-010-9412-8.
[57] Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, Nilsen T, Dale O. Effects of Hypothermia on the Disposition of Morphine, Midazolam, Fentanyl, and Propofol in Intensive Care Unit Patients. Drug Metab Dispos 2013;41:214–23. doi:10.1124/dmd.112.045567.
[58] Madon S, Willard J, Guyll M, Scherr KC. Self-Fulfilling Prophecies: Mechanisms, Power, and Links to Social Problems: Self-Fulfilling Prophecies. Soc Personal Psychol Compass 2011;5:578–90. doi:10.1111/j.1751-9004.2011.00375.x.
[59] Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman J, Hart AAM, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. Neurology 2006;66:62–68.
[60] Bender A, Howell K, Frey M, Berlis A, Naumann M, Buheitel G. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. J Neurol 2012;259:2481–3. doi:10.1007/s00415-012-6573-8.
[61] Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. Clin Chim Acta. 1989;183(1):13–31
[62] Marangos PL, Zis AP, Clark RL, Goodwin FK. Neuronal, nonneuronal and hybrid forms of enolase in brain: Structural, immunological and functional comparisons. Brain Res 1978;150:117-133
[63] Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Åneman A, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at

33°C and 36°C. J Am Coll Cardiol 2015;65:2104–14. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.538.
[64] Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, Malmkvist G, Alling C, Solem J-O, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg 2000;69:750–4. doi:10.1016/S0003-4975(99)01393-4.
[65] Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. Annu Rev Neurosci 1987;10:269–295.
[66] Bahl JMC, Heegaard NHH, Falkenhorst G, Laursen H, Høgenhaven H, Mølbak K, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009;30:1834–41. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.013.
[67] Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The Prognostic Value of Neuron-Specific Enolase in Head Trauma Patients. J Emerg Med 2010;38:297–301. doi:10.1016/j.jemermed.2007.11.032.
[68] Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2014;9:e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680.
[69] Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R. Serum Neuron-Specific Enolase Is a Useful Tumor Marker for Small Cell Lung Cancer
[70] Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. Clin Cancer Res 2004;10:4–12.
[71] Dauberschmidt R, Zinsmeyer J, Mrochen H, Meyer M. Changes of neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation. Mol Chem Neuropathol 1991;14:237–245.
[72] Björklund E, Lindberg E, Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Englund E. Ischaemic brain damage after cardiac arrest and induced hypothermia–a systematic description of selective eosinophilic neuronal death. A neuropathologic study of 23 patients. Resuscitation 2014;85:527–32. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.11.022.
[73] Schoerkhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, et al. Time course of serum neuron-specific enolase a predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. Stroke 1999;30:1598–1603.
[74] Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Malek F, Dudkova V, Neuzil P, et al. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. Crit Care 2017;21. doi:10.1186/s13054-017-1766-2.
[75] Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. Resuscitation 2011;82:26–31. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.10.011.
[76] Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 1997;25: 1133–1138.
[77] Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. Resuscitation 2009;80:784–9. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.03.025.

[78] Daubin C, Quentin C, Allouche S, Etard O, Gaillard C, Seguin A, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2011;11:48.
[79] Storm C, Nee J, Jörres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012;20:1.
[80] Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, Schefold JC, Dietz E, Martens F, et al. Research Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients 2010.
[81] Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. Resuscitation 2013;84:1382–6. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.03.021.
[82] Gillick K, Rooney K. Serial NSE measurement identifies non-survivors following out of hospital cardiac arrest. Resuscitation 2018;128:24–30. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.04.010.
[83] Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Castrén M, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. Resuscitation 2009;80:165–70. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.08.017.
[84] Tolan NV, Vidal-Folch N, Algeciras-Schimnich A, Singh RJ, Grebe SKG. Individualized correction of neuron-specific enolase (NSE) measurement in hemolyzed serum samples. Clin Chim Acta 2013;424:216–21. doi:10.1016/j.cca.2013.06.009.
[85] Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet M-C, Maquart F-X. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. Clin Chem Lab Med 2005;43:1215–7. doi:10.1515/CCLM.2005.210.
[86] Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Stroke 2003;34:2881–6. doi:10.1161/01.STR.0000103320.90706.35.
[87] Mlynash M, Buckwalter MS, Okada A, Caulfield AF, Venkatasubramanian C, Eyngorn I, et al. Serum Neuron-Specific Enolase Levels from the Same Patients Differ Between Laboratories: Assessment of a Prospective Post-cardiac Arrest Cohort. Neurocrit Care 2013;19:161–6. doi:10.1007/s12028-013-9867-5.
[88] Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A. Serum neuron specific enolase-impact of storage and measuring method. BMC Res Notes 2014;7:726.
[89] Grill E, Klein A-M, Howell K, Arndt M, Bodrozic L, Herzog J, et al. Rationale and Design of the Prospective German Registry of Outcome in Patients With Severe Disorders of Consciousness After Acute Brain Injury. Arch Phys Med Rehabil 2013;94:1870–6. doi:10.1016/j.apmr.2012.10.040.
[90] Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, Rosenbaum AM, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. Arch Phys Med Rehabil 2010;91:1795–1813.
[91] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet Lond Engl 1975;1:480–4.

[92] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604–7.
[93] Becker LB, Aufderheide TP, Geocadin RG, Callaway CW, Lazar RM, Donnino MW, et al. Primary Outcomes for Resuscitation Science Studies: A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;124:2158–77. doi:10.1161/CIR.0b013e3182340239.
[94] Stern P, Bartos V, Uhrova J, Bezdickova D, Vanickova Z, Tichy V, et al. Performance Characteristics of Seven Neuron-Specific Enolase Assays. Tumor Biol 2007;28:84–92. doi:10.1159/000098441.
[95] Roche Diagnostics GmbH Mannheim. Packungsbeilage NSE Version 14.0 Deutsch 2016.
[96] Metz CE. Basic principles of ROC analysis. Semin Nucl Med 1978;8:283–98.
[97] Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950;3:32–5. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
[98] Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. Biom J 2005;47:458–72. doi:10.1002/bimj.200410135.
[99] Pagani M, Leonardi M, Covelli V, Giovannetti AM, Sattin D. Risk factors for mortality in 600 patients in vegetative and minimally conscious states. J Neurol 2014;261:1144–52. doi:10.1007/s00415-014-7309-8.
[100] Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early Prediction of Neurological Outcome after Cardiopulmonary Resuscitation: A Multimodal Approach Combining Neurobiochemical and Electrophysiological Investigations May Provide High Prognostic Certainty in Patients after Cardiac Arrest. Eur Neurol 2003;49:79–84. doi:10.1159/000068503.
[101] Wiberg S, Hassager C, Stammet P, Winther-Jensen M, Thomsen JH, Erlinge D, et al. Single versus Serial Measurements of Neuron-Specific Enolase and Prediction of Poor Neurological Outcome in Persistently Unconscious Patients after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest – A TTM-Trial Substudy. PLOS ONE 2017;12:e0168894. doi:10.1371/journal.pone.0168894.
[102] Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. Prog Brain Res 2009;177:73–88. doi:10.1016/S0079-6123(09)17707-5.
[103] Lopez-Rolon A, Vogler J, Howell K, Shock J, Czermak S, Heck S, et al. Severe disorders of consciousness after acquired brain injury: A single-centre long-term follow-up study. NeuroRehabilitation 2017;40:509–17. doi:10.3233/NRE-171438.

7. Abkürzungsverzeichnis

NSE	Neuronen-spezifische Enolase
HKS	Herz-Kreislauf Stillstand
HIE	Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie
GKO	Globales Klinisches Outcome
BO	Bewusstseins-Outcome
EEG	Elektroenzephalografie
ROSC	Return of spontaneous Circulation
UWS	Unresponsive Wakefulness Syndrome
MCS	Minimally Conscious State
eMCS	Emergence from MCS
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
AAN	American Academy of Neurology
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
CPC	Cerebral Performance Category
mRS	modified Rankin Scale
CRS-R	Coma Recovery Scale - Revised
TH	Therapeutische Hypothermie
TTM	Target Temperature Management
fHb	freies Hämoglobin
HOPE	Hypoxia and Outcome Prediction in Early Stage Coma
KOPF	Koma-Outcome bei Patienten der neurologischen Frührehabilitation
BI	Barthel-Index
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
IQR	Interquartile Range
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	Area under the Curve
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien von HOPE- und KOPF-Studie 23

Tabelle 2: Systematik der Outcome-Skalen CPC und mRS 28

Tabelle 3: Eigenschaften ausgewählter NSE-Testverfahren 29

Tabelle 4: Patientencharakteristika 33

Tabelle 5: Patientencharakteristika gegliedert nach Globalem Klinischen Outcome 39

Tabelle 6: Patientencharakteristika gegliedert nach Bewusstseins-Outcome 42

Tabelle 7: NSE-Daten der ersten 7 Tage nach HKS, Globales Klinisches Outcome 43

Tabelle 8: ROC-Analyse absoluter NSE-Werte - Globales Klinisches Outcome 47

Tabelle 9: ROC-Analyse von NSE-Änderungen - Globales Klinisches Outcome 50

Tabelle 10: NSE-Daten der ersten 7 Tage – Bewusstseins-Outcome 52

Tabelle 11: ROC-Analyse absoluter NSE-Werte – Bewusstseins-Outcome 56

Tabelle 12: ROC-Analyse von NSE-Änderungen – Bewusstseins-Outcome 57

Tabelle 13: NSE- Konzentrationen in Abhängigkeit der Datenquellen 59

Tabelle 14: Langzeit NSE-Werte: Anzahl d. Messungen und Signifikanzniveau 61

Tabelle 15: Langzeit NSE-Werte: Anzahl d. Messungen und Signifikanzniveau 62

9. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Pathophysiologie nach HKS und globaler Hypoxie 3

Abb.2: Qualitativer vs. quantitativer Aspekt von Bewusstseinsstörungen.....6

Abb.3: Mögliche Krankheitsverläufe nach HKS 10

Abb.4: Zeitachse der Datenerhebung eines HOPE-Patienten.....24

Abb.5: Zeitachse der Datenerhebung eines KOPF-Patienten.....25

Abb.6: Kumulative Mortalität der Stichprobe über den Beobachtungszeitraum.....34

Abb.7: Kaplan-Meier Kurve nach Altersgruppen 36

Abb.8: Kaplan-Meier Kurve nach Hypothermiebehandlung 37

Abb.9a: Globales Klinisches Outcome im Zeitverlauf: Nach CPC/mRS.....38

Abb.9b: Globales Klinisches Outcome im Zeitverlauf: Nach AAN-Richtlinien 38

Abb.10: Bewusstseins-Outcome im Zeitverlauf.....41

Abb.11: NSE-Werte der ersten 7 Tage für Globales Klinisches Outcome.....44

Abb.12: ROC-Kurve: Absolute NSE-Werte (Tag 3), Globales Klinisches Outcome ..48

Abb.13: ROC-Kurve: NSE-Änderungen Tag 0-1 auf Tag 3 , Globales Klinisches Outcome.....51

Abb.14: NSE-Werte der ersten 7 Tage für Bewusstseins-Outcome.....53

Abb.15: NSE-Langzeitwerte für Globales Klinisches Outcome 60

Abb.16: NSE-Langzeitwerte für Bewusstseins-Outcome 62

10. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Julian Kleeberger, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„**Die Neuronen-spezifische Enolase als Prognoseparameter bei Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand**“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftentum ganz oder annährend übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

München 17.09.2021	Julian Kleeberger
Ort, Datum	Julian Kleeberger, Doktorand

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Bender, der mir die Mitarbeit an der HOPE-Studie, eine sehr lehrreiche Erfahrung, ermöglicht hat und mir die Daten für meine Dissertation zur Verfügung gestellt hat.

Ebenso möchte ich Herrn Alex Lopez-Rolon für die herausragende persönliche Betreuung über mehrere Jahre hinweg danken. Mit Rat und Tat stand er mir jederzeit, bei noch so kleinen Problemen zur Seite.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie und an meine Freundin Viktoria für die jahrelange Unterstützung. Ohne euch wäre es nicht möglich gewesen.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Julian Kleeberger
Geburtsdatum:	23.07.1990 in München
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Ausbildung

02/2018	Approbation als Arzt
2010-2017	Studium der Humanmedizin, LMU München
12/2017	Drittes Staatsexamen (mündlich)
04/2016	Zweites Staatsexamen (schriftlich)
03/2014	Auslandsemester an der Jagiellonen-Universität Krakau, Polen
08/2012	Erstes Staatsexamen
2001-2010	Willi-Graf Gymnasium München
2007-2008	Abschluss an der Cambridge High School, Nebraska, USA

Klinische Erfahrung

Praktisches Jahr

07/2017-11/2017	Klinikum Harlaching München, Klinik für Nephrologie, Hypertensiologie und Rheumatologie
05/2017-07/2017	Karapitiya Teaching Hospital, University of Ruhuna, Sri Lanka, Allgemeinchirurgie
03/2017-05/2017	Seoul National University Hospital, Südkorea, Transplantations- und Viszeralchirurgie
11/2016-03/2017	Klinikum Großhadern der LMU München, Anäesthesiologie und Intensivmedizin

Famulaturen

2015	Medizinische Notaufnahme, Klinikum rechts der Isar München
2015	Dr. Kirchoff, München-Schwabing, FA für Allgemeinmedizin
2014	Anästhesiologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder München
2013	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Rotkreuzklinikum München