

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

**Die Elektroenzephalographie als unabhängiger Prognoseparameter bei  
Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand:  
Ergebnisse aus zwei prospektiven multizentrischen Studien**

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

vorgelegt von  
Christina Peifer  
aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Bender

Mitberichterstatter: PD Dr. Matthias Angstwurm  
apl. Prof. Dr. Roman Haberl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>X</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>XII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>XIV</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Herz-Kreislauf-Stillstand und Postreanimationssyndrom</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. Bewusstsein und Bewusstseinsstörungen</b> .....	<b>3</b>
1.3.1. Bewusstsein im medizinischen Kontext .....	3
1.3.2. Chronische Bewusstseinsstörungen .....	4
1.3.2.1. Koma.....	4
1.3.2.2. Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS).....	5
1.3.2.3. Minimally Conscious State (MCS) .....	5
<b>1.4. Prognosestellung und Problematik</b> .....	<b>7</b>
1.4.1. Definition von ungünstigem Outcome .....	8
1.4.2. Targeted Temperature Management (TTM) und Sedierung .....	8
1.4.3. Self-fulfilling Prophecy (SFP) .....	10
1.4.4. Algorithmus zur Prognosestellung.....	11
<b>1.5. Die Elektroenzephalographie (das EEG)</b> .....	<b>13</b>
1.5.1. Grundlagen und Rolle des EEG nach HKS.....	13
1.5.2. EEG als Prognoseparameter bei HIE.....	15
1.5.3. EEG-Parameter.....	16
1.5.3.1. Grundrhythmus-suppression (GRS).....	16
1.5.3.2. Burst-Suppression-Muster (BSM).....	16
1.5.3.3. Epileptiforme Aktivität und Status epilepticus (EA bzw. SE).....	17
1.5.3.4. Reaktivität .....	18
1.5.4. Probleme bezüglich des EEG als Prognoseparameter .....	18
1.5.4.1. Zeitpunkt und Dauer der EEG-Ableitung .....	18
1.5.4.2. Beeinflussung des EEG durch TTM und Sedierung .....	19
1.5.4.3. Interrater-Variabilität.....	20

1.6.	Fragestellung.....	21
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1.	Studienbeschreibung, Ein- und Ausschlusskriterien .....	22
2.2.	Datenerhebung.....	24
2.3.	Instrumente und Messungen .....	26
2.3.1.	Klinische Skalen.....	27
2.3.1.1.	Coma-Recovery-Scale-Revised (CRS-R).....	27
2.3.1.2.	Cerebral Performance Category (CPC) und Modified Rankin Scale (mRS).....	28
2.3.1.3.	Barthel Index (BI) .....	28
2.3.2.	EEG .....	30
2.4.	Zusammenführung beider Studiendaten .....	30
2.4.1.	Patientencharakteristika .....	31
2.4.2.	Zeitachse .....	31
2.4.3.	Outcomebestimmung .....	32
2.4.4.	EEG-Daten.....	33
2.5.	Statistische Analyse .....	34
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1.	Allgemeine Stichprobenbeschreibung.....	37
3.2.	Mortalität.....	38
3.2.1.	Allgemeine Angaben zur Mortalität .....	38
3.2.2.	Überlebenszeitanalysen.....	40
3.2.2.1.1.	Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe .....	42
3.2.2.1.2.	Überlebenszeitanalyse nach Initialem EKG Rhythmus .....	42
3.2.2.2.	Überlebenszeitanalyse „Palliativpatienten zensiert“ .....	43
3.2.2.2.1.	Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe .....	44
3.2.2.2.2.	Überlebenszeitanalyse nach TTM .....	45
3.2.2.2.3.	Überlebenszeitanalyse nach initialem EKG Rhythmus .....	45
3.2.2.3.	Überlebenszeitanalyse ohne Palliativpatienten .....	46
3.2.2.3.1.	Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe .....	47
3.2.2.3.2.	Überlebenszeitanalyse nach TH.....	48
3.2.2.3.3.	Überlebenszeitanalyse nach initialem EKG Rhythmus .....	48
3.3.	Globales klinisches Outcome, Bewusstseins-Outcome und funktionelle Selbständigkeit .....	50
3.3.1.	Globales klinisches Outcome.....	51

3.3.1.1.	Globales klinisches Outcome gesamte Stichprobe .....	51
3.3.1.2.	Globales klinisches Outcome ohne Palliativpatienten .....	53
3.3.1.3.	Vergleich der Gruppen in Bezug auf Globales klinisches Outcome .....	54
3.3.2.	<b>Bewusstseins-Outcome .....</b>	<b>54</b>
3.3.2.1.	Bewusstseins-Outcome gesamte Stichprobe .....	55
3.3.2.2.	Bewusstseins-Outcome ohne Palliativpatienten .....	58
3.3.3.	Funktionelle Selbständigkeit (FS) der Überlebenden .....	59
<b>3.4.</b>	<b>EEG.....</b>	<b>60</b>
3.4.1.	EEG-Befunde, Deskriptive Statistik.....	60
3.4.2.	Überlebenszeitanalyse in Bezug auf EEG Parameter.....	64
3.4.2.1.	Überlebenszeitanalyse gesamte Stichprobe .....	64
3.4.2.1.1.	Überlebenszeitanalyse hochmalignes EEG .....	65
3.4.2.1.2.	Überlebenszeitanalyse Grundrhythmus-suppression .....	66
3.4.2.2.	Palliativpatienten als Dropouts.....	66
3.4.2.3.	Überlebenszeitanalyse Patienten ohne palliatives Behandlungskonzept.....	67
3.4.3.	Vorhersagekraft der EEG-Parameter in Bezug auf Mortalität und Outcome.....	68
3.4.3.1.	Mortalität .....	68
3.4.3.2.	Vorhersagekraft der EEG-Parameter in Bezug auf das Outcome.....	70
3.4.3.2.1.	Globales klinisches Outcome .....	70
3.4.3.2.2.	Bewusstseins-Outcome .....	73
3.4.3.2.3.	Funktionelle Selbständigkeit.....	75
3.4.3.3.	Hauptergebnis und Falldarstellung .....	77
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1.</b>	<b>EEG unabhängige Ergebnisse .....</b>	<b>78</b>
4.1.1.	Patientencharakteristika .....	78
4.1.2.	Mortalität .....	79
4.1.3.	Überlebenszeitanalyse .....	80
4.1.4.	Outcome .....	81
4.1.4.1.	Globales klinisches Outcome.....	81
4.1.4.2.	Bewusstseins-Outcome .....	82
4.1.4.3.	Funktionelle Selbständigkeit .....	83
<b>4.2.</b>	<b>EEG-bezogene Ergebnisse.....</b>	<b>84</b>
4.2.1.	Zeitpunkt der EEG Ableitung.....	85
4.2.2.	Überlebenszeitanalyse.....	85
4.2.3.	Mortalität und Outcome nach EEG-Parametern.....	86

4.2.3.1.	Hochmalignes EEG.....	86
4.2.3.1.1.	Grundrhythmus-suppression.....	86
4.2.3.1.2.	Burst-Suppression-Muster.....	86
4.2.3.1.3.	Malignes EEG.....	87
4.2.3.1.4.	Epileptiforme Aktivität und Status epilepticus.....	87
4.2.3.1.5.	Reaktivität.....	89
4.2.3.2.	Benignes EEG.....	90
4.2.4.	Bewusstseins-Outcome und Funktionelle Selbständigkeit.....	90
<b>4.3.</b>	<b>Fazit und Empfehlungen.....</b>	<b>91</b>
<b>5.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>94</b>
<b>6.</b>	<b><i>Eidesstattliche Erklärung</i> .....</b>	<b>110</b>
<b>7.</b>	<b><i>Danksagung</i>.....</b>	<b>111</b>
<b>8.</b>	<b><i>Anhang</i>.....</b>	<b>112</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Prognose-Algorithmus der DGN bei HIE [13].....	12
<b>Abbildung 2:</b> Datenerhebung der KOPF Patienten (eigene Darstellung).....	25
<b>Abbildung 3:</b> Datenerhebung der HOPE Patienten (eigene Darstellung) .....	26
<b>Abbildung 4:</b> CRS-R, deutsche Version des Studienprotokolls der HOPE Studie ..	27
<b>Abbildung 5:</b> Kumulative Mortalität nach Zeitintervallen unterteilt in Verstorbene mit palliativem und ohne palliatives Behandlungskonzept.....	39
<b>Abbildung 6:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Altersgruppen .....	42
<b>Abbildung 7:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus.....	43
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Altersgruppen .....	44
<b>Abbildung 9:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne durchgeführte therapeutische Hypothermie.....	45
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus.....	46
<b>Abbildung 11:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Altersgruppen .....	47
<b>Abbildung 12:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne durchgeführte therapeutische Hypothermie.....	48
<b>Abbildung 13:</b> Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus.....	49
<b>Abbildung 14:</b> Outcome der Stichprobe 1 Jahr nach HKS .....	50
<b>Abbildung 15:</b> GKO im Zeitverlauf gesamte Stichprobe .....	51
<b>Abbildung 16:</b> GKO im Zeitverlauf ohne Palliativpatienten.....	53
<b>Abbildung 17:</b> BO im Zeitverlauf gesamte Stichprobe .....	55
<b>Abbildung 18:</b> Entwicklung des Bewusstseinsniveaus von Tag 31-90 bis zum Beobachtungsende.....	56
<b>Abbildung 19:</b> BO im Zeitverlauf ohne Palliativpatienten .....	58
<b>Abbildung 20:</b> Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen nach HKS für die Gesamtpopulation .....	62
<b>Abbildung 21:</b> Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen ohne Palliativpatienten .	62
<b>Abbildung 22:</b> Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen nur Palliativpatienten....	63

**Abbildung 23:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne hochmalignes Zeichen im EEG..... 65

**Abbildung 24:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne GRS im EEG ..... 66

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Ein- und Ausschlusskriterien der Studien .....	24
<b>Tabelle 2:</b> Gegenüberstellung CPC und mRS.....	28
<b>Tabelle 3:</b> BI Kurzfassung des Hamburger Manuals.....	29
<b>Tabelle 4:</b> Zusammenschluss der EEG-Parameter.....	33
<b>Tabelle 5:</b> Statistische Gütekriterien .....	35
<b>Tabelle 6:</b> Patientencharakteristika .....	37
<b>Tabelle 7:</b> Log-Rank Testergebnisse Überlebenszeitanalyse gesamte Stichprobe .	41
<b>Tabelle 8:</b> Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten zensiert.....	44
<b>Tabelle 9:</b> Testergebnisse Überlebenszeitanalyse ohne Palliativpatienten .....	47
<b>Tabelle 10:</b> Patientencharakteristika nach GKO mit Palliativpatienten .....	52
<b>Tabelle 11:</b> Patientencharakteristika nach GKO ohne Palliativpatienten .....	54
<b>Tabelle 12:</b> Patientencharakteristika nach BO gesamte Stichprobe .....	57
<b>Tabelle 13:</b> Patientencharakteristika nach BO ohne Palliativpatienten.....	59
<b>Tabelle 14:</b> Angaben zu EEG-Ableitung und EEG-Befund .....	60
<b>Tabelle 15:</b> Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten als Verstorbene.....	64
<b>Tabelle 16:</b> Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten als Dropouts	67
<b>Tabelle 17:</b> Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Patienten ohne palliatives Behandlungskonzept.....	67
<b>Tabelle 18:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich Mortalität .....	69
<b>Tabelle 19:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich ungünstigem GKO.....	70
<b>Tabelle 20:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich günstigem GKO.....	72
<b>Tabelle 21:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich ungünstigem BO .....	73
<b>Tabelle 22:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich günstigem BO .....	74
<b>Tabelle 23:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich suboptimaler FS.....	75
<b>Tabelle 24:</b> Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich optimaler FS.....	76
<b>Tabelle 25:</b> Falldarstellung Patienten mit BSM und eMCS .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
AHA	American Heart Association
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BI	Barthel Index
BO	Bewusstseins-Outcome
BSM	Burst-Suppression-Muster
BSMIB	Burst-Suppression-Muster mit identischen Bursts
CPC	Cerebral Performance Category
CRS-R	Coma Recovery Scale – Revised
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EA	Epileptiforme Aktivität
EEG	Elektroenzephalographie
eMCS	Emergence from MCS
ERC	European Resuscitation Council
FPR	Falsch-positiv Rate
FS	Funktionelle Selbständigkeit
GKO	Globales klinisches Outcome
GRS	Grundrhythmus-suppression
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HKS	Herz-Kreislauf-Stillstand
IR	Interrater-Reliabilität
IV	Interrater-Variabilität
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCS	Minimally Conscious State
mRS	modified Rankin Scale
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
PPW	Positiv Prädiktiver Wert
PRS	Postreanimationssyndrom
ROSC	Return of spontaneous circulation
SE	Status epilepticus
SFP	Self-Fulfilling Prophecy
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome

SMB	Syndrom Minimalen Bewusstseins
SRW	Syndrom Reaktionsloser Wachheit
TH	Therapeutische Hypothermie
TTM	Targeted Temperature Management
UWS	Unresponsive Wakefulness Syndrome
VS	Vegetative State

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** In Deutschland erleiden jährlich mindestens 50.000 Menschen einen außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS). 8% der Patienten, bei denen eine Reanimation begonnen wurde, überleben diese, teils jedoch mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen als Folge einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE). Die behandelnden Ärzte stehen vor der Herausforderung, möglichst frühzeitig eine Aussage bezüglich der Langzeitprognose der Patienten zu machen, welche für den weiteren Behandlungsverlauf entscheidend ist. Für die Prognosestellung wird ein multimodales Konzept empfohlen, wobei das EEG eine wegweisende Rolle spielt.

**Ziel** der Arbeit ist es, das EEG als unabhängigen Prognoseparameter bei Patienten mit HIE nach HKS sowohl in Bezug auf ein ungünstiges, als auch auf ein günstiges Outcome zu überprüfen.

**Methoden:** Von zwei multizentrisch-prospektiven Beobachtungsstudien der Neurologischen Klinik der LMU München wurden 89 HIE-Patienten nach HKS eingeschlossen. Die Studienuntersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von einem Jahr nach HKS, je nach Zustand des Patienten auf der Intensivstation, in einer Reha- oder Pflegeeinrichtung und im häuslichen Umfeld. Die EEGs der ersten 14 Tage nach HKS wurden in Anlehnung an Westhall et al. in hochmaligne (Grundrhythmus-suppression (GRS), Burst-Suppression-Muster (BSM)), maligne (Epileptische Aktivität (EA), Status epilepticus (SE), keine Reaktivität) und benigne (keines der zuvor genannten Muster vorhanden) EEG-Muster kategorisiert. Für diese wurde jeweils die Vorhersagekraft für die Mortalität und ein günstiges bzw. ungünstiges Outcome berechnet. Das Outcome wurde unterteilt in globales klinisches Outcome (GKO), gemessen mittels der Cerebral Performance Category (CPC) und der modified Rankin Scale (mRS), in Bewusstseins-Outcome (BO), ermittelt anhand der Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) und in die wiedererlangte Funktionelle Selbständigkeit (FS), bestimmt mit Hilfe des Barthel Index (BI). Die Auswertung wurde sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der Daten von Palliativpatienten mit einer Therapiezieländerung durchgeführt, um einen möglichen Einfluss einer Self-fulfilling-Prophecy (SFP) auf die Ergebnisse zu überprüfen. Die vorliegende Dissertation stellt die erste Analysephase mit nur einem Teil der Studien-EEGs dar. In einer zweiten Phase sollen alle EEGs berücksichtigt werden.

**Ergebnisse:** 63,8% der Patienten verstarben. Keiner der EEG-Parameter erreichte in Bezug auf die Mortalität eine Spezifität von 100%. Die beste Vorhersagestärke zeigte sich für GRS mit einer Spezifität von 93,3%. Für ein malignes EEG und eine fehlende Reaktivität ergab sich eine hohe Falsch-positiv Rate (FPR) (76,7% bzw. 70,0%). Alle Patienten, mit einem hochmalignen EEG (GRS bzw. BSM), hatten ein ungünstiges GKO (FPR 0%). Ein SE zeigte eine Spezifität von 90,9% und eine fehlende Reaktivität eine FPR von 45,5% für ein ungünstiges GKO. In Bezug auf ein günstiges GKO hatte ein benignes EEG eine Sensitivität von 45,5%, eine vorhandene Reaktivität alleine betrachtet erreichte eine Sensitivität von 54,5%. Die Testung für ein ungünstiges BO ergab eine Spezifität von 100% für GRS und 92,3% für Hochmalignes EEG, BSM und SE. Die Sensitivität für ein günstiges BO betrug für benignes EEG 23,1% und für vorhandene Reaktivität 34,6%. Im Hinblick auf die FS erreichte keiner der Überlebenden, der ein hochmalignes EEG, GRS oder BSM hatte, ein günstiges Behandlungsergebnis (Spezifität 100%). Der Nachweis eines benignen EEGs konnte das Wiedererlangen einer optimalen FS mit einer Genauigkeit von 80% vorhersagen.

Die Palliativpatienten zeigten signifikant häufiger ein hochmalignes EEG und GRS. Die errechneten Werte für die Spezifität in Bezug auf ein ungünstiges Outcome bzw. die Sensitivität für ein günstiges Outcome unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe mit und der ohne Palliativpatienten.

**Schlussfolgerung:** Die hochmalignen EEG-Parameter zeigten sich in unserer Stichprobe als zuverlässige Prädiktoren für ein ungünstiges GKO. Die starken Vorhersagewerte, die ein benignes EEG und Reaktivität in anderen Studien in Bezug auf ein günstiges Outcome erreichten, konnten in unserer Population nicht bestätigt werden. Die weitere Differenzierung des Outcomes in BO und FS konnte zeigen, dass die Anzahl von Patienten mit günstigem Outcome unterschiedlich ist, je nachdem welcher Aspekt des Outcomes betrachtet wird. In Anbetracht des interindividuellen Verständnisses von günstigem Outcome könnte dies in zukünftigen Studien helfen, den Patienten bzw. ihren Angehörigen eine bessere Vorstellung über das Ausmaß bzw. die Bedeutung der Prognose zu vermitteln und so die Entscheidungsfindung für den weiteren Therapieverlauf erleichtern. In unserer Auswertung ergaben sich vor allem für die Vorhersage von einem ungünstigen BO und einer nicht vollständigen FS gute Werte für die hochmalignen EEG-Parameter sowie für SE und EA. Dies sollte in zukünftigen Studien validiert werden.

## Abstract

**Background:** In Germany, at least 50,000 people suffer from an out-of-hospital cardiac arrest every year. 8% of the patients who are resuscitated survive resuscitation, some of them however with severe neurological impairments as a consequence of HIE. The treating physicians are faced with the challenge of making a statement as early as possible regarding the long-term prognosis of the patients, which is decisive for the further course of treatment. A multimodal concept is recommended for the prognosis, with the EEG playing an important role.

The aim of this thesis is to examine the EEG as an independent prognosis parameter in patients with HIE after cardiac arrest with regard to both unfavorable and favorable outcome.

**Methods:** In two multicenter prospective observational studies of the Neurological Clinic of the LMU Munich 89 HIE patients after cardiac arrest were included. The studies were conducted over a period of one year after cardiac arrest, depending on the patient's condition in the intensive care unit, in a rehabilitation or nursing facility and in the patient's home environment. The EEGs of the first 14 days after cardiac arrest were categorized according to Westhall et al. into highly malignant (GRS, BSM), malignant (EA, SE, no reactivity) and benign (none of the above mentioned patterns present) EEG patterns. For each of these, the predictive power for mortality and favourable or unfavourable outcome was calculated. The outcome was divided into global clinical outcome (GKO, measured by CPC and mRS), consciousness outcome (BO, determined by CRS-R) and regained functional independence (FS, using BI). The evaluation was performed once with and once without the palliative patients to show a possible influence of SFP on the results. The present dissertation represents the first analysis phase with only a part of the study EEGs. In a second phase all EEGs will be considered.

**Results:** In total 63.8% of the patients died. None of the EEG parameters reached a specificity of 100% with respect to mortality. The best predictive power was shown for GRS with a specificity of 93.3%. For malignant EEG and lack of reactivity a high FPR was found (76.7% and 70.0% respectively). All patients who had a high malignant EEG, GRS or BSM had an unfavourable GKO (FPR 0%). SE showed a specificity of 90.9% and lack of reactivity an FPR of 45.5% for unfavorable GKO. With respect to favourable GKO, a benign EEG had a sensitivity of 45.5%, the reactivity parameter alone reached a sensitivity of 54.5%. The test for unfavourable BO showed a

specificity of 100% for GRS and 92.3% for high malignant EEG, BSM and SE. The sensitivity for favourable BO was 23.1% for benign EEG and 34.6% for reactivity. With regard to FS, none of the survivors who had a highly malignant EEG, GRS or BSM achieved an optimal result (specificity 100%). The detection of a benign EEG could predict the recovery of optimal FS with an accuracy of 80%.

Palliative patients showed significantly more often a highly malignant EEG and GRS. The calculated values for the specificity for unfavourable outcome and the sensitivity for favourable outcome did not differ between the group with and without palliative patients.

**Conclusion:** In our sample the highly malignant EEG parameters proved to be reliable predictors for unfavorable GKO. The strong predictive values of benign EEG and reactivity in other studies regarding favourable outcome could not be confirmed in our sample. Further differentiation of the outcome in BO and FS could show that the number of patients with favourable outcome differs depending on which aspect of the outcome is considered. Considering the interindividual understanding of favourable outcome, this might help in future studies to give patients or their relatives a better idea of the extent or importance of the prognosis and thus facilitate decision making for the further course of therapy. In our evaluation, especially for the prediction of unfavorable BO and suboptimal FS, we found good values for the highly malignant EEG parameters as well as for SE and EA. This should be validated in future studies.

# 1. Einleitung

## 1.1. Herz-Kreislauf-Stillstand und Postreanimationssyndrom

Der Herzkreislaufstillstand (HKS) stellt weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar [1]. In Europa beträgt die Inzidenz des HKS etwa 84 pro 100.000 Personen [2]. In Deutschland erleiden jährlich mindestens 50.000 Personen einen außerklinischen HKS [3]. Aktuellen Daten zufolge überleben nur 8% der Patienten, bei denen eine Reanimation begonnen wurde, bis zur Krankenhausentlassung, ein großer Teil davon mit neurologischen Beeinträchtigungen [4]. Die Prognose nach HKS ist eher ungünstig, konnte sich aber im Verlauf der letzten Jahrzehnte ein wenig verbessern [1,5]. Der HKS wird auf Grund des demographischen Wandels und der Lebensgewohnheiten in den Industrieländern aber weiter an Bedeutung zunehmen und eine Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellen [6,7].

Die Ätiologie des HKS wird meist in kardiale und nicht-kardiale Ursachen eingeteilt: zu ersteren werden die Koronare Herzkrankheit (KHK), Kardiomyopathien und strukturelle Herzerkrankungen gezählt. Unter nicht-kardial bedingten Ursachen versteht man Traumata, Blutungen, Lungenarterienembolien und eine respiratorische Insuffizienz. Die KHK scheint einem HKS am häufigsten zu Grunde zu liegen [5,8].

Grund der hohen Letalität sind zum einen die Grunderkrankung, die den HKS hervorgerufen hat, zum anderen die Schäden an Organsystemen durch die Ischämie und das sich anschließende Postreanimationssyndrom (PRS). Das PRS beschreibt die systemischen Folgen für den Organismus nach Wiederherstellung des Kreislaufes („Return of spontaneous circulation“, ROSC): nach der Reperfusion kommt es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion. Diese verstärkt die Organschädigungen durch Makro- bzw. Mikrozirkulationsstörungen, Stoffwechselfdysbalancen und direkter Gewebeerstörung durch Leukozyten [9]. Das klinische Bild gleicht dem einer Sepsis. In einer Studie konnten bei 66% der Patienten die Kriterien für ein „systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS) nachgewiesen werden [10]. Der HKS löst außerdem die Aktivierung der Gerinnung aus, welche zum „No-reflow“ Phänomen beiträgt: trotz wiederhergestellten Kreislaufes kommt es zu regionalen Reperfusionstörungen z.B. in der Mikrozirkulation des Gehirns. Dies ist eine wichtige Ursache bei der Entstehung von Hirnschäden nach Reanimation und erklärt, warum ein Teil der Patienten, die den

HKS zunächst überleben, verstirbt oder in einer chronischen Bewusstseinsstörung verbleibt [11,12].

Das PRS betrifft den ganzen Organismus. Den neurologischen Teil stellt die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) dar, deren Entstehung im Folgenden genauer beschrieben wird [13].

## **1.2. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)**

Die HIE ist eine globale zerebrale Ischämie, die auf zwei Mechanismen beruhen kann: eine globale Ischämie bei eingeschränktem bzw. fehlendem zerebralen Blutfluss, wie es z.B. beim HKS der Fall ist und die primäre zerebrale Hypoxie bei erhaltenem zerebralen Blutfluss und gleichzeitigem Sauerstoffmangel im Blut. Letztere kann z.B. durch einen Status asthmaticus hervorgerufen werden [13]. Beide Mechanismen münden in der gleichen Endstrecke: nach 6-8 Sekunden ohne Sauerstoff sind die Energiespeicher der Neuronen aufgebraucht, ihre Membranpotentiale brechen zusammen und es kommt aufgrund der fehlenden neuronalen Aktivität zum Bewusstseinsverlust. Bereits nach 30 s zeigt die Elektroenzephalographie (das EEG) keine Aktivität mehr an. Nach 3 Minuten können erste Zelluntergänge nachgewiesen werden und nach etwa 10 min sind weitreichend Zellen im Gehirn zerstört [14]. Nach erfolgreicher Reanimation beginnt ein, wie weiter oben unter dem PRS bereits beschriebener, komplexer Prozess, der das Krankheitsbild der HIE nach sich ziehen kann [9]. Die Entstehung der HIE nach HKS wird als „two-hit-model“ beschrieben. Zuerst werden die Nervenzellen durch die Ischämie während des HKS geschädigt, in den Stunden und ersten Tagen nach ROSC kommt es durch verschiedene Vorgänge dann zu weiteren Schädigungen. Dazu zählen unter anderem eine mikrovaskuläre Dysfunktion durch intravaskuläre Thrombosen und ein verstärkter makroskopischer Blutfluss durch eine beeinträchtigte Autoregulation, der ein Hirnödem zur Folge haben kann. Außerdem kommt es meist zu einer Hyperthermie, welche die Schwelle für die Entstehung von epileptischen Anfällen vermindert und zur Induktion von Apoptose beiträgt. Dieser soll durch ein konsequentes Temperaturmanagement (Targeted Temperature Management, TTM) entgegengewirkt werden [15].

Die Inzidenz der HIE wird in Deutschland auf 80.000 pro Jahr geschätzt [7]. Nicht alle Patienten entwickeln nach HKS und erfolgreicher Reanimation eine schwere HIE und in der Folge eine chronische Bewusstseinsstörung. Dies ist unter anderem von der

Dauer bis zum ROSC, der Qualität der Reanimation und der Ausprägung des PRS abhängig. Der Anteil der Überlebenden, der nach kurzer komatöser Phase wieder aufwacht, beträgt zwischen 15-46% [16].

### **1.3. Bewusstsein und Bewusstseinsstörungen**

Die Mehrheit der Patienten (50-83%), die einen HKS überleben, leiden infolge der HIE jedoch an neurologischen Beeinträchtigungen [17]. Das klinische Spektrum reicht dabei von leichten kognitiven Einschränkungen bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen. Vor der detaillierten Erklärung der einzelnen Bewusstseinsstörungen wird zunächst das „gesunde“ Bewusstsein beschrieben.

#### **1.3.1. Bewusstsein im medizinischen Kontext**

Das Bewusstsein gilt als komplexer Wahrnehmungsprozess, der in seiner Gesamtheit weder erfasst noch einheitlich definiert ist. Im medizinischen Kontext kann unter Bewusstsein vereinfacht das Wissen und die Wahrnehmung um die eigene Person und die Umwelt verstanden werden. Eine Wachheit bzw. Erweckbarkeit gilt hierbei als Voraussetzung [14]. Außerdem kann zwischen zwei klinischen Dimensionen des Bewusstseins unterschieden werden:

Das **quantitative Bewusstsein** steht für die Wachheit oder Vigilanz einer Person und gründet auf einem intakten „aufsteigenden retikulären aktivierenden System“ (ARAS) im Hirnstamm [18]. Es zeichnet sich durch gerichtete Aufmerksamkeit bzw. Erweckbarkeit aus dem Schlaf aus und ist Grundlage für die Fähigkeit, bewusst auf externe Reize reagieren zu können. Augenöffnen, Blickkontakt sowie verbale Reaktionen und gerichtete motorische Handlungen sind Ausdruck dieses Zustandes. Störungen des quantitativen Bewusstseins äußern sich in einer Bewusstseinsminderung.

Das **qualitative Bewusstsein** beschreibt die Fähigkeit, Reize wahrzunehmen und durch gerichtetes Denken darauf zu reagieren. Darunter versteht man eine Klarheit im Gedankengang durch bewusstes Festhalten an bzw. Lösen von gedanklichen Einzelschritten. Eine vorhandene Wachheit ist Voraussetzung für gerichtetes Denken. Bei einer Beeinträchtigung des qualitativen Bewusstseins kommt es durch die Veränderung von Wahrnehmung, Kognition und Affekt zu Verhaltens- und Kommunikationsstörungen [14,19,20].

### **1.3.2. Chronische Bewusstseinsstörungen**

Eine Bewusstseinsstörung kann akut und reversibel auftreten, aber auch ein chronischer, teilweise reversibler Zustand sein. Man unterscheidet zwischen traumatisch und nicht-traumatisch (z.B. intrakranielle Blutung, HKS) bedingten Bewusstseinsstörungen [21,22]. Diese Einteilung ist von Relevanz, weil Patienten nach Trauma eine bessere Prognose haben [22]. Die vorliegende Arbeit bezieht sich nur auf Patienten nach HKS. 95% dieser Patienten, die den HKS überleben, erreichen den kognitiven Status, den sie vor diesem Ereignis hatten, nicht wieder. Sie verbleiben in Folge der HIE in einer chronischen Bewusstseinsstörung oder weisen neuropsychologische und neurologische Defizite auf, die sie im Alltag stark einschränken [23].

Je nachdem, welche der zuvor beschriebenen Dimensionen des Bewusstseins wie schwer beeinträchtigt ist, ergeben sich unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder. Man unterscheidet zwischen Koma, Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS), Minimally Conscious State (MCS) und Emergence from Minimally Conscious State (eMCS) [14,19].

#### **1.3.2.1. Koma**

Das Koma ist eine akute und potentiell reversible Bewusstseinsstörung, die unmittelbar auf eine schwere Hirnschädigung folgt [20]. Komatöse Patienten zeigen auch auf stärkste Reize keine Erweckbarkeit und ihre Augen bleiben durchgehend geschlossen. Sie sind weder kontaktfähig, noch können willkürliche und gezielte Reaktionen beobachtet werden. Lediglich ungezielte Bewegungsmuster wie z.B. Beuge- und Streck synergismen sind möglich [14,24,25]. Im EEG sind keine typischen Muster für einen Schlaf-Wach-Rhythmus nachweisbar [19].

Nach zerebraler Hypoxie können komatöse Patienten einige klinisch neurologische Ausfallserscheinungen aufweisen. Hierzu zählen fehlende Pupillen-, Vestibulo-okuläre- und Muskeleigenreflexe sowie ein nicht vorhandener Muskelgrundtonus und eine nicht vorhandene Motorik. Eine Erholung aus dem Koma äußert sich meist zuerst durch die Rückkehr der Hirnstammreflexe, gefolgt vom schrittweisen Wiedererlangen der motorischen Fähigkeiten (von Streck-/Beugesynergismen über ungezielte und gezielte Motorik) bis hin zu Bewusstsein, Sprache und Kognition [14]. Patienten erwachen in der Regel innerhalb von 14 Tagen aus dem Koma oder gehen in einen anderen Bewusstseinszustand (UWS oder MCS) über [26]. Ein

Wiedererwachen ist auch deutlich später noch möglich, weswegen in den ersten Wochen aus einem komatösen Zustand noch keine schlechte Prognose abgeleitet werden kann [27]. Ein mehrere Wochen andauerndes Koma scheint aber dennoch ein Indikator für eine ungünstige Prognose im Sinne eines Erreichens von nicht mehr als minimalen kommunikativen Fähigkeiten zu sein [17,27,28].

### **1.3.2.2. Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS)**

Patienten, die sich in einem UWS bzw. zu Deutsch im Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW) befinden [29], haben phasenweise ihre Augen geöffnet. Sie scheinen wach zu sein, zeigen aber keine reproduzierbaren, willkürlichen Reaktionen auf Stimuli oder irgendeine Art von Kommunikation [30]. Man könnte ihren Zustand als wache Bewusstlosigkeit beschreiben [26]. Das UWS kann ein vorübergehender Zustand auf dem Weg der Erholung hin zur Wiedererlangung des Bewusstseins sein oder aber auch einen chronischen Zustand darstellen [20]. Das spontane Augenöffnen kann als Zeichen einer Erholung des ARAS gesehen werden [26]. Im Gegensatz zum Koma lässt sich im Verhalten der Patienten ein Schlaf-Wach-Rhythmus erkennen, die dafür typischen Muster im EEG sind aber oft nicht nachweisbar [31]. Des Weiteren ist eine künstliche Lebenserhaltung nicht notwendig, weil die vegetativen Funktionen (wie z.B. Atmung, Temperaturregulation, Kreislauf) erhalten sind [19,30]. Darauf gründet die frühere Bezeichnung dieses Bewusstseinszustandes als Vegetative State (VS). Dieser Name wurde aber von vielen als abwertend gegenüber den Patienten empfunden, weswegen heute der Begriff UWS empfohlen wird/gebräuchlicher ist [32].

### **1.3.2.3. Minimally Conscious State (MCS)**

Der MCS, im Deutschen auch als Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB) bezeichnet [29], beschreibt einen Zustand, in dem der Patient zu keiner funktionellen Kommunikation fähig ist, aber, im Gegensatz zum UWS, reproduzierbare Anzeichen der Wahrnehmung seiner Umwelt oder seiner Selbst zeigt. Hierzu zählen das Befolgen einfacher Aufforderungen, eine verständliche Verbalisierung, das Beantworten von Fragen durch ein verbales oder gestisches Ja/Nein und nichtreflexartige Reaktionen auf Stimuli. Unter Letzteren werden z.B. die gezielte Bewegung in Richtung eines Schmerzreizes, das Lokalisieren und Ergreifen von Gegenständen, das Verfolgen von sich bewegenden Objekten mit den Augen und

das Zeigen von Emotionen, wie Lachen oder Weinen, in bestimmten Situationen verstanden. Welche und wie viele dieser Kriterien ein Patient für die Diagnose MCS aufweist, kann sehr unterschiedlich sein [33]. Außerdem zeigen sich große Unterschiede im Tagesverlauf. Das Bewusstsein bzw. die Wachheit treten intermittierend auf und auch gezielte Reaktionen werden nur unbeständig gezeigt [26]. Eine genaue Beobachtung und mehrfache Testung des Patienten ist also unerlässlich, um eine Verkennung vorhandenen Bewusstseins zu vermeiden [33]. Das EEG kann bei der Diagnosestellung helfen, weil Patienten im MCS im Gegensatz zu denen im Koma oft nahezu normale elektrophysiologische Schlaf-Wach-Muster zeigen [31].

Für eine präzisere Einteilung wurden die Kategorien MCS Minus (MCS-) und MCS Plus (MCS+) eingeführt. Ein Patient befindet sich im MCS-, wenn er Schmerzreize lokalisieren kann, auf emotionale Reize reagiert oder Blickfolgebewegungen zeigt. Wenn er zu höheren Verhaltensweisen fähig ist und Aufforderungen befolgen, sich verständlich äußern oder nicht-funktionell kommunizieren, also verbale oder gestische Ja-Nein-Antworten geben kann, wird er dem MCS+ zugeordnet [34].

Sobald die Fähigkeit zur funktionellen interaktiven Kommunikation oder zum funktionellen Objektgebrauch besteht, wird von einem Überwinden des MCS (Emergence from MCS, eMCS) gesprochen [33].

Die verschiedenen Bewusstseinszustände, die auf ein Koma folgen, werden nicht immer alle und auch nicht in einer bestimmten Reihenfolge durchlaufen. Manche Patienten erlangen ihr Bewusstsein schnell wieder, während andere für Monate oder Jahre in einer chronischen Bewusstseinsstörung verbleiben [34]. Eine Besserung des Bewusstseins nach mehr als einem Jahr nach HKS ist möglich, die Erlangung einer funktionellen Unabhängigkeit aber nicht realistisch [13]. Patienten im MCS haben eine bessere Prognose, also eine höhere Wahrscheinlichkeit dieses zu überwinden, als solche, die in einem UWS verbleiben/im UWS sind [20,22,28]. Die Unterscheidung zwischen den einzelnen Bewusstseinszuständen ist besonders wichtig, weil eine falsche Zuordnung zu einer falsch ungünstigen Prognoseeinschätzung und somit gegebenenfalls zu einem verfrühten Abbruch der lebenserhaltenden Therapie führen kann. Die Diagnosestellung ist jedoch sehr schwierig und zeigt eine hohe Rate an Fehldiagnosen [35]. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass es keinen objektiven Test zur Erfassung des

Bewusstseins gibt: die Diagnose basiert auf Verhaltensbeobachtungen, ist also subjektiv und abhängig vom jeweiligen Untersucher [26]. Des Weiteren könnten eine uneinheitliche Terminologie, ein zu kurzer Beobachtungszeitraum und eine fehlende Routine in der Beurteilung dieser Patientengruppe zu Fehldiagnosen beitragen [36]. Eine Studie berichtet, dass sich 18 von 44 Patienten (41%), die lediglich anhand von Beobachtungen im klinischen Alltag durch medizinisches Personal einem UWS zugeordnet wurden, bei Überprüfung mit einer standardisierten verhaltensneurologischen Untersuchung eigentlich in einem MCS befanden [35]. Dieses Ergebnis unterstreicht die Dringlichkeit von verlässlichen Diagnosemethoden. Im Hinblick darauf konnte die Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) in einem Review des American Congress of Rehabilitation als bestes Instrument zur Einschätzung des Bewusstseinszustands bzw. zur Differenzierung zwischen UWS und MCS identifiziert werden [37]. Eine Ergänzung dieser neurologischen Untersuchung durch eine funktionelle Darstellung des Gehirns z.B. mittels EEG oder fMRT sollte weitere Genauigkeit bringen [38].

#### **1.4. Prognosestellung und Problematik**

Bei der Betreuung von HIE-Patienten wird von den behandelnden Ärzten oft erwartet, möglichst frühzeitig nach diesem Ereignis eine Aussage über die Prognose bzw. das Langzeitoutcome der Betroffenen zu machen. Die Herausforderung dabei ist, den Patienten weder die Möglichkeit zur bestmöglichen Erholung durch ein frühzeitiges Beenden der Behandlung zu nehmen, noch eine Therapie bei infauster Prognose unnötig hinauszuzögern. Dies würde sowohl zu einer enormen Belastung des Patienten und seiner Angehörigen als auch des Gesundheitssystems führen [39]. Laut einer Umfrage unter den Mitgliedern der European Society of Intensive Care Medicine 2012 würden 73% der behandelnden Ärzte eine lebenserhaltende Therapie aktiv beenden, sofern die Zeichen auf eine schlechte Prognose hinweisen [40]. Ein Großteil der Patienten verstirbt also primär nicht aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs oder weil die Kriterien für einen Hirntod erfüllt wären, sondern weil die Behandlung auf Grund der Vorhersage eines schlechten Outcomes abgebrochen wird [41]. Deswegen ist es enorm wichtig, dass die Entscheidung über den weiteren Behandlungsverlauf oder eine Therapiezieländerung im Sinne einer palliativen Therapie aufgrund verlässlicher Prognoseparameter getroffen wird. Studien zur Identifikation solcher Prognoseparameter weisen jedoch Einschränkungen auf:

Einige beziehen sich nur auf die Vorhersage von ungünstigem Outcome, wofür eine einheitlich verwendete Definition fehlt, andere berücksichtigen den möglichen Einfluss des TTM und der damit einhergehenden Sedierung auf die Parameter nicht. Des Weiteren kann bei vielen Studien eine Self-fulfilling-Prophecy (SFP) nicht ausgeschlossen werden [42–48]. Diese Aspekte tragen zur aktuellen Problematik der Prognosestellung bei und werden im Folgenden ausführlicher beschrieben.

#### **1.4.1. Definition von ungünstigem Outcome**

Patienten, die einen HKS überleben, leiden als Folge der HIE oft an einer schweren anhaltenden Bewusstseinsstörung (Koma, UWS, MCS) [23]. Ein solcher Zustand wird je nach Gesellschaft und Kultur unterschiedlich bewertet [49]. Für manche stellt lediglich das Wiedererlangen einer selbständigen Lebensführung ein günstiges Outcome dar, während für andere bereits eine bewusste Kommunikationsfähigkeit und soziale Teilhabe trotz schwerer Behinderung als akzeptables Behandlungsergebnis zählt [17]. Diese interindividuellen Unterschiede machen eine Kategorisierung in günstiges bzw. ungünstiges Outcome schwierig. Die meisten Studien verwenden hierzu die „Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category“ (CPC), welche von vollständiger neurologischer Genesung (CPC 1) über moderate und schwere neurologische Beeinträchtigung (CPC 2 bzw. 3) bis hin zu Koma/UWS bzw. Tod (CPC 4 bzw. 5) reicht [50]. Besonders der Status CPC 3, bei dem die Patienten schwer neurologisch beeinträchtigt sind, das Bewusstsein jedoch wiedererlangt haben und Potential für eine weitere Erholung der neurologischen Fähigkeiten zeigen, stellt ein Problem dar. Die Einordnung als ein ungünstiges Outcome erfolgt laut einer Umfrage in 58% bei CPC 3-5, in 39% bei CPC 4-5 und in 3% auf andere Weise, was einen Studienvergleich erschwert [40]. Die AHA empfiehlt, CPC 3-5 als ein ungünstiges Outcome zu werten [41].

#### **1.4.2. Targeted Temperature Management (TTM) und Sedierung**

Im Rahmen des PRS entwickeln viele Patienten eine erhöhte Temperatur, welche laut Studien mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [9,51,52]. Das Verhindern einer Temperaturerhöhung durch den Einsatz von TTM konnte sowohl das Überleben als auch das neurologische Ergebnis von Patienten nach HKS verbessern [53,54]. Das TTM supprimiert einige pathophysiologische Vorgänge, die

in Bezug auf das PRS beschrieben wurden und vermindert das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf [55]. Pro 1 Grad Celsius kann der zerebrale Sauerstoffumsatz um ca. 6% gesenkt werden [56]. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist das TTM Teil der Leitlinien des ERC für Patienten nach HKS sowohl mit initial defibrillierbaren als auch mit nicht defibrillierbaren Rhythmen [16]. Zunächst wurde empfohlen, die Patienten nach der Reanimation für 12-24 Stunden mittels externer (z.B. Kühldecken, Eispackungen) und/oder interner (Kühlinfusionen, endovaskuläre Kühlkatheter) Methoden auf 32-34 Grad Celsius (milde Therapeutische Hypothermie, TH) herunter zu kühlen [53]. Seit einer großen multizentrischen randomisierten Studie von 2013 geht man jedoch davon aus, dass das Vermeiden von Fieber bzw. die Erhaltung einer Temperatur von nicht höher als 36 Grad Celsius mit einem ebenso günstigen Outcome einhergeht wie die Durchführung einer TH [57]. Aussagen bezüglich einer optimalen Zieltemperatur konnten bisher noch nicht gemacht werden und sind weiterhin Ziel klinischer Studien [58]. Laut Umfragen wurde das TTM nach HKS im Jahr 2005 nur in 24% der Krankenhäuser in Deutschland routinemäßig durchgeführt. Seit der Aufnahme des TTM in die Leitlinien stieg der Anteil 2008 auf 69% und betrug 2012 dann 86% [59,60].

Im Zuge der Implementierung des TTM stellte sich allerdings auch heraus, dass die gängigen Prognoseparameter durch die TH verfälscht wurden und nicht mehr verlässlich waren: in einer Studie hatten 6 von 28 Patienten, denen während des TTM ein ungünstiges Outcome prognostiziert wurde, letztendlich ein günstiges Outcome [61]. Dies scheint unter anderem auf die Analgosedierung zurückzuführen zu sein, welche die Patienten zur Durchführung des TTM erhalten [62–64]. Die TH beeinflusst die Pharmakokinetik einiger sedierender Medikamente, verzögert deren Metabolismus und sorgt folglich für eine längere Wirkdauer [65]. Um diesen verfälschenden Effekten entgegenzuwirken wurde der zeitliche Ablauf der Prognosestellung angepasst: Vor der Einführung des TTM wurden anhand von Untersuchungsergebnissen der ersten 72 Stunden nach ROSC Aussagen zu Prognosen gemacht. Nun liegt der Fokus auf einem späteren Zeitpunkt und es wird empfohlen, klinische Befunde frühestens 72h nach ROSC und nach Abklingen der Medikamenteneffekte zu bewerten bzw. für das Stellen einer Prognose zu nutzen [66].

### **1.4.3. Self-fulfilling Prophecy (SFP)**

Im klinischen Alltag kommt es häufig zu dem aus der Psychologie bekannten Phänomen der selbsterfüllenden Prophezeiung (SFP). Eine falsche Einschätzung einer Person gegenüber einer anderen Person kann das Verhalten dieser Person dahingehend beeinflussen, dass sie mit ihrem Verhalten unbewusst genau die Reaktion bei der anderen Person auslöst, die sie anfänglich erwartet hat. Die initial falsch gestellte Hypothese wird also bestätigt, obwohl sie eigentlich selbst herbeigeführt ist [67]. Auf die Arzt-Patienten-Beziehung übertragen kann man darunter die Beeinflussung des Behandlungsverlaufs durch eine falsch pessimistisch gestellte Prognose verstehen: aufgrund von Untersuchungsergebnissen, welche der Arzt als Indiz für ein ungünstiges Outcome erachtet, entscheidet er sich zur Unterlassung vermeintlich unnötiger Therapien oder zur Einleitung eines palliativen Behandlungskonzeptes. Die Folge ist das Versterben des Patienten und die Bestätigung seiner Erwartung eines ungünstigen Outcomes. Ob der Patient bei Fortführung einer maximalen Therapie überlebt und vielleicht sogar ein günstiges Outcome gehabt hätte, bleibt unklar [7,68].

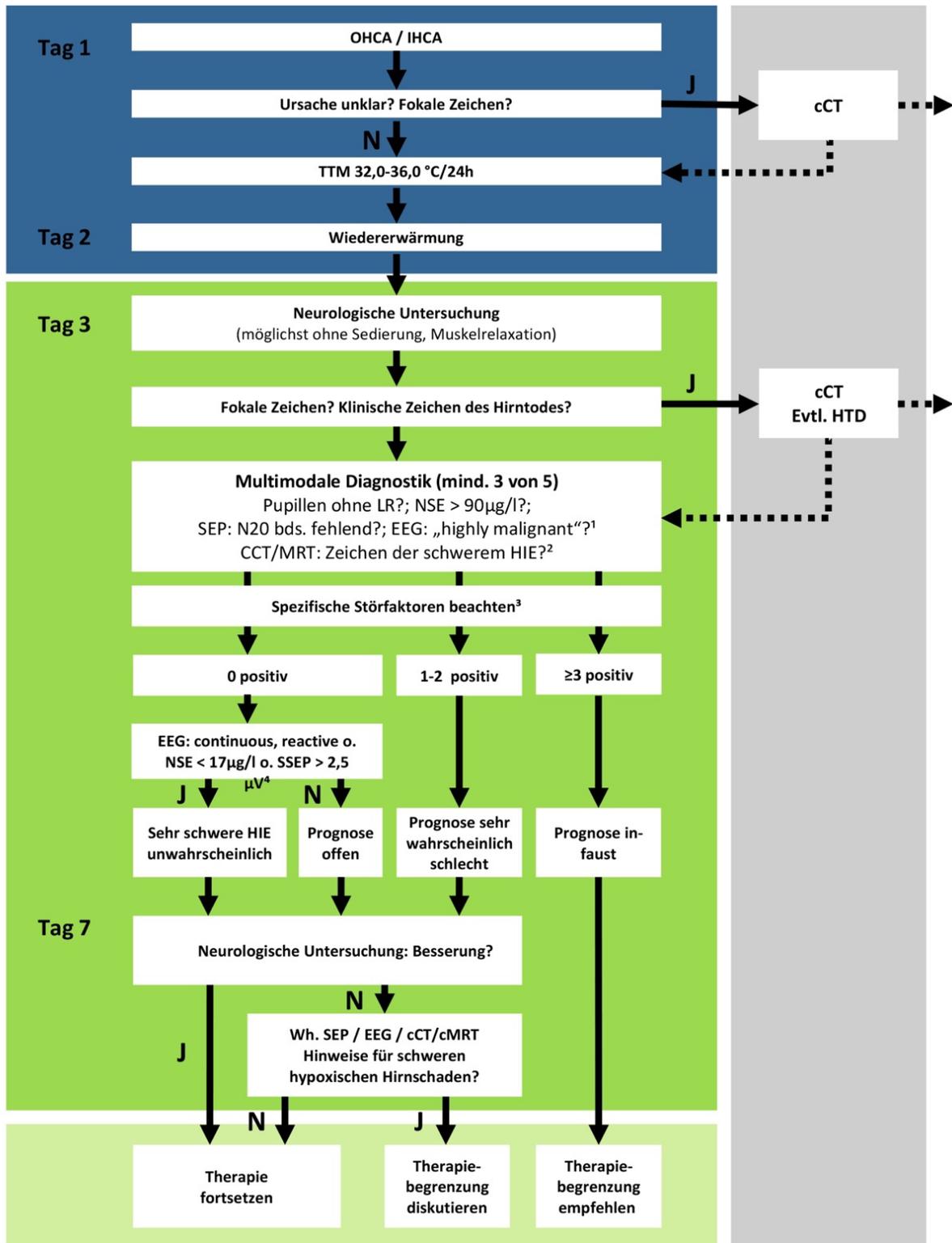
Viele Studien berücksichtigen den möglichen Effekt einer SFP auf die Ergebnisse ihrer Auswertung nicht. Die behandelnden Ärzte sind gegenüber den zu testenden Prognoseparametern nicht verblindet und genaue Angaben, weswegen lebenserhaltende Maßnahmen beendet wurden, fehlen oft. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass Therapieentscheidungen auf Grund vermeintlich ungünstiger Prognoseparameter getroffen wurden [45]. Für die statistische Auswertung werden die palliativ Verstorbenen meist zu den Patienten mit ungünstigem Outcome gezählt, wodurch die Prognoseparameter vielleicht eine bessere Vorhersagekraft erreichen, als sie eigentlich hätten [7,68,69].

Eine SFP zu kontrollieren bzw. einen Bias dadurch zu verhindern wäre möglich, wenn lebenserhaltende Maßnahmen laut Studienprotokoll nicht eingestellt werden dürften. Das ist aus ethischen Gründen jedoch nicht umsetzbar [70]. Deswegen wird empfohlen, zumindest die Todesursache bzw. den Grund für ein palliatives Behandlungskonzept genau zu dokumentieren [41].

#### **1.4.4. Algorithmus zur Prognosestellung**

Der von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vorgeschlagene Algorithmus zur Prognosestellung bei HIE-Patienten versucht die Erkenntnisse der letzten Jahre zu berücksichtigen. Anhand der Ergebnisse einer multimodalen Diagnostik wird zwischen „infaust“, „sehr wahrscheinlich schlecht“, „offen“ und „sehr schwere HIE unwahrscheinlich“ differenziert und darauf basierend Handlungsempfehlungen ausgesprochen [13].

## Prognose-Algorithmus bei Hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE)



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

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

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

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

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

Abbildung 1: Prognose-Algorithmus der DGN bei HIE [13]

Der Algorithmus ist eine Weiterentwicklung des 2015 vom ERC und der European Society of Intensive Care Medicine erarbeiteten Algorithmus [16] und betont, wie andere aktuelle Studien auch, die Notwendigkeit einer multimodalen Prognosestellung [16,45,68,71,72].

Es wird eine Kombination aus

- (i) klinischen,
- (ii) EEG- und SSEP-Untersuchungen,
- (iii) NSE-Messungen und
- (iv) radiologischer Bildgebung vorgeschlagen.

Außerdem wurden Empfehlungen berücksichtigt, die Diagnostik im Regelfall nicht früher als 72 Stunden nach Reanimation zu beginnen, um einen möglichen Einfluss sedierender Medikamente zu verhindern und prognostische Untersuchungen zur Verlaufsbeobachtung zu wiederholen [71,72].

Besonders ist zudem, dass in dem Algorithmus erstmals auch Kriterien erwähnt werden, die auf ein günstiges Outcome hinweisen bzw. das Vorliegen einer schweren HIE sehr unwahrscheinlich machen. Hierbei handelt es sich um

- (i) ein EEG mit kontinuierlicher Hintergrundaktivität und erhaltener Reaktivität [73–75]
- (ii) eine hohe Amplitude ( $>2,5 \mu\text{V}$ ) bei der Ableitung früher kortikaler Potentiale im SSEP [76]
- (iii) eine normwertige NSE ( $<17\text{ng/ml}$ ) 3 Tage nach Reanimation [77]
- (iv) das Fehlen jeglicher Diffusion-Weighted-Imaging-Läsionen in der cMRT [78].

## **1.5. Die Elektroenzephalographie (das EEG)**

### **1.5.1. Grundlagen und Rolle des EEG nach HKS**

Mit dem EEG werden elektrische Potentiale dargestellt, die hauptsächlich von der synaptischen Aktivität der Pyramidenzellen im Kortex stammen [79]. Es wird angenommen, dass diese synaptische Übertragung einer der ersten Prozesse ist, der bei zerebraler Ischämie geschädigt wird. Deswegen ist das EEG sehr gut zur Darstellung von HIE geeignet bzw. besonders sensitiv dafür [80]. Eine diffuse Hirnschädigung kann sich im EEG durch eine generalisierte Verlangsamung, rhythmisierte Aktivitätssteigerung (repetitiv auftretende Potentiale) und eine Erregungssteigerung bis hin zu epileptischer Aktivität zeigen [14].

Zur Ableitung des EEGs wird das 10-20 System empfohlen, bei dem 21 Elektroden in einem bestimmten anatomischen Abstand auf der Kopfoberfläche des Patienten positioniert werden [81].

Es kann als Standardableitung (20-30 min) oder als Dauerableitung über mehrere Stunden durchgeführt werden. Eine eindeutige Empfehlung diesbezüglich gibt es nicht [13,82,83].

Ein EEG ist in den meisten Krankenhäusern verfügbar und wird im Vergleich zu anderen technischen Instrumenten am häufigsten zur Ergänzung der Ergebnisse einer klinischen Untersuchung bei komatösen Patienten nach HKS genutzt [40]. Dies könnte unter anderem an den folgenden **Vorteilen** liegen: Das EEG ist

- nicht invasiv,
- kostengünstig
- beliebig oft wiederholbar,
- nahezu an jedem Ort, wie z.B. dem Bett des Patienten, durchführbar,
- die einzige diagnostische Methode zum Nachweis von EA und
- mit ihm kann die Hirnaktivität in Echtzeit bestimmt werden, man erhält also unmittelbar Ergebnisse [26,84,85].

Zu den **Nachteilen** des EEGs in Bezug auf die Untersuchung von Patienten mit HIE zählen

- eine starke Störungsanfälligkeit im Sinne von technischen und patientenbezogenen Artefakten (z.B. motorische Unruhe, Muskelaktivität),
- eine Überlagerung durch vorbestehende ZNS-Erkrankungen,
- ein verfälschender Effekt durch den Einsatz von Medikamenten und
- eine hohe Interrater-Variabilität [13,14].

Diese Punkte können im Rahmen der Studiauswertung teilweise durch Ein- bzw. Ausschlusskriterien kontrolliert werden (s. unten). Eine Beeinflussung durch die beiden letzteren Punkte kann jedoch häufig nicht ausgeschlossen werden, weswegen im Folgenden noch auf diese eingegangen wird.

Nach HKS und Reanimation wird das EEG vornehmlich eingesetzt zur

- (i) Differenzierung zwischen den einzelnen chronischen Bewusstseinsstörungen und einem Hirntod

- (ii) Detektion von EA und Therapiesteuerung bei nicht konvulsiven epileptischen Anfällen
- (iii) Prognostischen Einschätzung der HIE-Patienten [13,14,26].

Diese Arbeit bezieht sich vor allem auf die Rolle des EEGs in der Prognosestellung bei HIE-Patienten. Deswegen wird in den folgenden Punkten genauer erklärt, welche Aspekte hierfür relevant sind und welche Probleme aktuell dabei bestehen.

### **1.5.2. EEG als Prognoseparameter bei HIE**

Aufgrund der zuvor beschriebenen Vorteile wird das EEG schon seit Jahrzehnten bei Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung angewendet. Technische Fortschritte, veränderte Therapieempfehlungen und Erkenntnisse klinischer Studien haben über die Jahre hinweg dazu geführt, dass sich auch die EEG-Interpretation und EEG-Auswertung gewandelt hat. Hockaday veröffentlichte 1965 ein Klassifikationssystem mit 5 Graden, denen die Patienten anhand der Hintergrundfrequenz und der Amplitude im EEG zugeteilt werden konnten. Während die Patienten mit Grad V verstarben, überlebten die mit Grad I. Grad IV-II stellten Zwischenstufen der Erholung der Gehirnfunktion dar [86]. Synek erweiterte diese 5 Grade 1988 um 10 Unterpunkte, indem er Informationen über spezifische EEG-Muster (z.B. Burst Suppression Muster) und die Reaktivität hinzufügte [87]. Darauf folgende Studien berichteten widersprüchliche Ergebnisse, die Spezifität der prognostischen Genauigkeit der Synek Skala für Patienten im UWS oder MCS betreffend [88,89]. Andere kritisierten, dass diese Klassifikation nur durch sehr erfahrene Auswerter, also kaum im klinischen Alltag, umgesetzt werden könne und versuchten neue Scores, basierend auf „einfachen“ EEG-Merkmalen (u.a. Amplitude, Frequenz, Reaktivität) zu entwickeln [90,91]. Hierbei wurde jedoch keine einheitliche Definition der einzelnen EEG-Parameter verwendet, weswegen die Studien unterschiedliche Ergebnisse erbrachten und eine Vergleichbarkeit schwierig war [91]. Deswegen veröffentlichte die American Clinician Neurophysiology Society (ACNS) 2013 eine sehr detaillierte Klassifikation von EEG-Parametern [92]. Unter Berücksichtigung dieser Nomenklatur konnten in darauffolgenden Studien einige EEG-Befunde identifiziert werden, die mit einem ungünstigen Outcome assoziiert waren, also eine hohe Spezifität und eine niedrige Falsch-Positiv-Rate dafür

aufwiesen [93,94]. Westhall et. al. ordneten diese EEG-Parameter anhand ihrer Falsch-Positiv-Rate einer der folgenden Gruppen zu:

#### **Hochmalignes EEG (FPR= 0%)**

- Supprimiertes EEG/ Grundrhythmus-suppression (GRS)
- Burst Suppression Muster (BSM)

#### **Malignes EEG (0% < FPR < 5%)**

- Epileptiforme Aktivität und Status epilepticus (EA, SE)
- fehlende Reaktivität auf äußere Reize.

Lag keiner der zuvor genannten Parameter vor, wurde von einem **benignen EEG** gesprochen [73,95]. Ein solches kann als Hinweis für das Fehlen einer schweren HIE, also für eine gute Prognose gesehen werden [46,73–75,96].

### **1.5.3. EEG-Parameter**

#### **1.5.3.1. Grundrhythmus-suppression (GRS)**

Eine GRS liegt vor, wenn die Amplitude während der gesamten Dauer der EEG-Ableitung unter 10µV beträgt [92]. Innerhalb der ersten 36 Stunden nach HKS ist ein supprimiertes EEG mit einem günstigen Outcome kompatibel. Der Einfluss des TTM bzw. einer Sedierung muss hierbei jedoch bedacht werden [97,98]. In vielen Studien war eine GRS unabhängig vom Zeitpunkt stark mit einer schlechten Prognose assoziiert und es zeigte sich kein Patient mit günstigem Outcome und GRS [70,94,95,98,99]. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann nach den aktuellen Leitlinien eine GRS nach mehr als 48 Stunden nach HKS und nach Ausschluss von Sedierungseffekten als Hinweis für ungünstiges Outcome gewertet werden [13].

#### **1.5.3.2. Burst-Suppression-Muster (BSM)**

Laut ACNS Klassifikation handelt es sich bei Suppressionsphasen mit einer Amplitude <10µV, die mehr als 50% der EEG-Ableitung betreffen, um BSM [92]. Frühe BSM können auch bei Patienten mit einem günstigen GKO auftreten und z.B. durch das TTM bzw. die Sedierung bedingt sein [74,84,100,101]. BSM, die nach mehr als 24 Stunden nach HKS bzw. nach Wiedererwärmung auftreten, sind in den meisten Fällen mit einem ungünstigen GKO verbunden [102]. Davon abzugrenzen sind BSM mit identischen Bursts (BSMIB). Solche liegen vor, wenn die Bursts der ersten 500ms des BSM eine identische Konfiguration zeigen. Sie gelten als klares

pathologisches EEG-Zeichen nach HIE, sowie als zeitunabhängiger Prädiktor für ungünstiges Outcome [46,92,94,103,104].

### **1.5.3.3. Epileptiforme Aktivität und Status epilepticus (EA bzw. SE)**

Zur Beschreibung von EEG-Phänomenen, die hauptsächlich, aber nicht ausschließlich bei Patienten mit Epilepsie auftreten, werden verschiedene Begriffe synonym verwendet, beispielsweise epileptiforme Entladung/Aktivität, epileptiformes Muster, epilepsietypisches Potential [105]. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff epileptiforme Aktivität (EA) genutzt.

Klinische Anfälle, im Sinne von abnormalen motorischen Bewegungen, treten häufig nach Reanimation und neuronaler Schädigung auf und können epileptischen Ursprungs sein [106,107]. EA kann aber auch dann vorliegen, wenn der Patient keine motorischen Äußerungen zeigt. Dann spricht man von einem nonkonvulsiven Anfall. Das EEG ist in beiden Fällen die diagnostische Methode der Wahl, um EA nachzuweisen bzw. aufzuspüren [41,107,108]. Laut ACNS Klassifikation sind generalisierte Spike-Wave-Entladungen mit einer Frequenz von mindestens 3/s oder ein sich entwickelndes Muster von Entladungen jeder Art mit einer Frequenz von mindestens 4/s Zeichen für elektrographische epileptische Anfälle [92]. Hält die Anfallsaktivität an oder tritt wiederkehrend auf, handelt es sich elektrophysiologisch um einen Status epilepticus (SE) [105]. Bei HIE-Patienten zeigen sich häufig auch andere generalisierte periodische Entladungsmuster, was die Zuordnung zu EA oder einer schweren Enzephalopathie als Ursache nicht immer sicher möglich macht [109]. Die Frage, ob eine antikonvulsive Therapie das neurologische Outcome bei HIE Patienten verbessern kann oder vergeblich ist, weil die Anfälle Ausdruck der HIE sind, ist ungeklärt [110]. Derzeit ist eine antikonvulsive Therapie empfohlen, sofern die Ergebnisse anderer Untersuchungen nicht für eine infauste Prognose sprechen [16]. Ob und wenn ja, welche Patienten genau von einer aggressiven Therapie profitieren, wird noch in Studien untersucht [111].

In Bezug auf die Prognosestellung gelten einzelne epileptische Anfälle nach HKS nicht als sicheres Zeichen für ein ungünstiges Outcome [13,41,46–48,94]. Ein SE hingegen war in vielen Studien mit einer schlechten Prognose verbunden, [43,47,72,74,112], wobei auch immer wieder von Patienten berichtet wurde, die trotz SE ein günstiges Outcome erreichten [95,110,113,114].

#### **1.5.3.4. Reaktivität**

Unter Reaktivität versteht man im EEG die Änderung der Amplitude oder der Frequenz auf einen externen Reiz hin [92]. Diese sollte bei jedem komatösen Patienten mittels verschiedener Stimuli (akustisch, optisch, Schmerz) getestet werden [115].

In einigen Studien zeigte sich eine gute Verlässlichkeit für die Vorhersage von ungünstigem Outcome bei fehlender Reaktivität [48,74]. Eine vorhandene Reaktivität hingegen könne als Hinweis für das Fehlen einer schweren HIE gewertet werden, spräche also eher gegen eine sehr schlechte Prognose [73,75,116,117]. Rossetti et al. bezeichneten die Reaktivität sogar als besten Diskriminator zwischen günstigem und ungünstigem Outcome [118]. Dies konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie jedoch nicht bestätigt werden: hier erreichte die Reaktivität sowohl für ungünstiges als auch für günstiges Outcome lediglich eine Spezifität kleiner 83%, weswegen der Parameter Reaktivität alleine als nicht aussagekräftig erachtet wurde [117]. Diese unterschiedlichen Studienergebnisse kommen vermutlich auf Grund einer hohen Interrater-Variabilität zustande, siehe Kapitel 1.5.4.3 [117,119,120]. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich, dass die ACNS Klassifikation für Reaktivität sehr viel Interpretationsspielraum lässt. Es wird z.B. nicht genau definiert, welche Veränderung in Frequenz oder Amplitude vorliegen muss, damit diese als Reaktivität gewertet werden kann. Auch die Angabe eines Zeitfensters, in dem die Veränderung aufzutreten hat, wird nicht gemacht [92,117]. Deswegen wird versucht, ein standardisiertes Protokoll sowohl für das Vorgehen bei der Testung als auch für die Interpretation von Reaktivität einzuführen. Dies könnte helfen, EEG-Auswertungen besser vergleichbar zu machen und so zu neuen Erkenntnissen bei der Prognosevorhersage mit Hilfe des EEGs führen [121].

### **1.5.4. Probleme bezüglich des EEG als Prognoseparameter**

#### **1.5.4.1. Zeitpunkt und Dauer der EEG-Ableitung**

Dass das EEG ein fester Bestandteil in der Diagnostik nach HIE ist, steht außer Frage, zum optimalen Zeitpunkt und der Dauer der EEG-Ableitung gibt es jedoch unterschiedliche Meinungen: Manche plädieren für eine kontinuierliche Ableitung mit frühem Beginn nach ROSC, um EEG-Veränderungen über die Zeit besser erfassen zu können [47], während andere anführen, dass wiederholte Routine EEGs von 20-30 Minuten Dauer vergleichbare Ergebnisse für die Prognosestellung und die

Erkennung von EA gebracht haben [122]. Es zeigte sich auch kein Vorteil des kontinuierlichen EEG gegenüber der Standardableitung in Bezug auf das Outcome der Patienten oder deren Todeszeitpunkt [123]. Zur Detektion von vor allem nicht konvulsiven epileptischen Anfällen eignet es sich aber besser: ein Routine-EEG konnte diese in 8%, ein kontinuierliches EEG in 20% der Fälle erkennen [102,124,125]. Laut einer Umfrage wird das Routine-EEG im klinischen Alltag häufiger eingesetzt [40]. Das wird unter anderem daran liegen, dass die Durchführung und insbesondere die Auswertung eines kontinuierlichen EEGs zeitaufwendig und teurer ist [126].

Welcher der beste Zeitpunkt zur Durchführung eines Routine-EEGs ist, ist umstritten. Die ERCS empfahl 2014 in ihren Guidelines, Untersuchungsergebnisse frühestens 72h nach HKS zur Prognosestellung heranzuziehen [71]. Diese Empfehlung basierte auf den Reviews von Studien, die vornehmlich die SEPs und den Pupillenreflex als Prognoseparameter verwendeten und das EEG als weniger zuverlässig ansahen [44,64].

Neuere Studien konnten jedoch eine gute Vorhersagestärke für früh abgeleitete EEG-Parameter (<72h) zeigen, sowohl in Bezug auf ein ungünstiges als auch auf ein günstiges Outcome [70,94,95,98,127,128]. Hierbei war ein benignes EEG vor allem in den ersten 12h mit hoher Spezifität und Sensitivität mit einem günstigen Outcome assoziiert und verlor danach an Aussagekraft, wohingegen die hochmalignen Parameter nach 72h die beste Vorhersagekraft für ein ungünstiges Outcome erreichten [98].

Bei der Verwendung von frühen EEG-Parametern für die Prognosestellung des Patienten muss stets berücksichtigt werden, dass hochmaligne Zeichen auch durch sedierende Medikamente hervorgerufen werden und eine Suppression oder ein diskontinuierlicher Hintergrund in den ersten Tagen nach ROSC auch bei Patienten mit einem günstigem Outcome auftreten können [46,62]. Die deutsche Leitlinie zur HIE empfiehlt derzeit eine Prognosestellung nach 72h [13].

#### **1.5.4.2. Beeinflussung des EEG durch TTM und Sedierung**

Wie zuvor bereits beschrieben wurde, verbesserte die Einführung des TTM das Outcome von Patienten nach HKS [53,54]. Es zeigte sich jedoch auch ein verfälschender Effekt auf die verwendeten Prognoseparameter. Dieser wird hauptsächlich durch die Sedierung hervorgerufen, die zur Durchführung des TTM

notwendig ist [62]. Speziell auf das EEG bezogen stellt es sich ähnlich dar: die milde TH selbst beeinflusst die Ableitung der Hirnaktivität nicht. Erst ab Temperaturen unterhalb von 30°C kommt es zu signifikanten Veränderungen. Ab 29,6°C zeigen sich periodische Potentialkomplexe, ab 24,4°C treten BSM auf und ab 17,4°C ist eine Nulllinie nachweisbar [129]. Die sedierenden Medikamente hingegen können im EEG ähnliche Befunde erzeugen wie eine Hirnschädigung nach HKS. So können hohe Dosen von z.B. Barbituraten, Propofol oder Midazolam eine GRS oder ein BSM hervorrufen. Spezifische EEG-Merkmale, mit denen sich Sedierungseffekte sicher von schädigungsbedingten Veränderungen unterscheiden lassen, gibt es nicht. Deswegen ist ein EEG, das unter Sedierung stattgefunden hat, immer vorsichtig zu beurteilen [13,84]. Einige Studien geben an, dass eine EEG-Ableitung innerhalb der ersten 24 Stunden mit oder ohne TTM für die Prognosestellung genauer ist als nach 2-3 Tagen, solange die Sedierung in einem Rahmen von 0,1-0,2 mg/kg/h Midazolam oder 2-3mg/kg/h Propofol stattfindet [46,72,75,93]. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und der aktuellen Klinik des Patienten, kann eine EEG-Ableitung auch während des TTM durchgeführt werden [130].

#### **1.5.4.3. Interrater-Variabilität**

Bei der Auswertung eines EEGs handelt es sich um ein subjektives Verfahren, weswegen die Interrater-Variabilität (IV) erheblich sein kann: verschiedene Experten kommen bei der visuellen Analyse des EEGs eines Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen [100]. Das liegt unter anderem daran, dass die Auswertung aufgrund der Vielgestaltigkeit der EEG-Muster schwierig ist und viel Erfahrung erfordert [116]. Wie weiter oben bereits beschrieben, konnte für einige EEG-Parameter eine gute Vorhersagekraft bezüglich eines un-/günstigen Outcomes nachgewiesen werden. Für diese wurde die Interrater-Reliabilität (IR) getestet [117,119,120]. Hierbei zeigte sich eine beträchtliche Übereinstimmung für hochmaligne EEGs und eine mittelmäßige Übereinstimmung für maligne und benigne EEGs. Für die zu den malignen Mustern zählenden EA ergab sich eine beträchtliche, für das Erkennen eines unreaktiven EEGs nur eine ausreichende Übereinstimmung [119]. Um eine bessere Übereinstimmung zu erreichen und die EEG-Auswertung objektiver, also auch für in diesem Bereich weniger erfahrene Ärzte leichter zugänglich zu machen, wurde in den letzten Jahren einerseits eine einheitliche Klassifikation von EEG-Parametern (ACNS) eingeführt, andererseits wurden Softwareprogramme zur automatischen

quantitativen Analyse von EEGs entwickelt [131,132]. Mit Hilfe einer solchen quantitativen Methode konnte z.B. bei der Erkennung von Reaktivität im EEG eine fast vollkommene Übereinstimmung erreicht werden [120]. Diese Programme verbessern sich stetig und werden wahrscheinlich immer mehr Anwendung finden. Bisher gibt es aber noch keinen einheitlich verfügbaren und klinisch anwendbaren Algorithmus [120,133]. Der Goldstandard ist also nach wie vor die visuelle Auswertung durch einen Spezialisten. Besonders bei der Interpretation von kontroversen EEG-Mustern und der Beurteilung der Ergebnisse im Zusammenhang mit der klinischen Situation ist die Einschätzung eines erfahrenen Arztes unerlässlich [132].

## **1.6. Fragestellung**

Die Prognosestellung bei HIE-Patienten stellt für die behandelnden Ärzte eine große Herausforderung dar: Es sollen weder falsche Hoffnungen auf Genesung, noch falsch negative Vorhersagen, welche als Konsequenz eine Einstellung lebenserhaltender Maßnahmen nach sich ziehen könnten, gemacht werden [39]. Patienten, deren Hirnschaden durch eine Hypoxie bedingt ist, haben eine schlechtere Prognose als diejenigen, bei denen ein Trauma die Ursache ist. Auch gibt es weniger Studien zur Prognosestellung bei hypoxisch-ischämischem als bei traumatischem Hirnschaden [22]. Deswegen sollte ein Beitrag dazu geleistet werden, die Verlässlichkeit der zu Rate gezogenen Prognoseparameter bei HIE-Patienten sicherzustellen.

Das Hauptziel dieser Arbeit war, das EEG als unabhängigen Prognoseparameter bei HIE-Patienten nach HKS zu überprüfen und herauszufinden, wie gut die bei Westhall et al. als hochmaligne, maligne und benigne definierten EEG-Parameter das Outcome in unserer Studiengruppe vorhersagen können.

Als Nebenziel sollte - unabhängig von den EEG-Daten - getestet werden, ob allgemeine Faktoren wie das Alter und ein durchgeführtes TTM in unserer Studiengruppe einen vergleichbaren Einfluss auf das Überleben bzw. das Outcome hatten wie in anderen Studien [57,134].

Im Vergleich zur bisherigen Literatur

- (i) hatten wir einen späteren Follow-up-Zeitpunkt (mind. 365 Tage nach HKS oder Tod)

- (ii) unterteilten wir das Outcome in GKO, BO und FS mit der Fragestellung, ob durch diese Differenzierung eine genauere/bessere/individuellere Prognosestellung möglich ist
- (iii) wählten wir in Bezug auf die Palliativpatienten unserer Stichprobe ein besonderes Vorgehen, um einen möglichen Einfluss von SFP herauszufinden: wir führten alle statistischen Tests einmal mit und einmal ohne Berücksichtigung der Daten dieser Patienten durch und überprüften, ob sich dadurch Unterschiede in den Ergebnissen ergaben.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienbeschreibung, Ein- und Ausschlusskriterien

Datenquellen dieser Arbeit sind zwei Studien, das „Koma Outcome von Patienten der Frührehabilitation – Register (KOPF)“ und das Projekt „Hypoxia and Outcome Prediction in Early Stage Coma (HOPE)“. Beides sind multizentrisch in Bayern durchgeführte Studien mit dem Ziel, die Vorhersage des langfristigen Outcomes von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen nach einer akuten Schädigung des Gehirns zu verbessern. Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studien wurde von der Ethikkommission der LMU gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki anerkannt (HOPE: Nr. 362-14, KOPF: Nr. 414-09).

Beim **KOPF-Register** handelt es sich um eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie, die im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00009609 zu finden ist. Finanziert wurde sie durch die ZNS Hannelore Kohl Stiftung und die Deutsche Stiftung Neurologie [135]. Das Ziel von KOPF war es, durch umfassende Dokumentation des Langzeit-Outcomes, die Prognosestellung bei Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung, unabhängig von der Ätiologie der akuten Hirnschädigung, zu überprüfen bzw. zu verbessern. Dazu wurden in fünf auf Neurorehabilitation spezialisierten Kliniken Patienten eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in einer schweren Bewusstseinsstörung befanden. Diese Kliniken waren das Therapiezentrum Burgau, die Schön Kliniken München Schwabing und Bad Aibling, die Helios Klinik Kipfenberg und die Neurologische Klinik Bad Neustadt/Saale. Sowohl während des Reha-Aufenthaltes als auch danach wurden mehrere Studienuntersuchungen durchgeführt und im Register vermerkt.

Patientendaten aus dem jeweiligen Akutkrankenhaus wurden retrospektiv erhoben. Bis zum Ende der Datenerfassung im September/Oktober 2015 konnten 246 Patienten eingeschlossen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in **Tabelle 1** zu sehen.

Das **Projekt HOPE** ist eine durch die Else-Kröner-Fresenius Stiftung geförderte prospektive longitudinale Beobachtungsstudie, welche unter NCT02231060 bei Clinical Trials registriert ist. Sie lief von August 2014 bis Ende 2018 und umfasst Daten von 150 Patienten. Ziel dieser Studie war, wie bei KOPF auch, die Überprüfung der Genauigkeit der gegenwärtigen Prognoseparameter bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. HOPE bezieht sich aber speziell auf Patienten, die auf Grund eines HKS und daraus folgender HIE an einer chronischen Bewusstseinsstörung leiden. Die Patienten wurden möglichst frühzeitig nach Aufnahme auf der Intensivstation eingeschlossen und anschließend durch mehrere Studienuntersuchungen in der Akutklinik, während der Rehabilitation und danach beobachtet. Beteiligt waren sechs Krankenhäuser der Maximalversorgung mit kardiologischer Intensivstation und neurologischer Abteilung sowie vier Neurorehabilitationszentren in Bayern: Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Großhadern und Innenstadt, Klinikum Rechts der Isar, Deutsches Herzzentrum München, Klinikum Ingolstadt, Klinikum Augsburg, Klinikum Rosenheim, Therapiezentrum Burgau, Schön Kliniken München Schwabing und Bad Aibling, Asklepios Stadtklinik Bad Tölz. Die Ein- und Ausschlusskriterien zeigt **Tabelle 1**.

**Tabelle 1:** Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

	<b>KOPF-Studie</b>	<b>HOPE-Studie</b>
<b>Einschlusskriterien</b>	Reha-Aufnahme mit schwerer Bewusstseinsstörung, definiert als Koma, UWS oder MCS	Aufnahme mit schwerer Bewusstseinsstörung nach HKS und Reanimation
		GCS<9 ohne Analgosedierung
	Alter 18-82 Jahre	Alter 18-85 Jahre
	schriftliche Einwilligung der Angehörigen/des gesetzlichen Betreuers	schriftliche Einwilligung der Angehörigen/des gesetzlichen Betreuers
<b>Ausschlusskriterien</b>	Bewusstseinsminderung durch Langzeitsedierung (z.B. Benzodiazepine, Propofol)	vorbestehende chronische Bewusstseinsstörung
		Sedierung mit Barbituraten
		GCS Bestimmung aufgrund anhaltender Analgosedierung nicht möglich
		relevanter Schlaganfall in der Anamnese
		terminale maligne Erkrankung
		Überlebenswahrscheinlichkeit für 12 Monate extrem gering
		Patientenverfügung, welche palliative Maßnahmen fordert*

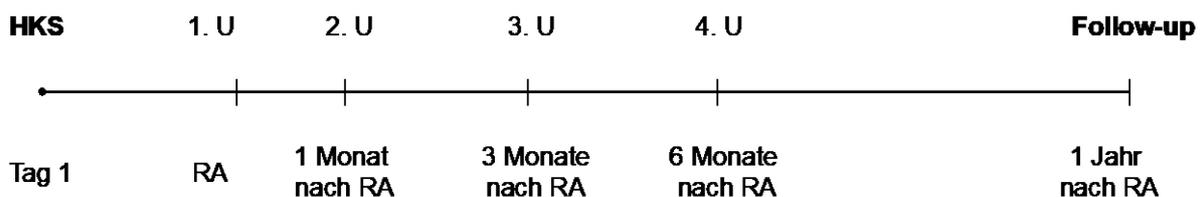
*\* wenn die Verfügung zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht greift, weil kein irreversibler Zustand besteht und es aktuell nicht um lebensverlängernde Maßnahmen geht, konnte ein Patient trotzdem eingeschlossen werden.*

## 2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte grundsätzlich prospektiv, bei KOPF teilweise auch retrospektiv und zwar für die Daten aus der initialen Behandlungsphase in der Akutklinik vor Studieneinschluss in den nachbehandelnden neurologischen Frührehabilitationskliniken. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag des HKS bis zur Follow-up-Untersuchung mindestens ein Jahr nach diesem Ereignis

oder dem Tod des Patienten. Innerhalb dieses Zeitraumes fanden mehrere Studienuntersuchungen zu festgelegten Zeitpunkten statt. Es lagen jedoch nicht zu jedem Zeitpunkt Daten zu allen Patienten vor bzw. waren diese teilweise nicht vollständig, weil Untersuchungen nicht oder nur unvollständig durchgeführt wurden, Patienten ihre Studienteilnahme abbrachen oder in Reha-Zentren behandelt wurden, die nicht an den Studien teilnahmen.

Das **KOPF-Register** umfasst sowohl retrospektiv als auch prospektiv gewonnene Daten: Patienteninformationen über den Zustand vor dem HKS und die Untersuchungsbefunde aus der Akutklinik wurden retrospektiv aus den jeweiligen Patientenakten entnommen. Ab der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik wurden die Daten dann prospektiv durch festgesetzte Untersuchungen gesammelt. Die folgende Abbildung zeigt die genauen Zeitpunkte der Datenerfassung eines KOPF-Patienten.



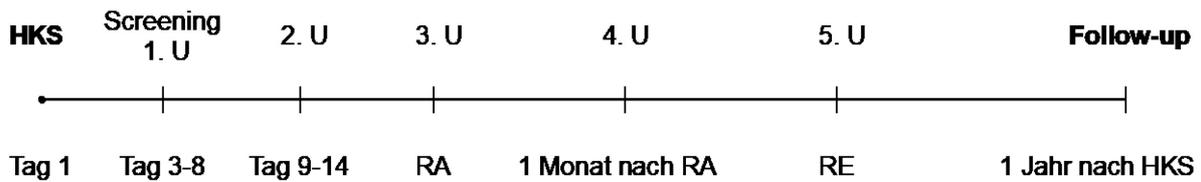
*RA: Reha-Aufnahme, RE: Reha-Entlassung, U: Untersuchung*

**Abbildung 2:** Datenerhebung der KOPF Patienten (eigene Darstellung)

Die 1. Studienuntersuchung („1.U“) fand bei Aufnahme in die Reha-Einrichtung statt, alle weiteren, unabhängig vom Aufenthaltsort des Patienten, 1, 3 und 6 Monate nach diesem Zeitpunkt („2.U, 3.U, 4.U“). Die Follow-up-Untersuchung wurde 1 Jahr nach der Reha-Aufnahme durchgeführt.

Alle Daten wurden von Mitarbeitern der einzelnen Rehabilitationskliniken, die speziell für die Datensammlung ausgebildet waren, in einem elektronischen Datensystem festgehalten.

Beim **Projekt HOPE** waren insgesamt 7 Studienvisiten vorgesehen, um den jeweiligen Zustand des Patienten zu erfassen:



*RA: Reha-Aufnahme, RE: Reha-Entlassung, U: Untersuchung*

**Abbildung 3:** Datenerhebung der HOPE Patienten (eigene Darstellung)

Das Screening und die 1. Untersuchung fanden innerhalb von Tag 3-8 nach HKS, die 2. Untersuchung zwischen Tag 9 und 14 auf der Intensivstation statt. Falls der Patient anschließend in eine der oben genannten Rehabilitationskliniken aufgenommen wurde, erfolgten dort 3 weitere Untersuchungen: eine bei Reha-Aufnahme, die nächste einen Monat danach und eine weitere bei Entlassung aus dem Zentrum. Endpunkt der Datenerhebung war eine letzte Follow-up-Untersuchung mindestens 1 Jahr nach dem HKS im häuslichen Umfeld bzw. der Pflegeeinrichtung des Patienten oder der Todeszeitpunkt innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes.

### 2.3. Instrumente und Messungen

Im Rahmen der einzelnen Studienuntersuchungen wurden bei KOPF und HOPE soziodemographische, klinisch-neurologische und elektrophysiologische Daten erhoben. Die Daten wurden anhand der Studienprotokolle von Mitarbeitern der Studiengruppe am Patienten erhoben und/oder aus Patientenakten entnommen. Bei den verwendeten Skalen und Untersuchungen handelt es sich um etablierte, aber meist subjektive Verfahren. Die ausführenden Personen waren zwar geschult und zum strikten Befolgen der Arbeitsanleitung der Studien angewiesen, eine Verfälschung durch Interrater-Variabilität ist aber trotzdem möglich. Gemäß den Empfehlungen der AHA für neurologische Prognosestudien wurden unsere Daten unabhängig von klinischen Entscheidungen gewonnen und das multizentrische Design ermöglicht eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse [41].

Im Folgenden werden ausschließlich die klinischen Skalen und technischen Verfahren beschrieben, die für die Auswertung der vorliegenden Arbeit relevant waren.

## 2.3.1. Klinische Skalen

### 2.3.1.1. Coma-Recovery-Scale-Revised (CRS-R)

Um den aktuellen Bewusstseinszustand der Patienten abschätzen zu können, wurde sowohl bei KOPF als auch bei HOPE die CRS-R angewendet. Sie gilt laut Studienergebnissen als verlässlichste klinische Skala zur Beurteilung von Bewusstseinsstörungen [37,136]. Bei der CRS-R handelt es sich um ein Bedside-Screening bei dem der Patient je nach Reaktion auf bestimmte sensorische Stimuli Punkte erhält. Getestet und bewertet werden 6 Subskalen, die die auditiven, visuellen, motorischen und oromotorischen/verbalen Funktionen sowie die Kommunikationsfähigkeit und das Arousal beurteilen. Der niedrigste Wert einer jeden Subskala spiegelt dabei eine reflexartige Reaktion wider, während der höchste Punktwert für ein bewusstes kognitives Verhalten steht. Insgesamt kann der Patient zwischen 0 (tiefstes Koma) und 23 Punkten (wach und voll kontaktfähig) erreichen. Entscheidend für die Zuordnung zu einem bestimmten Bewusstseinszustand sind die einzelnen Subskalen. In der folgenden Abbildung sind diese dargestellt und gekennzeichnet, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit ein Patient einem MCS oder eMCS zugeordnet werden kann [137,138].

<b>I. Auditive Funktionen</b> 4 <input type="checkbox"/> Bewegung konstant auf Aufforderung* 3 <input type="checkbox"/> Reproduzierbare Bewegung auf Aufforderung* 2 <input type="checkbox"/> Orientierungsreaktion auf Geräusche 1 <input type="checkbox"/> Schreckreaktion auf Geräusche 0 <input type="checkbox"/> Keine	<b>II. Visuelle Funktionen</b> 5 <input type="checkbox"/> Objekterkennung* 4 <input type="checkbox"/> Objektlokalisierung: Bewegung zum Objekt* 3 <input type="checkbox"/> Blickfolgebewegung* 2 <input type="checkbox"/> Fixieren* 1 <input type="checkbox"/> Visuelle Schreckreaktion 0 <input type="checkbox"/> Keine
<b>III. Motorische Funktionen</b> 6 <input type="checkbox"/> Funktioneller Objektgebrauch + 5 <input type="checkbox"/> Automatisierte motorische Reaktion* 4 <input type="checkbox"/> Objektmanipulation* 3 <input type="checkbox"/> Bewegung zum Schmerzreiz* 2 <input type="checkbox"/> Bewegung weg vom Schmerzreiz 1 <input type="checkbox"/> Pathologisches Muster 0 <input type="checkbox"/> Keine/schlaff	<b>IV. Oromotorische/Verbale Funktionen</b> 3 <input type="checkbox"/> Verständliche Verbalisation* 2 <input type="checkbox"/> Vokalisation / Orale Bewegung 1 <input type="checkbox"/> Orale Reflexe 0 <input type="checkbox"/> Keine
<b>V. Kommunikationsskala</b> 2 <input type="checkbox"/> Funktionell: korrekt + 1 <input type="checkbox"/> Nicht funktionell: intentional* 0 <input type="checkbox"/> Keine	<b>VI. Arousalsskala</b> 3 <input type="checkbox"/> Aufmerksamkeit 2 <input type="checkbox"/> Augenöffnen ohne Stimulation 1 <input type="checkbox"/> Augenöffnen mit Stimulation 0 <input type="checkbox"/> nicht erweckbar

Summenscore

\*:bedeutet MCS

+:bedeutet Ende MCS

**Abbildung 4:** CRS-R, deutsche Version des Studienprotokolls der HOPE Studie nach Giacino 2004 [137]

### 2.3.1.2. Cerebral Performance Category (CPC) und Modified Rankin Scale (mRS)

Der funktionelle neurologische Status bzw. die zerebrale Leistungsfähigkeit der Patienten wurde bei KOPF mit Hilfe der mRS, bei HOPE mittels der CPC beurteilt. Die mRS wurde ursprünglich für Patienten nach Schlaganfall entwickelt, beide Skalen sind aber als Instrument zur Outcomebestimmung bei Patienten mit HIE anerkannt und werden in der Mehrheit aller vergleichbaren Prognosestudien verwendet [41,139]. Sie sind ordinal angeordnet und reichen von „Tod“ bis zur „vollen Erholung ohne Symptome“ [50,140]. **Tabelle 2** zeigt eine Gegenüberstellung der Punktwerte der Skalen und ihre jeweilige Bedeutung in Bezug auf die Schwere der neurologischen Beeinträchtigung:

**Tabelle 2:** Gegenüberstellung 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

*Eigene Darstellung basierend auf Jennett und Bond 1975 bzw. van Swieten 1988 [50,140]*

### 2.3.1.3. Barthel Index (BI)

Für die standardisierte Beurteilung der Abhängigkeit der Patienten von fremder Hilfe in alltäglichen Lebenssituationen wurde bei KOPF und bei HOPE der BI eingesetzt. Für diesen werden die Patienten in den folgenden Aktivitäten getestet und erhalten entsprechend ihrer Fähigkeit in der Ausführung 0, 5, 10 oder 15 Punkte: Essen und Trinken, Baden/Duschen, Körperpflege, An- und Ausziehen, Stuhl- und Harnkontrolle, Toilettenbenutzung, Bett/Stuhltransfer, Treppensteigen, Mobilität. Ein

Gesamtwert von 0 Punkten spricht für eine komplette Pflegebedürftigkeit des Patienten, 100 Punkte für eine funktionelle Selbständigkeit [141].

**Tabelle 3:** BI Kurzfassung des Hamburger Manuals

<b>Essen</b>	<b>Punkte</b>
komplett selbständig oder selbständige PEG-Beschickung/-Versorgung	10
Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG-Beschickung/-Versorgung	5
kein selbständiges Einnehmen und keine MS/PEG-Ernährung	0
<b>Aufsetzen und Umsetzen</b>	<b>Punkte</b>
komplett selbständig aus liegender Position in (Roll-)Stuhl und zurück	15
Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)	10
erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)	5
wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert	0
<b>Sich waschen</b>	<b>Punkte</b>
vor Ort komplett selbständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Toilettenbenutzung</b>	<b>Punkte</b>
vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl inkl. Spülung / Reinigung	10
vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich	5
benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettenstuhl	0
<b>Baden/Duschen</b>	<b>Punkte</b>
selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Aufstehen und Gehen</b>	<b>Punkte</b>
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken/Gehstützen) gehen	15
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen	10
mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen, alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Treppensteigen</b>	<b>Punkte</b>
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken/Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen	10
mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>An- und Auskleiden</b>	<b>Punkte</b>
zieht sich in angemessener Zeit selbständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z.B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus	10
kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind	5
erfüllt "5" nicht	0
<b>Stuhlinkontenz</b>	<b>Punkte</b>
ist stuhlinkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung	10
ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / Anus-praeter(AP)-Versorgung	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent	0
<b>Harninkontenz</b>	<b>Punkte</b>
ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontenz / versorgt seinen Dauerkatheter (DK) komplett selbständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)	10
kompensiert seine Harninkontenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harnkontinent	0

*In Anlehnung an Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation. The Barthel Index. MD State Med J 1965;14: 61-65. [141]*

### **2.3.2. EEG**

Ein EEG, welches laut der Leitlinie der DGN zur multimodalen Prognosestellung bei Patienten mit HIE gehört [13], wurde auch bei den meisten KOPF und HOPE Patienten im Akutkrankenhaus und/oder während des Reha-Aufenthaltes durchgeführt. Die Ableitung fand nach dem internationalen 10-20-System statt und die Ergebnisse wurden in den jeweiligen, für die Studien entwickelten, EEG-Formularen festgehalten, siehe Anhang.

Bei **KOPF** sollte zu jeder Studienuntersuchung jeweils ein EEG abgeleitet werden. EEG-Daten vor der Reha-Aufnahme wurden retrospektiv aus Befunden der Akutklinik übernommen und die Original-EEG-Dateien wurden angefordert und ausgewertet.

Das Studienprotokoll von **HOPE** sah eine EEG-Diagnostik für die Visiten 1 und 2 im Akutkrankenhaus und für die Aufnahme- sowie die Entlassungsuntersuchung, also Visite 3 und 5, im Rehabilitationszentrum vor.

Die vorliegende Arbeit enthält EEG-Befunde von KOPF und HOPE, die bis zum 06.10.2017 gesammelt wurden und somit nicht alle EEG-Daten der HOPE Studie, die noch bis Ende 2018 lief. Außerdem wurden die Patienten in verschiedenen Kliniken behandelt und ihre EEGs folglich auch von unterschiedlichen Assistenz- und Oberärzten befundet. Diese Tatsache ermöglicht einerseits die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse, schafft andererseits jedoch das Problem der Interrater-Variabilität. In einer zweiten Phase sollen alle Studien EEGs berücksichtigt und von einem erfahrenen EEG-Experten analysiert werden.

### **2.4. Zusammenführung beider Studiendaten**

Für die vorliegende Arbeit verwendeten wir Daten aus den beiden zuvor beschriebenen Studien, die sich in einigen Punkten, wie den Patientencharakteristika, den Zeitpunkten der Datenerhebung, den verwendeten klinischen Skalen und den EEG-Formularen teilweise unterschieden. Da für eine gemeinsame statistische Auswertung die Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet sein muss, wird im Folgenden das Vorgehen zu deren Zusammenführung beschrieben.

### **2.4.1. Patientencharakteristika**

Für unsere Studiengruppe legten wir folgende Voraussetzungen fest: alle Patienten erlitten einen HKS, wurden reanimiert und befanden sich aufgrund der HIE in einer schweren Bewusstseinsstörung. Somit handelt es sich bei unserer Studiengruppe um eine Negativselektion von Patienten, bei denen es durch den HKS zu einer manifesten HIE mit Bewusstseinsstörung gekommen war. Außerdem lagen bei allen Patienten vollständige EEG-Daten innerhalb der ersten 14 Tage nach HKS vor. Vollständig bedeutet, dass Informationen zu allen 5 Parametern, die in Punkt 2.4.4 beschrieben werden, vorhanden waren. Insbesondere die Information über (nicht) vorhandene Reaktivität fehlte nämlich bei vielen KOPF und HOPE Studienpatienten. Während sich eine andere Studie aus diesem Grund dazu entschied, die Reaktivität in ihrer Auswertung nicht zu berücksichtigen [99], behielten wir sie aufgrund ihrer guten Vorhersagestärke in vorherigen Studien bei [93,112,118]. Deswegen liegt ein gewisser Selektionsbias vor.

Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten haben, wurden als gesonderte Gruppe behandelt und nur teilweise in die Auswertung für die Prognosestellung mit einbezogen.

### **2.4.2. Zeitachse**

Die beiden Studien wiesen sowohl unterschiedlich viele Studienuntersuchungen, als auch unterschiedliche Zeitpunkte für diese auf. Der Patienteneinschluss fand bei HOPE innerhalb der ersten Tage nach HKS im Akutkrankenhaus statt, während die Patienten bei KOPF erst zum Zeitpunkt der Verlegung in eine Reha Klinik in die Studie aufgenommen wurden. Daraus ergibt sich ein gewisser Selektionsbias, weil im Patientenkollektiv von KOPF somit keine Patienten sind, die bereits im Akutkrankenhaus verstarben oder noch während der Intensivphase ihr Bewusstsein wiedererlangten. Da bei HOPE der Fokus aber auch auf Patienten mit manifester HIE lag und ein Einschluss nur bei anhaltend schwerer Bewusstseinsstörung innerhalb der ersten 8 Tage nach HKS und nach Ausschluss sedierender Medikamente erfolgte, können die Studiengruppen als vergleichbar angesehen werden.

Des Weiteren wurde nicht jede Untersuchung für jeden Patienten zum gleichen Zeitpunkt bzw. überhaupt durchgeführt. Deswegen entschieden wir uns, um einen

vergleichbaren zeitlichen Kontext zu schaffen, für folgendes Vorgehen: Wir setzten als Ausgangspunkt für die Dokumentation aller Daten den Tag des HKS des Patienten als Tag 1 fest. Dann gliederten wir den Beobachtungszeitraum in 5 Intervalle und teilten die Ergebnisse der Untersuchungen, egal, ob sie im Akutkrankenhaus oder in der Rehabilitationsklinik erhoben wurden, dem passenden Zeitraum zu: Tag 1-30, Tag 31-90, Tag 91-180, Tag 181-270 und Tag 271-365. Für das erste Intervall wurden die Daten der frühesten Untersuchung (=Baseline) gewählt, weil diese für den Einschluss in die Studie entscheidend waren. Den Endpunkt der Datenerfassung stellte die Follow-up-Untersuchung nach mindestens einem Jahr nach dem HKS oder der Tod des Patienten dar. Da das Bewusstsein bei HIE Patienten im Tagesverlauf schwanken/fluktuieren kann, wären mehrere Untersuchungen im Tagesverlauf optimal gewesen, um das beste Bewusstseinsniveau der Patienten zu erfassen. In der Regel war aber nur ein Kontakt pro Untersuchung möglich. Deshalb wählten wir für die folgenden Intervalle immer das jeweils beste Untersuchungsergebnis im Sinne eines günstigen Outcomes [142].

### **2.4.3. Outcomebestimmung**

Zur Bewertung des Behandlungsergebnisses verwendeten wir, wie die meisten Studien, das globale klinische Outcome. Zusätzlich entschieden wir uns dafür, auf das Bewusstseinsniveau und die funktionelle Selbständigkeit der Überlebenden einzugehen.

Das **globale klinische Outcome (GKO)** beschreibt die Schwere der neurologischen Beeinträchtigung der Patienten. Es wurde bei HOPE Patienten mit Hilfe der CPC, bei KOPF Patienten mit Hilfe der mRS ermittelt. In Orientierung an vergleichbaren wissenschaftlichen Veröffentlichungen kategorisierten wir es als günstig (CPC 1-2 oder mRS 0-3) oder ungünstig (CPC 3-5 oder mRS 4-6) [41].

Das Bewusstseinsniveau wurde mit Hilfe der CRS-R bestimmt. Je nach Ergebnis konnte zwischen Koma/UWS, MCS und eMCS differenziert werden [138]. Das **Bewusstseins-Outcome (BO)** der Patienten wurde daraufhin wie folgt definiert: Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt das Bewusstsein wiedererlangten (eMCS), hatten ein günstiges BO, auch dann, wenn sie bis zum Beobachtungsende gegebenenfalls verstarben. Bei allen Patienten, die diesen Zustand (eMCS) nicht erreichten und in einer anhaltend schweren

Bewusstseinsstörung verblieben (UWS, MCS) oder verstarben, wurde das BO als ungünstig bezeichnet.

Die **funktionelle Selbständigkeit (FS)** bezieht sich auf den Grad der Abhängigkeit des Patienten in Bezug auf die alltäglichen Aktivitäten des Lebens. Sie reicht von kompletter Pflegebedürftigkeit bis zu absoluter Selbständigkeit und wurde mit dem BI ermittelt. Für die statistische Auswertung dichotomisieren wir in Anlehnung an frühere Studien in „optimale FS“ bei einem BI-Punktwert >90 und eine „suboptimale FS“ bei ≤90 Punkten [143,144].

#### 2.4.4. EEG-Daten

Die EEG-Daten beider Studien wurden den jeweiligen Studienformularen entnommen und, unabhängig davon wo sie aufgenommen wurden, einem Tag im Zeitraum von Tag 1-14 nach HKS zugeordnet.

Wie in Tabelle 4 aufgeführt, wurden die ausgewählten Unterpunkte der Formulare zu folgenden fünf Parametern zusammengefasst: Burst-Suppression-Muster (BSM), Grundrhythmus suppression (GRS), Epileptische Aktivität (EA), Status epilepticus (SE), vorhandene Reaktivität.

**Tabelle 4:** Zusammenschluss der EEG-Parameter

KOPF	HOPE	Zusammenschluss
Burst-Suppression-Muster	Freitext Feld „Besondere Muster“	Burst Suppression
Nulllinie	Grundrhythmus suppression	Grundrhythmus suppression
Epilepsietypische Potentiale	Epilepsietypische Potentiale	Epileptiforme Aktivität
Statusmuster konvulsiv	Statusmuster	Status epilepticus
Statusmuster nonkonvulsiv		
EEG reagibel auf Stimuli	Reaktivität auf externe Stimuli	Reaktivität

Wir wählten diese fünf Parameter, um die EEGs anschließend in Anlehnung an die von Westhall et al. vorgeschlagene Terminologie als „Hochmaligne“, „Maligne“ und „Benigne“ klassifizieren zu können [73]. Dadurch sollte eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien geschaffen werden.

Die Zuordnung fand wie folgt statt:

- Hochmaligne = Grundrhythmus-suppression, Burst-Suppression-Muster
- Maligne = Epileptiforme Aktivität, Status epilepticus, keine Reaktivität
- Benigne = keiner der zuvor genannten Parameter lag vor

EEGs konnten auch mehreren Kategorien zugeordnet werden, z.B. hochmaligne und maligne. Als benigne konnte es aber nur klassifiziert werden, wenn weder hochmaligne noch maligne Parameter vorlagen.

Wir führten unsere Analysen jeweils für die einzelnen EEG-Parameter sowie für die übergeordneten Kategorien durch. Die Einteilung von Westhall et al. ist ausführlicher und unterscheidet mehr als fünf Parameter [73]. Mit den Informationen aus den EEG-Befunden unserer Kliniken konnten wir dieser Einteilung jedoch nicht gerecht werden.

## **2.5. Statistische Analyse**

Die Studiendaten wurden in Microsoft Excel 16.12 zusammengetragen und mit IBM SPSS Statistics 25 ausgewertet.

Eine Testung der Daten auf Normalverteilung wurde mit Histogrammen und dem Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt. Kategoriale Daten wurden als Anzahl  $n$  und Anteil (%) angegeben, kontinuierliche Daten als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Minimum und Maximum.

Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen und Fisher-Exact-Test für kategoriale Variablen überprüft.

Der Vergleich der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten zweier Gruppen über einen definierten Beobachtungszeitraum erfolgte mit der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse. Die Mortalität und das Outcome der Stichprobe im Zeitverlauf von einem Jahr wurde mit Diagrammen dargestellt, wobei sowohl der Anteil der palliativ behandelten Patienten, als auch der der fehlenden Daten zu den verschiedenen Zeitpunkten aufgezeigt wurde.

Die Ärzte, die den Behandlungsverlauf der Patienten bestimmten, waren gegenüber den Untersuchungsergebnissen nicht verblindet. Das Konzept der multimodalen Prognosestellung wird in den Leitlinien zwar empfohlen und sollte in den beteiligten Kliniken auch Anwendung finden, es kann jedoch nicht sicher gesagt werden, dass Entscheidungen bezüglich eines Therapieabbruchs nicht aufgrund einzelner Prognoseparameter getroffen wurden. SFP kann bei uns, wie in den meisten

anderen Studien auch, also nicht ausgeschlossen werden [45]. Um dieses Problem aktiv anzugehen und mögliche Unterschiede in den Ergebnissen aufzuzeigen, führten wir unsere Auswertung mehrmals durch:

- (i) Palliativpatienten als Teil der Gruppe der Verstorbenen,
- (ii) Palliativpatienten ab Beginn ihrer Palliativtherapie als Studienausscheider (Dropouts), was eine Zensierung der Daten bedeutete und
- (iii) Analyse ohne Palliativpatienten.

Testergebnisse wurden bei einem p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant betrachtet. Die Vorhersagekraft des EEGs wurde überprüft, indem die Sensitivität, die Spezifität, der Positiv Prädiktive Wert (PPW), der Negativ Prädiktive Wert (NPW), die Falsch-positiv-Rate (FPR) und die Genauigkeit der einzelnen EEG-Parameter in Bezug auf die Mortalität, ein günstiges bzw. ungünstiges GKO und BO und eine optimale bzw. suboptimale FS berechnet wurden. Die folgende Tabelle stellt anhand des GKO exemplarisch dar, was in dieser Arbeit mit den einzelnen statistischen Gütekriterien beantwortet werden soll.

**Tabelle 5:** Statistische Gütekriterien

	<b>Ungünstiges GKO</b>	<b>Günstiges GKO</b>
<b>Sensitivität</b>	Wie viele der Patienten mit ungünstigem Outcome werden mit dem jeweiligen EEG-Parameter „richtig-positiv“ (schlecht) erkannt?	Wie viele der Patienten mit günstigem Outcome werden mit dem jeweiligen EEG-Parameter als „richtig-positiv“ (gut) erkannt?
<b>Spezifität</b>	Wie viele Patienten mit günstigem Outcome wurden mit dem jeweiligen EEG-Parameter als „richtig-negativ“ (gut) erkannt?	Wie viele Patienten mit ungünstigem Outcome wurden mit dem jeweiligen EEG-Parameter als „richtig-negativ“ (schlecht) erkannt?
<b>PPW</b>	EEG-Parameter liegt vor und der Patient hat tatsächlich ein ungünstiges Outcome	EEG-Parameter liegt vor und der Patient hat tatsächlich ein günstiges Outcome
<b>NPW</b>	EEG-Parameter liegt nicht vor und der Patient hat tatsächlich ein günstiges Outcome	EEG-Parameter liegt nicht vor und der Patient hat tatsächlich ein ungünstiges Outcome
<b>FPR</b>	Anteil an Patienten mit günstigem Outcome, denen fälschlicherweise ein ungünstiges Outcome prognostiziert wurde	Anteil an Patienten mit ungünstigem Outcome, denen fälschlicherweise ein günstiges Outcome prognostiziert wurde
<b>Genauigkeit</b>	Anteil der richtig positiv und richtig negativ Diagnostizierten an allen Patienten	

Das Ziel von Prognosestudien ist es, Parameter herauszufinden, mit Hilfe derer das Outcome von Patienten möglichst genau vorhergesagt werden kann. Bei Patienten mit HIE werden anhand solcher Parameter Entscheidungen über das Weiterführen bzw. das Einstellen lebenserhaltender Maßnahmen getroffen. Deswegen liegt bei der Testung der Vorhersagestärke der EEG-Parameter für ein ungünstiges Outcome ein besonderes Interesse an einer hohen Spezifität und einer geringen FPR, um das Risiko einer falsch schlechten Prognosestellung minimal zu halten.

Bei den Prognoseparametern für günstiges Outcome versucht man eine hohe Sensitivität und gute PPWs zu erreichen. Es soll einerseits kein Patient unerkannt bleiben, der ein günstiges Outcome haben könnte, andererseits soll die Prognose mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig positiv sein, damit keine falschen Versprechungen gemacht bzw. Hoffnungen bei Patienten und Angehörigen geweckt werden [145].

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe dieser Arbeit besteht aus 89 Patienten, wobei 84,3% der HOPE Studie und 15,7% dem KOPF Register zuzuordnen sind.

In **Tabelle 6** sind die einzelnen Patientencharakteristika aufgelistet. Kontinuierliche Variablen wurden hierbei als Median (Minimum – Maximum), kategoriale Variablen als *n* von Gesamt (%) angegeben. Bei den Variablen „Therapeutische Hypothermie“, „Reanimation Außerklinisch“, „Ursache des HKS“ und „Initialer EKG-Rhythmus“ fehlen Daten zu einigen Patienten, was in der Tabelle ersichtlich ist.

**Tabelle 6:** Patientencharakteristika

	<b>Alle Patienten (N=89)</b>	<b>HOPE (N=75)</b>	<b>KOPF (N=14)</b>	<b>Unterschiede</b>
<b>% weibliche Patienten</b>	20,2	20,0	21,4	<i>ns</i>
<b>Alter in Jahren</b>	63 (26 - 85)	64 (33-85)	59,5 (26-73)	<i>ns</i>
<b>% Alter 51 Jahre oder älter</b>	77,5	78,7	71,4	<i>ns</i>
<b>% Patienten mit Therapeutischer Hypothermie</b>	64,3 (N=70)	61,4 (N=57)	76,9 (N=13)	<i>ns</i>
<b>% Patienten mit palliativem Behandlungskonzept</b>	31,5	36,0	7,1	<i>ns</i>
<b>% Reanimation Außerklinisch</b>	77,4 (N=84)	74,6 (N=71)	92,3 (N=13)	<i>ns</i>
<b>Ursache des HKS</b>	(N=88)	(N=74)		<i>ns</i>
% Kardial	71,6	67,6	92,9	
% Respiratorisch/hypoxisch	11,4	13,5	0,0	
% Sonstige/unbekannt	17,0	18,9	7,1	
<b>Initialer EKG-Rhythmus</b>	(N=72)	(N=60)	(N=12)	0,023
% Defibrillierbar	43,1	36,7	75,0	
% Nicht defibrillierbar	56,9	63,3	25,0	
<b>Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus in Tagen</b>	19 (7 - 83)	18 (7-83)	22 (13-40)	<i>ns</i>
<b>Aufenthaltsdauer Reha-Einrichtung in Tagen</b>	67 (2 - 251)	62 (2-251)	70,5 (15-147)	<i>ns</i>

*Werte sind als n von Gesamt (%) oder als Median (Minimum – Maximum) angegeben*

*Defibrillierbarer Rhythmus = Kammerflimmern, Ventrikuläre Tachykardie*

*Nicht defibrillierbarer Rhythmus = Asystolie, Pulslose elektrische Aktivität*

Die Stichprobe hat mehr männliche (79,8%) als weibliche (20,2%) Patienten und ist in 77,5% älter als 51 Jahre. Bei 64,3% von 70 dokumentierten Patienten wurde eine TH durchgeführt, die Zieltemperatur wurde hierbei jedoch nicht festgehalten.

Ein palliatives Behandlungskonzept wurde im Verlauf bei 31,5% der 89 Patienten eingeleitet. Die reanimationsbezogenen Daten zeigen, dass die meisten Reanimationen außerklinisch stattfanden (77,4%) und durch eine kardiale Ursache bedingt waren (71,6%). Im Hinblick auf den initialen EKG Rhythmus wiesen bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation 56,9% von 72 Patienten einen nicht defibrillierbaren Rhythmus (Asystolie, Pulslose elektrische Aktivität) auf. Bei KOPF Patienten lag signifikant häufiger ein defibrillierbarer Rhythmus (Kammerflimmern, Ventrikuläre Tachykardie) vor als bei HOPE Patienten, (75% vs. 36,7%,  $\chi^2(2)=5,993$   $p=0,023$ ). Weitere signifikante Unterschiede in den Ausprägungen der Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien zeigten sich nicht.

Die Angaben zur „Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus bzw. Reha-Einrichtung“ waren unvollständig und wurden aus 49 bzw. 39 Patientenangaben berechnet. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass einige HOPE Patienten in Reha-Zentren behandelt wurden, die nicht an der Studie teilnahmen, wodurch weder Daten während des Aufenthaltes dort, noch die genaue Aufenthaltsdauer dokumentiert wurden. Mit den vorhandenen Werten konnte eine mediane Aufenthaltsdauer von 19 Tagen (Min=7, Max=83) im Akutkrankenhaus und von 67 Tagen (Min=2, Max=251) in der Reha-Einrichtung ermittelt werden.

## **3.2. Mortalität**

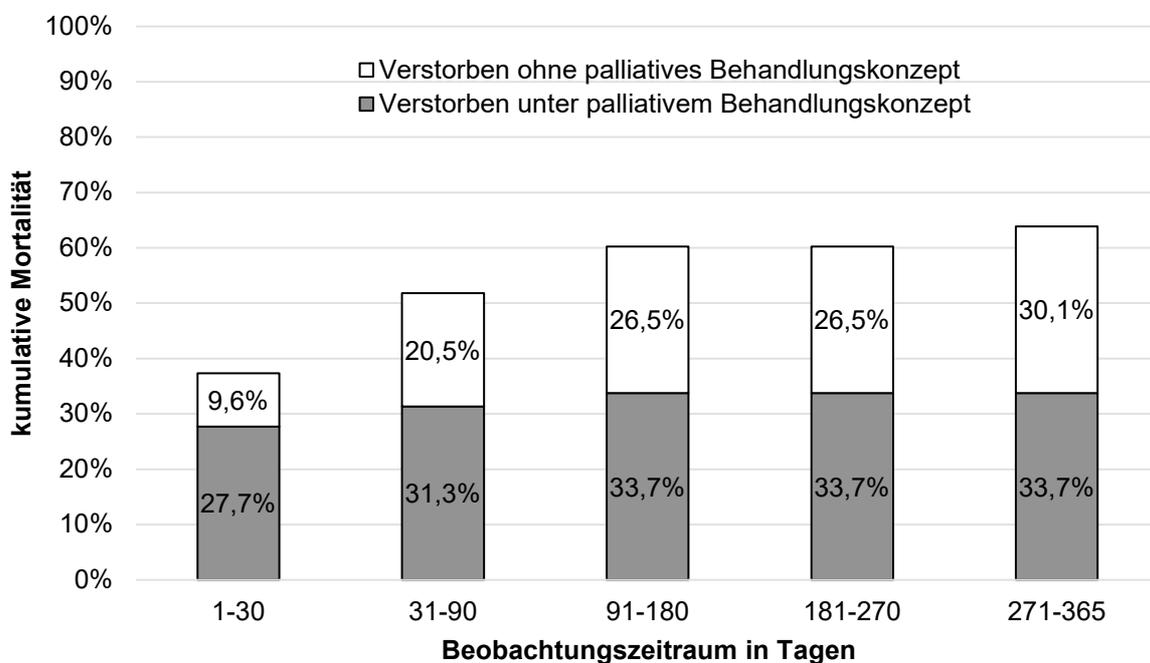
### **3.2.1. Allgemeine Angaben zur Mortalität**

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von einem Jahr (365 Tage nach ihrem HKS) beobachtet. Innerhalb dieser Zeit verstarben n=53 der 89 Patienten (59,6%). Von 6 Patienten lagen keine Follow-up-Daten nach einem Jahr vor, weswegen diese als Dropouts behandelt und nicht in der Berechnung der Gesamtmortalität berücksichtigt wurden.

Daraus ergab sich eine Gesamtmortalität von 63,8% und eine mediane Überlebenszeit von 25 Tagen (Min=4, Max=355). Von den 53 Toten verstarben 52,8% unter palliativer Behandlung nach einer medianen Überlebenszeit von 12,5

Tagen (Min=5, Max=160). Patienten, die ohne palliatives Behandlungskonzept verstarben, lebten im Median 42 Tage (Min=4, Max=355).

In **Abbildung 5** ist die kumulative Mortalität aller Patienten im Zeitverlauf von einem Jahr dargestellt. Dafür wurde der Beobachtungszeitraum in 5 Intervalle aufgeteilt (X-Achse) und für jedes die kumulative Mortalität in Prozent angegeben (Y-Achse). Außerdem wurde zwischen den Patienten, die unter palliativer Behandlung und denen, die ohne palliatives Behandlungskonzept verstarben, unterschieden. Die Prozentangaben in den Balken beschreiben jeweils den Anteil der „palliativ-Verstorbenen“ bzw. der „nicht-palliativ-Verstorbenen“ an den 83 Patienten, die nach Abzug der 6 Dropouts verbleiben.



**Abbildung 5:** Kumulative Mortalität nach Zeitintervallen unterteilt in Verstorbene mit palliativem und ohne palliatives Behandlungskonzept

Im ersten Intervall verstarben insgesamt 31 Patienten (37,3%), 27,7% im Rahmen einer palliativen Behandlung. Die Anzahl an „palliativ-Verstorbenen“ steigt bis zum Zeitraum „Tag 91-180“ auf 33,7% und bleibt dann bis zum Beobachtungsende unverändert. Bei den „nicht-palliativ-Verstorbenen“ steigt die Zahl von 9,6% im ersten Intervall bis zum Beobachtungsende auf 30,1%. Am Beobachtungsende besteht eine Gesamtmortalität von 63,8% (n=53), wobei die Gruppe der „palliativ-Verstorbenen“ 33,7% (n=28) ausmacht.

### 3.2.2. Überlebenszeitanalysen

Mit Hilfe von Kaplan-Meier Analysen untersuchten wir den Einfluss von Geschlecht, Alter, TH, Reanimationsort, Ursache des HKS und initial abgeleitetem Rhythmus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten.

Hierbei berücksichtigten wir, wie zuvor in dieser Arbeit bereits beschrieben wurde, dass die Patienten, die im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzepts verstarben, unter weitergeführter konventioneller Therapie eventuell länger überlebt hätten und ihre „vorzeitigen“ Tode zu einer Verzerrung der Kaplan-Meier-Kurven führen könnten. Deswegen führten wir unsere Analyse mehrmals durch, um gegebenenfalls dadurch entstehende Fehler aufzudecken:

- (i) Einmal ließen wir diese Patienten in der Gruppe der Verstorbenen und verwendeten als Zeitpunkt des letzten Kontaktes das Todesdatum.
- (ii) Das andere Mal behandelten wir sie ab Beginn ihrer Palliativtherapie (als Todesdatum minus 2 Tage festgesetzt) als Studienausscheider (Dropouts), was eine Zensierung der Daten bedeutete.
- (iii) Zuletzt führten wir die Analyse unter Ausschluss der 28 Palliativpatienten durch.

## Überlebenszeitanalyse gesamte Stichprobe

**Tabelle 7** gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse in der Gruppe, in der die Palliativpatienten zu den Verstorbenen gezählt wurden. Für die Variablen Geschlecht, TH, Ort der Reanimation und HKS Ursache zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Merkmalsausprägungen. Bei den Variablen Altersgruppe und Initialer EKG Rhythmus bestand ein signifikanter Unterschied, welcher genauer beschrieben wird.

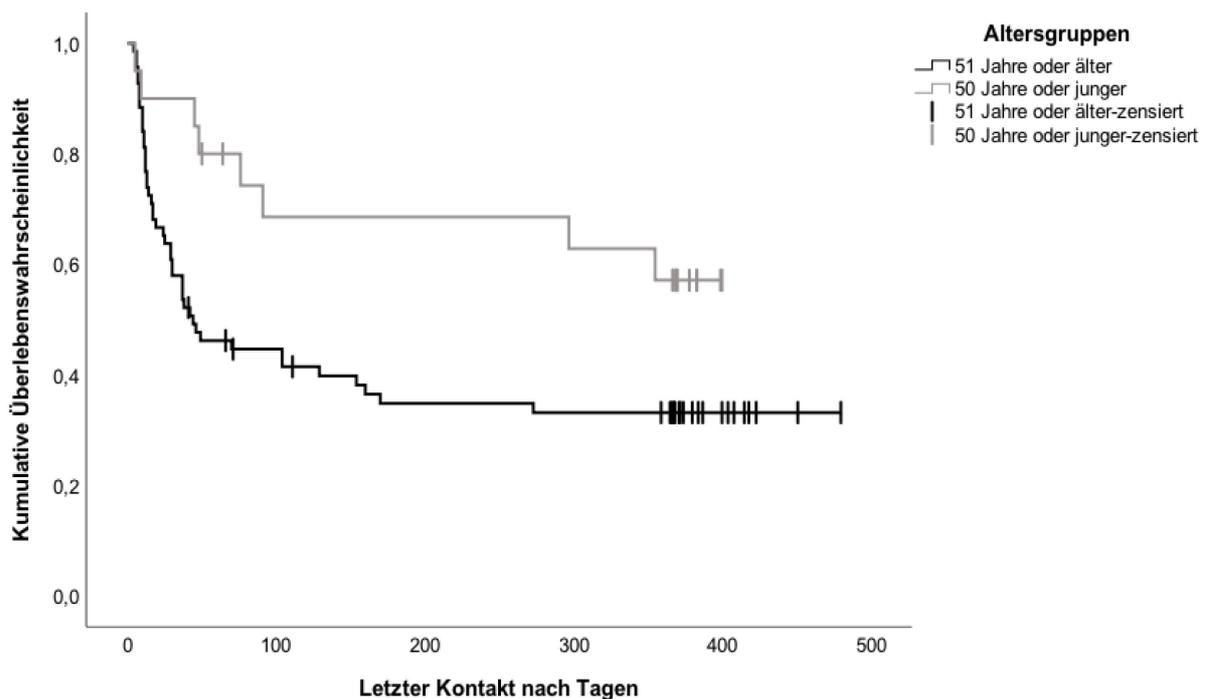
**Tabelle 7:** Log-Rank Testergebnisse Überlebenszeitanalyse gesamte Stichprobe

Variabel	Log Rank Test	p-Wert
<b>Geschlecht</b> (weiblich/männlich)	$\chi^2(1)=0,210$	<i>ns</i>
<b>Altersgruppe</b> ( $\geq 51$ Jahre/ $\leq 50$ Jahre)	$\chi^2(1)=4,742$	0,029
<b>Therapeutische Hypothermie</b> (durchgeführt/ nicht durchgeführt)	$\chi^2(1)=1,941$	<i>ns</i>
<b>Ort der Reanimation</b> (außerklinisch/ innerklinisch)	$\chi^2(1)=0,376$	<i>ns</i>
<b>HKS Ursache</b> (kardial/ hypoxisch/ sonstige)	$\chi^2(2)=1,301$	<i>ns</i>
<b>Initialer EKG Rhythmus</b> (defibrillierbar/ nicht defibrillierbar)	$\chi^2(1)=6,564$	0,010

### 3.2.2.1.1. Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe

Für die Überprüfung des Einflusses des Alters auf die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit orientierten wir uns an einer Studie zu Risikofaktoren für die Mortalität von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. In dieser konnte ein Alter von 51 Jahren oder älter zum Zeitpunkt des HKS als wichtiges Merkmal für eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit herausgefunden werden [134]. Anlehnend an diese Erkenntnis teilten wir unsere Patienten der Gruppe „51 Jahre oder älter“ oder „50 Jahre oder jünger“ zu.

Aus **Abbildung 6** ist ersichtlich, dass die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für 20 Patienten der Altersgruppe „50 Jahre oder jünger“ signifikant höher war als für 69 Patienten im Alter von 51 Jahren oder älter,  $\chi^2(1)=4,742$ ,  $p=0,029$ . Sie betrug 57,1% für „50 Jahre oder jünger“ im Gegensatz zu 33,2% für „51 Jahre oder älter“.



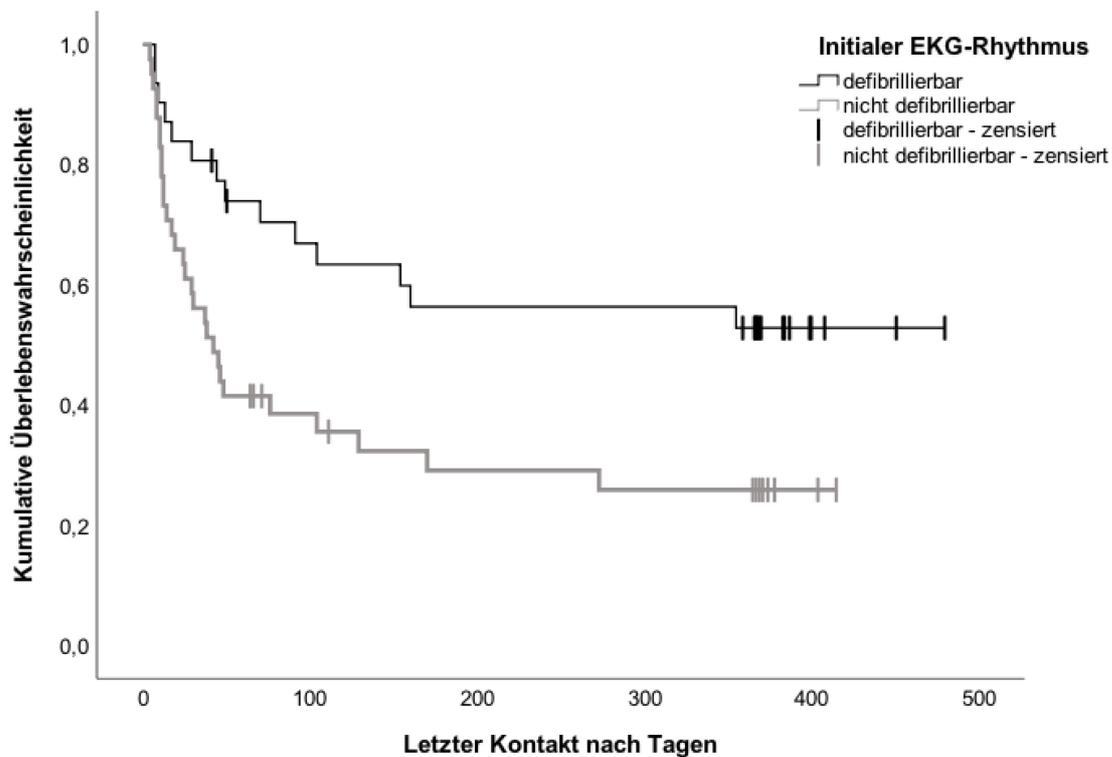
**Abbildung 6:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Altersgruppen

### 3.2.2.1.2. Überlebenszeitanalyse nach Initialem EKG Rhythmus

Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit war für Patienten, die initial einen defibrillierbaren EKG Rhythmus (Kammerflimmern, Ventrikuläre Tachykardie) zeigten, signifikant höher als für die, die einen nicht defibrillierbaren Rhythmus

(Asystolie, Pulslose elektrische Aktivität) hatten,  $\chi^2(1)=6,564$ ,  $p=0,010$ , siehe **Abbildung 7**.

Sie lag bei 52,8% in der Gruppe der 31 „Defibrillierbaren“ und bei 25,8% bei den 41 „nicht Defibrillierbaren“.



**Abbildung 7:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus

### 3.2.2.2. Überlebenszeitanalyse „Palliativpatienten zensiert“

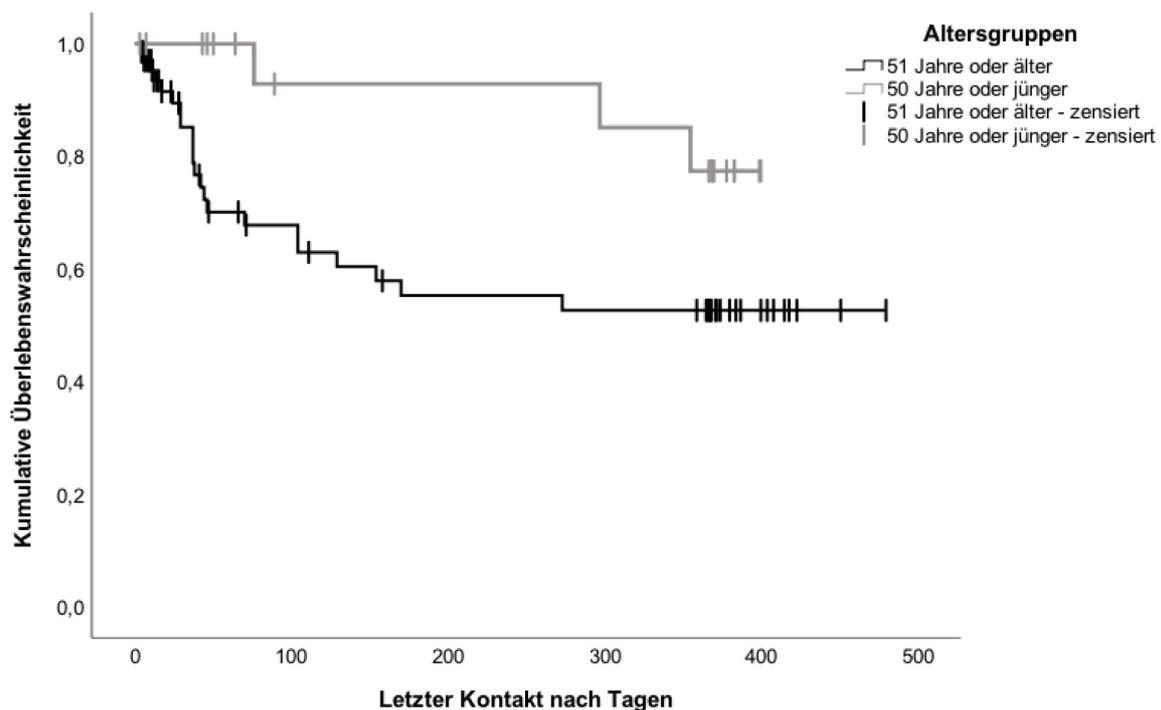
**Tabelle 8** gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der Gruppe, in der die Palliativpatienten wie Studienausscheider behandelt und zensiert wurden. Für die Variablen Geschlecht, Ort der Reanimation und HKS Ursache zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Merkmalsausprägungen. Bei den Variablen Altersgruppe, TH und Initialer EKG Rhythmus bestand ein signifikanter Unterschied, welcher genauer beschrieben wird.

**Tabelle 8:** Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten zensiert

Variabel	Log Rank Test	p-Wert
<b>Geschlecht</b> (weiblich/ männlich)	$\chi^2(1)=3,207$	<i>ns</i>
<b>Altersgruppe</b> ( $\geq 51$ Jahre/ $\leq 50$ Jahre)	$\chi^2(1)=4,255$	0,039
<b>Therapeutische Hypothermie</b> (durchgeführt/ nicht durchgeführt)	$\chi^2(1)=4,976$	0,026
<b>Ort der Reanimation</b> (außerklinisch/ innerklinisch)	$\chi^2(1)=0,043$	<i>ns</i>
<b>HKS Ursache</b> (kardial/ hypoxisch/ sonstige)	$\chi^2(2)=1,920$	<i>ns</i>
<b>Initialer EKG Rhythmus</b> (defibrillierbar/ nicht defibrillierbar)	$\chi^2(1)=6,861$	0,009

### 3.2.2.2.1. Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe

**Abbildung 8** zeigt, dass die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für 20 Patienten der Altersgruppe „50 Jahre oder jünger“ signifikant höher war als für 69 Patienten im Alter von 51 Jahren oder älter,  $\chi^2(1)=4,255$ ,  $p=0,039$ . Sie betrug 77,4% für „50 Jahre oder jünger“ und 52,6% für „51 Jahre oder älter“.

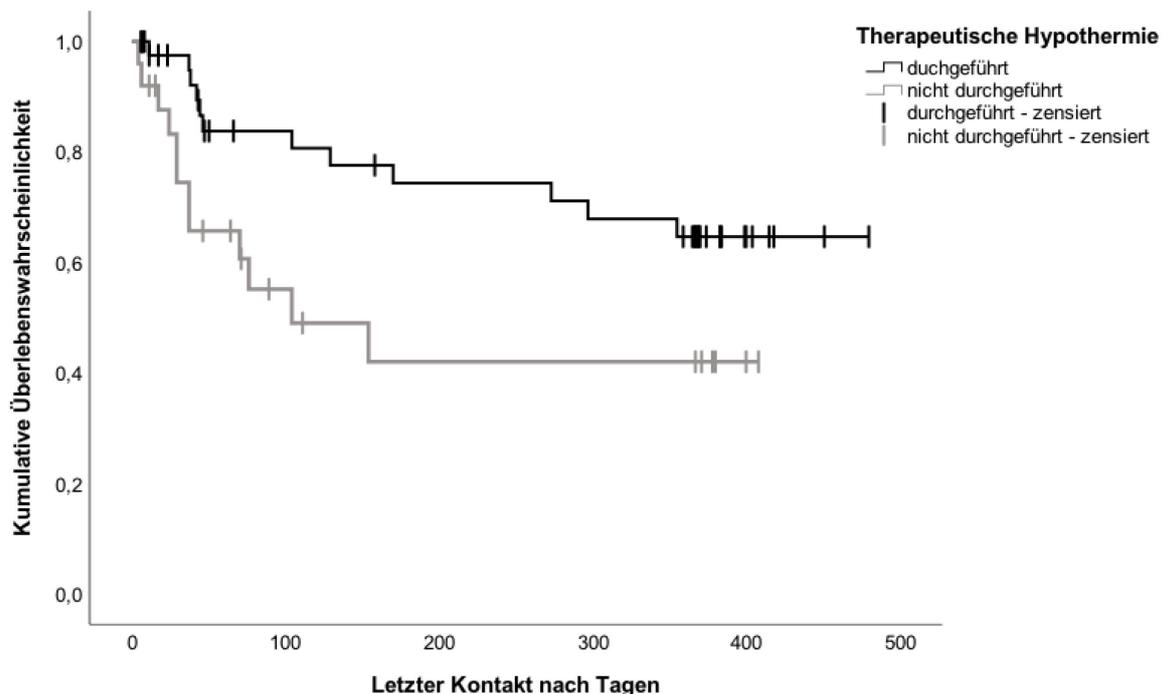


**Abbildung 8:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach Altersgruppen

### 3.2.2.2.2. Überlebenszeitanalyse nach TTM

Ein signifikanter Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich auch für die Merkmalsausprägungen „durchgeführte“ und „nicht durchgeführte“ TH,  $\chi^2(1)=4,976$ ,  $p=0,026$ . Die 40 Patienten der TH -Gruppe überlebten nach einem Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 64,7%, im Vergleich zur Nicht-TH-Gruppe mit 42,0%, siehe **Abbildung 9**.

Da sich bei der TH der einzige Unterschied zwischen den Gruppen „Palliativ als Verstorben“ und „Palliativ zensiert“ zeigte, führten wir für diesen Aspekt weitere Tests durch: Patienten, die mit TH behandelt wurden, hatten signifikant häufiger einen außerklinischen HKS, 88,9% zu 11,1%  $p=0,006$ , für die anderen Patientencharakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

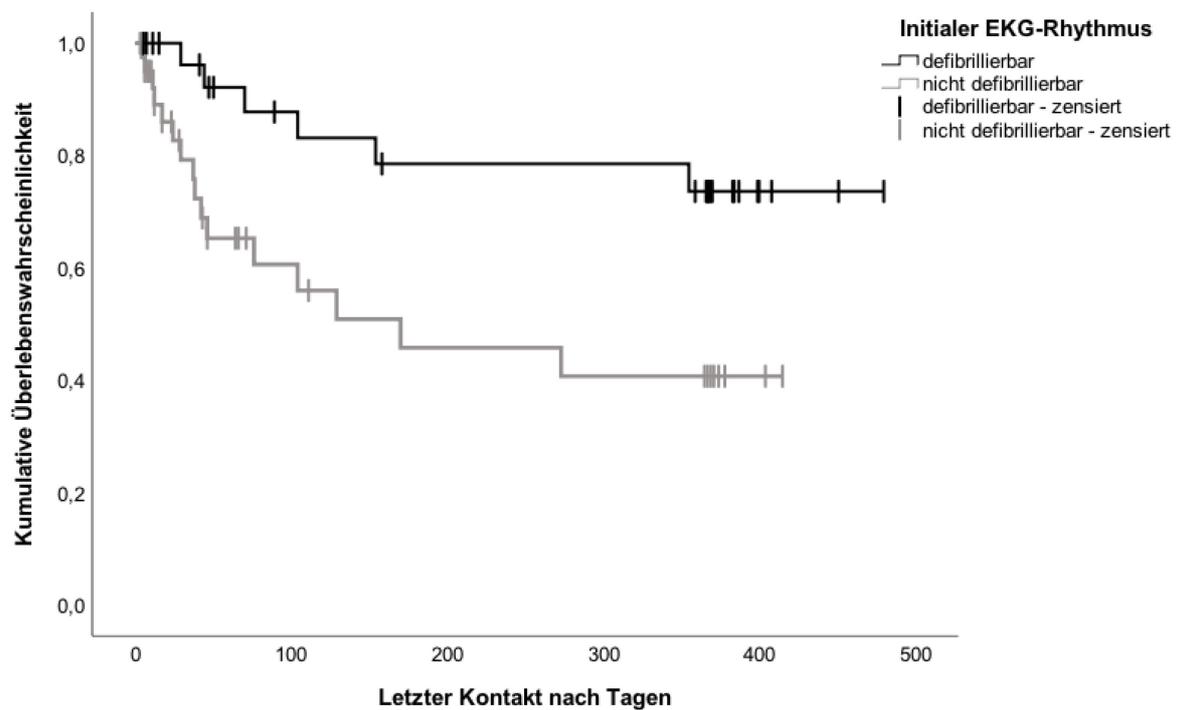


**Abbildung 9:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne durchgeführte therapeutische Hypothermie

### 3.2.2.2.3. Überlebenszeitanalyse nach initialem EKG Rhythmus

In **Abbildung 10** ist zu sehen, dass die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die initial einen defibrillierbaren EKG Rhythmus (Kammerflimmern, Ventrikuläre Tachykardie) zeigten, signifikant höher war als für die, die einen nicht defibrillierbaren Rhythmus (Asystolie, Pulslose elektrische Aktivität) hatten,  $\chi^2(1)=6,861$ ,  $p=0,009$ .

Sie betrug 73,6% für die 31 „Defibrillierbaren“ und 40,7% für die 41 „nicht Defibrillierbaren“.



**Abbildung 10:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebendswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus

### 3.2.2.3. Überlebendswahrscheinlichkeitsanalyse ohne Palliativpatienten

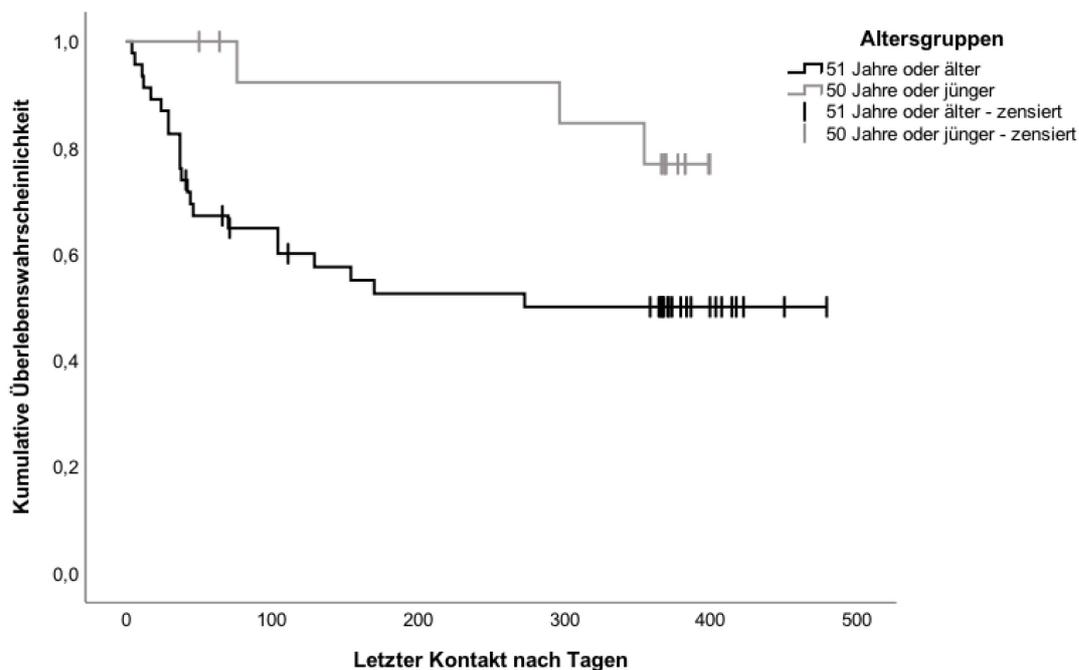
Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Überlebendswahrscheinlichkeitsanalyse, die ohne die Palliativpatienten durchgeführt wurde. Für die Variablen Geschlecht, Ort der Reanimation und HKS Ursache zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten Überlebendswahrscheinlichkeit zwischen den Merkmalsausprägungen. Der signifikante Unterschied bei den Variablen Altersgruppe, TH und Initialem EKG Rhythmus wird genauer beschrieben.

**Tabelle 9:** Testergebnisse Überlebenszeitanalyse ohne Palliativpatienten

Variabel	Log Rank Test	p-Wert
<b>Geschlecht</b> (weiblich/ männlich)	$\chi^2(1)=2,455$	<i>ns</i>
<b>Altersgruppen</b> ( $\geq 51$ Jahre/ $\leq 50$ Jahre)	$\chi^2(1)=4,007$	0,045
<b>Therapeutische Hypothermie</b> (durchgeführt/ nicht durchgeführt)	$\chi^2(1)=5,072$	0,024
<b>Ort der Reanimation</b> (außerklinisch/ innerklinisch)	$\chi^2(1)=0,097$	<i>ns</i>
<b>HKS Ursache</b> (kardial/ hypoxisch/ sonstige)	$\chi^2(2)=1,832$	<i>ns</i>
<b>Initialer EKG Rhythmus</b> (defibrillierbar/ nicht defibrillierbar)	$\chi^2(1)=6,585$	0,010

### 3.2.2.3.1. Überlebenszeitanalyse nach Altersgruppe

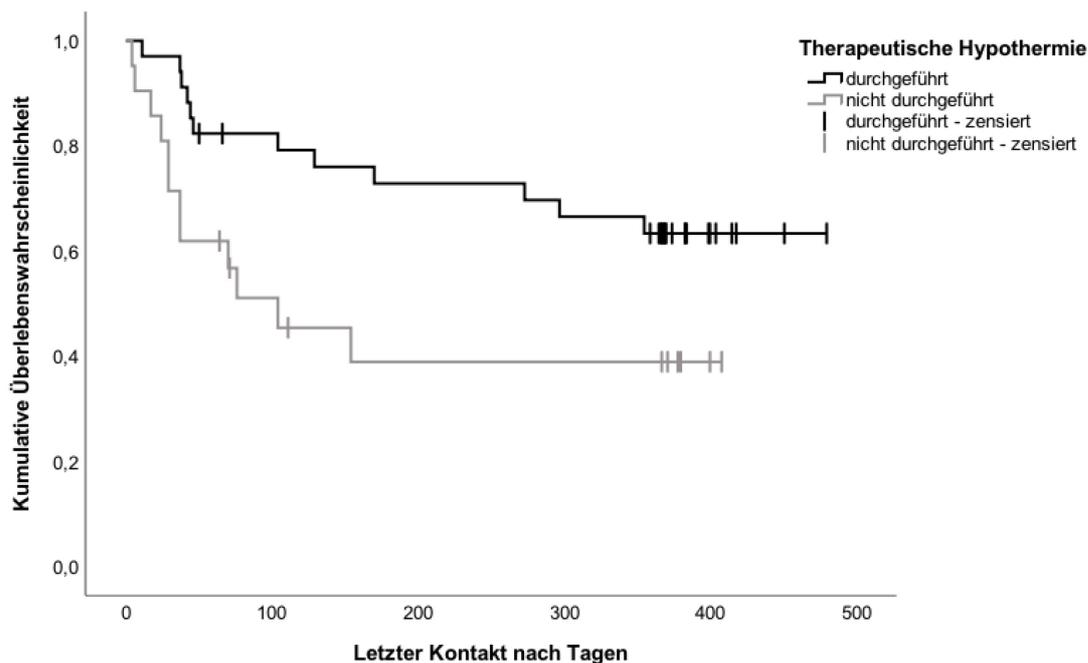
In **Abbildung 11** sind die kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten für 15 Patienten der Altersgruppe „50 Jahre oder jünger“ und für 46 Patienten im Alter von 51 Jahren oder älter zu sehen. Mit 76,9% für „50 Jahre oder jünger“ und 50,1% für „51 Jahre oder älter“ stellte sich ein signifikanter Unterschied dar,  $\chi^2(1)=4,007$ ,  $p=0,045$ .



**Abbildung 11:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Altersgruppen

### 3.2.2.3.2. Überlebenszeitanalyse nach TH

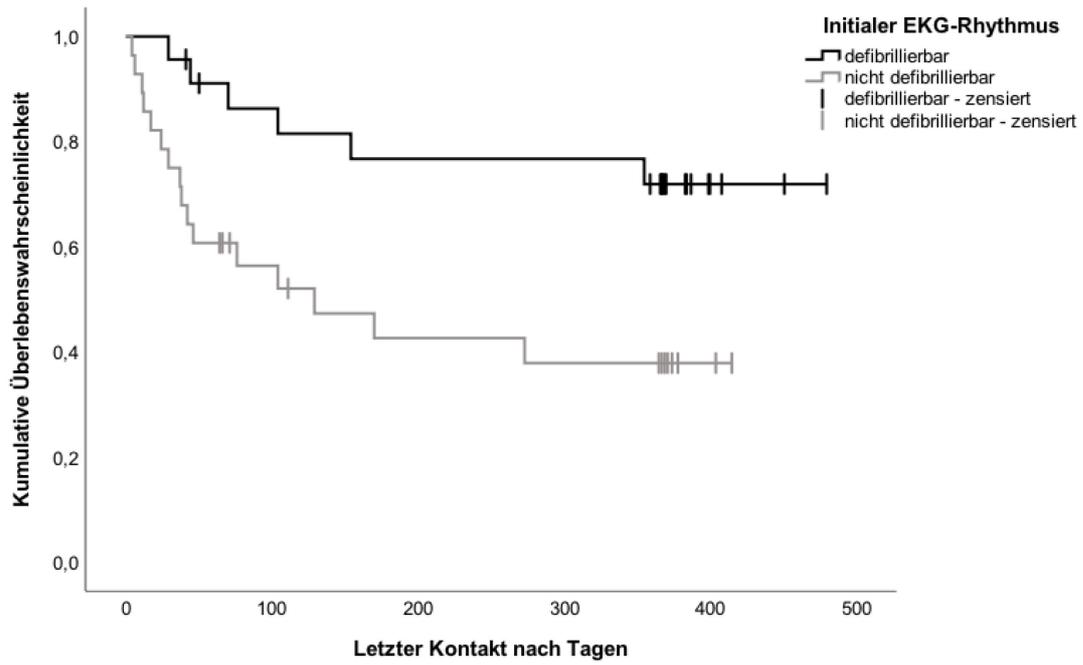
Auch in dieser Gruppe ist der Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit für die Merkmalsausprägungen „durchgeführte“ und „nicht durchgeführte“ TH signifikant,  $\chi^2(1)=5,072$ ,  $p=0,024$ . Wie in **Abbildung 12** dargestellt, lebten die 34 Patienten der TH -Gruppe nach einem Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 63,3%, im Vergleich zur Nicht-TH-Gruppe (n=21) mit 38,9%.



**Abbildung 12:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne durchgeführte therapeutische Hypothermie

### 3.2.2.3.3. Überlebenszeitanalyse nach initialem EKG Rhythmus

In **Abbildung 13** ist zu sehen, dass die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für 23 Patienten mit initial defibrillierbarem EKG Rhythmus signifikant höher war als die für die 28 mit nicht defibrillierbarem Rhythmus,  $\chi^2(1)=6,585$ ,  $p=0,010$ , 71,9% vs. 37,8%.



**Abbildung 13:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit nach initialem EKG-Rhythmus

### 3.3. Globales klinisches Outcome, Bewusstseins-Outcome und funktionelle Selbständigkeit

Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Zustand (tot/lebend, wenn lebend mit welchem Outcome) unserer Patienten bei der Follow-up-Untersuchung ein Jahr nach HKS.

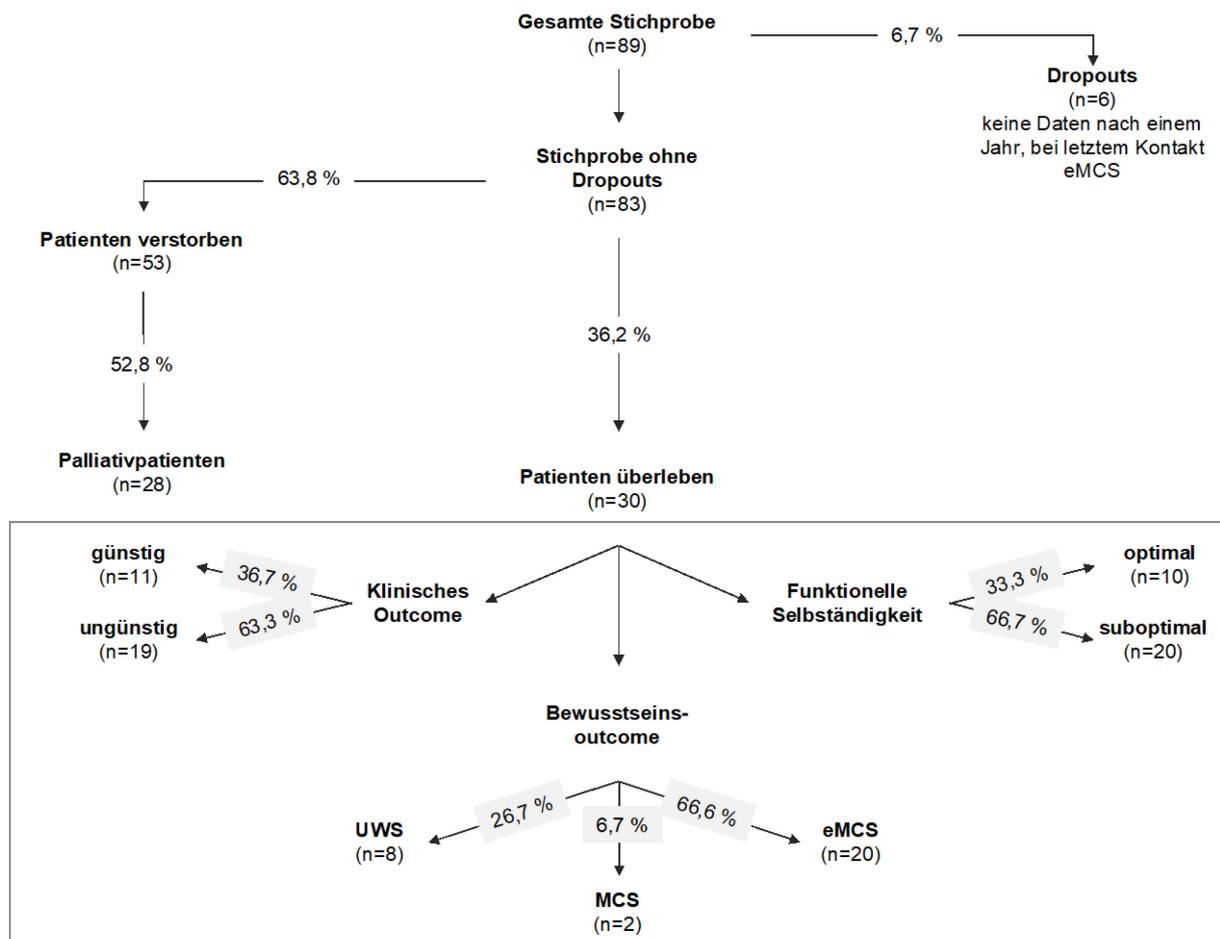


Abbildung 14: Outcome der Stichprobe 1 Jahr nach HKS

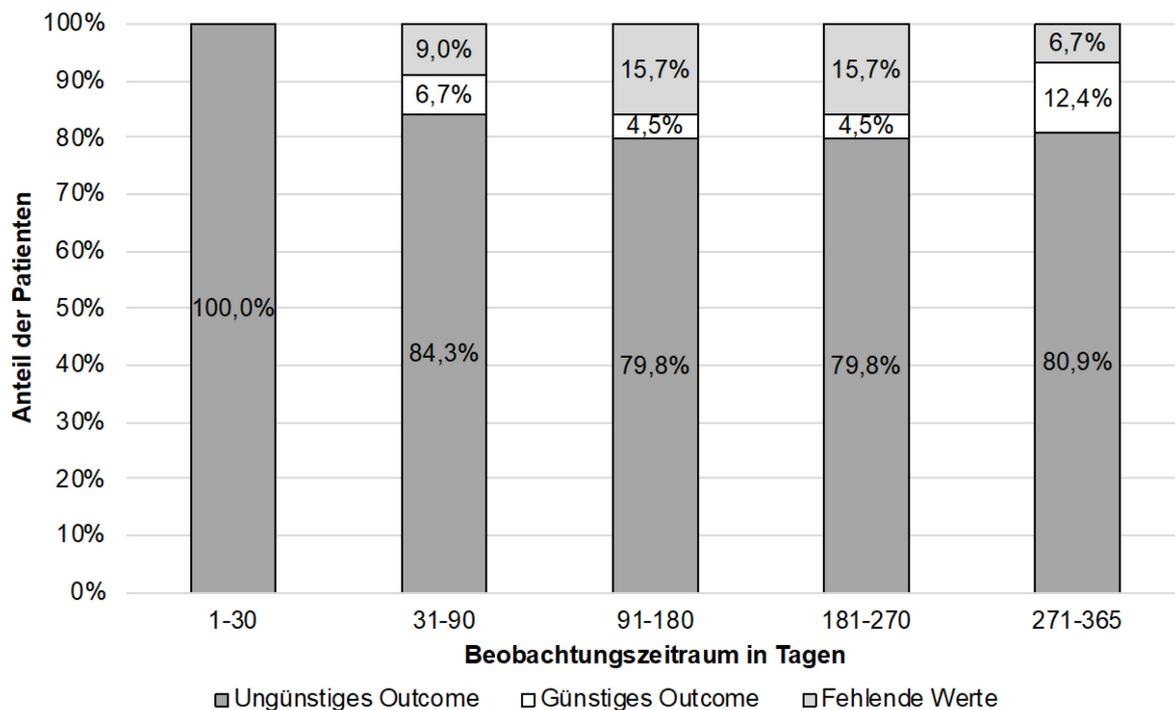
Um das Outcome unserer Stichprobe möglichst genau (und unter verschiedenen Aspekten) zu beschreiben, teilten wir dieses in **globales klinisches Outcome**, **Bewusstseins-Outcome** sowie die erreichte **funktionelle Selbständigkeit** beim letzten Kontakt ein. Zur Darstellung der ersten beiden Outcomedefinitionen im Zeitverlauf gliederten wir den Beobachtungszeitraum von einem Jahr in fünf Intervalle und ordneten jedem die jeweiligen Untersuchungsergebnisse zu. Es gab nicht für jedes Zeitintervall Daten zu allen Patienten, weswegen für jeden Zeitpunkt auch der Anteil an Patienten mit fehlenden Daten angegeben wurde.

Des Weiteren stellten wir die Aufzählung jeweils auch einmal ohne Palliativpatienten dar. Ein statistischer Vergleich zwischen den Gruppen (mit und ohne palliativem Konzept) zu den einzelnen Zeitpunkten wurde nicht durchgeführt, prozentuale Unterschiede wurden jedoch beschrieben. Außerdem wurde getestet, ob bestimmte Patientencharakteristika einen Einfluss auf das Outcome haben.

### 3.3.1. Globales klinisches Outcome

#### 3.3.1.1. Globales klinisches Outcome gesamte Stichprobe

Das GKO aller 89 Patienten wurde anhand von CPC- und mRS-Werten als günstig (CPC 1-2 oder mRS 0-3) oder ungünstig (CPC 3-5 oder mRS 4-6) definiert und in **Abbildung 15** im Zeitverlauf dargestellt.



**Abbildung 15:** GKO im Zeitverlauf gesamte Stichprobe

Für das erste Intervall (Tag 1-30) wurden die Ergebnisse der frühesten Untersuchung (= Baseline) verwendet, bei welcher alle Patienten ein ungünstiges GKO zeigten. Im Verlauf wurde die Anzahl von Patienten mit ungünstigem Outcome dann geringer (n=75 vs. n=71) und betrug zum letzten Zeitpunkt 80,9%. Der Anteil der Patienten mit günstigem Outcome fiel zunächst von 6,7% an Tag 31-90 auf 4,5% bis Tag 270 und

stieg im letzten Intervall auf 12,4% an. Die fehlenden Daten machten 9,0%, 15,7% und im letzten Intervall 6,7% aus.

**Tabelle 10** zeigt den Vergleich von Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem Outcome im letzten Zeitintervall in Bezug auf demographische und reanimationsbezogene Daten. Abzüglich der 6 Patienten, von denen keine Daten zu diesem Zeitpunkt vorlagen, hatten 86,7% der Patienten (n=72) ein ungünstiges und 13,3% (n=11) ein günstiges Outcome. Die beiden Outcome Gruppen unterschieden sich in keiner der Merkmalsausprägungen signifikant. Da nicht bei jedem Patienten Daten zu allen Variablen vorlagen, ist in der zweiten Spalte zusätzlich in Klammern angegeben, mit wie vielen Patienten getestet wurde.

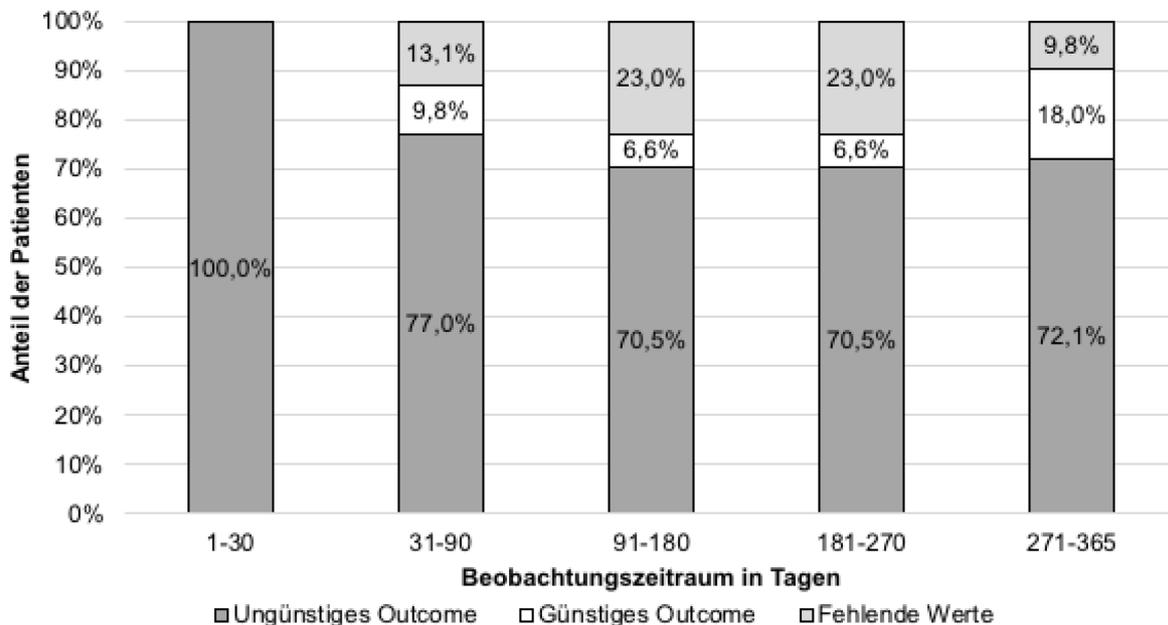
**Tabelle 10:** Patientencharakteristika nach GKO mit Palliativpatienten

	Alle Patienten	Globales klinisches Outcome		Günstig vs. Ungünstig
		Günstig	Ungünstig	
<b>Anzahl</b>	83	11	72	
<b>Geschlecht (w/m)</b>	17/66 (n=83)	1/10	16/56	ns
<b>Alter in Jahren</b>	61,7 (n=83)	58,6	62,2	ns
<b>Therapeutische Hypothermie (ja/nein)</b>	43/22 (n=65)	6/4	37/18	ns
<b>Reanimationsort (außer-/innerklinisch)</b>	61/17 (n=78)	7/4	54/13	ns
<b>HKS Ursache (kardial/andere)</b>	59/23 (n=82)	10/1	49/22	ns
<b>Initialer EKG Rhythmus (defibrillierbar/nicht)</b>	29/37 (n=66)	3/4	26/33	ns
<b>Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus in Tagen</b>	18,5 (7-82) (n=46)	22 (10-61)	18,5 (7-82)	ns
<b>Aufenthaltsdauer Reha-Einrichtung in Tagen</b>	69 (2-251) (n=35)	75 (49-125)	68 (2-251)	ns

*Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen, Mittelwert für Alter in Jahren, Median mit Minimum und Maximum für die Aufenthaltsdauer im Akutkrankenhaus bzw. der Reha-Einrichtung*

### 3.3.1.2. Globales klinisches Outcome ohne Palliativpatienten

Das GKO im Zeitverlauf wurde in **Abbildung 16** noch einmal nur für die 61 Patienten dargestellt, die kein palliatives Behandlungskonzept erfahren haben.



**Abbildung 16:** GKO im Zeitverlauf ohne Palliativpatienten

Der Anteil derer mit einem ungünstigen GKO sank von 77,0% im zweiten Intervall auf 70,5% bis Tag 270 und betrug am Beobachtungsende 72,1%. Ein günstiges Outcome zeigten nach den ersten 30 Tagen 9,8% der Patienten, von Tag 91 – 270 6,6% und beim letzten Kontakt 18,0%. Der Anteil der fehlenden Daten stieg nach dem zweiten Intervall zunächst von 13,1% auf 23,0% und sank zum letzten Zeitpunkt bis auf 9,8%.

Den Vergleich zwischen Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem Outcome im letzten Zeitintervall in Bezug auf demographische und reanimationsbezogene Daten für die Gruppe ohne Palliativpatienten zeigt **Tabelle 11**. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

**Tabelle 11:** Patientencharakteristika nach GKO ohne Palliativpatienten

	Alle Patienten	Globales klinisches Outcome		Günstig vs. Ungünstig
		Günstig	Ungünstig	
<b>Anzahl</b>	55	11	44	
<b>Geschlecht (w/m)</b>	14/41 (n=55)	1/10	13/31	ns
<b>Alter in Jahren</b>	61,2 (n=55)	58,6	61,8	ns
<b>Therapeutische Hypothermie (ja/nein)</b>	32/18 (n=50)	6/4	26/14	ns
<b>Reanimationsort (außer-/innerklinisch)</b>	40/12 (n=52)	7/4	33/8	ns
<b>HKS Ursache (kardial/andere)</b>	43/12 (n=55)	10/1	33/11	ns
<b>Initialer EKG Rhythmus (defibrillierbar/nicht)</b>	21/24 (n=45)	3/4	18/20	ns
<b>Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus in Tagen</b>	20 (7-82) (n=39)	22 (13-61)	20 (7-82)	ns
<b>Aufenthaltsdauer Reha-Einrichtung in Tagen</b>	69 (2-251) (n=33)	75 (49-126)	68 (2-251)	ns

*Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen, Mittelwert für Alter in Jahren, Median mit Minimum und Maximum für die Aufenthaltsdauer im Akutkrankenhaus bzw. der Reha-Einrichtung*

### 3.3.1.3. Vergleich der Gruppen in Bezug auf Globales klinisches Outcome

Alle palliativbehandelten Patienten unserer Studiengruppe verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. So war der Anteil an ungünstigem Outcome zum zweiten Zeitpunkt um 7,3%, von Tag 91-270 um 9,3% und am Beobachtungsende um 8,8% höher als in der Gruppe ohne Palliativpatienten. Der Unterschied in den Anteilen an günstigem Outcome betrug 3,1%, 2,1% und 5,6% mit stets höheren Werten in der Gruppe ohne Palliativpatienten.

Beim Vergleich von Patienten mit günstigem bzw. ungünstigem Outcome im letzten Zeitintervall in Bezug auf demographische und reanimationsbezogene Daten zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

### 3.3.2. Bewusstseins-Outcome

Mit Hilfe der CRS-R wurde der Bewusstseinszustand der Patienten ermittelt. Es wird zwischen UWS, MCS und eMCS unterschieden.

### 3.3.2.1. Bewusstseins-Outcome gesamte Stichprobe

Abbildung 17 zeigt die Häufigkeiten dieser Bewusstseinszustände in den verschiedenen Zeitintervallen. Der Anteil der fehlenden Daten und der Verstorbenen wurde jeweils mit aufgeführt.

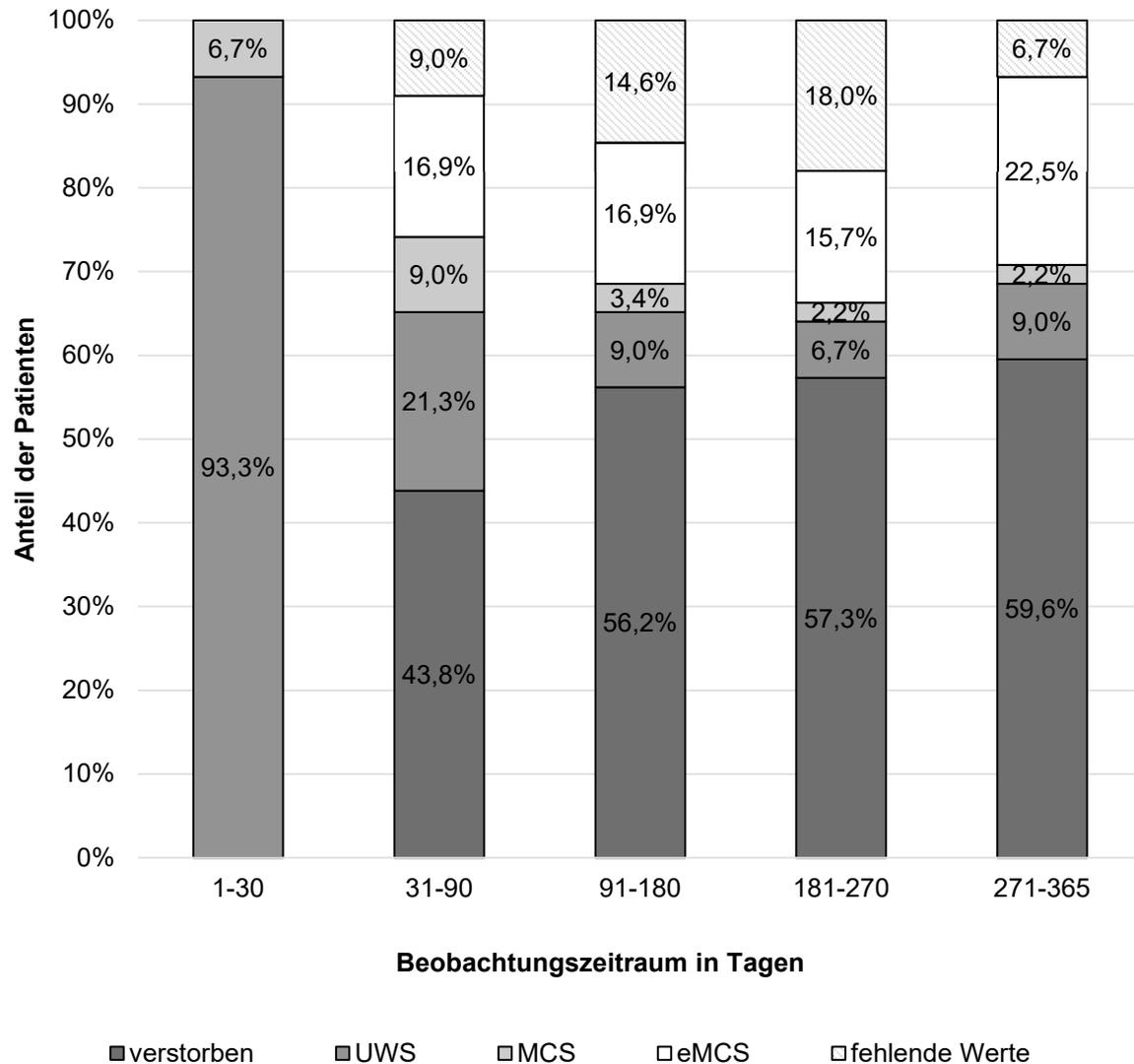
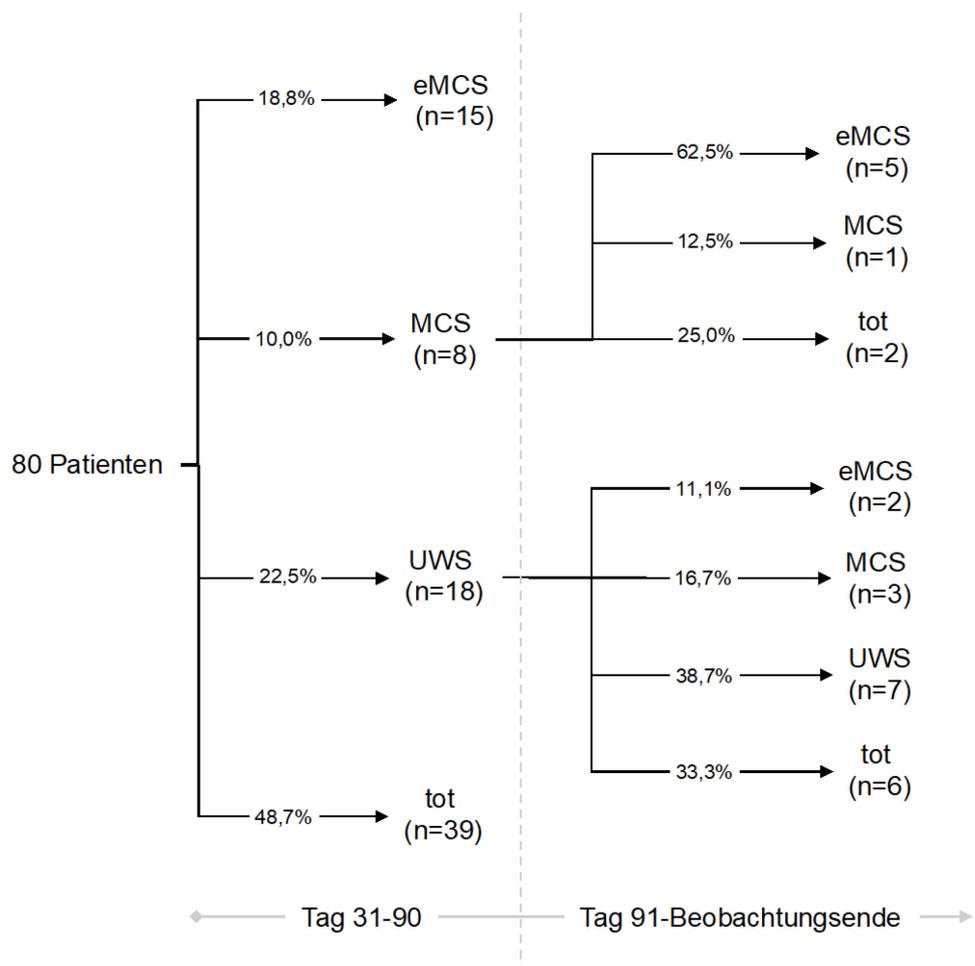


Abbildung 17: BO im Zeitverlauf gesamte Stichprobe

Im ersten Intervall befanden sich 93,3% der Patienten im UWS und 6,7% im MCS. Ab dem zweiten Intervall stieg die Zahl der Verstorbenen von 43,8% bis zum Beobachtungsende auf 59,6%, der Anteil an Patienten im UWS nahm ab und betrug ein Jahr nach HKS 9,0%. 22,5% erlangten ihr Bewusstsein wieder, während 2,2% der Patienten im MCS verblieben.

Alle Palliativpatienten befanden sich zum ersten Zeitpunkt im UWS, im zweiten Intervall waren noch n=4 am Leben, n=3 davon weiterhin im UWS und ein Patient im MCS. Ab Tag 91 waren alle palliativ Behandelten verstorben.

Von den 18 Patienten, die sich zwischen Tag 31-90 im UWS befanden, erreichten bis zum Beobachtungsende 16,7% ein MCS und 11,1% erlangten ihr volles Bewusstsein wieder. Von den 8 Patienten, die im zweiten Intervall im MCS waren, erreichten 62,5% ein eMCS. Die folgende Abbildung stellt die Entwicklung des Bewusstseinsniveaus noch einmal graphisch dar:



**Abbildung 18:** Entwicklung des Bewusstseinsniveaus von Tag 31-90 bis zum Beobachtungsende

Um mögliche Unterschiede bei den demographischen und reanimationsbezogenen Daten in Bezug auf das BO der Patienten festzustellen, wurde es, wie im Methodenteil ausführlicher beschrieben, in ein ungünstiges und günstiges BO aufgeteilt. Die Dropouts konnten bei dieser Auswertung mit einbezogen werden, weil sie sich zum Zeitpunkt ihres letzten Kontaktes im eMCS befanden.

**Tabelle 12** zeigt die Häufigkeit der Patientencharakteristika aufgelistet nach diesen Outcomekriterien. Da nicht bei jedem Patienten Daten zu allen Variablen vorlagen, ist in der zweiten Spalte zusätzlich in Klammern angegeben, mit wie vielen Patienten getestet wurde.

**Tabelle 12:** Patientencharakteristika nach BO gesamte Stichprobe

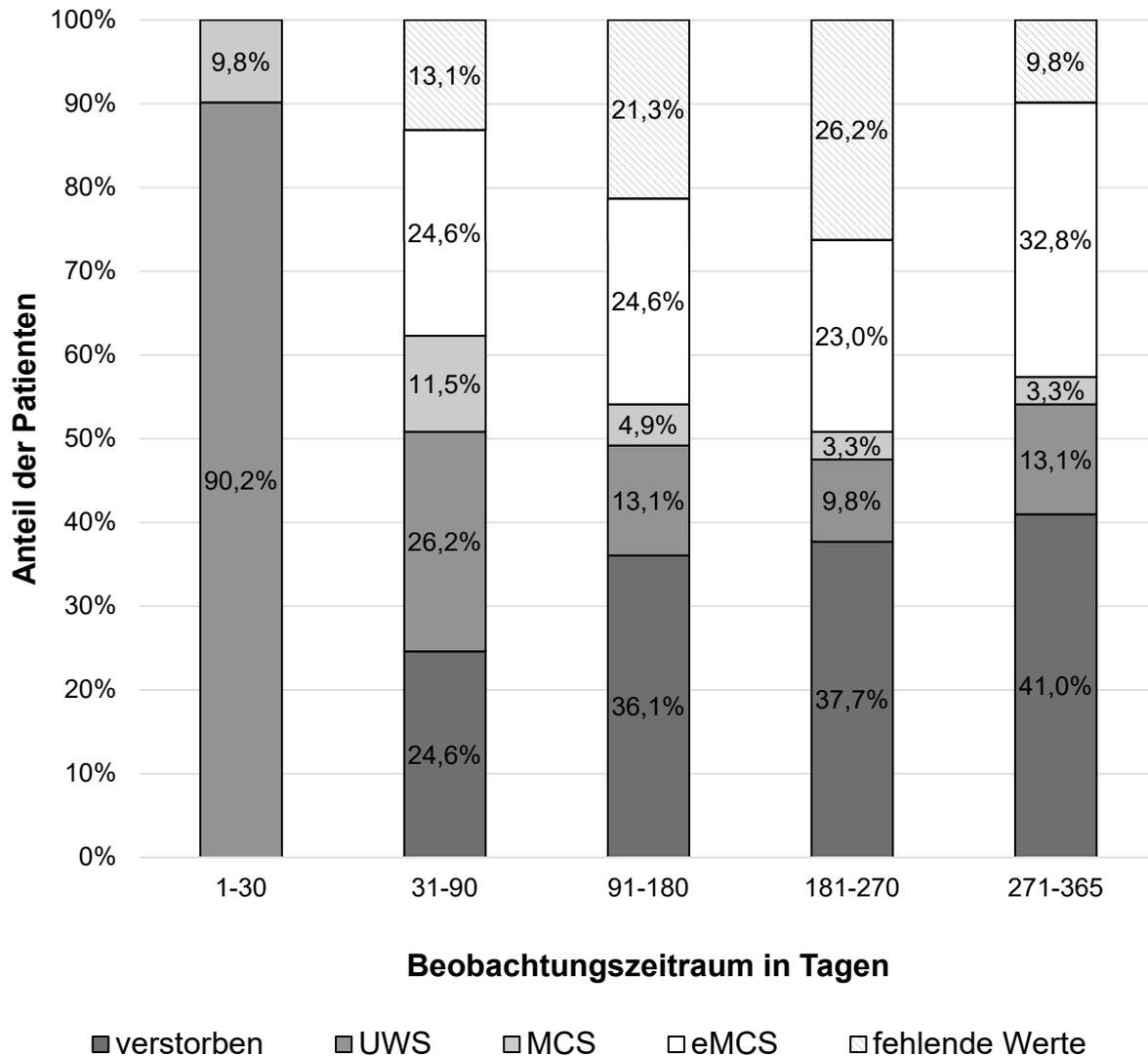
	Alle Patienten	Bewusstseins-Outcome		Günstig vs. Ungünstig
		Günstig	Ungünstig	
<b>Anzahl</b>	89	26	63	
<b>Geschlecht (w/m)</b>	18/71	4/22	14/49	ns
<b>Alter in Jahren</b>	61,8	56,8	63,8	0,024
<b>Therapeutische Hypothermie (ja/nein)</b>	45/25 (n=70)	16/9	29/16	ns
<b>Reanimationsort (außer-/innerklinisch)</b>	65/19 (n=84)	17/9	48/10	ns
<b>HKS Ursache (kardial/andere)</b>	63/25 (n=88)	20/6	43/19	ns
<b>Initialer EKG Rhythmus (defibrillierbar/nicht)</b>	31/41 (n=72)	10/11	21/30	ns
<b>Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus in Tagen</b>	19 (7-83) (n=49)	24 (7-83)	18 (9-82)	ns
<b>Aufenthaltsdauer Reha-Einrichtung in Tagen</b>	67 (2-251) (n=39)	103 (34-251)	63 (2-147)	0,003

*Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen, Mittelwert für Alter in Jahren, Median mit Minimum und Maximum für die Aufenthaltsdauer im Akutkrankenhaus bzw. der Reha-Einrichtung*

Patienten, die ihr Bewusstsein im Verlauf wiedererlangten, waren signifikant jünger als die, die in einer schweren Bewusstseinsstörung verblieben oder verstarben, im Mittel 56,8 Jahre vs. 63,8 Jahre,  $U=569,5$   $p=0,024$ . Außerdem hatten sie im Median eine signifikant längere Aufenthaltsdauer in einer Reha-Einrichtung, 103 Tage (Min=34 Max=251) vs. 63 Tage (Min=2 Max=147),  $U=78,0$   $p=0,003$ .

### 3.3.2.2. Bewusstseins-Outcome ohne Palliativpatienten

Auch das BO im Zeitverlauf stellten wir in **Abbildung 19** noch einmal nur für die 61 Patienten dar, die kein palliatives Behandlungskonzept erfahren haben.



**Abbildung 19:** BO im Zeitverlauf ohne Palliativpatienten

Bei der Baseline Untersuchung befanden sich 90,2% der Patienten im UWS und 9,8% im MCS. Ab dem zweiten Beobachtungszeitpunkt stieg die Zahl der Verstorbenen von 24,6% bis zum Beobachtungsende auf 41,0%. Der Anteil an Patienten im UWS nahm bis zum Tag 270 auf 9,8% ab und stieg bis zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung wieder auf 13,1%. Im zweiten Intervall hatten 24,6% ihr Bewusstsein wiedererlangt, bis zum Beobachtungsende 32,8%. 2 Patienten (3,3%) verblieben im MCS.

Das Vorgehen zum Aufzeigen von Unterschieden bei den demographischen und reanimationsbezogenen Daten in Bezug auf das BO wurde bereits bei der Gruppe mit den Palliativpatienten beschrieben. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

**Tabelle 13:** Patientencharakteristika nach BO ohne Palliativpatienten

	Alle Patienten	Bewusstseins-Outcome		Günstig vs. Ungünstig
		Günstig	Ungünstig	
<b>Anzahl</b>	61	26	35	
<b>Geschlecht (w/m)</b>	15/46 (n=61)	4/22	11/24	ns
<b>Alter in Jahren</b>	61,4 (n=61)	56,8	64,7	0,029
<b>Therapeutische Hypothermie (ja/nein)</b>	34/21 (n=55)	16/9	18/12	ns
<b>Reanimationsort (außer-/innerklinisch)</b>	44/14 (n=58)	17/9	27/5	ns
<b>HKS Ursache (kardial/andere)</b>	47/14 (n=61)	20/6	27/8	ns
<b>Initialer EKG Rhythmus (defibrillierbar/nicht)</b>	23/28 (n=51)	10/11	13/17	ns
<b>Aufenthaltsdauer Akutkrankenhaus in Tagen</b>	21 (7-83) (n=42)	24 (7-83)	20 (12-82)	ns
<b>Aufenthaltsdauer Reha-Einrichtung in Tagen</b>	67 (2-251) (n=37)	103 (34-251)	63 (2-115)	0,002

*Exakttest nach Fisher für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen, Mittelwert für Alter in Jahren, Median mit Minimum und Maximum für die Aufenthaltsdauer im Akutkrankenhaus bzw. der Reha-Einrichtung*

Patienten, die ihr Bewusstsein wiedererlangten, waren signifikant jünger, im Mittel 56,8 Jahre vs. 64,7 Jahre  $U=305,5$   $p=0,029$  und hatten eine längere mediane Aufenthaltsdauer in einer Reha-Einrichtung, 103 Tage (Min=34, Max=251) vs. 63 Tage (Min=2, Max=115),  $U=66,5$   $p=0,002$ .

### 3.3.3. Funktionelle Selbständigkeit (FS) der Überlebenden

Bei den 30 - den Einjahres-Follow-up-Zeitpunkt überlebenden - Patienten untersuchten wir die FS zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes mit Hilfe des BI. Ein  $BI \geq 91$  galt als optimaler, ein  $BI < 91$  als suboptimaler funktioneller Status des Patienten [143]. 66,7% der Patienten wiesen einen suboptimalen funktionellen Status auf, während 33,3% wieder eine FS erlangten. Die Patienten mit optimalem

funktionellem Status hatten alle ihr Bewusstsein wieder vollständig erlangt, in der Gruppe mit suboptimalem funktionellem Status erreichten 50,0% ein eMCS,  $\chi^2(1)=7,500$ ,  $p=0,011$ . Die Hälfte der Patienten, die ihr Bewusstsein wiedererlangt haben, hatten eine optimale FS, die andere Hälfte eine suboptimale.

Hinsichtlich des Alters, Geschlechts, TTM, des Ortes der Reanimation, des ersten EKG-Rhythmus und der Aufenthaltsdauer im Akutkrankenhaus oder der Reha-Einrichtung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen.

### 3.4. EEG

#### 3.4.1. EEG-Befunde, Deskriptive Statistik

**Tabelle 14** gibt einen Überblick über EEG bezogene Daten unseres Patientenkollektivs für die gesamte Stichprobe, einmal mit und einmal ohne Palliativpatienten sowie für die Palliativpatienten als eigene Gruppe. Die EEGs wurden in Orientierung an Westhall et al. in hochmaligne, maligne und benigne eingeteilt.

**Tabelle 14:** Angaben zu EEG-Ableitung und EEG-Befund

	alle Patienten n=89	ohne Palliative n=61	Palliative n=28	Palliativ vs. Nicht-Palliativ
<b>Tag der EEG Ableitung, Median</b>	6 (1-14)	7 (1-14)	5 (1-14)	ns
<b>Analgosedierung</b>	16/51 (31,4%)	13/37 (35,1%)	3/14 (21,4%)	ns
<b>Hochmalignes EEG</b>	30 (33,7%)	13 (21,3%)	17 (60,7%)	0,001
Grundrhythmus-suppression	16 (18,0%)	6 (9,8%)	10 (35,7%)	0,006
Burst-Suppression-Muster	14 (15,7%)	7 (11,5%)	7 (25,0%)	ns
<b>Malignes EEG</b>	67 (75,3%)	47 (77,0%)	20 (71,4%)	ns
Epileptische Aktivität	20 (22,5%)	16 (26,2%)	4 (14,3%)	ns
Status epilepticus	12 (13,5%)	8 (13,1%)	4 (14,3%)	ns
Fehlende Reaktivität	62 (69,7%)	43 (70,5%)	19 (67,9%)	ns
<b>Benignes EEG</b>	13 (14,6%)	11 (18,0%)	2 (7,1%)	ns

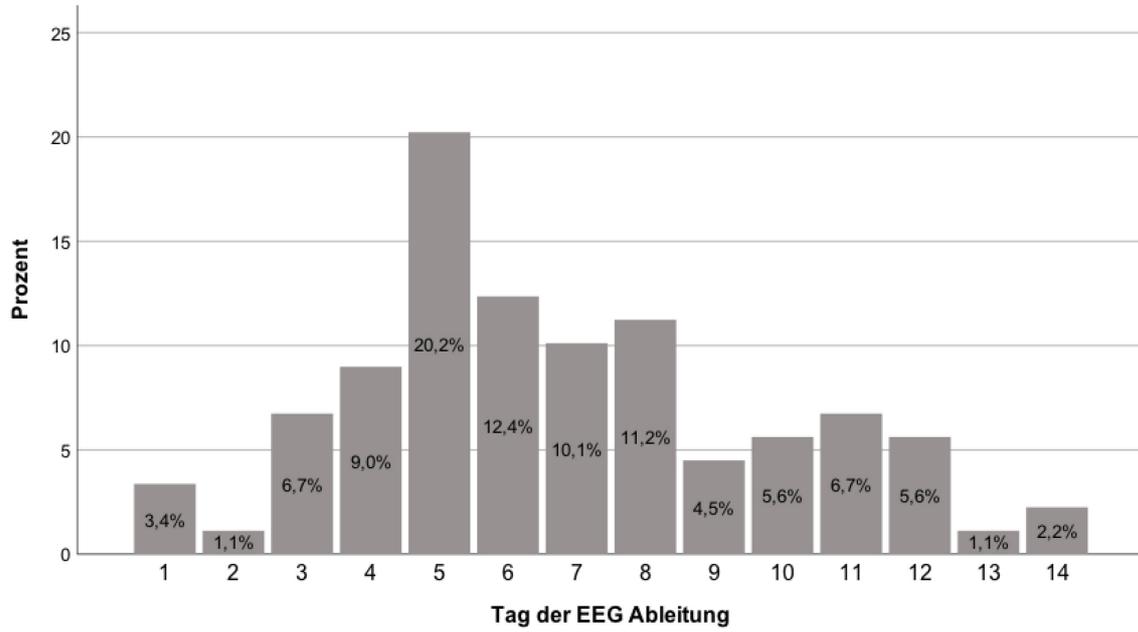
Ein hochmalignes EEG wiesen bei Betrachtung der gesamten Stichprobe 33,7% der Patienten auf, wobei der Anteil an Palliativpatienten daran 56,7% beträgt. Sowohl ein hochmalignes EEG, als auch eine GRS traten in der Gruppe der Palliativbehandelten signifikant häufiger auf als in der Gruppe ohne Palliativpatienten,  $\chi^2(1)=13,334$ ,  $p=0,001$  bzw.  $\chi^2(1)=8,716$ ,  $p=0,006$ .

Mehr als die Hälfte aller Patienten hatte, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, ein malignes EEG (75,3%, 77,0%, 71,4%). Dazu trug in vielen Fällen eine fehlende Reaktivität bei, deren Anteil in der Gruppe ohne Palliativpatienten gering höher war (70,5% bzw. 67,9%). EA hatten 26,2% der Nicht- und 14,3% der Palliativpatienten. Ein SE trat mit 13,1% und 14,3% in beiden Gruppen anteilig ähnlich häufig auf. Für keines dieser malignen EEG-Muster ergab sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Gruppen.

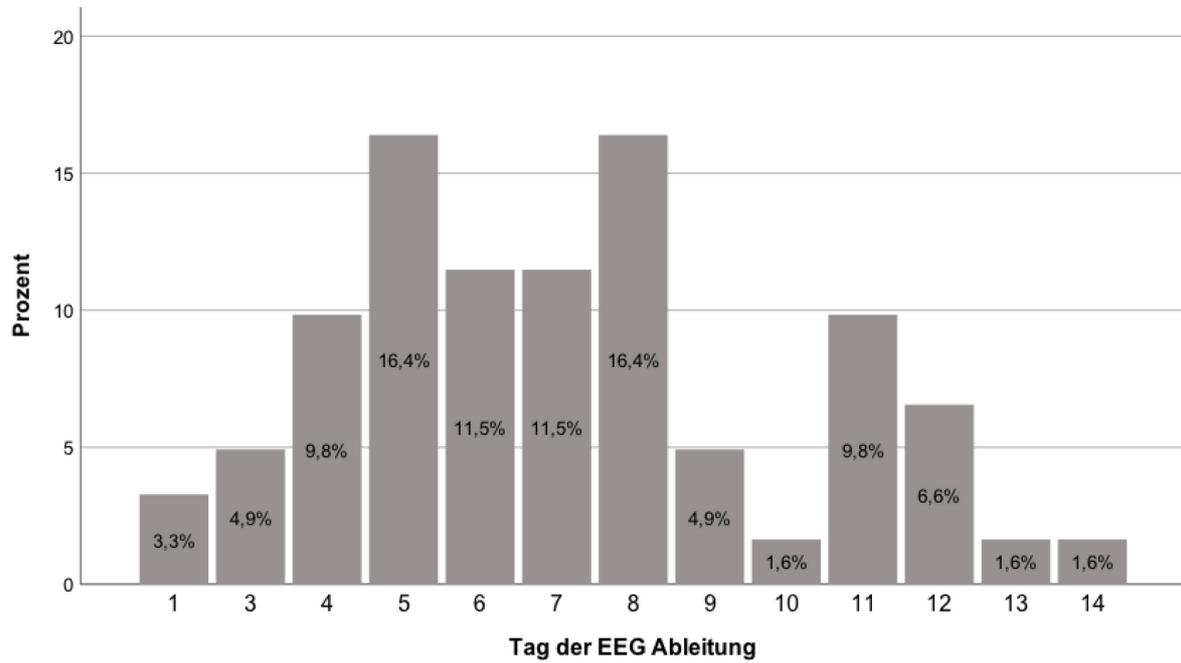
Ein benignes EEG zeigten nur 14,6% unserer Patienten, 15,4% davon wurden palliativ behandelt. Dieser Anteil steigt zwar nach Ausschluss der Palliativpatienten auf 18,0%, bleibt aber trotzdem gering und spiegelt eine Studiengruppe mit manifester HIE wider.

Insgesamt betrachtet nimmt der Anteil an hochmalignen EEG-Mustern ab (von 33,7% auf 21,3%), sobald die Palliativpatienten nicht mehr berücksichtigt werden, wohingegen der Anteil an malignen und benignen EEG-Mustern steigt (von 75,3% auf 77,0% bzw. von 14,6% auf 18,0%).

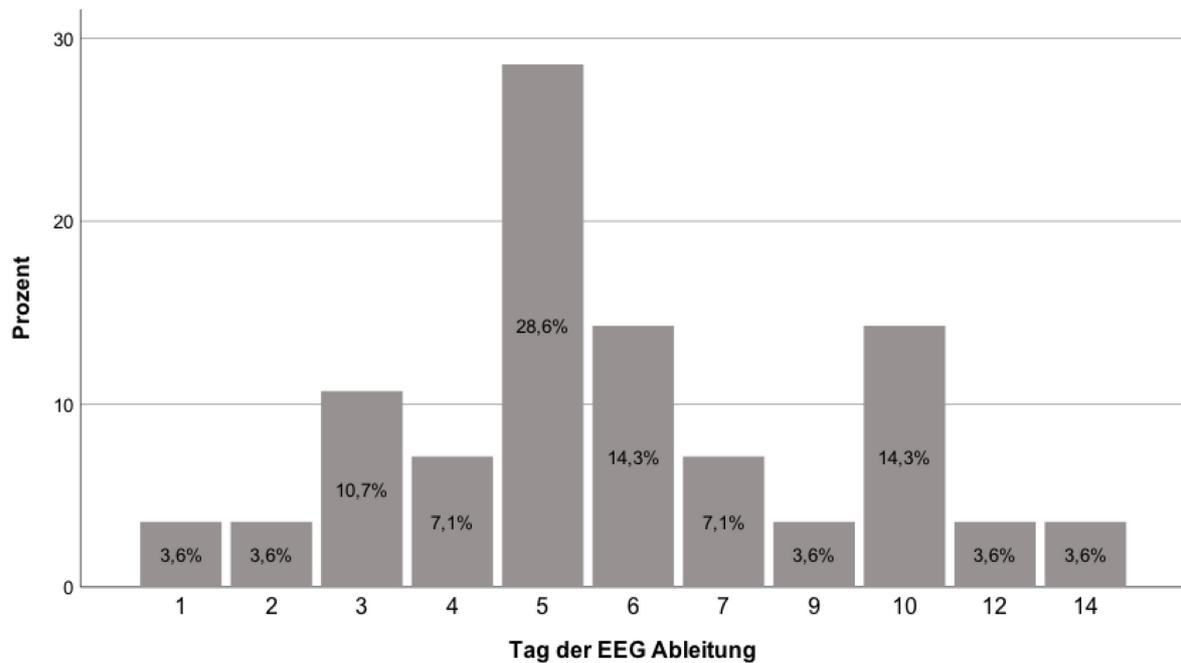
**Abbildung 20** bis **Abbildung 22** zeigen, an welchen Tagen die EEGs bei Betrachtung mit den, ohne die und nur den Palliativpatienten abgeleitet wurden. Der jeweilige Median kann **Tabelle 14** entnommen werden. Eine Angabe darüber, wie viele Stunden nach HKS die EEG-Ableitung genau stattgefunden hat, konnte im Vergleich zu anderen Studien nicht gemacht werden.



**Abbildung 20:** Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen nach HKS für die Gesamtpopulation



**Abbildung 21:** Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen ohne Palliativpatienten



**Abbildung 22:** Verteilung der EEG-Ableitung nach Tagen nur Palliativpatienten

Das EEG kann durch das TTM bzw. vielmehr durch die damit einhergehende Sedierung verfälscht werden [62]. Dies gilt es bei der Befundung zu beachten. In unserer Stichprobe lagen nicht für alle Patienten Angaben darüber vor, ob während der EEG-Ableitung eine Analgosedierung weitergeführt wurde oder nicht und wenn ja, mit welchem Medikament in welcher Dosierung. Eine Beeinflussung der EEG-Befunde kann in einigen Fällen also nicht ausgeschlossen werden. Da unsere EEGs im Median von Tag 6 nach HKS stammen, sollten unmittelbare Effekte durch das TTM bzw. die Sedierung unwahrscheinlicher sein als in einer Gruppe mit früh (<72h) abgeleiteten EEGs. Bei den Patienten, zu denen es genaue Angaben gab (31,4%), lag die Medikation in einem bestimmten Rahmen, in welchem die Vorhersagekraft eines EEGs laut bisheriger Erkenntnisse nicht eingeschränkt zu sein scheint, siehe auch Kapitel 1.5.4.2. [46,72,75,93].

### 3.4.2. Überlebenszeitanalyse in Bezug auf EEG Parameter

Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen untersuchten wir Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf das Vorhandensein einzelner EEG-Parameter. Hierbei testeten wir erneut einmal mit und einmal ohne Palliativpatienten bzw. mit diesen als Dropouts.

#### 3.4.2.1. Überlebenszeitanalyse gesamte Stichprobe

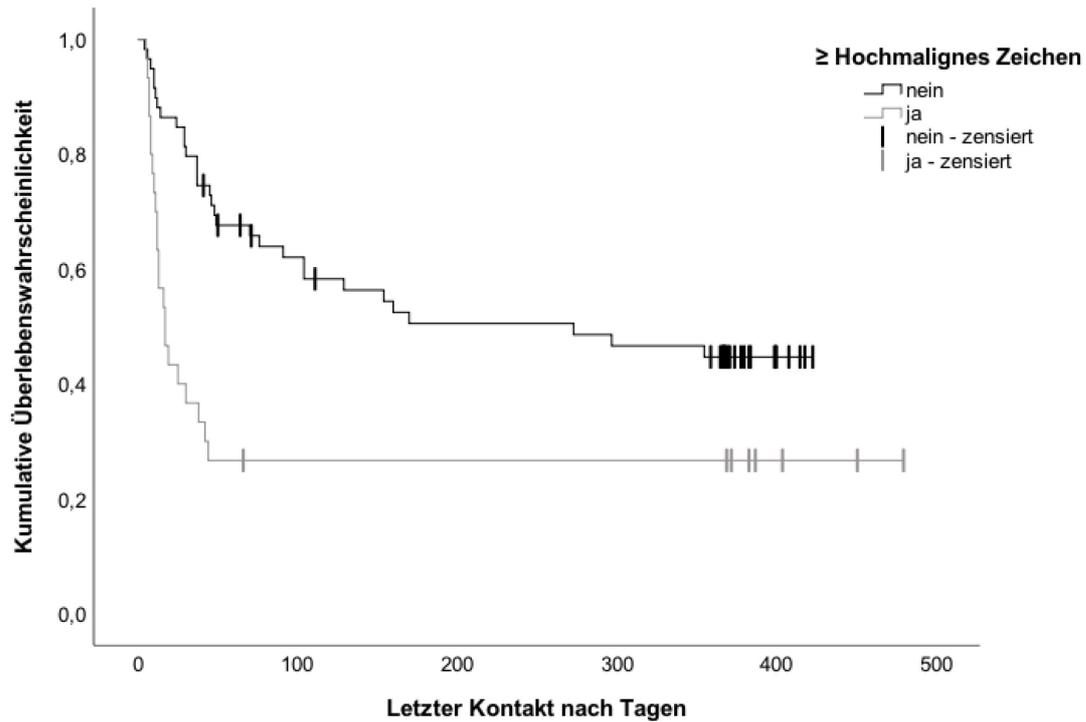
**Tabelle 15** gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse in dieser Gruppe. Für die Variablen BSM, malignes EEG, EA, SE, fehlende Reaktivität und benignes EEG zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Merkmalsausprägungen. Bei den Variablen hochmalignes EEG und GRS bestand ein signifikanter Unterschied, welcher genauer beschrieben wird.

**Tabelle 15:** Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten als Verstorbene

Variabel	Log-Rank Test	p-Wert
<b>Hochmalignes EEG</b>	9,642	0,002
Grundrhythmus-suppression	16,824	0,000
Burst-Suppression-Muster	0,081	ns
<b>Malignes EEG</b>	0,675	ns
Epileptische Aktivität	0,515	ns
Status epilepticus	0,004	ns
fehlende Reaktivität	0,466	ns
<b>Benignes EEG</b>	0,369	ns

### 3.4.2.1.1. Überlebenszeitanalyse hochmalignes EEG

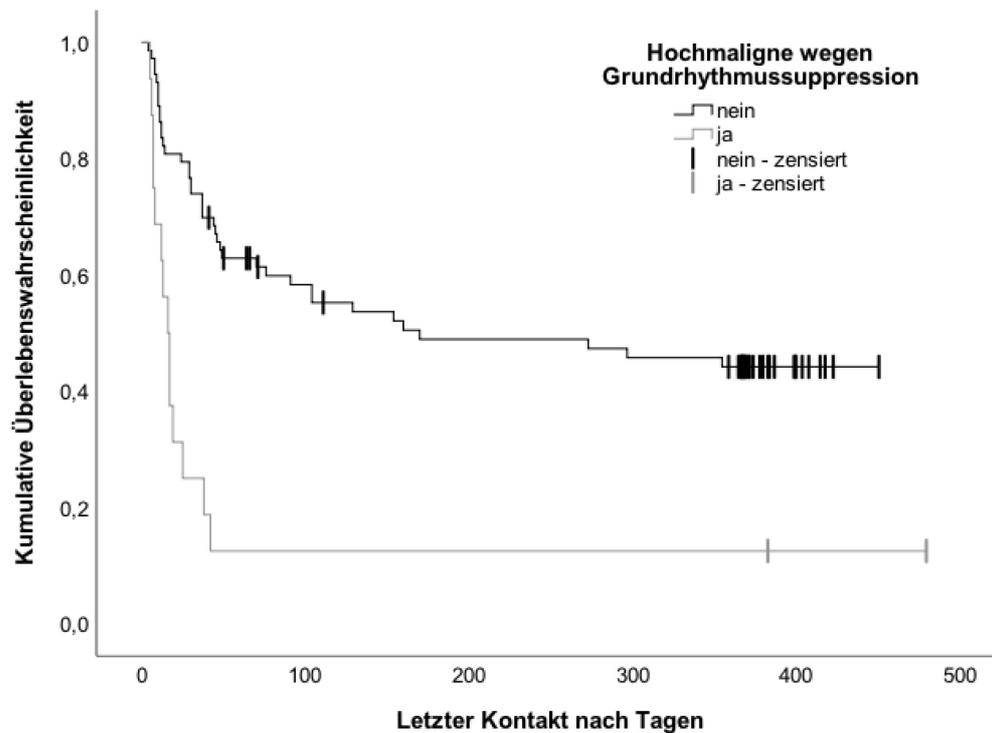
Wie **Abbildung 23** zeigt hatten Patienten, die ein hochmalignes Zeichen im EEG aufwiesen, unabhängig davon welches genau, eine signifikant niedrigere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit als die anderen,  $\chi^2(1)=9,642$ ,  $p=0,002$ . Sie lag bei 26,7% im Vergleich zu 44,7%.



**Abbildung 23:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne hochmalignes Zeichen im EEG

### 3.4.2.1.2. Überlebenszeitanalyse Grundrhythmus suppression

Patienten, deren EEG eine GRS zeigte, hatten mit 12,5% eine signifikant niedrigere kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit als diejenigen ohne dieses EEG-Zeichen mit 44,2%,  $\chi^2(1)=16,824$ ,  $p \leq 0,000$ , **Abbildung 24**.



**Abbildung 24:** Kaplan Meier Kurve für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit und ohne GRS im EEG

### 3.4.2.2. Palliativpatienten als Dropouts

Wie in **Tabelle 16** ersichtlich, bewirkte keiner der getesteten EEG-Parameter einen signifikanten Unterschied in der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit, sobald die Patienten mit palliativem Behandlungskonzept zensiert, also wie Dropouts behandelt wurden.

**Tabelle 16:** Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Palliativpatienten als Dropouts

Variabel	Log-Rank Test	p-Wert
<b>Hochmalignes EEG</b>	0,006	ns
Grundrhythmus suppression	2,734	ns
Burst-Suppression-Muster	1,860	ns
<b>Malignes EEG</b>	0,120	ns
Epileptische Aktivität	0,003	ns
Status epilepticus	0,062	ns
fehlende Reaktivität	0,220	ns
<b>Benignes EEG</b>	0,199	ns

### 3.4.2.3. Überlebenszeitanalyse Patienten ohne palliatives Behandlungskonzept

In der Auswertung, in der nur die Patienten ohne palliatives Behandlungskonzept berücksichtigt wurden, zeigte sich ebenfalls für kein EEG-Merkmal ein signifikanter Unterschied für die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit, **Tabelle 17**.

**Tabelle 17:** Testergebnisse Überlebenszeitanalyse Patienten ohne palliatives Behandlungskonzept

Variabel	Log-Rank Test	p-Wert
<b>Hochmalignes EEG</b>	0,0001	ns
Grundrhythmus suppression	3,438	ns
Burst-Suppression-Muster	1,902	ns
<b>Malignes EEG</b>	0,049	ns
Epileptische Aktivität	0,002	ns
Status epilepticus	0,124	ns
fehlende Reaktivität	0,166	ns
<b>Benignes EEG</b>	0,084	ns

### **3.4.3. Vorhersagekraft der EEG-Parameter in Bezug auf Mortalität und Outcome**

Die einzelnen EEG-Parameter wurden hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft bezüglich Mortalität, ungünstigem und günstigem Outcome getestet. Hierbei differenzierten wir, wie bereits bei der allgemeinen Auswertung erklärt, zwischen **globalem klinischem** und **Bewusstseins-Outcome** sowie der **funktionellen Selbständigkeit**. In Orientierung an früheren Arbeiten wählten wir als Prädiktoren für Mortalität und ungünstiges Outcome die Parameter hochmalignes und malignes EEG mit ihren jeweiligen Unterkriterien und als Prädiktoren für günstiges Outcome ein benignes EEG sowie vorhandene Reaktivität, keine EA und kein SE im EEG. Im Methodenteil wurde in Punkt 2.5 bereits aufgeführt, was die statistischen Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, FPR, Genauigkeit) in Bezug auf unsere Fragestellung beantworten sollen. Die Testung der statistischen Gütekriterien fand einmal mit und einmal ohne Palliativpatienten statt.

Zur Berechnung der Spezifität und der FPR sind die Patienten mit günstigem Outcome entscheidend. Weil deren Anzahl bei Betrachtung mit bzw. ohne Palliativpatienten die gleiche bleibt, ergeben sich in der Auswertung mit und ohne Palliativpatienten die gleichen Werte für Spezifität und FPR. Die PPWs der EEG-Parameter für ungünstiges Outcome sind in der Auswertung mit den Palliativpatienten höher. Ihr Outcome wurde durch den Therapieabbruch als ungünstig festgesetzt. Wie sie sich bei Fortführung der Therapie entwickelt hätten, bleibt offen. Die PPWs müssen also als „zu gut“ angesehen werden.

In Bezug auf die Vorhersage von günstigem Outcome ergeben sich für die Sensitivität die gleichen Werte bei der Auswertung mit und ohne Palliativpatienten, die PPWs sind bei Testung ohne Palliativpatienten höher.

#### **3.4.3.1. Mortalität**

Die Berechnung der Vorhersagekraft der einzelnen EEG-Parameter in Bezug auf die Mortalität führten wir ohne die 6 Dropouts durch. Die Ergebnisse zeigt **Tabelle 18: Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich Mortalität**.

N=30 Patienten unserer Stichprobe (36,2%) waren zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr noch am Leben, n=53 (63,8%) verstarben innerhalb dieses Zeitraumes, n=28 davon im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzeptes.

**Tabelle 18:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich Mortalität

Vorhersagekraft für Mortalität mit Palliativpatienten n=83

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
<b>Hochmalignes EEG</b>	29	41,5%	76,7%	75,9%	42,6%	22	7	23	31	23,3%	54,2%
Grundrhythmus-suppression	16	26,4%	93,3%	87,5%	41,8%	14	2	28	39	6,7%	50,6%
Burst-Suppression-Muster	13	15,1%	83,3%	61,5%	35,7%	8	5	25	45	16,7%	39,8%
<b>Malignes EEG</b>	62	73,6%	23,3%	62,9%	33,3%	39	23	7	14	76,7%	55,4%
Epileptiforme Aktivität	18	18,9%	73,3%	55,6%	33,8%	10	8	22	43	26,7%	38,6%
Status epilepticus	12	13,2%	83,3%	58,3%	35,2%	7	5	25	46	16,7%	38,6%
fehlende Reaktivität	57	67,9%	30,0%	63,2%	34,6%	36	21	9	17	70,0%	54,2%

Vorhersagekraft für Mortalität ohne Palliativpatienten

Variabel	Anzahl von n=55	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
<b>Hochmalignes EEG</b>	12	20,0%	76,7%	41,7%	53,5%	5	7	23	20	23,3%	50,9%
Grundrhythmus-suppression	6	16,0%	93,3%	66,7%	57,1%	4	2	28	21	6,7%	58,2%
Burst-Suppression-Muster	6	4,0%	83,3%	16,7%	51,0%	1	5	25	24	16,7%	47,3%
<b>Malignes EEG</b>	42	76,0%	23,3%	45,2%	53,8%	19	23	7	6	76,7%	47,3%
Epileptiforme Aktivität	14	24,0%	73,3%	42,9%	53,7%	6	8	22	19	26,7%	50,9%
Status epilepticus	8	12,0%	83,3%	37,5%	53,2%	3	5	25	22	16,7%	50,9%
fehlende Reaktivität	38	68,0%	30,0%	44,7%	52,9%	17	21	9	8	70,0%	47,3%

**Hochmalignes EEG:** 29 Patienten (34,9%) erfüllten die Kriterien für ein hochmalignes EEG, 75,9% davon verstarben. Diese Zahl auf alle 53 Verstorbenen bezogen, ergab eine Sensitivität von 41,5%. Der Parameter GRS wies mit 93,3% die höchste Spezifität und mit folglich 6,7% die geringste FPR auf, die Sensitivität war mit 26,4% aber nur gering. Für BMS waren sowohl Sensitivität als auch Spezifität geringer (15,1% und 83,3%).

**Malignes EEG:** Ein malignes EEG, definiert als das Vorhandensein eines beliebigen malignen Zeichens oder einer Kombination mehrerer, hatten 62 Patienten (74,7%), 62,9% davon verstarben. Die Sensitivität betrug 73,6% und die FPR 76,7%, die höchste im Vergleich zu allen anderen Parametern. Für die Kategorien EA und SE zeigten sich moderate Werte für die Spezifität (73,3% bzw. 83,3%), aber eher niedrige für die Sensitivität (18,9% bzw. 13,2%). Von den 57 Patienten, die im EEG keine Reaktivität auf externe Stimuli zeigten, überlebten 36,8%, 63,2% verstarben. 70,0% der 30 Patienten, die überlebten, zeigten keine Reaktivität (FPR). Die Sensitivität für diesen Parameter war 67,9%.

**Vergleich zur Gruppe ohne Palliativpatienten:** Die Anzahl von „falsch positiven“ und „richtig negativen“ ändert sich nach Ausschluss der Palliativpatienten nicht, wodurch beide Gruppen die gleiche Spezifität und FPR für alle EEG-Parameter haben. PPWs sind in der Gruppe mit Palliativpatienten höher, NPWs in der ohne Palliativpatienten. Die Sensitivität für alle hochmalignen Zeichen und für SE ist in der Gruppe inklusive Palliativpatienten höher, die für malignes EEG, EA und fehlende Reaktivität in der ohne. In beiden Gruppen erreicht kein Parameter eine Genauigkeit über 60,0% für die Prognosestellung.

### 3.4.3.2. Vorhersagekraft der EEG-Parameter in Bezug auf das Outcome

#### 3.4.3.2.1. Globales klinisches Outcome

Ohne die 6 Dropouts, die bei den Berechnungen nicht berücksichtigt wurden, hatten 13,3% der Patienten ein günstiges und 86,7% ein ungünstiges GKO. Die Ergebnisse der Parameter für die Vorhersage von einem ungünstigen GKO sind in **Tabelle 19** aufgelistet und werden im Folgenden näher beschrieben:

**Tabelle 19:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich ungünstigem GKO

**Vorhersagekraft für ungünstiges klinisches Outcome mit Palliativpatienten n=83**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
Hochmalignes EEG	29	40,3%	100,0%	100,0%	20,4%	29	0	11	43	0,0%	48,2%
Grundrhythmus-suppression	16	22,2%	100,0%	100,0%	16,4%	16	0	11	56	0,0%	32,5%
Burst-Suppression-Muster	13	18,1%	100,0%	100,0%	15,7%	13	0	11	59	0,0%	28,9%
Malignes EEG	62	77,8%	45,5%	90,3%	23,8%	56	6	5	16	54,5%	73,5%
Epileptiforme Aktivität	18	22,2%	81,8%	88,9%	13,8%	16	2	9	56	18,2%	30,1%
Status epilepticus	12	15,3%	90,9%	91,7%	14,1%	11	1	10	61	9,1%	25,3%
fehlende Reaktivität	57	72,2%	54,5%	91,2%	23,1%	52	5	6	20	45,5%	69,9%

**Vorhersagekraft für ungünstiges klinisches Outcome ohne Palliativpatienten n=55**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
Hochmalignes EEG	12	27,3%	100,0%	100,0%	25,6%	12	0	11	32	0,0%	41,8%
Grundrhythmus-suppression	6	13,6%	100,0%	100,0%	22,4%	6	0	11	38	0,0%	30,9%
Burst-Suppression-Muster	6	13,6%	100,0%	100,0%	22,4%	6	0	11	38	0,0%	30,9%
Malignes EEG	42	81,8%	45,5%	85,7%	38,5%	36	6	5	8	54,5%	74,5%
Epileptiforme Aktivität	14	27,3%	81,8%	85,7%	22,0%	12	2	9	32	18,2%	38,2%
Status epilepticus	8	15,9%	90,9%	87,5%	21,3%	7	1	10	37	9,1%	30,9%
fehlende Reaktivität	38	75,0%	54,5%	86,8%	35,3%	33	5	6	11	45,5%	70,9%

**Hochmalignes EEG:** Alle 29 Patienten, die ein hochmalignes EEG aufwiesen, egal, ob GRS oder BSM, hatten ein ungünstiges GKO (PPW 100%, Spezifität 100%, FÜR 0,0%). Bei der Sensitivität erreichten diese Parameter jedoch nur 18,1%-40,3%. Es gab also einige Patienten, die ein ungünstiges GKO hatten, aber keinen dieser hochmalignen EEG-Parameter zeigten.

**Malignes EEG:** Ein malignes EEG zeigte sich bei 62 Patienten (74,7%), 90,3% davon hatten ein ungünstiges GKO. Die Sensitivität betrug 77,8% und die Genauigkeit 73,5%, was beide Male die höchsten Werte im Vergleich zu den anderen Parametern waren. Die Kategorien EA und SE zeigten hohe Werte für die Spezifität (81,8% bzw. 90,9%), aber eher Niedrigere für die Sensitivität (22,2% bzw. 15,3%) mit vielen „falsch negativen“ Patienten. Bei 68,7% unserer Patienten konnte im EEG keine Reaktivität auf externe Stimuli nachgewiesen werden. 91,2% dieser Patienten hatten ein ungünstiges GKO. 27,8% der 72 Patienten mit einem ungünstigen GKO zeigten jedoch Reaktivität. Für den Parameter fehlende Reaktivität ergab sich eine Sensitivität von 72,2% und eine Spezifität von 54,5%, die Genauigkeit betrug 69,9%.

**Vergleich zur Gruppe ohne Palliativpatienten:** Die Spezifität und FPR sind für beide Gruppen bei allen EEG-Parameter gleich. Die PPWs sind für die hochmalignen Zeichen gleich, für alle anderen in der Gruppe inklusive der Palliativpatienten höher. Für die NPWs verhält es sich umgekehrt und die Gruppe ohne Palliativpatienten weist höhere Prozentwerte auf. Die Sensitivität der Parameter malignes EEG und fehlende Reaktivität ist in der Gruppe ohne Palliativpatienten höher (81,8% vs 77,8% bzw. 75,0% vs 72,2%).

**Tabelle 20** zeigt die statistischen Gütekriterien der EEG-Parameter für die Vorhersage von einem günstigen GKO.

**Tabelle 20:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich günstigem GKO

**Vorhersagekraft für günstiges klinisches Outcome mit Palliativpatienten n=83**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Genauigkeit
Benignes EEG	13	45,5%	88,9%	38,5%	91,4%	5	8	64	6	83,1%
Reaktivität vorhanden	26	54,5%	72,2%	23,1%	91,2%	6	20	52	5	69,9%
keine Epileptiforme Aktivität	65	81,8%	22,2%	13,8%	88,9%	9	56	16	2	30,1%
kein Status	71	90,9%	15,3%	14,1%	91,7%	10	61	11	1	25,3%

**Vorhersagekraft für günstiges klinisches Outcome ohne Palliativpatienten n=55**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Genauigkeit
Benignes EEG	11	45,5%	86,4%	45,5%	86,4%	5	6	38	6	78,2%
Reaktivität vorhanden	17	54,5%	75,0%	35,3%	86,8%	6	11	33	5	70,9%
keine Epileptiforme Aktivität	41	81,8%	27,3%	22,0%	85,7%	9	32	12	2	38,2%
kein Status	47	90,9%	15,9%	21,3%	87,5%	10	37	7	1	30,9%

Von einem benignen EEG spricht man, wenn weder als hochmaligne, noch als maligne definierte Zeichen im EEG vorliegen. Das war bei n=13 Patienten (15,7%) der Fall. Von diesen hatten 38,5% ein günstiges GKO und 61,5% ein ungünstiges. N=2 von den Letzteren verstarben unter palliativem Behandlungskonzept. Ein benignes EEG hatten 45,5% der 11 Patienten mit günstigem Outcome und 11,1% der 72 Patienten mit ungünstigem Outcome. Es ergab sich eine Genauigkeit von 83,1%.

Da sich die Reaktivität im EEG in früheren Publikationen als guter Prädiktor für günstiges Outcome gezeigt hatte, testeten wir sie auch in Bezug auf unsere Studiengruppe. Sie zeigte mit einer Sensitivität von 54,5% und einem PPW von 23,1% nur moderate Werte. Bei der Genauigkeit erreichte sie 69,9%. Des Weiteren berechneten wir alle Gütekriterien für den Fall, dass keine EA oder kein SE vorlagen. Die Sensitivität war für „kein Status“ mit 90,9% höher als für „keine EA“ mit 81,8%, die Spezifität bei beiden mit 15,3% bzw. 22,2% gering. Alle drei zum malignen EEG zählenden Kriterien wiesen hohe NPWs auf (88,9%-91,7%).

**Vergleich zur Gruppe ohne Palliativpatienten:** Die Anzahl von „richtig Positiven“ und „falsch Negativen“ ändert sich nach Ausschluss der Palliativpatienten nicht, wodurch beide Gruppen die gleiche Sensitivität für alle EEG-Parameter haben. Die PPWs sind in der Gruppe ohne Palliativpatienten höher. Für die NPWs verhält es sich umgekehrt und die Gruppe mit Palliativpatienten weist höhere Werte auf. Die

Spezifität der Parameter ist bis auf die von „benignes EEG“ in der Gruppe ohne Palliativpatienten höher.

### 3.4.3.2.2. Bewusstseins-Outcome

Ein günstiges BO wurde definiert als die Wiedererlangung des Bewusstseins (eMCS) zu irgendeinem Zeitpunkt, auch, wenn die Patienten bis zum Beobachtungsende gegebenenfalls verstarben. Patienten, die diesen Zustand (eMCS) nicht erreichten und in einer anhaltend schweren Bewusstseinsstörung verblieben (UWS, MCS) oder verstarben, hatten ein ungünstiges BO. Ersteres betraf 26 (29,2%), letzteres 63 (70,8%) Patienten. **Tabelle 21** zeigt die Vorhersagekraft der EEG-Parameter für ein ungünstiges BO.

**Tabelle 21:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich ungünstigem BO

**Vorhersagekraft für ungünstiges verhaltensbezogenes Outcome mit Palliativpatienten n=89**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
Hochmalignes EEG	30	44,4%	92,3%	93,3%	40,7%	28	2	24	35	7,7%	58,4%
Grundrhythmus-suppression	16	25,4%	100,0%	100,0%	35,6%	16	0	26	47	0,0%	47,2%
Burst-Suppression-Muster	14	19,0%	92,3%	85,7%	32,0%	12	2	24	51	7,7%	40,4%
Malignes EEG	67	76,2%	26,9%	71,6%	31,8%	48	19	7	15	73,1%	61,8%
Epileptiforme Aktivität	20	20,6%	73,1%	65,0%	27,5%	13	7	19	50	26,9%	36,0%
Status epilepticus	12	15,9%	92,3%	83,3%	31,2%	10	2	24	53	7,7%	38,2%
fehlende Reaktivität	62	71,4%	34,6%	72,6%	33,3%	45	17	9	18	65,4%	60,7%

**Vorhersagekraft für ungünstiges verhaltensbezogenes Outcome ohne Palliativpatienten n=61**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
Hochmalignes EEG	13	31,4%	92,3%	84,6%	50,0%	11	2	24	24	7,7%	57,4%
Grundrhythmus-suppression	6	17,1%	100,0%	100,0%	47,3%	6	0	26	29	0,0%	52,5%
Burst-Suppression-Muster	7	14,3%	92,3%	71,4%	44,4%	5	2	24	30	7,7%	47,5%
Malignes EEG	47	80,0%	26,9%	59,6%	50,0%	28	19	7	7	73,1%	57,4%
Epileptiforme Aktivität	16	25,7%	73,1%	56,3%	42,2%	9	7	19	26	26,9%	45,9%
Status epilepticus	8	17,1%	92,3%	75,0%	45,3%	6	2	24	29	7,7%	49,2%
fehlende Reaktivität	43	74,3%	34,6%	60,5%	50,0%	26	17	9	9	65,4%	57,4%

**Hochmalignes EEG:** Die Spezifität für hochmalignes EEG im Allgemeinen und BSM als eigenen Parameter betrachtet betrug jeweils 92,3%. Sensitivität, PPW und NPW waren für hochmalignes EEG höher (44,4%, 93,3% und 40,7% vs. 19,0%, 85,7% und 32,0%). 2 Patienten mit BSM erreichten ein eMCS. Alle 16 Patienten, die eine GRS hatten, erlangten ihr Bewusstsein im Beobachtungsverlauf nicht wieder (PPW=100%). Außerdem wurden alle 26 Patienten, die ein günstiges BO hatten, als

„richtig negativ“ erkannt. Keiner, der ein eMCS erreichte, hatte eine GRS (Spezifität=100%, FPR=0,0%). Die Sensitivität war mit 25,4% eher gering.

**Malignes EEG:** Bei den malignen EEG-Zeichen konnte der SE mit 92,3% die höchste Spezifität aufweisen, gefolgt von EA mit 73,1%. 83,3% der Patienten, bei denen im EEG ein SE nachgewiesen wurde, verblieben bis zum Cut-Off Zeitpunkt in einer anhaltenden Bewusstseinsstörung oder verstarben, nur 16,67% erreichten ein eMCS. Die Parameter malignes EEG im Allgemeinen und fehlende Reaktivität hatten höhere Sensitivitäten (76,2% bzw. 71,4%) und Genauigkeit (61,8% bzw. 60,7%), aber auch hohe FPR (73,1% bzw. 65,4%).

**Vergleich zur Gruppe ohne Palliativpatienten:** Spezifität und FPR sind in beiden Gruppen gleich. Höhere Werte erreichte die Gruppe mit Palliativpatienten bei allen PPWs und bei der Sensitivität für die hochmalignen EEG-Zeichen, die Gruppe ohne Palliativpatienten bei allen NPWs und bei der Sensitivität für die malignen EEG-Parameter.

Die Gütekriterien zur Vorhersage von einem günstigen BO können **Tabelle 22** entnommen werden.

**Tabelle 22:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich günstigem BO

**Vorhersagekraft für günstiges verhaltensbezogenes Outcome mit Palliativpatienten n=89**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Genauigkeit
Benignes EEG	13	23,1%	88,9%	46,2%	73,7%	6	7	56	20	69,7%
Reaktivität vorhanden	27	34,6%	71,4%	33,3%	72,6%	9	18	45	17	60,7%
keine Epileptiforme Aktivität	69	73,1%	20,6%	27,5%	65,0%	19	50	13	7	36,0%
kein Status	77	92,3%	15,9%	31,2%	83,3%	24	53	10	2	38,2%

**Vorhersagekraft für günstiges verhaltensbezogenes Outcome ohne Palliativpatienten n=61**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Genauigkeit
Benignes EEG	11	23,1%	85,7%	54,5%	60,0%	6	5	30	20	59,0%
Reaktivität vorhanden	18	34,6%	74,3%	50,0%	60,5%	9	9	26	17	57,4%
keine Epileptiforme Aktivität	45	73,1%	25,7%	42,2%	56,3%	19	26	9	7	45,9%
kein Status	53	92,3%	17,1%	45,3%	75,0%	24	29	6	2	49,2%

Benignes EEG im Allgemeinen wies mit 88,9% die höchste Spezifität vor „Reaktivität vorhanden“ mit 71,4% auf. 46,2% von 13 Patienten mit benignem EEG erlangten ihr Bewusstsein wieder (PPW). 20 Patienten, die kein benignes EEG hatten, erreichten ebenfalls ein eMCS. Benignes EEG konnte das Outcome mit einer Genauigkeit von 69,7% vorhersagen, „Reaktivität vorhanden“ mit 60,7%. Die höchste Sensitivität

ergab sich für „kein Status“ (92,3%). Nur 2 Patienten hatten die Kombination von Status und günstigem Outcome.

**Vergleich zur Gruppe ohne Palliativpatienten:** In beiden Gruppen ergibt sich die gleiche Sensitivität für alle Parameter. PPWs sind in der Gruppe ohne Palliativpatienten höher, NPWs in der anderen Gruppe. Die prozentualen Werte der Spezifitäten unterscheiden sich nur gering in den Gruppen. Sie sind für benignes EEG in der Gruppe mit Palliativpatienten höher, für alle anderen Kriterien in der Gruppe ohne diese.

### 3.4.3.2.3. Funktionelle Selbständigkeit

66,7% der 30 Patienten, die den Follow-up-Zeitpunkt überlebten, verblieben in einem suboptimalen funktionellen Status, während 33,3% wieder eine optimale FS erlangten. Die Vorhersagekraft einzelner EEG-Parameter für suboptimale FS zeigt **Tabelle 23**.

**Tabelle 23:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich suboptimaler FS

**Vorhersagekraft für suboptimale funktionelle Selbständigkeit n=30**

Variabel	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	falsch negativ	Falsch-positiv-Rate	Genauigkeit
<b>Hochmalignes EEG</b>	7	35,0%	100,0%	100,0%	43,5%	7	0	10	13	0,0%	56,7%
Grundrhythmus-suppression	2	10,0%	100,0%	100,0%	35,7%	2	0	10	18	0,0%	40,0%
Burst-Suppression-Muster	5	25,0%	100,0%	100,0%	40,0%	5	0	10	15	0,0%	50,0%
<b>Malignes EEG</b>	23	90,0%	50,0%	78,3%	71,4%	18	5	5	2	50,0%	76,7%
Epileptiforme Aktivität	8	35,0%	90,0%	87,5%	40,9%	7	1	9	13	10,0%	53,3%
Status epilepticus	5	20,0%	90,0%	80,0%	36,0%	4	1	9	16	10,0%	43,3%
fehlende Reaktivität	21	85,0%	60,0%	81,0%	66,7%	17	4	6	3	40,0%	76,7%

**Hochmalignes EEG:** Keiner der Patienten, die ein hochmalignes EEG, GRS oder BSM hatten, erreichte eine optimale FS (Spezifität=100%, PPW=100%, FPR=0,0%). Jeweils mehr als die Hälfte derer, die keinen dieser EEG-Parameter zeigten, verblieben ebenfalls in einem suboptimalen funktionellen Status, sodass kein hochmalignes EEG-Kriterium eine Genauigkeit über 60,0% erzielen konnte.

**Malignes EEG:** Malignes EEG und fehlende Reaktivität im Speziellen erreichten mit 76,7% die höchste Genauigkeit in Bezug auf einen suboptimalen funktionellen Status, höhere Sensitivitäten im Vergleich zu den anderen malignen Parametern (90,0% bzw. 85,0% vs. 35,0% bzw. 20,0%) aber auch höhere FPR (50,0% bzw. 40,0% vs. 10,0%).

Die Gütekriterien zur Vorhersage von optimaler FS sind in **Tabelle 24** dargestellt.

**Tabelle 24:** Vorhersagekraft der EEG-Parameter bezüglich optimaler FS

**Vorhersagekraft für optimale funktionelle Selbständigkeit n=30**

<b>Variabel</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPW</b>	<b>NPW</b>	<b>richtig positiv</b>	<b>falsch positiv</b>	<b>richtig negativ</b>	<b>falsch negativ</b>	<b>Genauigkeit</b>
Benignes EEG	6	50,0%	95,0%	83,3%	79,2%	5	1	19	5	80,0%
Reaktivität vorhanden	9	60,0%	85,0%	66,7%	81,0%	6	3	17	4	76,7%
keine Epileptiforme Aktivität	22	90,0%	35,0%	40,9%	87,5%	9	13	7	1	53,3%
kein Status	25	90,0%	20,0%	36,0%	80,0%	9	16	4	1	43,3%

Ein benignes EEG zeigte sowohl die höchste Spezifität mit 95,0%, als auch die höchste Genauigkeit mit 80,0%. 50,0% der Patienten, die eine optimale FS erlangten und 5,0% derer, die in einem suboptimalen funktionellen Zustand verblieben, hatten ein benignes EEG. Die beste Sensitivität mit 90,0% erreichten die Parameter „keine EA“ und „kein Status“. Die Spezifitäten für diese waren mit 35,0% und 20,0% eher gering. Auch für die Genauigkeit erreichten beide keine Werte über 60,0%. Für „vorhandene Reaktivität“ betrug diese jedoch 76,7%.

### 3.4.3.3. Hauptergebnis und Falldarstellung

Als Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit, in Bezug auf die Prognosestellung mittels EEG-Parametern, lässt sich zusammenfassen, dass ein hochmalignes EEG ein günstiges GKO sowie eine günstige FS auszuschließen scheint, nicht jedoch das Wiedererlangen eines Bewusstseins: zwei Patienten der Studiengruppe mit BSM erreichten im Verlauf ein eMCS. Die folgende Tabelle zeigt die Patientencharakteristika und Untersuchungsergebnisse dieser beiden Patienten.

**Tabelle 25:** Falldarstellung Patienten mit BSM und eMCS

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>
<b>GKO</b>	ungünstig	ungünstig
<b>FS</b>	ungünstig	ungünstig
<b>BO</b>	eMCS	eMCS
<b>Geschlecht</b>	weiblich	männlich
<b>Alter (Jahre)</b>	48	73
<b>Therapeutische Hypothermie</b>	Ja	Ja
<b>Reanimationsort</b>	außerklinisch	außerklinisch
<b>Reanimationsursache</b>	respiratorisch/hypoxisch	kardial
<b>Initialer Rhythmus</b>	nicht defibrillierbar	nicht defibrillierbar
<b>EEG</b>		
Tag der Ableitung	7 nach HKS	5 nach HKS
Sedierung	Propofol	keine
<b>SSEP</b>		
Tag der Ableitung	7 nach HKS	5 nach HKS
Kortikale Antwort	keine	beidseits vorhanden
<b>NSE</b>		
Tag der Abnahme	5 nach HKS	5 nach HKS
Wert (ng/ml)	30,3	14,3

Patient 1 weist neben einem hochmalignen EEG eine fehlende kortikale Antwort im SSEP sowie eine erhöhte NSE mit 30,3 ng/ml auf. Die EEG Ableitung fand unter Sedierung mit Propofol statt.

Patient 2 hat ein BSM, aber eine beidseitig vorhandene kortikale Aktivität im SSEP und eine normwertig NSE mit 14,3 ng/ml.

## 4. Diskussion

Um zu verdeutlichen, in welchem Kontext die EEG-Ergebnisse einzuordnen sind, sollen zunächst die EEG unabhängigen Ergebnisse der Studiengruppe im Vergleich zu ähnlichen Studien berichtet werden.

### 4.1. EEG unabhängige Ergebnisse

- Die demografischen Daten unserer Patienten decken sich in Bezug auf Geschlecht, Alter, Ort des HKS, HKS Ursache und initial abgeleitetem Rhythmus weitestgehend mit denen anderer Studien. Ein TTM wurde in unserer Stichprobe seltener durchgeführt.
- Unsere Stichprobe weist eine höhere Mortalität auf, der Anteil, den die Palliativpatienten dazu beitragen, ist jedoch geringer.
- Der positive Einfluss von jüngerem Alter, einem initial defibrillierbaren Rhythmus und eines TTM auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte in unserer Studiengruppe bestätigt werden.
- Die vorliegenden Studien zeigen vergleichsweise viele Patienten mit einem ungünstigen GKO, der Anteil, den die Verstorbenen daran ausmachen, ist aber geringer.
- Der Anteil an schwer bewusstseinsgestörten Patienten unter den Überlebenden ist in unserer Stichprobe verhältnismäßig hoch. Jüngerer Alter stellte sich, wie in anderen Studien auch, als signifikanter Faktor für ein günstiges BO heraus.
- In Bezug auf die FS gibt es kaum Studien zum Vergleich. Eine andere Arbeit mit ähnlich schwer bewusstseinsgestörten Patienten berichtet von einem höheren Anteil an Patienten mit optimaler FS als wir.

Im Folgenden werden wir diese EEG unabhängigen Ergebnisse näher erläutern und mit Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichen.

#### 4.1.1. Patientencharakteristika

Die Patienten unserer Stichprobe sind zu 79,8% männlich und haben ein mittleres Alter von 63 Jahren. Bei 77,4% der Patienten ereignete sich der HKS außerhalb eines Klinikums. Vergleichbare Studien von 2014 bis 2020 berichten einen männlichen Patientenanteil von 70-85% und ein medianes Alter zwischen 62 und 67

Jahren [70,93,95,96,99,118,145,146]. In 70-91% der Fälle fand der HKS außerklinisch statt [70,112,146,147], wobei sich einige Studien nur auf Patienten mit außerklinischem HKS beziehen [4,99,148]. In unserer Stichprobe lag dem HKS in 71,6% eine kardiale Ursache zugrunde und bei 43,1% unserer Patienten war der initial abgeleitete Rhythmus defibrillierbar. In der Literatur wird eine kardiale Ursache in 60-91% der Fälle angegeben, der Anteil an defibrillierbaren Rhythmen erstreckt sich von 20-70% [3,4,70,96,145].

Ein TTM erhielten 64,3% unserer Patienten. Die genaue Zieltemperatur wurde nicht vermerkt. In der großen multizentrischen TTM-Studie ergab sich aus den unterschiedlichen Temperaturen aber auch kein signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität und neurologischem Outcome [57]. In anderen Studien wurde ein TTM deutlich häufiger durchgeführt (92-100%) [93,96,99,118,145,149]. Im Jahresbericht des deutschen Reanimationsregisters von 2018 ist nur bei 23,1% der Patienten mit außerklinischem HKS ein TTM vermerkt [3]. Bei 31,5% unserer Patienten wurde ein palliatives Behandlungskonzept eingeleitet. Das ist ein geringerer Teil im Vergleich zu anderen Studien mit 33,5-48% [43,46,63].

#### **4.1.2.Mortalität**

Unsere Stichprobe verzeichnet, ungeachtet der 6 Dropouts, bis Tag 90 nach HKS eine Mortalität von 51,8%, von Tag 91-270 eine von 60,2%. In anderen Studien wird diese geringer angegeben: nach 3 Monaten mit 43-45%, nach 6 Monaten mit 46-58% [43,57,63,93,96,104,118,150]. Ein Jahr nach HKS beträgt die Gesamtmortalität unserer Studiengruppe 63,8%. Die Mehrheit der Toten (52,8%) verstarb im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzeptes. Der Anteil von Palliativpatienten an allen Verstorbenen ist in unserer Stichprobe kleiner als in anderen Studien (55-82%) [43,57,63]. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die Patienten der vorliegenden Studie später (frühestens nach 3 Tagen) eingeschlossen wurden, Entscheidungen über einen Therapieabbruch gegebenenfalls zurückhaltender bzw. später getroffen wurden und das Vorliegen einer Patientenverfügung ein relatives Ausschlusskriterium war. Unsere Palliativpatienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 12,5 Tagen (Min=5, Max=160). Oft findet ein Therapieabbruch aber bereits innerhalb der ersten 72 Stunden nach HKS oder kurz danach statt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie kam zu dem Schluss, dass 21% der Toten ein günstiges Outcome gehabt haben könnten, wenn die lebenserhaltende Therapie

nicht so früh (<72h) abgebrochen worden wäre [151]. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine Prognosestellung nach 72 Stunden [13].

### **4.1.3. Überlebenszeitanalyse**

Es wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, um herauszufinden, welche Faktoren in unserer Stichprobe mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert waren. Hierbei testeten wir einmal mit und einmal ohne die Palliativpatienten bzw. mit diesen als Dropouts.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in allen Gruppen für das Alter und den initial abgeleiteten Rhythmus. Patienten unter 51 Jahren hatten ein Jahr nach HKS eine 23,9-26,8% bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als die ältere Patientengruppe. Die Assoziation zwischen höherem Alter und geringerer Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. höherer Mortalität wurde bereits in anderen Studien nachgewiesen [5,134,143]. Auch bezüglich des initial abgeleiteten Rhythmus deckten sich unsere Ergebnisse mit der Literatur [5,112,143,148]. Patienten mit defibrillierbarem Rhythmus hatten ein signifikant besseres Überleben als solche mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus (Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeiten ergibt 27% bzw. 34,1% in der Gruppe ohne Palliativpatienten).

Des Weiteren ergab die Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die ein TTM bekommen hatten, jedoch nur in den Gruppen, in denen die Palliativpatienten als Dropouts behandelt oder ausgeschlossen wurden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war in der Gruppe mit TTM um 22,7% bzw. 24,4% höher als in der ohne TTM. Um auszuschließen, dass dieser Effekt auf einem anderen, für das Überleben signifikanten Patientencharakteristikum beruht, testeten wir die Gruppen auf Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei nur für den Ort des HKS: TTM Patienten hatten häufiger einen außerklinischen HKS. Der Effekt des besseren Überlebens kann also wahrscheinlich auf das TTM selbst zurückgeführt werden. Unsere Ergebnisse können den positiven Effekt des TTM auf das Überleben, welcher bereits 2002 von der „Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group“ berichtet wurde, bestätigen [53].

#### **4.1.4.Outcome**

Als Outcome Klassifikation nutzten wir, entsprechend der AHA Empfehlung von 2019, das GKO [41]. Zusätzlich führten wir das Bewusstseinsniveau der Patienten und ihre erreichte FS als gesondertes Outcome auf.

Von unserer Stichprobe überlebten, abzüglich der 6 Dropouts, 36,2% der Patienten den Follow-up-Zeitpunkt. Von diesen erlangten 66,6% ihr Bewusstsein wieder, 36,7% hatten ein günstiges GKO im Sinne einer vollständigen neurologischen Genesung oder einer moderaten neurologischen Beeinträchtigung und 33,3% erreichten eine optimale FS, siehe **Abbildung 14**. Je nach Aspekt zeigen sich also unterschiedlich viele Patienten mit einem günstigen Outcome. Eine Differenzierung des Outcomes könnte hilfreich sein, um bei der Prognosestellung und Therapieplanung besser auf die Vorstellungen des jeweiligen Patienten eingehen zu können. Während manche Patienten nämlich eine bewusste Kommunikationsfähigkeit und soziale Teilhabe trotz schwerer Behinderung als akzeptables Behandlungsergebnis erachten, sehen andere das Outcome nur als günstig an, sofern eine selbständige Lebensführung möglich ist [17]. In den folgenden Punkten werden die Ergebnisse, die die Stichprobe der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die einzelnen Outcome erreicht hat, mit denen anderer Studien verglichen.

##### **4.1.4.1. Globales klinisches Outcome**

Das GKO wurde als ungünstig (CPC 3-5 bzw. mRS 4-6) oder günstig (CPC 1-2 bzw. mRS 0-3) definiert [41]. Abzüglich der 6 Dropouts hatten 86,7% unserer Patienten nach einem Jahr ein ungünstiges GKO. Werden die fehlenden Daten im jeweiligen Intervall nicht berücksichtigt, zeigen nach einem Monat 92,6% und nach 3 bzw. 6 Monaten 94,7% der Patienten ein ungünstiges GKO. Ohne die Palliativpatienten betragen die Anteile nach einem Jahr 80,0%, nach einem Monat 88,7% und nach 3 bzw. 6 Monaten 91,5%. Vergleichbare Studien berichten den Anteil an Patienten mit einem ungünstigen GKO nach einem Monat mit 58,8% [63], nach 3 Monaten mit 50-57% [93,96,118,145], nach 6 Monaten mit 51-74% [57,63,70,95,99,104,116] und nach 9 Monaten mit 83% [149]. Unsere Stichprobe weist also zu jedem Zeitpunkt eine höhere Rate an Patienten mit einem ungünstigen GKO auf, was an einer bewussten Negativselektion liegt, welche im nächsten Absatz näher erklärt wird.

Im Gegensatz zu früheren Studien ist bei der vorliegenden Arbeit der Anteil, den die Verstorbenen an allen Patienten mit einem ungünstigen GKO ausmachen, geringer:

er beträgt bei Betrachtung der gesamten Stichprobe 68,8%, ohne Palliativpatienten 51,0%. In anderen Studien sind 83-91% der Patienten mit ungünstigem Outcome verstorben [57,93,96]. Das heißt, dass es in unserer Stichprobe verhältnismäßig mehr Patienten mit ungünstigem Outcome gibt, die jedoch nicht verstorben sind. Das könnte unter anderem folgende Gründe haben: Der Fokus unserer beiden Studien liegt auf Patienten mit manifester HIE. Deswegen wurden bei der HOPE Studie nur Patienten eingeschlossen, die zwischen Tag 3 und 8 nach HKS noch komatös waren. KOPF Studienpatienten hingegen mussten laut Einschlusskriterien bei Rehaaufnahme an einer schweren chronischen Bewusstseinsstörung leiden. Unsere Stichprobe enthält durch bewusste Negativselektion also vornehmlich Patienten mit schwerer HIE und nur moderatem Erholungspotential. Andere Studien, die ihre Patienten bereits innerhalb der ersten 72h nach HKS, also teilweise noch unter dem Effekt laufender Sedierung einschließen, haben vermutlich mehr Patienten mit nur milder HIE und einem besseren klinischem Outcome. Des Weiteren gab es in unserer Stichprobe, wie bereits bei der Mortalität berichtet, weniger Patienten, bei denen ein palliatives Behandlungskonzept eingeleitet wurde. Die Zurückhaltung beim Beenden lebenserhaltender Maßnahmen sowie eine höhere Bereitschaft und die Möglichkeit, Patienten mit schwerer HIE mehr Zeit zur potentiellen Erholung zu geben, könnten ebenfalls zu der höheren Rate an Überlebenden mit einem ungünstigen GKO beigetragen haben.

Aus den zuvor genannten Gründen lässt sich auch erklären, dass in unserer Stichprobe der Anteil der Überlebenden mit einem günstigen GKO mit 36,7% geringer ist als in anderen Studien, wo er mit 72-91% berichtet wird [63,93,118,150]. Bezogen auf demographische und reanimationsbezogene Daten zeigt sich weder in der gesamten Stichprobe, noch in der Gruppe ohne Palliativpatienten ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem günstigen und ungünstigen GKO. In anderen Studien haben sowohl jüngere Patienten als auch jene, die einen initial defibrillierbaren Rhythmus aufweisen, signifikant häufiger ein günstiges GKO [17,46,70,104,112,148–150].

#### **4.1.4.2. Bewusstseins-Outcome**

Mit Hilfe der CRS-R konnte zu verschiedenen Zeitpunkten der Bewusstseinszustand unserer Patienten ermittelt werden (UWS,MCS,eMCS). Patienten, die innerhalb des

Beobachtungszeitraums ein eMCS erlangten, hatten ein günstiges BO. Das war, die Dropouts eingeschlossen, bei 26 Patienten (29,2%) der Fall.

Betrachtet man den Zeitraum von Tag 31-90, befinden sich, fehlende Daten zu diesem Zeitpunkt nicht mit eingerechnet, 22,5% der Patienten im UWS, 10% im MCS und 18,8% im eMCS. Bis zum Beobachtungsende steigt der Anteil der Patienten im eMCS auf 24,1%, der der Patienten im UWS und MCS sinkt auf 9,6% bzw. 2,4%. In anderen Studien beträgt der Anteil an Patienten im UWS nach einem, 3 und 6 Monaten zwischen 0-1% [57,63,93,96]. Unsere Ergebnisse deuten auf eine Stichprobe mit verhältnismäßig vielen schwer bewusstseinsgestörten Patienten hin, was unter Punkt 4.1.4.1 bereits erläutert wurde.

Von allen Patienten, die sich zwischen Tag 31-90 im UWS oder MCS befanden, erreichten 26,9% ein eMCS, wobei sich ca. 2/3 davon ursprünglich im MCS befanden. Den genauen Verlauf zeigt **Abbildung 18**.

11,1% der UWS Patienten konnten ein eMCS erlangen, im Vergleich zu 62,5% der MCS Patienten. Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien, welche hierfür z.B. einen Anteil von 18% bzw. 56% berichten. Die Wahrscheinlichkeit, eine Bewusstseinsstörung im Verlauf zu überwinden, ist für Patienten im MCS höher als für solche im UWS [17,28,143,152].

Beim Vergleich von Patienten mit einem günstigen bzw. ungünstigen BO zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Alter und die Behandlungsdauer der Patienten, sowohl bei der Testung mit als auch ohne Palliativpatienten: Patienten im eMCS waren signifikant jünger (56,8 vs. 63,8 Jahre) und verbrachten mehr Tage in einer Reha-Einrichtung (103 vs. 63 Tage). In anderen Studien ergab sich ein signifikanter Unterschied für das Alter, für eine längere Rehadauer zeigte sich nur ein Trend [17,143].

#### **4.1.4.3. Funktionelle Selbständigkeit**

Die FS wurde mit dem Barthel Index bestimmt und in optimal (BI>91) und suboptimal (BI<91) eingeteilt [143,144].

Bezogen auf unsere 30 Überlebenden nach einem Jahr, wiesen 66,7% eine suboptimale FS auf, während 33,3% wieder eine optimale FS erlangten. Zwischen den Patienten mit optimaler bzw. suboptimaler FS ergab sich weder für die Patientencharakteristika noch die Behandlungsdauer ein signifikanter Unterschied. Eine Studie, die sich ebenfalls mit schwer bewusstseinsgestörten Patienten

beschäftigte und diese über einen noch längeren Zeitraum beobachtete, berichtet von 39,1% mit optimaler FS [143]. In einer anderen Studie mit weniger stark Betroffenen, erreichten 88,3% der Patienten eine optimale FS, wobei sich hierfür ein initial defibrillierbarer Rhythmus als signifikantes Merkmal zeigte [150].

Das Wiedererlangen des vollen Bewusstseins ist Voraussetzung für eine optimale FS. Aber nur 50% unserer Patienten im eMCS konnten eine optimale FS erreichen. Diese 50%-ige Chance auf Unabhängigkeit wurde auch schon in anderen Studien berichtet [104,118].

## **4.2. EEG-bezogene Ergebnisse**

Im vorherigen Abschnitt wurden EEG unabhängige Merkmale der Stichprobe der aktuellen Arbeit beschrieben, um den Kontext der EEG-Befunde, die im Mittelpunkt der vorliegenden Dissertation stehen, besser zu verstehen.

Nun werden die EEG bezogenen Ergebnisse im Vergleich zu ähnlichen Studien der letzten Jahre berichtet:

- Patienten, die weder ein hochmalignes EEG noch GRS hatten, hatten eine signifikant höhere Überlebenschance. Palliativpatienten zeigten diese Zeichen jedoch auch signifikant häufiger als die anderen Patienten.
- Die Vorhersagestärke hochmaligner EEG-Parameter stimmte in Bezug auf ein ungünstiges GKO mit der in vergleichbaren Arbeiten überein, für die Mortalität ergaben sich in unserer Stichprobe geringere Werte.
- Ein SE erreichte zwar eine bessere Vorhersagekraft für Mortalität und ein ungünstiges GKO als EA, die Ergebnisse beider reichten jedoch nicht an die Werte anderer Studien heran.
- Ein benignes EEG und vorhandene Reaktivität zeigten für günstiges Outcome vergleichsweise schlechte Vorhersagewerte.
- Für GRS ergaben sich gute Vorhersagewerte für ein ungünstiges BO bzw. eine suboptimale FS. Zwei Patienten mit BSM erreichten im Verlauf ein eMCS. Studien zum Vergleich sind uns keine bekannt.

Diese Ergebnisse werden in den folgenden Punkten näher erläutert.

### **4.2.1. Zeitpunkt der EEG Ableitung**

Sieben Studien, die zwischen 2014 und 2020 veröffentlicht wurden, wählten als Zeitpunkt der EEG-Ableitung die ersten 12–72 Stunden nach HKS [93,94,98,100,104,118,119]. Aktuelle Leitlinien empfehlen jedoch ein EEG erst nach 72h zur Prognosestellung heranzuziehen [13,71]. In unseren Studien fanden die EEG-Ableitungen teilweise deutlich später statt, nämlich von Tag 1 bis Tag 14 nach HKS, im Median an Tag 6. In einer kürzlich veröffentlichten Studie, in der EEG-Ableitungen zwischen 36 Stunden und 14 Tagen miteinander verglichen wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den frühen (<72h) und den späten Ableitungen weder in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von hochmalignen und malignen Zeichen, noch in der ermittelten Spezifität und Sensitivität dieser für die Outcomevorhersage [99]. Demnach können mit späteren Ableitungen gleichwertige Informationen gewonnen werden, wie mit frühen. Die Reaktivität wurde in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt. Diese scheint vor allem in frühen Ableitungen trotz TTM und Sedierung am aussagekräftigsten zu sein [94,118].

### **4.2.2. Überlebenszeitanalyse**

Auch in Bezug auf das EEG wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, um herauszufinden, ob einzelne EEG-Parameter in unserer Stichprobe mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden sind. Hierfür testeten wir einmal mit und einmal ohne die Palliativpatienten bzw. mit diesen als Dropouts. Dabei zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse der gesamten Stichprobe, in welcher die Palliativpatienten zu allen Verstorbenen gezählt wurden, eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von 18,0% bzw. 31,7% für Patienten, deren EEG nicht den Kategorien HM bzw. GRS zugeordnet werden konnte. Bei der Testung ohne die Palliativpatienten konnte kein signifikanter Unterschied mehr herausgefunden werden. Genau diese beiden EEG-Parameter traten signifikant häufiger in der Gruppe der Palliativpatienten auf. Das gilt es bei der Bewertung dieses Ergebnisses zu berücksichtigen. Eine passende Arbeit zum Vergleich ist uns nicht bekannt.

### **4.2.3. Mortalität und Outcome nach EEG-Parametern**

#### **4.2.3.1. Hochmalignes EEG**

33,7% unserer Patienten hatten ein hochmalignes EEG. In den meisten Studien wird dieser Anteil geringer berichtet (21-28%) [96,99,118], bei Westhall et al. war er mit 37% höher [95]. Dieser vergleichsweise hohe Anteil könnte in unserem Fall auf unsere schwer kranke Studiengruppe zurückzuführen sein, siehe Kapitel 4.1.4.1. In Bezug auf die Mortalität ergab sich bei uns eine geringere Spezifität und Genauigkeit (76,7% bzw. 54,2% vs. 98,5% bzw. 83,2%) [118]. Das wiederum könnte ein Hinweis auf ein zurückhaltendes Verhalten beim Beenden lebenserhaltender Maßnahmen sein.

Die gute Vorhersagestärke eines hochmalignen EEG für ein ungünstiges GKO konnte in dieser Arbeit bestätigt werden: in aktuellen Studien wird eine Spezifität von 98-100% berichtet, bei uns beträgt diese 100% [95,96,98,99,104,145,149]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Palliativpatienten in unserer Stichprobe signifikant häufiger ein hochmalignes EEG hatten. In den anderen Studien kann eine SFP ebenfalls nicht ausgeschlossen werden [45].

##### **4.2.3.1.1. Grundrhythmus-suppression**

Eine GRS lag bei 18% unserer Patienten und signifikant häufiger bei den Palliativpatienten vor. Damit liegt der Anteil innerhalb des Bereiches anderer Studien, in welchen er von 6,4-25% reicht [99,100,119]. Bezogen auf ein ungünstiges GKO stimmten unsere Ergebnisse mit denen vergleichbarer Studien überein: kein Patient mit einem günstigen GKO hatte eine GRS, die Spezifität von GRS für ein ungünstiges GKO beträgt 100% [46,70,94,95,98,99]. Die Spezifität bleibt unabhängig vom Zeitpunkt der EEG-Ableitung gleich, während die Sensitivität mit der Zeit abzunehmen scheint: in einer aktuellen Studie betrug sie nach 12h 47%, nach 24h 30% und nach mehr als 36h weniger als 22% [70]. Unsere EEGs stammen von einem späteren Zeitpunkt und GRS erreichte eine Sensitivität von 22,2% für ein ungünstiges GKO.

##### **4.2.3.1.2. Burst-Suppression-Muster**

Von der gesamten Stichprobe zeigten 15,7% ein BSM. In der Häufigkeit des Auftretens ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Palliativpatienten

und den übrigen Patienten. Andere Studien berichten das Auftreten von BSM mit einer Häufigkeit von 8-23% [99,100,112,119,149].

Bezogen auf die Mortalität ergab sich bei uns eine ähnlich hohe Spezifität wie in einer vergleichbaren Studie (83,3% vs. 81%) [112].

Für ein ungünstiges GKO stimmte unser Ergebnis mit dem anderer Studien überein: BSM erreichte eine Spezifität von 100% [46,94,95,98]. In zwei Studien fiel sie jedoch geringer aus und wurde nur mit 77% bzw. 98% berichtet. In beiden Fällen wurde ein Teil der EEGs (83,9% bzw. 34%) unter laufender Sedierung abgeleitet. Hier muss in Erwägung gezogen werden, dass das BSM bei den Patienten, die letztendlich ein günstiges GKO hatten, durch die Sedierung selbst hervorgerufen worden sein könnte [99,101]. In unserer Stichprobe waren 31,4% der Patienten während der EEG-Ableitung sediert. Die Medikamentendosis lag laut Angabe der EEG-Formulare zwar in einem Rahmen, in dem die EEG-Ableitung nicht durch die Sedierung beeinflusst sein soll [46,72], dies kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Deswegen sind auch unsere Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten.

#### 4.2.3.1.3. Malignes EEG

Studien berichten, dass ein malignes EEG in der frühen Phase nach HKS, unter TTM und Sedierung bei Patienten mit einem günstigen GKO auftreten kann [48,95]. Über 70% unserer Stichprobe hatte mindestens ein zur Kategorie Maligne gehörendes Zeichen, wobei die meisten davon (>90%) keine Reaktivität zeigten. Der Großteil der Patienten mit malignem EEG hatte ein ungünstiges GKO und nur 9,7% ein günstiges. Der PPW betrug somit 90,3%, die Spezifität war mit 45,5% aber gering. Ob ein Vorgehen wie in den zuvor genannten Studien zu einer Steigerung der Spezifität geführt hätte, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht getestet.

#### 4.2.3.1.4. Epileptiforme Aktivität und Status epilepticus

In unserer Stichprobe hatten 22,5% der Patienten EA und 13,5% einen SE. In der Häufigkeit des Auftretens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Palliativpatienten und den anderen Patienten. In vergleichbaren Studien trat EA in 23-31% der Fälle auf [99,107,114,118]. Ein SE wurde in 13-32% berichtet, wobei der Anteil in Studien mit kontinuierlich abgeleiteten EEGs mit 19-32% [108,112,113,124] nahezu doppelt so groß war wie in Studien mit Standardableitungen mit 10-16% [95,114,149]. Ohne EEG-Monitoring bleibe einer von 5 Fällen mit EA unentdeckt,

weil klinische Zeichen auf Grund eines nonkonvulsiven Anfalls oft fehlen [107,108]. Neben der Art des Monitorings scheint auch der Zeitpunkt der Ableitung eine Rolle bei der Detektion von EA zu spielen: Die meiste EA soll 12-46 Stunden nach HKS auftreten [107,108,113]. In der vorliegenden Studie wurden die EEGs deutlich später (im Median an Tag 6) und nicht kontinuierlich abgeleitet, was eine Erklärung für die geringeren Raten an EA und SE in unserer Stichprobe sein könnte. Die Anfalls- bzw. Statusdauer, die Durchführung sowie die Art einer antikonvulsiven Therapie und deren Effekt wurden nicht protokolliert. Teilweise wurden Verlaufs-EEGs durchgeführt. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, könnten aber für weitere Auswertungen interessant sein.

In Bezug auf die Prognosestellung ergaben sich in unserer Stichprobe schlechtere Vorhersagewerte für EA als in anderen Studien: für Mortalität zeigte sich eine Spezifität von 73,3% im Vergleich zu 94,1% [118], die Spezifität und der PPW für ein ungünstiges GKO betrugen 81,8% bzw. 88,9% im Gegensatz zu 93,4-100% und 90-94% [94,95,99,107,114].

Für SE ergaben sich höhere Werte, die jedoch nicht an die Vorhersagestärke anderer Studien heranreichten: Spezifität und PPW für Mortalität waren bei uns 83,3% bzw. 58,3% verglichen mit jeweils 92% [112]. Für ein ungünstiges GKO erreichte SE eine Spezifität von 90,9% und einen PPW von 91,7%. Andere Studien nennen hierfür eine Spezifität von 98-100% und einen PPW von 100% [95,99,112]. Sowohl das Überleben als auch das Outcome waren signifikant besser bei Patienten ohne SE [108,114]. Solch ein Unterschied zeigte sich in unserer Stichprobe nicht. Ein Grund für die besseren Vorhersagewerte in anderen Studien könnte sein, dass in diesen ein therapierefraktärer SE eines der Kriterien für ein frühes Beenden lebenserhaltender Therapie war [95,99,112,114]. Des Weiteren wurde das Auftreten von EA bzw. eines SE in der vorliegenden Arbeit isoliert betrachtet und nicht in Zusammenhang mit der Hintergrundaktivität des Patienten. Dies scheint jedoch einen Einfluss auf die Prognose zu haben: Patienten, die vor dem Anfallsbeginn einen kontinuierlichen Hintergrund aufwiesen, zeigten später eher ein günstiges Outcome, als solche mit diskontinuierlicher Hintergrundaktivität [110,113,153,154]. Das sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Für die Vorhersage des Outcomes zeigte sich durch kontinuierliche EEGs kein Vorteil im Vergleich zur Standardableitung [123]. Eine Studie konnte zeigen, dass, wenn innerhalb der ersten 30 min der EEG-Ableitung keine EA erkennbar war, das

Auftreten eines Epileptischen Anfalls/Status im kontinuierlichen EEG danach nur selten beobachtet wurde [155]. Diese Erkenntnis lässt daran denken, gefährdete Patienten durch ein anfängliches Routine-EEG zu identifizieren und nur bei diesen dann das EEG kontinuierlich fortzuführen [132,155]. Das würde zu einer enormen Kosten- und Zeitersparnis beitragen [126].

Die Sensitivität für ein günstiges GKO betrug bei Nichtvorhandensein von EA bzw. eines SE 81,8% bzw. 90,9%. In einer anderen Studie erreichte sie 96,1% beim Fehlen von EA [118].

#### 4.2.3.1.5. Reaktivität

Der Nachweis bzw. das Fehlen von Reaktivität im EEG stellte sich in vielen Studien der vergangenen Jahre als guter Parameter heraus, um zwischen einem günstigen und ungünstigen Outcome differenzieren zu können: Ein unreaktives EEG wurde mit einer Spezifität von 70-100% für ein ungünstiges GKO berichtet. In Bezug auf die Mortalität ergaben sich PPWs bis 100% und FPRs von 0-15%. Vorhandene Reaktivität zeigte eine Sensitivität von 82-99,4% für ein günstiges GKO [48,93,95,102,112,117,118,120,156]. In unserer Auswertung konnten diese Erkenntnisse nicht bestätigt werden (Spezifität für ein ungünstiges GKO 54,5%, FPR für Mortalität 70%, Sensitivität für ein günstiges Outcome 54,4%). Dies könnte daran liegen, dass unsere EEGs von Ärzten mit unterschiedlichem Ausbildungsniveau in Bezug auf die Interpretation klinischer EEGs, befundet wurden. Denn gerade für die Reaktivität zeigt sich eine hohe Interrater-Variabilität [117,119,120]. Das spiegelt sich auch im Anteil der Patienten mit unreaktivem EEG wider, welcher in anderen Studien von 27,2 – 71,3% reichte und in unserer Studiengruppe 69,7% betrug [91,93,95,112,118,149]. Deswegen sollen unsere EEGs erneut, diesmal von nur einem Spezialisten, ausgewertet und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden. Des Weiteren scheint der Zeitpunkt der Ableitung wichtig für die Vorhersagegenauigkeit zu sein. Höhere PPWs für ein günstiges GKO zeigten sich vor allem in den ersten 12h nach HKS, wenn eine Reaktivität trotz Sedierung vorhanden war [94,118]. Unsere EEGs wurden später durchgeführt und sind vielleicht deswegen nicht so aussagekräftig im Hinblick auf die Reaktivität.

Außerdem wäre noch zu erwähnen, dass in vielen Studien der Einfluss von SFP nicht ausgeschlossen werden kann und das womöglich zu besseren Werten bei der Vorhersagekraft geführt hat [93,112,118].

#### **4.2.3.2. Benignes EEG**

15,7% unserer Patienten hatten ein benignes EEG. Bei Westhall et al. war dieser Anteil mit 14% ähnlich hoch [95]. In neueren vergleichbaren Studien betrug er jedoch zwischen 33,2% und 54,3% [96,118,149]. Dieser Unterschied könnte dadurch erklärbar sein, dass unsere Stichprobe aufgrund der Einschlusskriterien nur schwer betroffene Patienten enthält. Außerdem musste für die Zuordnung zu einem benignen EEG Reaktivität nachweisbar sein, was bei einem großen Teil unserer Patienten nicht der Fall war (69,7%). Deswegen muss auch hier der Einfluss von Interrater-Variabilität bedacht werden. Der Anteil an Patienten mit benignem EEG war in der Gruppe ohne Palliativpatienten am höchsten. Es hatten aber auch zwei der Palliativpatienten ein benignes EEG. Bei diesen wird die Therapie vermutlich aus einem anderen Grund als der HIE abgebrochen worden sein, was aus unseren Daten jedoch nicht ersichtlich ist.

Unsere Berechnungen erbrachten eine Genauigkeit von 83,1% für die Vorhersage von einem günstigen GKO anhand eines benignen EEGs, was den 86,5% einer anderen Studie nahe kam [118]. In Bezug auf Sensitivität und PPW ergaben sich jedoch deutlich schlechtere Werte (45,5% bzw. 38,5%) im Vergleich zu anderen Arbeiten (90,6% bzw. 84%) [96,118]. Dies könnte daran liegen, dass unsere EEGs von einem späteren Zeitpunkt nach HKS stammen (Median 6 Tage). Es hat sich nämlich gezeigt, dass ein benignes EEG vor allem in den ersten 24h nach HKS eine gute Aussagekraft in Bezug auf ein günstiges Outcome hat und diese mit der Zeit dann schlechter wird [70,98,127,149].

#### **4.2.4. Bewusstseins-Outcome und Funktionelle Selbständigkeit**

Die beste Vorhersagestärke in Bezug auf ein ungünstiges BO erreichte der EEG Parameter GRS mit einer Spezifität und einem PPW von 100%. Ein hochmalignes EEG, BSM und SE zeigten eine Spezifität von 92,3%. Die Sensitivität für ein günstiges BO war mit 92,3% für kein SE am höchsten, den besten PPW hatte ein benignes EEG mit 46,2%.

Zwei Patienten der Studiengruppe hatten ein BSM und erlangten ihr Bewusstsein im Verlauf wieder, Patientencharakteristika siehe **Tabelle 25**. Patient 1 wies neben einem hochmalignen EEG Muster eine fehlende kortikale Antwort im SSEP sowie eine erhöhte NSE mit 30,3 ng/ml, jedoch nicht >90 ng/ml, auf. Anhand des Prognosealgorithmus der DGN würde bei diesem Patienten eine sehr wahrscheinlich

schlechte Prognose gestellt werden[13]. In Bezug auf das GKO und die FS erreichte der Patient nur ein ungünstiges Outcome, sein Bewusstsein hatte er jedoch bei der Untersuchung nach 6 Monaten wiedererlangt. Als möglicher Störfaktor wäre zu erwähnen, dass die elektrophysiologischen Untersuchungen, also sowohl das EEG, als auch das SSEP, unter Sedierung mit Propofol abgeleitet worden waren. Die Verursachung des BSM durch die Medikation ist also nicht auszuschließen [62].

Patient 2 erfüllte außer einem BSM, anhand der uns vorliegenden Untersuchungen, kein weiteres Kriterium für eine ungünstige Prognose (kortikale Antwort im SSEP beidseits ableitbar, NSE nicht erhöht).

Im Hinblick auf die FS hatte keiner der Überlebenden, der ein hochmalignes EEG, GRS oder BSM zeigte, ein optimales Ergebnis (Spezifität 100%). Von den Patienten, die EA oder einen SE hatten, konnte jeweils nur einer eine optimale FS erreichen (Spezifität 90%). Der Nachweis eines benignen EEGs konnte das Wiedererlangen einer optimalen FS mit einer Genauigkeit von 80% vorhersagen.

Uns sind keine Studien bekannt, die EEG-Parameter in Bezug auf das BO oder die FS getestet haben, weswegen ein Vergleich unserer Ergebnisse nicht möglich ist.

### **4.3. Fazit und Empfehlungen**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das EEG als unabhängigen Prognoseparameter bei 89 Patienten mit HIE nach HKS zu untersuchen. Dafür wurden die EEGs in Anlehnung an Westhall et al. klassifiziert und statistische Gütekriterien für die einzelnen Parameter in Bezug auf die Mortalität und das Outcome berechnet.

In unserer Studiengruppe gab es vergleichsweise viele Patienten mit einem ungünstigen Outcome und einen hohen Anteil an schwer bewusstseinsgestörten Patienten unter den Überlebenden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass der Fokus dieser Arbeit – unter anderem aufgrund der Einschlusskriterien – auf Patienten mit manifester HIE lag. Abgesehen davon deckten sich die demographischen Daten unserer Patienten weitestgehend mit denen anderer Studiengruppen.

Die Genauigkeit der Vorhersage, die einzelne EEG-Parameter für ein ungünstiges bzw. günstiges Outcome in Studien der letzten Jahre zeigten, konnte in der vorliegenden Arbeit nur teilweise bestätigt werden:

- Die Vorhersagestärke hochmaligner EEG-Parameter für ein ungünstiges GKO stimmte mit der in vergleichbaren Arbeiten überein.

- Ein SE erreichte zwar bessere Werte als EA, die Ergebnisse beider reichten jedoch nicht an die Vorhersagekraft in anderen Studien heran.
- Ein benignes EEG und vorhandene Reaktivität zeigten für ein günstiges Outcome vergleichsweise schlechte Vorhersagewerte.

Ein hochmalignes EEG ist stark mit einer schlechten Prognose verbunden, ein benignes EEG aber nicht unbedingt ein Hinweis auf eine gute Prognose. Die Vorhersage eines günstigen Outcome ist also schwieriger und es beziehen sich weniger Studien darauf als auf ein ungünstiges Outcome [157]. Sowohl hochmaligne als auch benigne EEG-Parameter korrelieren aber gut mit anderen Prognoseparametern und können deren Vorhersagekraft steigern [96,98,117,127]. Die besten Vorhersagewerte erbrachte die Kombination aus Bildgebung, quantitativ bestimmtem EEG-Hintergrund und Testung der Pupillenreaktion [85].

Basierend auf diesen und unseren Ergebnissen empfehlen wir, in Übereinstimmung mit anderen Studien und aktuellen Leitlinien, das EEG nicht als unabhängigen Prognoseparameter, sondern viel mehr als wichtigen Bestandteil einer multimodalen Prognosestellung einzusetzen [13,45,85,102]. Als optimaler Zeitpunkt hierfür wird gemäß aktuellen Leitlinien kein früherer als 72 Stunden nach HKS gesehen. In vielen Studien fand die Diagnostik und Prognosestellung aber bereits vorher statt. Die Untersuchungsergebnisse der ersten 24 Stunden nach HKS scheinen am genauesten für die Vorhersage von einem günstigen Outcome zu sein, während sich die Zeit zwischen 24 und 72 Stunden nach HKS besser für die Prognosestellung von einem ungünstigen Outcome eignet [70,93,98,104,127]. Studien, die sich wie die vorliegende Dissertation auf spätere EEG-Ableitungen beziehen, wären jedoch ratsam, weil sie den klinischen Alltag, in dem die EEGs oft erst später als 72 Stunden nach HKS abgeleitet werden, besser widerspiegeln.

Zudem sollten, um eine höhere Interrater-Reliabilität und damit eine bessere Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu schaffen, standardisierte EEG-Test- und Interpretationsprotokolle sowie quantitative EEG-Methoden eingesetzt werden [120,145].

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist der transparente Umgang mit den Palliativpatienten. Wir erachten es als sehr wichtig, diese als gesonderte Gruppe zu behandeln, um den in der Praxis nicht vermeidbaren Einfluss von SFP zu kontrollieren. Außerdem ist uns keine andere Studie bekannt, die die EEG-Parameter auch in Bezug auf das BO und die FS testen. In der Stichprobe der vorliegenden

Arbeit ergab sich für die hochmalignen EEG-Parameter eine gute Vorhersagekraft für ein ungünstiges BO bzw. eine suboptimale FS. Es gab jedoch auch zwei Patienten, die ein hochmalignes EEG bzw. ein BSM hatten und im Verlauf ihr Bewusstsein wiedererlangten. Diese Beobachtung sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Die Prognose zukünftig nicht nur in Bezug auf das GKO, sondern auch auf das BO und die FS zu stellen, könnte helfen, dass Patienten bzw. deren Angehörige die Bedeutung der Prognose besser verstehen und dadurch Entscheidungen über den weiteren Behandlungsverlauf differenzierter treffen können. Das wäre eine Möglichkeit, um dem interindividuellen Verständnis der Patienten von einem ungünstigen bzw. günstigen Outcome besser gerecht zu werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479–87. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006>.
- [2] Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–95. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.
- [3] Wnent J, Jantzen T, Fischer M, Jakisch B, Bein B, Bohn A. Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters Außerklinische Reanimation 2018. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2019;60:3.
- [4] Gräsner J-T, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218–26. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.042>.
- [5] Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet Lond Engl* 2018;391:970–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30472-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30472-0).
- [6] Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:293–306. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.07.008>.
- [7] Lopez-Rolon A, Bender A, Project HOPE Investigator Group. Hypoxia and Outcome Prediction in Early-Stage Coma (Project HOPE): an observational prospective cohort study. *BMC Neurol* 2015;15:82. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0337-x>.
- [8] 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. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.06.003>.
- [9] Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. [Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest]. *Anaesthesist* 2012;61:424–36. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2002-8>.
- [10] Geppert A, Zorn G, Karth GD, 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;28:2360–5.

[11] Ames A, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52:437–53.

[12] Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 1995;21:132–41.

[13] S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter. n.d.

[14] Hansen H-C. Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien Diagnose, Therapie, Prognose. Berlin: Springer Berlin; 2013.

[15] Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit Care Lond Engl* 2017;21:90. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9>.

[16] 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: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202–22. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>.

[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. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.05.015>.

[18] Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:251–67. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.2.251>.

[19] Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 1972;10:1–286.

[20] Goldfine AM, Schiff ND. Consciousness: its neurobiology and the major classes of impairment. *Neurol Clin* 2011;29:723–37. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.08.001>.

[21] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet Lond Engl* 2006;367:1181–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68508-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68508-5).

[22] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Comprehensive Systematic Review Update Summary: Disorders of Consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation

Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Arch Phys Med Rehabil* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.07.002>.

[23] Moulaert VRMP, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009;80:297–305. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.10.034>.

[24] 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. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0235>.

[25] Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet Lond Engl* 1972;1:734–7.

[26] 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. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.279>.

[27] Paul M, Bougouin W, Geri G, Dumas F, Champigneulle B, Legriél S, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med* 2016;42:1128–36. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4349-9>.

[28] 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. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17707-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17707-5).

[29] *Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Wachkoma und minimaler Bewusstseinszustand* n.d. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/169015> (accessed November 25, 2016).

[30] Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 2004;19:293–8.

[31] 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 J Neurol* 2011;134:2222–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awr152>.

[32] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG,

- et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>.
- [33] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–53.
- [34] 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. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>.
- [35] 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-35>.
- [36] Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;43:1465–7.
- [37] American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force, Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795–813. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.07.218>.
- [38] Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain J Neurol* 2018;141:949–60. <https://doi.org/10.1093/brain/awx324>.
- [39] 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 Lond Engl* 2008;12:R92. <https://doi.org/10.1186/cc6963>.
- [40] Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, Duranteau J, Horn J, Oddo M. Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;90:158–62. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018>.
- [41] Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, Golan E, Greer DM, Ko NU, et al. Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e517–42. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000702>.

- [42] Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203–10. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd>.
- [43] 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. <https://doi.org/10.1002/ana.22133>.
- [44] 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. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.020>.
- [45] Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl* 2018;22:150. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>.
- [46] Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, Stevens A, Rampal N, Moeller JJ, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 2015;41:1264–72. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3834-x>.
- [47] Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJAM. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:2867–75. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b94f0>.
- [48] Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301–7. <https://doi.org/10.1002/ana.21984>.
- [49] Kuehlmeier K, Palmour N, Riopelle RJ, Bernat JL, Jox RJ, Racine E. Physicians' attitudes toward medical and ethical challenges for patients in the vegetative state: comparing Canadian and German perspectives in a vignette survey. *BMC Neurol* 2014;14:119. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-119>.
- [50] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond Engl* 1975;1:480–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5).
- [51] Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital

factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247–63.

[52] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007–12.

[53] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>.

[54] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289>.

[55] Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W, Krep H. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:101–13.

[56] 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;67:1895–9; discussion 1919-1921.

[57] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>.

[58] Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:202–8. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000203>.

[59] Himmel F, Desch S, Wolfrum S. [Implementation of therapeutic hypothermia into clinical practice]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2015;140:1209–12. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103570>.

[60] 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. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.023>.

[61] Perman SM, Kirkpatrick JN, Reitsma AM, Gaieski DF, Lau B, Smith TM, et al. Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia\*. *Crit Care Med* 2012;40:719–24. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182372f93>.

[62] 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. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9412-8>.

[63] 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. <https://doi.org/10.1002/ana.22632>.

[64] 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3004-y>.

[65] 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 Biol Fate Chem* 2013;41:214–23. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.045567>.

[66] Sandroni C, Geocadin RG. Neurological prognostication after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:209–14. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000202>.

[67] Madon S, Willard J, Guyll M, Scherr KC. Self-Fulfilling Prophecies: Mechanisms, Power, and Links to Social Problems. *Soc Personal Psychol Compass* 2011;5:578–90. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2011.00375.x>.

[68] Greer DM, Rosenthal ES, Wu O. Neuroprognostication of hypoxic-ischaemic coma in the therapeutic hypothermia era. *Nat Rev Neurol* 2014;10:190–203. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.36>.

[69] Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobos N, Williams MA, Kaplan PW. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:105–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223335.86166.b4>.

[70] Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, van den Bergh WM, Foudraine NA, Kornips FHM, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019. <https://doi.org/10.1002/ana.25518>.

[71] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–89.

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>.

[72] Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol* 2016. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00015-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00015-6).

[73] Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Kjaer TW, Horn J, et al. Electroencephalography (EEG) for neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management; rationale and study design. *BMC Neurol* 2014;14:159. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0159-2>.

[74] Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 2013;80:339–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f089d>.

[75] Hofmeijer J, Beernink TMJ, Bosch FH, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology* 2015;85:137–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001742>.

[76] Endisch C, Storm C, Ploner CJ, Leithner C. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology* 2015;85:1752–60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002123>.

[77] 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. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002335>.

[78] Ryoo SM, Jeon S-B, Sohn CH, Ahn S, Han C, Lee BK, et al. Predicting Outcome With Diffusion-Weighted Imaging in Cardiac Arrest Patients Receiving Hypothermia Therapy: Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2015;43:2370–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001263>.

[79] Niedermeyer E, Silva FHL da. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

[80] Hofmeijer J, van Putten MJAM. Ischemic cerebral damage: an appraisal of synaptic failure. *Stroke* 2012;43:607–15. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632943>.

[81] Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of

the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:3–6.

[82] Rossetti AO, Laureys S. *Clinical Neurophysiology in Disorders of Consciousness: Brain Function Monitoring in the ICU and Beyond*. Springer; 2015.

[83] May TL, Riker RR, Seder DB. Do we need continuous electroencephalography after cardiac arrest? *Resuscitation* 2019;136:136–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.026>.

[84] Zschocke S, Kursawe H, editors. *Klinische Elektroenzephalographie: mit DVD: [EEG-Beispiele zum Auswerten]*. 3., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2012.

[85] Hawkes MA, Rabinstein AA. Neurological Prognostication After Cardiac Arrest in the Era of Target Temperature Management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:10. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0922-2>.

[86] Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab RS. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES IN ACUTE CEREBRAL ANOXIA FROM CARDIAC OR RESPIRATORY ARREST. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575–86.

[87] Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 1988;5:161–74.

[88] Boccagni C, Bagnato S, Sant Angelo A, Prestandrea C, Galardi G. Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 2011;28:489–92. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318231c8c8>.

[89] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Cozzolino A, Saltalamacchia A, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology* 2013;80:464–70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0f31>.

[90] Azabou E, Fischer C, Manguiere F, Vaugier I, Annane D, Sharshar T, et al. Prospective Cohort Study Evaluating the Prognostic Value of Simple EEG Parameters in Postanoxic Coma. *Clin EEG Neurosci* 2016;47:75–82. <https://doi.org/10.1177/1550059415612375>.

[91] Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Prestandrea C, Mazzilli R, Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for

intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015;126:959–66. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.005>.

[92] Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 2013;30:1–27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>.

[93] Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000211>.

[94] Spalletti M, Carrai R, Scarpino M, Cossu C, Ammannati A, Ciapetti M, et al. Single electroencephalographic patterns as specific and time-dependent indicators of good and poor outcome after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2610–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.008>.

[95] Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Wesenberg Kjaer T, Horn J, Ullén S, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 2016;86:1482–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>.

[96] Beuchat I, Solari D, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: Correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation* 2018;126:143–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.03.012>.

[97] Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med* 2010;38:1838–44. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eaa1e7>.

[98] Scarpino M, Carrai R, Lolli F, Lanzo G, Spalletti M, Valzania F, et al. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation* 2020;147:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.11.014>.

[99] Backman S, Cronberg T, Friberg H, Ullén S, Horn J, Kjaergaard J, et al. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation* 2018;131:24–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.024>.

[100] Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Trof RJ, Blans MJ, Beishuizen A,

- van Putten MJAM. Electroencephalogram predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2015;43:159–67. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000626>.
- [101] Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A, Post Cardiac Arrest Service. Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation* 2015;90:127–32. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.03.005>.
- [102] Muhlhofer W, Szaflarski JP. Prognostic Value of EEG in Patients after Cardiac Arrest-An Updated Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:16. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0826-6>.
- [103] Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2014;125:947–54. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.017>.
- [104] Sondag L, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Beishuizen A, Bosch FH, van Til JA, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Crit Care Lond Engl* 2017;21:111. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1693-2>.
- [105] Noachtar S. A Glossary of Terms Most Commonly Used by Clinical Electroencephalographers and Proposal for the Report Form for the EEG Findings. *Klin Neurophysiol* 2004;35:5–21. <https://doi.org/10.1055/s-2003-812583>.
- [106] Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 2010;51:2338–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02683.x>.
- [107] Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Galeski DF. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:840–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.02.015>.
- [108] Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 2013;84:343–50. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.11.001>.
- [109] Hofmeijer J, van Putten MJ a. M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2016;127:2047–

55. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.002>.

[110] Ruijter BJ, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015;56:1845–54. <https://doi.org/10.1111/epi.13202>.

[111] Ruijter BJ, van Putten MJAM, Horn J, Blans MJ, Beishuizen A, van Rootselaar A-F, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:433. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-433>.

[112] Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, Westover MB, Baldwin ME, Callaway CW, et al. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation* 2016;109:121–6. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.08.012>.

[113] Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav EB* 2015;49:173–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.043>.

[114] Lybeck A, Friberg H, Aneman A, Hassager C, Horn J, Kjærgaard J, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation* 2017;114:146–51. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.017>.

[115] Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 2000;17:473–85.

[116] Hofmeijer J, van Putten MJ a. M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2016;127:2047–55. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.002>.

[117] Admiraal MM, van Rootselaar A-F, Hofmeijer J, Hoedemaekers CWE, van Kaam CR, Keijzer HM, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019;86:17–27. <https://doi.org/10.1002/ana.25507>.

[118] Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, Novy J, White RD, Ben-Hamouda N, et al. Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med* 2017;45:e674–82. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002337>.

[119] Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Wesenberg Kjaer T,

- Friberg H, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015;126:2397–404. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.017>.
- [120] Duez CHV, Ebbesen MQ, Benedek K, Fabricius M, Atkins MD, Beniczky S, et al. Large inter-rater variability on EEG-reactivity is improved by a novel quantitative method. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2018;129:724–30. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.054>.
- [121] Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: Towards standardization. *Resuscitation* 2018;131:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.025>.
- [122] Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO. Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R190. <https://doi.org/10.1186/cc12879>.
- [123] Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.023>.
- [124] Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743–8.
- [125] Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340–5.
- [126] Crepeau AZ, Fugate JE, Mandrekar J, White RD, Wijdicks EF, Rabinstein AA, et al. Value analysis of continuous EEG in patients during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:785–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.01.019>.
- [127] Grippo A, Carrai R, Scarpino M, Spalletti M, Lanzo G, Cossu C, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand* 2017;135:641–8. <https://doi.org/10.1111/ane.12659>.
- [128] Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Outcome prediction in postanoxic coma with electroencephalography: The sooner the better. *Resuscitation* 2015;91:e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.033>.
- [129] Stecker MM, Cheung AT, Pochettino A, Kent GP, Patterson T, Weiss SJ, et al. Deep hypothermic circulatory arrest: I. Effects of cooling on electroencephalogram

and evoked potentials. *Ann Thorac Surg* 2001;71:14–21.

[130] Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796–802. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318249f6bb>.

[131] Cloostermans MC, de Vos CC, van Putten MJAM. A novel approach for computer assisted EEG monitoring in the adult ICU. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2011;122:2100–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.035>.

[132] Rossetti AO, Laureys S, editors. *Clinical Neurophysiology in Disorders of Consciousness: Brain Function Monitoring in the ICU and Beyond*. Wien: Springer-Verlag; 2015.

[133] Noirhomme Q, Lehembre R, Lugo ZDR, Lesenfants D, Luxen A, Laureys S, et al. Automated analysis of background EEG and reactivity during therapeutic hypothermia in comatose patients after cardiac arrest. *Clin EEG Neurosci* 2014;45:6–13. <https://doi.org/10.1177/1550059413509616>.

[134] 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. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7309-8>.

[135] DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien n.d. [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00009609](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00009609) (accessed November 23, 2016).

[136] Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14151>.

[137] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020–9.

[138] Maurer-Karattup P., Giacino J., Luther M., Eifert B. Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil* 2010 n.d.:232–46.

[139] 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182340239>.

[140] 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. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.

[141] Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965;14:61–5.

[142] Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, Castren M, Wenzel V, Soreide E, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation* 2005;66:271–83. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.06.005>.

[143] 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. <https://doi.org/10.3233/NRE-171438>.

[144] Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989;42:703–9. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90065-6).

[145] Bongiovanni F, Romagnosi F, Barbella G, Di Rocco A, Rossetti AO, Taccone FS, et al. Standardized EEG analysis to reduce the uncertainty of outcome prognostication after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05921-6>.

[146] Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Beishuizen A, Hom HW, Blans MJ, Bosch FH, et al. Cerebral Recovery Index: Reliable Help for Prediction of Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2017;45:e789–97. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002412>.

[147] Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, Carrai R, Moretti M, Spalletti M, et al. Data on multimodal approach for early poor outcome (Cerebral Performance Categories 3-5) prediction after cardiac arrest. *Data Brief* 2018;19:704–11. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.118>.

[148] Seeger-therapeutische-Hypothermie.pdf n.d.

[149] Benghanem S, Paul M, Charpentier J, Rouhani S, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, et al. Value of EEG reactivity for prediction of neurologic outcome after cardiac arrest: Insights from the Parisian registry. *Resuscitation* 2019;142:168–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.009>.

[150] Tiainen M, Vaahersalo J, Skrifvars MB, Hästbacka J, Grönlund J, Pettilä V. Surviving out-of-hospital cardiac arrest: The neurological and functional outcome and

health-related quality of life one year later. *Resuscitation* 2018;129:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.05.011>.

[151] May TL, Ruthazer R, Riker RR, Friberg H, Patel N, Soreide E, et al. Early withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest is common and may result in additional deaths. *Resuscitation* 2019;139:308–13. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.02.031>.

[152] Scarpino M, Lolli F, Hakiki B, Atzori T, Lanzo G, Sterpu R, et al. Prognostic value of post-acute EEG in severe disorders of consciousness, using American Clinical Neurophysiology Society terminology. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 2019;49:317–27. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.001>.

[153] Westhall E, Rosén I, Rundgren M, Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Time to epileptiform activity and EEG background recovery are independent predictors after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2018;129:1660–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.016>.

[154] Backman S, Westhall E, Dragancea I, Friberg H, Rundgren M, Ullén S, et al. Electroencephalographic characteristics of status epilepticus after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2017;128:681–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.002>.

[155] Shafi MM, Westover MB, Cole AJ, Kilbride RD, Hoch DB, Cash SS. Absence of early epileptiform abnormalities predicts lack of seizures on continuous EEG. *Neurology* 2012;79:1796–801. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703fbc>.

[156] Westhall E. Electroencephalography as a Prognostic Tool after Cardiac Arrest. *Semin Neurol* 2017;37:48–59. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1595815>.

[157] Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C, Sant'Angelo A, Castiglione A, Galardi G. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2010;121:274–80. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.008>.

## **6. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Christina Peifer, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Die Elektroenzephalographie als unabhängiger Prognoseparameter bei  
Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie nach Herzkreislaufstillstand:  
Ergebnisse aus zwei prospektiven multizentrischen Studien“**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftentum ganz oder annähernd 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, 12.04.202

Christina Peifer, Doktorandin

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir während der Fertigstellung meiner Dissertation zur Seite standen:

Danke an meinen Doktorvater Prof. Andreas Bender, dass ich Teil des Projekt HOPE sein durfte.

Danke an Alex Lopez-Rolon für die gute Betreuung und Anleitung in den letzten Jahren, deine Zeit und Geduld, die vielen Telefonate und dein konstruktives Feedback.

Danke an meine „Mit-Doktoranden“ für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung in Großhadern und eure Hilfe/Unterstützung beim Schreiben und Korrigieren der Arbeit.

Danke an meine Eltern für eure bedingungslose Unterstützung und Liebe. Ohne euch hätte ich vermutlich an so manchen Punkten aufgegeben.

Danke Johannes - einfach für alles! Deine Zeit, dein Know-how, die vielen Nerven, die ich dich gekostet habe – ohne dich gäbe es diese Arbeit nicht.

## 8. Anhang

### Anhang 1: EEG Formular Projekt HOPE

<p><b>Projekt HOPE <a href="http://www.projekthope.de">www.projekthope.de</a></b>  <b>Hypoxia and Outcome Prediction in Early Stage Coma</b>          Verantwortlicher Studienleiter: PD Dr. med. Andreas Bender</p> <p><b>EEG-Protokoll und Befund</b></p> <p>Bitte senden Sie den Prüfbogen per Hauspost/Fax an:          Herrn Lopez / Neurologische Klinik / Station i2 / Großhadern (Fax 089 4400 7 5920)</p> <p>Für Rückfragen: Tel 75824 oder alopezr@med.lmu.de</p>					
Pat.-Name Geb. Adresse		Klinik und Station			
oder Etikett		Ableitedatum:			
Diagnose:		Trepanationsnarben		Elektrodensatz	
MTA/Arzt:					
EEG-Durchführung	2x Ansprache	2x Passives Augenöffnen	2x Klatschen	2x Schmerzreiz zentral	
Dokumentation jeweils mit Reaktion					
<b>EEG-Befund</b> Jeweils mit Amplitude, Frequenz und Lokalisation wo zutreffend					
Aktivität $\geq 10\mu\text{V}$ vorhanden? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein					
Grundrhythmus					
Abgrenzbare Suppressionsphasen $\geq 10\%$ der Ableitedauer? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein					
Regionale Verlangsamungen			Generalisierte Verlangsamungen		
Epilepsietypische Potentiale			Status Muster		
Reagibilität auf externe Stimuli (Veränderung in Amplitude oder Frequenz außer SIRPIDS und Muskelartefakte)					
Besondere Muster (Triphasische Wellen, PLEDs, Burst-Suppression, Grundrhythmus-suppression)					
Unter Analgosedierung durchgeführt? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja. Wenn ja bitte Medikament und Dosis:					
Sopor/Koma	Alpha	Spindel	Beta	Theta	Delta
Beurteilung: EEG <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> pathologisch, Grad <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III					
Datum		Befunder		Unterschrift	

*angepasst nach Oddo & Rossetti Crit Care Med 2014;42*



EEG Befund vom \_\_\_\_\_

**1. Frequenz:**

- Theta
- Delta
- Alpha
- Beta

**2. Besonderheiten:**

- Triphasische Wellen
- Burst-Suppression-Muster
- Nulllinie
- Spindelkoma
- PLEDS
- Herdbefund rechts
- Herdbefund links

**3. Gab es epilepsie-typische Potenziale?**

- Einzelne ETPs
- Statusmuster konvulsiv
- Statusmuster non-konvulsiv

**4. War das EEG reagibel auf Stimuli?**

- Nein
- Ja