

Hypoxische Enzephalopathie (HE)

Was gibt es Neues?

Ein Algorithmus zur Prognoseabschätzung wurde 2006 von der American Academy of Neurology vorgeschlagen (siehe Abb. 3). Hierbei soll nach Ausschluss der Störfaktoren (Intoxikation, Sedierung, primäre Hypothermie) eine klinische Untersuchung durchgeführt werden. Bei Ausfall aller Hirnstammreflexe soll eine Hirntoddiagnostik erfolgen. Kommt es am ersten Tag zu einem myoklonischen Status, ist die Prognose als infaust anzusehen. Dies gilt auch für einen Ausfall der somatosensibel evozierten Potenziale (SEP), einen Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) > 33 µg/l, für Ausfälle von Korneal- und Lichtreflex sowie eine fehlende Schmerzreaktion, jeweils am Tag 3. Bei allen anderen Patienten ist eine negative Prognose nicht sicher zu bestimmen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Prognosestellung

- Unter den Voraussetzungen eines fehlenden Medikamenteneffekts und nicht durchgeführter therapeutischer Hypothermie zeigt ein posthypoxisch tiefes Koma mit bis zum Tag 3 anhaltend schlechten Reaktionen auf Schmerzreiz (Streckreaktion oder keine motorische Antwort) die schlechte Prognose sicher an. Gleiches gilt für die über 3 Tage ausbleibende Erholung der Hirnstammreflexe (↑↑) (A).
- Der Nachweis des beidseitigen SEP-Verlustes innerhalb der Tage 2– 3 nach Beginn einer hypoxischen Enzephalopathie (unter der Bedingung ausreichender Erfahrung mit der Methode) ist ein sicherer Beleg für eine schlechte Prognose (↑↑) (A).
- Die einmalige Bestimmung der NSE im Serum innerhalb der Tage 1– 3 nach hypoxischer Schädigung wird zur Voraussage einer schlechten Prognose (NSE > 33 µg) empfohlen (↑) (A).

Hypothermie

- Patienten nach globaler zerebraler Ischämie sollten für die ersten 24 Stunden mit milder Hypothermie (32– 34 °C) behandelt werden. Hiermit wird eine deutlich bessere Prognose erreicht (↑↑) (A).

Indikationen für einen Internen Cardioverter Defibrillator (ICD)

- Eine erfolgreich überlebte Reanimation infolge Kammertachykardie/Kammerflimmern stellt nach zerebraler Restitution bei Fehlen einer reversiblen Ursache eine ICD-Indikation dar (↑↑) (A).

Laienreanimation, Reanimationsparadigmen

- Ein einheitliches Kompressions-Beatmungs-Verhältnis von 30:2 wird präklinisch vom einzelnen Helfer beim Erwachsenen wie bei Kindern verwendet. Die Kompressionsfrequenz beträgt 100/min (↑) (A).
- Die frühe Defibrillation bei Kammertachykardie/Kammerflimmern wird empfohlen (↑) (A).

Epidemiologie

In den USA rechnet man mit ca. 330.000 Todesfällen pro Jahr durch Herz-Kreislauf-Stillstände, in der

europäischen Gemeinschaft kommt es jährlich zu rund 400000 Reanimationen und dadurch bedingt zu rund 270000 Todesfällen. Bei einer Inzidenz von ca. 1:1000 pro Jahr kann man in Deutschland also von rund 80000 Patienten jährlich ausgehen. Nur 60 % der reanimierten Patienten überleben bis zur Klinikaufnahme. Das Bewusstsein wird von 40 % der primär Überlebenden nicht wiedererlangt, das heißt, diese Patienten versterben später oder verbleiben im Persistent Vegetative State (PVS, rund 50%). Lediglich 10– 15% der Patienten werden aus dem Krankenhaus entlassen. Etwa ein Drittel dieser Patienten behält körperlich-neurologische Defizite unterschiedlicher Ausprägung und bis zu 50 % bleibende neuropsychologische Defizite.

Pathophysiologie der hypoxischen Enzephalopathie

Nach Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Gehirns ist nur noch für 6– 8 Sekunden eine neuronale Aktivität möglich, solange wie die ATP-Speicher ausreichend Energie für die Neurone bereitstellen (Geocadin et al. 2007). Dieser Befund korreliert mit der klinischen Beobachtung, dass es nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand einige Sekunden bis zum Bewusstseinsverlust dauert. Tierexperimentell kommt es bei anhaltender Hypoxie nach ca. 30 Sekunden zum Erlöschen des EEGs. Erste neuropathologisch nachweisbare Nervenzelluntergänge werden nach 3 Minuten beobachtet. Die vollständige globale zerebrale Ischämie führt zu weitreichenden neuropathologischen Zerstörungen nach etwa 10 Minuten (Geocadin et al. 2007) (**Abb. 1**).

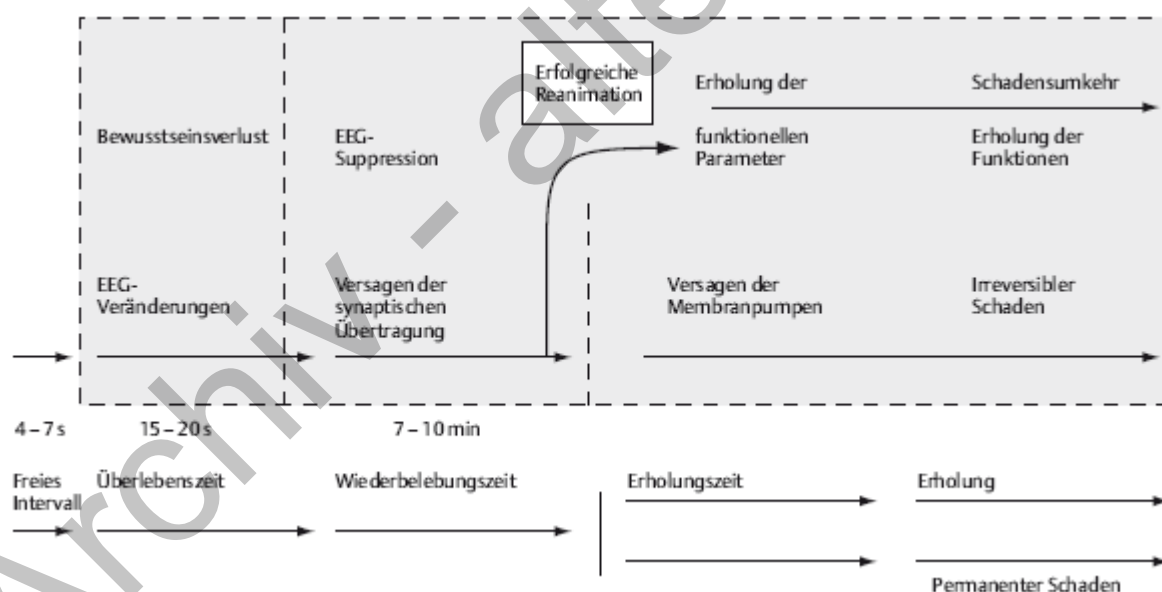


Abbildung 1 Zusammenhang zwischen der Dauer der globalen Hypoxie und dem Ausmaß der neuronalen Schädigung (mod. nach Geocadin et al. 2007).

Man kann zwei verschiedene Gruppen hypoxischer Enzephalopathien unterscheiden:

- Globale Ischämie bei insuffizientem Cerebral Blood Flow (CBF), z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand, prolongierte kardiopulmonale Reanimation
- Primär zerebrale Hypoxie bei erhaltenem CBF (fakultativ mit sekundär reduziertem CBF), z. B. Sauerstoffmangel (wie Status asthmaticus) oder reduzierte Sauerstofftransportkapazität (wie CO-Intoxikation)

Die Mechanismen der Schädigung sind nicht rein global. Zwei wesentliche Aspekte sind entscheidend: selektive Vulnerabilität und Apoptose.

Selektive Vulnerabilität

Dieses Konzept wurde aus neuropathologischen Beobachtungen generiert. Nach primär überlebten Herz-Kreislauf-Stillständen und sekundärem Tod an anderen Ursachen (Pneumonie etc.) wurde festgestellt, dass trotz klinisch guter anfänglicher Erholung bestimmte Hirnareale deutliche Neuronenverluste, Nekrosezonen und Blutungen zeigten. Besonders wichtig sind diese Veränderungen in folgenden Regionen bei Erwachsenen:

- Hippokampus (CA1-Neurone)
- Großhirnrinde (3., 5. und 6. Schicht), laminäre Nekrosen
- Kleinhirn (Purkinje-Zellen)
- Basalganglien (Nucl. caudatus, Putamen, Pallidum)
- Marklager

Neben der regionalen anatomischen Präferenz für selektive Vulnerabilität existieren auch eine biochemisch-molekulare und eine genetische Vulnerabilität. Alle diese molekularen Ergebnisse sind experimentell gewonnen und nur im Analogieschluss auf den Menschen übertragbar. Zusätzlich bestimmen Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Restperfusion etc. durchaus die Chancen einer Reanimation und Gewebsrettung. Aus diesen unterschiedlichen Bedingungen resultiert, dass die Veränderungen im Einzelfall kaum vorhersagbar sind.

Die Bedeutung des Marklagers und damit der zerebralen Konnektionen bei hypoxischer Enzephalopathie wird immer klarer, neuroradiologische Untersuchungen konnten klinische, kognitive Behinderung und Läsionen des frontalen Marklagers und Läsionsvolumen exzellent korrelieren (Ammermann et al. 2007).

Apoptose

Viele verschiedene pathophysiologische Veränderungen führen zeitabhängig zu Zelluntergängen:

- Energiemangel (ATP-Verlust): 6– 12 Sekunden
- Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat): 20– 30 Minuten
- Enzymaktivierung, -deaktivierung: 2– 3 Stunden
- Membranstörungen (vor allem Ca^{++}): 6– 12 Stunden
- Proteinsynthesestörung: 6– 12 Stunden
- DNA- und Kernschäden (Frühzeichen der Apoptose): 6– 12 Stunden
- Ödementwicklung: 12– 24 Stunden
- Verlust der mikrovaskulären Integrität: 12– 24 Stunden

Eine überragende Bedeutung wird der Apoptose zugesprochen, d. h. dem sog. „ delayed neuronal cell death“. Inkomplette Ischämie führt gehäuft zu sekundärer neuronaler Zerstörung („ delayed“). Im Abstand von Stunden bis mehreren Tagen sterben Neurone durch Kondensierung, Abschnürung und Vakuolisierung, nicht durch Zellschwellung und Auflösung (Nekrose). Besonders betroffen sind die CA1-Neurone des Hippokampus durch eine apoptotische Schädigung nach globaler Ischämie (Böttiger et al. 1999).

Auslöser der hypoxischen Enzephalopathie

Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death, SCD)

Die hypoxische Enzephalopathie ist in den meisten Fällen Folge eines „abgewendeten“ plötzlichen Herztodes (ACC/AHA/ESC Guidelines Sudden Cardiac Death 2006). Während Hochrisikogruppen für das Auftreten eines SCD klar definiert und primär- oder sekundärpräventiv mittels Implantation eines internen Cardioverter Defibrillators (ICD) geschützt werden können (z. B. SCD-Überlebende), tritt die Mehrheit aller SCDs bei Menschen ein, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht als gefährdet erkannt wurden, d. h. bei „scheinbar Gesunden“ (Abb. 2).

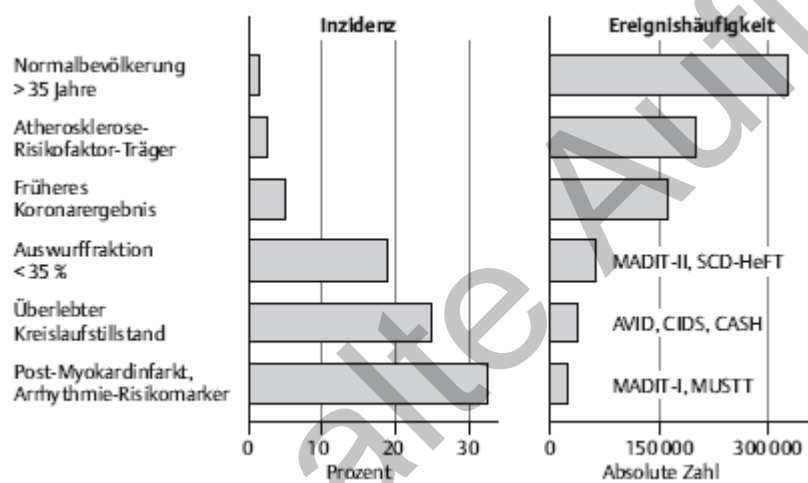


Abbildung 2 Paradoxon zwischen Inzidenz und Ereignishäufigkeit des plötzlichen Herztodes (SCD) in unterschiedlichen Populationen. Die meisten SCD-Fälle treten bei bis zum Eintritt als „gesund“ erachteten Mitgliedern der „Normalbevölkerung“ oder bei unerkannter KHK auf. Bei im Verhältnis dazu kleinen Hochrisiko-Gruppen, die gut diagnostizierbar sind, besteht zwar eine hohe Inzidenz, aber eine geringere Gesamtzahl von Ereignissen. Durch die unzureichende Erkennung gefährdeter vermeintlich Gesunder wird die SCD-Prävention stark limitiert. Die Akronyme auf der rechten Seite der Abbildung beziehen sich auf Studien, die den Nutzen eines ICD in den jeweiligen Gruppen untersucht haben (mod. nach ACC/AHA/ESC Guidelines Sudden Cardiac Death 2006).

Ursachen des SCD

Da die koronare Herzkrankheit (KHK) mit mutmaßlich 75% die häufigste Ursache des SCD darstellt, sind die konventionellen KHK-Risikofaktoren zugleich auch Risikofaktoren für den SCD. Zweithäufigste SCD-Ursache sind die unterschiedlichen Kardiomyopathie-Formen (CMP). Neben der ischämischen CMP sind dies vor allem dilatative CMP-Formen (genetisch bedingt, postmyokarditisch, hypertensiv u. a.), die genetisch bedingten hypertrophen Kardiomyopathien (nicht obstruktiv oder obstruktiv) sowie die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD). Die asymptotische Aortenstenose führt extrem selten zum SCD, die symptomatische Aortenstenose häufig. Genetisch bedingte Ionenkanalstörungen sind die häufigsten SCD-Ursachen bei Patienten mit unauffälliger morphologischer kardialer Diagnostik. Hierzu zählen Long-QT-Syndrome (LQTS) mit polymorphen Kammertachykardien, die sog. Torsades-de-pointes-Tachykardien (TdP), das Brugada-Syndrom, Short-QT-Syndrom und die katecholaminerge Kammertachykardie. Betont werden muss die sehr hohe

Dunkelziffer von Menschen mit angeborener Neigung zu einem LQTS ohne vollständige Ausprägung. Hier kann die Einnahme repolarisationsverlängernder Medikamente (Antiarrhythmika, Makrolidantibiotika, Antihistaminika, Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika) zur Auslösung von TdP-Tachykardien mit tödlichem Ausgang führen (siehe hierzu www.torsades.org oder www.qtdrugs.org).

Häufigste Ursachen des SCD bei Kindern, Jugendlichen und unter 30-jährigen Erwachsenen sind hypertrophe Kardiomyopathien, Koronaranomalien mit Ischämie und Ionenkanalerkrankungen. Zu Details sei auf entsprechende Leitlinien verwiesen (ACC/AHA/ESC Guidelines sudden cardiac death 2006).

o Mechanismen des SCD

Häufigster SCD-auslösender Rhythmus ist das Kammerflimmern in 75– 80 %, gefolgt von Asystolie/ausgeprägter Bradyarrhythmie und pulsloser elektrischer Aktivität (PEA). Abweichend hiervon fand sich in einer japanischen Studie bei über 4000 Herz-Kreislauf-Stillständen außerhalb des Krankenhauses als häufigster initialer Rhythmus eine Asystolie in 51 % aller Fälle (SOS-Kanto Study Group 2007). Der EKG-erst dokumentierte Rhythmus muss nicht dem auslösenden Rhythmusereignis entsprechen. Kammerflimmern kann nach mehreren Minuten in eine Asystolie münden. Umgekehrt kann z. B. ein drittgradiger AV-Block in Kammerflimmern enden. Fatale Rhythmusereignisse entstehen wahrscheinlich aus der Kombination eines (meist transienten) dynamischen Faktors (wie z. B. Ischämie, körperliche Anstrengung, Elektrolytstörung, neuroendokrine Aktivität, Medikamenteneinfluss) mit einem zugrunde liegenden Substrat (z. B. struktureller Myokardschaden, genetische Ionenkanalvarianten).

HE-Ursachen ohne SCD-Auslösung

Andere, nicht primär kardiale Ursachen einer hypoxischen Enzephalopathie sind überlebte Kreislaufstillstände bei Schockformen wie Blutung, Sepsis oder Anaphylaxie, fulminante Lungenembolie, Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie Intoxikationen. Primäre Hypoxämien (bei akuten und chronischen pulmonalen Erkrankungen, Kohlenmonoxidvergiftung) können je nach Ausmaß, Dauer und fehlender Adaptation in einen rhythmogen vermittelten Herz-Kreislauf-Stillstand münden.

Klinik

Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand oder mit einer globalen zerebralen Hypoxie können primär gleich wieder erwachen (d. h. unmittelbar nach der hypoxischen Episode), sekundär erwachen (nach einer Phase der längeren Bewusstlosigkeit), bewusstlos bleiben oder aus der Bewusstlosigkeit in das Stadium des „vegetative state“ (VS) übergleiten (Augen geöffnet, aber ohne sonstige Wachheitsfunktion, wie Erkennen, Blickfolgen oder Reaktivität). Nach 3 Monaten bezeichnet man diesen Zustand als „persistent vegetative state“ (PVS), früher apallisches Syndrom genannt. Ein Übergangsstadium bei Erholung aus dem VS ist der sogenannte „minimal conscious state“ (MCS). Hierbei sind reproduzierbare, einfache Reaktionen auf die Umwelt nachweisbar. Diese Patienten können auf diesem Niveau verbleiben oder sich weiter verbessern. Neben der Veränderung der Wachheit können unterschiedliche neurologische Ausfälle vorliegen, wie Hirnnervenausfälle, Hemiparesen, Tetraparesen, Augenmotilitätsstörungen und andere.

Besonders schwerwiegend sind neuropsychologische Veränderungen, die eine verminderte

Gedächtnisleistung sowie reduzierte Aufmerksamkeit, Konzentration und visuokonstruktive Leistungsfähigkeit bedingen können. So sind viele der wiedererwachten Patienten zwar körperlich weitgehend wiederhergestellt, aber durch erhebliche neuropsychologische Defekte nicht mehr in der Lage, in ihr früheres Lebensumfeld zurückzukehren (siehe Rehabilitation).

Verlauf und Prognose

Persistierende schwere neurologische Defizite (Koma und Hirnstammfunktionsstörungen) zeigen den meist ungünstigen Krankheitsverlauf der hypoxischen Enzephalopathie an (in 70– 80% der Fälle Tod oder apallisches Syndrom). Überlebende weisen häufig organische (vorwiegend amnestische) Psychosyndrome und schwere zentrale Bewegungsstörungen auf und nur sehr wenige Patienten erreichen wieder ihr prämorbid funktionelles Niveau (ca. 5 %). Prognostische Aussagen lassen sich aufgrund von Informationen aus klinischen Verlaufsuntersuchungen, elektrophysiologischen und biochemischen Befunden treffen, üblicherweise über die ersten 3 Krankheitstage (Tab. 1).

Tabelle 1 Klinische und apparative Parameter vor und nach hypoxischer zerebraler Schädigung (HE) und ihre Relevanz für die Prognose

Parameter	Ungünstige Befunde	Evidenz Stärke
Präanoxischer Zustand und Reanimationsablauf		
• Alter	> 70 Jahre	C
• Temperatur, Serumglukose	Günstig: Unterkühlung Ungünstig: hohe Serumglukose	B, C
• Kardiale Begleiterkrankungen und zerebrale Vorschädigung	NYHA III, IV Schlaganfall	C
• Einleitung und Art der Reanimation	Durchführung und Zeitintervall bis BLS Defibrillation Ungünstig: Langes Zeitintervall bis zur Reanimation	C
• Reanimationsdauer	> 30 min ungünstiger als < 15 min	C
• Kumulative Adrenalindosis	4 mg ungünstiger als 1 mg	C
• Initialer Herzrhythmus	Asystolie ungünstiger als K-Flimmern	C
Postanoxische Befunde		
• Klinisch-neurologische Befunde		
- Bewusstseinslage	Anhaltendes Koma am Tag 3	↑↑ A

Parameter	Ungünstige Befunde	Evidenz Stärke
- Motorische Antwort	Vollständiger Ausfall am Tag 3	↑↑ A
- Hirnstammreflexe	Vollständiger Ausfall am Tag 3	
- Myoklonische Anfälle	Anhaltender Status am Tag 3	C
• Neurophysiologische Parameter		
- SSEP (2-Kanal-Technik !)	Bilateraler Ausfall am Tag 2 oder später	↑↑ A
- EEG (medikamentöse Störfaktoren !)	Burst-Suppression- oder Niederspannungs-EEG am Tag 3 oder später	B
• Biochemische Parameter		
- Neuron-spezifische Enolase (NSE)	Nachweis NSE > 33 µg/l ab Tag 1	B
• Intrakranielle O ₂ - und ICP-Messungen	ICP > 20 cm H ₂ O ungünstig	C
• Neuroradiologische Befunde (CCT/MRT)	Hirnödem ungünstig	C

Alle Nennungen zu Tagen beziehen sich auf den Krankheitsverlauf nach Restitution eines stabilen Spontankreislaufs.

NB: Der Rückschluss auf eine etwaige günstige Prognose ist aus dem Fehlen dieser Parameter nicht möglich!

Grundsätzlich gilt, dass

- die frühe Besserung des klinischen Gesamtbefundes bis zur Normalisierung eine eher günstige Prognose anzeigt,
- die Betrachtung einzelner neurologischer Befunde vor Tag 3 nicht ausreichend prognostisch aussagekräftig ist,
- das Ausbleiben jedweder Besserung über Tag 3 hinaus eine ungünstige Prognose anzeigt.

Bedeutung der Umstände der globalen zerebralen Hypoxie/Reanimation

Für keine dieser Variablen existieren vorwiegend wegen einer zu hohen Rate falsch ungünstiger Prognosen und unsicherer Angaben praktisch nutzbare Grenzwerte, die eine verlässliche Unterscheidung zwischen guter und schlechter Prognose ermöglichen (C).

Bedeutung klinisch-neurologischer Befunde

Im Krankheitsverlauf wird die perakute Phase mit Koma, schlaffem Muskeltonus, Tetraplegie, ausgefallener Pupillen-Lichtreaktion sowie anderer Hirnstammreflexe von der Phase der beginnenden Stabilisierung unterschieden. Diese wird neben der Rückkehr der Hirnstammreflexe von einem Wandel der motorischen Befunde charakterisiert (pathologische Streckreaktionen, Beugemuster, ungezielte Abwehr, gezielte Greif- und Abwehrreaktionen). Typisch und stadienunabhängig treten Myoklonien, Krampfanfälle, vegetative Zeichen (Schwitzen, Tachykardie, Hyperthermie, Hypertension) sowie orale Automatismen auf. Auf Analgosedierung (Metaboliten!) ist zu achten, da ansonsten die klinischen Untersuchungen keine Prognoseaussagen gestatten.

- **Voraussage der schlechten Prognose**

Bewusstseinslage:

Prospektive klinische Studien (Edgren et al. 1998, Zandbergen et al. 2006) und auch Metaanalysen (Zandbergen et al. 1998) belegen, dass der bis zum 3. Tag schlechte motorische Status (GCS motorisch < 2, keine motorische Reaktion, nicht besser als oder Streckreaktionen) die schlechte Prognose verlässlich anzeigt (Tod oder apallisch) (↑↑) (A). Solche Befunde sind jedoch zu früheren Untersuchungszeitpunkten mit einer hohen Rate falsch ungünstiger Prognosen belegt (↓↓) (A).

Hirnstammreflexe:

Anhaltend über 24– 72 Stunden nach Reanimation ausgefallene Pupillen-Lichtreflexe belegen in jedem Fall eine schlechte Prognose (↑↑) (A) (Edgren et al. 1998, Zandbergen et al. 1998, Zandbergen et al. 2006). Dies gilt nicht bei anderweitiger Störungen der Pupillen – LR! Für anhaltend bis Tag 3 nach Reanimation ausgefallene Kornealreflexe und vestibulookuläre Reflexe (VOR) gilt ebenfalls eine infauste Prognose (↑↑) (A) (Cave: Medikamenteneffekt).

Status myklonischer Anfälle:

Wenn auch seltener zu beobachten (repetitive spontane generalisierte Myoklonien im Gesicht und den Extremitäten), war diese Symptomatik am Aufnahmetag in einer prospektiv-randomisierten Studie (Zandbergen et al. 2006) (↑↑) und einer retrospektiven Studie (Wijdicks et al. 1994) stets mit einem infausten Krankheitsverlauf verknüpft. Da Einzelfallberichte mit guter Erholung vorliegen (Arnoldus u. Lammers 1995, Morris et al. 1998) und pharmakogene Mechanismen stören können (Induktion durch Hypnotika wie Propofol bzw. Suppression durch Benzodiazepine), ist die Brauchbarkeit im klinischen Alltag eingeschränkt. Insofern ist das Auftreten eines Status myklonischer Anfälle am Tag 1 eher als prognostischer Hinweis zu werten (C).

- **Voraussage der guten Prognose**

Derzeit existieren keine randomisierten Studien, die zuverlässige prognostisch günstige Schlussfolgerungen aus klinischen Befunden gestatten.

- **Prognostisch nicht aussagekräftige Befunde**

Aus dem initialen neurologischen Status nach Kreislaufrestitution, insbesondere dem vorübergehenden Ausfall der Pupillen-Lichtreaktion, lässt sich keine schlechte Prognose ableiten. Einzelne HE-Fälle mit erloschenen Lichtreaktionen über mehr als einen Tag und dennoch günstigem klinischem Verlauf wurden berichtet. Fokale sporadische Myoklonien oder einzelne generalisierte epileptische Anfälle im Krankheitsverlauf können nicht als prognostisch schlechtes Zeichen verwertet werden (Bassetti et al. 1996, Zandbergen et al. 2006) (C).

Zusammenfassend ist gegenwärtig unter den Voraussetzungen eines fehlenden Medikamenteneffekts und nicht durchgeführter therapeutischer Hypothermie davon auszugehen, dass posthypoxisch ein tiefes Koma mit bis zum Tag 3 anhaltend schlechten Reaktionen auf Schmerzreiz (Streckreaktion oder keine motorische Antwort) die schlechte Prognose sicher anzeigt. Gleiches gilt für die über 3 Tage ausbleibende Erholung der Hirnstammreflexe.

Bedeutung elektrophysiologischer Untersuchungsbefunde

o Evozierte Potenziale

Vorrangig werden somatosensibel evozierte Potenziale nach Stimulation des N. medianus (SEP) eingesetzt. In simultaner 2-Kanal-Ableitetechnik (kortikal und spinal oder kortikal und Armplexus) gelingt es, aus mindestens einmal reproduzierten Potenzialverläufen Rückschlüsse über die residuelle zentral sensible Funktion zu ziehen und auf andere ZNS-Bahnssysteme zu extrapolieren. Abgesehen von einer retrospektiven Untersuchung (Young et al. 2005), erlitten weltweit alle berichteten Patienten mit beidseits ausgefallenen SEP-Primärkomplexen einen schlechten Krankheitsverlauf.

So kann das schlechte Outcome verlässlich im Zeitfenster von 3 Tagen nach hypoxischer Schädigung durch den Nachweis eines beidseits erloschenen kortikalen Primärkomplexes (N20– P25) im SEP vorausgesagt werden (Zandbergen et al. 1998, Zandbergen et al. 2006) (↑↑). Trotz vieler aussagekräftiger Frühbefunde (z. B.: im 8-h-Fenster wurde die Erholung ausgefallener SEP als Einzelfall berichtet; Guérit et al. 1993), zeigte sich bei prospektiver Erfassung seriell abgeleiteter SEP (Zandbergen et al. 2006), dass in allen Fällen mit der Erholung vormals erloschener SEP eine klinische Besserung ausblieb.

Erste Untersuchungen bei HE-Patienten unter Hypothermie beschränken sich auf Untergruppenanalysen, die eine Zuverlässigkeit der Methode auch unter diesen Bedingungen nahe legen (Zandbergen et al. 2006).

o Prognostisch nicht aussagekräftige Befunde

Der Umkehrschluss auf die (gute) Prognose bei partiell oder ganz erhaltenem SEP ist nicht zutreffend! Prognostische Rückschlüsse sind bei Patienten mit nur halbseitigen Pathologien des SEP ebenfalls nicht möglich.

Für andere evozierte Potenziale (AEP nach akustischer Reizung, VEP nach Stimulation mit der Blitzbrille) liegen keine relevanten Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft vor. Die Ableitung mittelspäter kortikaler Reizantwortkomponenten im SEP (N70, N35) ist gegenwärtig bei HE-Patienten nicht ausreichend untersucht, um prognostische Empfehlungen abzuleiten.

Der Nachweis des beidseitigen SEP-Verlustes innerhalb der Tage 2– 3 nach HE (unter der Bedingung ausreichender Erfahrung mit der Methode) kann als Beleg für eine schlechte Prognose verwendet werden (↑↑) (A).

o EEG

Die Kategorisierung und Zuordnung der EEG-Befunde werden durch die hohe Diversität der Befunde, ihren zeitlichen Wandel im Krankheitsverlauf, die Empfindlichkeit der Methode gegenüber Pharmaka und metabolischen Dysregulationen sowie die uneinheitliche EEG-Nomenklatur erschwert (Hockaday et al. 1995).

Selbst späte, in den ersten 7 Tagen nach Erkrankungsbeginn registrierte EEG sind nach einer Metaanalyse von 33 retrospektiven Studien (Zandbergen et al. 1998) noch mit einer Rate falsch positiver Befunde von 2 % für die schlechte Prognose behaftet. In der prospektiven, multizentrischen Untersuchung von Zandbergen et al. 2006 (↑↑) wurde bei EEG-Untersuchungen innerhalb von 3 Tagen nach hypoxischer Schädigung in 36 Fällen ein pathologisches EEG (Burst-Suppression oder

Niederspannung ($< 20 \mu\text{V}$) abgeleitet; dieses war ausnahmslos mit einer ungünstigen Prognose verknüpft. Der hohen Aussagekraft stand das seltene Auftreten dieser Befunde entgegen (weniger als 15% der 280 abgeleiteten Patienten). Allerdings zeigten EEG-Befunde in Einzelfällen die schlechte Prognose auch an, wenn diese aus SEP-Befunden nicht hervorging. Aussagekräftige Befunde zur HE aus seriellen EEG-Untersuchungen und Dauerableitungen (Geocadin et al. 2002) oder aus der Prüfung der Reagibilität des EEGs auf Außenreize liegen nicht vor.

Damit lassen sich typische EEG-Befunde wie Burst-Suppression- oder Niederspannungs-EEG ($< 20 \mu\text{V}$) unter der Voraussetzung fehlender Störfaktoren innerhalb Tag 3 oder später als Hinweis auf eine schlechte Prognose heranziehen, können diese aber nicht mit absoluter Sicherheit voraussagen (**B**).

Bedeutung biochemischer Untersuchungsbefunde

Als Marker der hypoxischen Schädigung wurden die **Neuronen-spezifische Enolase (NSE)** und das **astrogliale Protein S-100** im Blut bei Patienten mit HE systematisch untersucht. Die Serumspiegel variieren mit dem Abstand der Blutentnahme zur hypoxischen Schädigung, dem Auftreten einer Hypothermie, der Schwere der Schädigung und der biochemischen Nachweisteknik, so dass spezielle Grenzwert-Definitionen berücksichtigt werden müssen. Übereinstimmend mit vielen gleichsinnigen retrospektiven Voruntersuchungen (Tiainen et al. 2003) konnten eine prospektive monozentrische (Pfeiffer 2005) (\uparrow) und eine prospektive multizentrische Studie (Zandbergen et al. 2006) ($\uparrow\uparrow$) aufzeigen, dass NSE-Blutspiegelbestimmungen das schlechte Behandlungsergebnis voraussagen, sobald ein Cut-off (Zandbergen et al. 2006: $33 \mu\text{g/l}$) zwischen Tag 1 und 3 überschritten wird. Im Gegensatz zur S-100-Bestimmung, die falsch prognostisch negative Aussagen in 5 % erbrachte, lieferte die NSE-Untersuchung keine fehlerhaften prognostischen Einschätzungen.

Nachteilig für die Anwendung von NSE-Bestimmungen ist die mäßig hohe Prävalenz pathologischer Befunde (Zandbergen et al. 2006: 60 % aller prognostisch schlechten Patienten). Der Umkehrschluss einer guten Prognose bei wenig erhöhtem NSE ist nicht erlaubt. Verfälscht werden (falsch positiv) kann die Untersuchung bei Patienten mit NSE-produzierenden Tumorleiden (z. B. bronchial). Vorteile dieses Ansatzes liegen in der weitgehenden Unabhängigkeit von den übrigen Behandlungsbedingungen (Intensivstation, Kooperation, Analgosedativa).

Die einmalige NSE-Bestimmung wird innerhalb der Tage 1– 3 nach hypoxischer Schädigung zur Voraussage einer schlechten Prognose gegenwärtig empfohlen (**B**).

Die Liquorkonzentration von **Neurofilament** und **hirngebundener Kreatinkinase (CK-BB)** haben uneinheitliche Ergebnisse mit höheren Raten falsch positiver Voraussagen gezeigt und können nicht empfohlen werden ($\downarrow\downarrow$).

Monitoring von intrakraniellm Druck (ICP) und zerebraler Sauerstoffbilanz

Aus retrospektiven Studien ist bekannt, dass Erhöhungen des ICP mit konsekutiver Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks insbesondere ab ICP-Werten über $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ mit einem schlechten Krankheitsverlauf verbunden sind (Gueugniaud et al. 1991) und sich prognostisch relevante Daten aus jugularvenösen Sauerstoffmessungen ergeben können (\leftrightarrow). Prospektive Daten fehlen hierzu derzeit.

Derzeit gestattet die Datenlage keine Empfehlung zur Prognosefindung aus ICP oder jugular-venösen Sauerstoffmessungen nach erlittener HE (**C**).

Bedeutung bildgebender Verfahren

Der prädiktive Wert des Nachweises eines Hirnödems im CCT ist nur retrospektiv untersucht und

reicht zur Voraussage eines schlechten Krankheitsverlaufs nicht aus. Auch der Läsionsnachweis mittels MRT in DWI- und Flair-Technik reicht derzeit nicht zur Voraussage der Prognose aus (Wijdicks et al. 2001, Els et al. 2004). Zur prognostischen Aussage von bildgebenden Untersuchungen hinsichtlich einer schlechten oder guten Prognose liegen unzureichende Daten vor (C).

Abbildung 3 zeigt eine integrative Darstellung der Evaluation mit prognostischer Bedeutung.

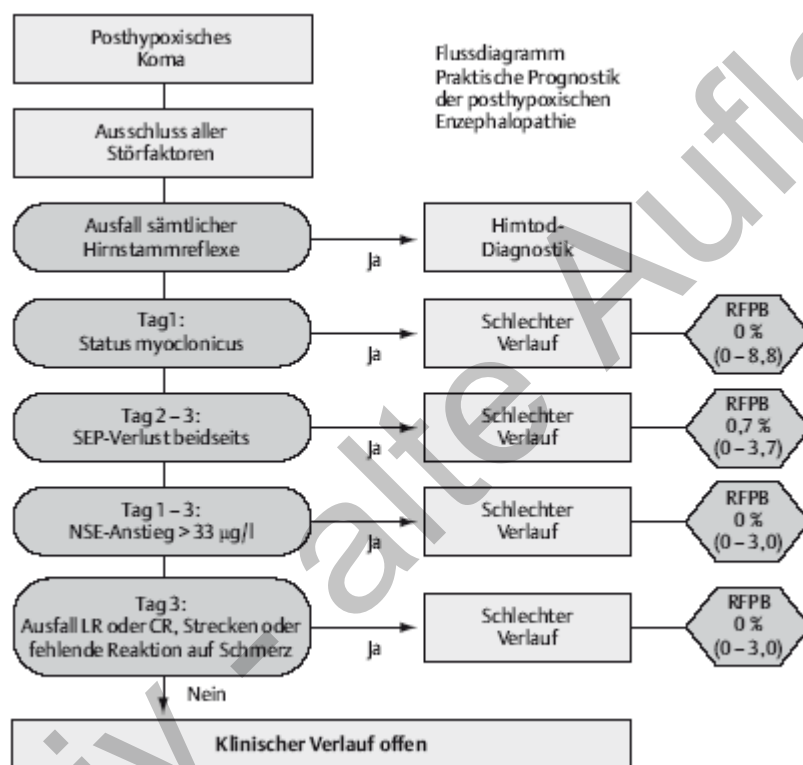


Abbildung 3 Flussdiagramm zur Prognoseabschätzung (mod. nach Wijdicks et al. 2006). Schlechter Verlauf: Tod oder vegetativer Status; RFPB: Rate falsch positiver Befunde; NSE: Neuronen-Spezifische Enolase; SEP: somatosensibel evozierte Potenziale * Störfaktoren, die für die Initiierung der Hirntod-Diagnostik relevant sind: hypovolämischer Schock, metabolisches bzw. endokrines Koma, primäre Hypothermie < 32 °C, Intoxikation, Sedierung, Analgesierung, Relaxierung

Therapieoptionen

Thrombolyse

Bei ca. 50– 70 % der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist ein akuter Gefäßverschluss (Myokardinfarkt, Lungenembolie) Ursache für den Kreislaufstillstand. Eine medikamentöse Thrombolyse kann gefäßverschließende Thromben bzw. Emboli auflösen und sowohl die Ursache des Kreislaufstillstands kausal therapieren als auch die Mikrozirkulation verbessern (Fischer et al. 2006). Gegenwärtig ist ein Vorteil der Thrombolyse nur bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt bei Spontankreislauf sowie beim Kreislaufstillstand durch eine fulminante Lungenembolie nachgewiesen

(Wenzel et al. 2006). Ob die Thrombolyse das Überleben bei anderen Ursachen eines primär kardial bedingten Kreislaufstillstands steigern kann, wurde in einer großen präklinischen Studie (Thrombolysis in Cardiac Arrest, TROICA) in Europa untersucht (Spöhr et al. 2005). Ein Nutzen der Thrombolyse war für diese Patientengruppe nicht nachweisbar. Grundsätzlich stellt eine kardiopulmonale Reanimation keine Kontraindikation für die Gabe von Thrombolytika dar.

Reanimationsrichtlinien

Im November 2005 wurden vom International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) neueste Richtlinien veröffentlicht (International Liaison Committee on Resuscitation 2005). Diese international bewerteten und konsentierten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Reanimation sind die Grundlage für nationale Leitlinien und Empfehlungen (Dirks u. Sefrin 2006). Die Maßnahmen im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation sind auch in den Leitlinien des European Resuscitation Councils (ERC) (Nolan u. Baskett 2005) und der American Heart Association (AHA) (2005) abgebildet. Hierbei beziehen sich die lebensrettenden Basismaßnahmen (Basic Life Support, BLS) auf die Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf ohne Gebrauch von Ausrüstung, abgesehen von schützenden Hilfsmitteln. Ein einheitliches Kompressions-Beatmungs-Verhältnis von 30:2 wird präklinisch vom einzelnen Helfer beim Erwachsenen wie bei Kindern verwendet (Ausnahme: Neugeborenes). Dieses Verhältnis gilt auch grundsätzlich bei jeder Erwachsenenreanimation. Die Kompressionsfrequenz beträgt 100/min.

Die Maßnahmen des „Advanced Life Support“ umfassen die Sicherung des Atemwegs mit Endotrachealtubus, Larynxmaske oder Kombitubus, woran sich die Beatmung mit einer Frequenz von 10/min ohne Unterbrechung der Herzdruckmassage anschließt.

Postreanimationsphase

Eine hämodynamische Instabilität ist nach Reanimation üblich. Liegen Hinweise für einen Koronararterienverschluss vor, soll die Notwendigkeit einer sofortigen Revaskularisation durch perkutane koronare Intervention oder Thrombolyse erwogen werden (Dirks u. Sefrin 2006). Jede systemische Hypotension gefährdet die zerebrale Perfusion und verstärkt den neurologischen Schaden (C). Zwischen einem ungünstigen neurologischen Outcome nach Reanimation und hohen Blutglukosewerten besteht eine strenge Assoziation. Es wird daher empfohlen, die Blutglukosewerte nach Reanimation engmaschig zu kontrollieren und Interventionsgrenzen festzulegen (Dirks u. Sefrin 2006) (C).

Hypothermie

Definitionsgemäß wird unter Hypothermie eine Körperkerntemperatur von < 36 °C verstanden. Je nach Ausmaß der Absenkung wird zwischen milder Hypothermie (32– 35 °C), moderater Hypothermie (28– 32 °C) und tiefer Hypothermie (16– 28 °C) unterschieden. Im Allgemeinen wird bei der therapeutischen Hypothermie eine milde Form praktiziert (Meixensberger u. Renner 2007). Eine Hypothermie kann das Missverhältnis zwischen O_2 -Angebot und -bedarf in der Phase der postischämischen Hypoperfusion vermindern. Zudem supprimiert eine therapeutische Hypothermie die oben genannten pathophysiologischen Vorgänge (Ginsberg et al. 1992, Hossman et al. 2001).

Nach den Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (Nolan et al. 2003) sollen komatöse Patienten mit Spontanatmung nach präklinischem Kammerflimmern schnellstmöglich auf 32– 34 °C abgekühlt und diese Temperatur für 12– 24 Stunden aufrechterhalten werden. Eine therapeutische Hypothermie ist wahrscheinlich auch nach nicht defibrillationswürdigem präklinischem Kreislaufstillstand oder innerklinischer kardiopulmonaler Reanimation sinnvoll (A). Da schon eine

Infusion von 30 ml/kg einer 4 °C kalten Kochsalzlösung die Körperkerntemperatur um ca. 1,5 Grad senken kann, ist zu erwägen, die Kühlung schon präklinisch durch den Notarzt zu beginnen. Kältezittern soll mit adäquater Sedierung und ggf. Muskelrelaxation behandelt werden. Als Komplikationen der milden therapeutischen Hypothermie sind erhöhte Raten an Infektionen, kardiovaskuläre Instabilität, Koagulopathien, Hyperglykämien und Verschiebungen der Serumelektrolyte zu beachten (Wenzel et al. 2006).

Therapieoptionen zugrunde liegender Erkrankungen

Bei eingetretener hypoxischer Enzephalopathie bedarf es für alle kausalen Therapieentscheidungen des sicherstmöglichen Ausschlusses einer infausten Prognose. Weitreichende Therapiemaßnahmen wie die Implantation eines ICD erfolgen üblicherweise erst, wenn eine zerebrale Erholung eingetreten oder klar absehbar ist. Vordringlich ist zunächst die Therapie der zum Herz-Kreislauf-Stillstand führenden Grunderkrankung. Bei akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt stellt dies – bei Verfügbarkeit – die akut-interventionelle Revaskularisation dar. Es muss daher bei fehlender Einschätzbarkeit der zerebralen Situation die Indikationsstellung zur Koronarangiographie und Katheterintervention gestellt werden. Pragmatisch sollte im Falle einer noch offenen Prognose die Katheterintervention durchgeführt werden, um im Falle einer zerebralen Restitution die bestmögliche kardiale Prognoseverbesserung erzielt zu haben. Bei fehlender Verfügbarkeit einer Koronarangiographiemöglichkeit muss individuell über eine Lysetherapie des ST-Hebungsinfarktes entschieden werden.

Wichtigste Entscheidung nach Beeinflussung der Grunderkrankung ist die Indikationsstellung zur sekundärpräventiven Implantation eines ICD. Eine erfolgreich überlebte Reanimation infolge einer Kammertachykardie oder eines Kammerflimmerns stellt bei Fehlen einer reversiblen Ursache eine klare Implantationsindikation dar.

Erfolgreich überlebte Reanimationen infolge Bradykardie/Asystolie (z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand infolge eines intermittierenden AV-Block III. Grades ohne einsetzenden Ersatzrhythmus bei einem älteren Menschen) werden mittels konventioneller Schrittmacherimplantation behandelt (siehe hierzu die entsprechenden Leitlinien: ACC/AHA/NASPE 2002 Guidelines, ACC/AHA/ESC Guidelines sudden cardiac death 2006).

Ethische Aspekte

Individuell gewünschte Einschränkungen der Intensivtherapie, dokumentiert z. B. in einer Patientenverfügung, können die therapeutischen Wege und auch das Behandlungsergebnis prägen. Sie sind zu berücksichtigen, soweit sie der vom Betroffenen antizipierten Situation tatsächlich entsprechen. Merksatz nach deutscher Rechtsprechung: „ Ein Notfallereignis ist kein Grund, dem Patienten eine Therapie zukommen zu lassen, für die er sich unter gewöhnlichen Bedingungen niemals entschieden hätte.“ In vielen Fällen ist aus ärztlicher Sicht bei schlechter Prognose die Fortsetzung einer eskalierenden Intensivtherapie nicht sinnvoll, so dass Therapieliminationen nahe liegen. Sie sollten rechtzeitig mit den Angehörigen diskutiert werden (Wechsel des Therapieziels, Verzicht auf Therapieeskalation).

Organspende

Patienten mit klinischen Zeichen des Todes nach Hirnversagen („ Hirntod“) sind trotz weiterer Organbeteiligungen grundsätzlich potenzielle Kandidaten für eine Organspende. Somit ist eine

erlittene Hypoxie kein Grund zur Ausklammerung einer Organspende des Betroffenen. Vielmehr kommt es auf die Erfüllung der Bedingungen zur Hirntoddiagnostik und die Zustimmung der Angehörigen im Sinne des Betroffenen an (deutsche Regelung). Eingeordnet als „ sekundäre Hirnschädigung“ im Sinne der gültigen Richtlinien sind bei Hypoxie zum Nachweis der Irreversibilität a) bei rein klinischer Vorgehensweise eine verlängerte Beobachtungszeit (72 Stunden) oder b) eine apparative Zusatzdiagnostik (z. B. EEG, nicht in der Schweiz zugelassen) zu fordern. Dabei muss die EEG-Diagnostik berücksichtigen, dass komplett reversible EEG-Depressionen bis zur Null-Linie über mindestens 8– 12 Stunden nach Hypoxie beobachtet werden und es sollte frühestens 24 Stunden nach dem Ereignis ein „ Hirntod“ -EEG abgeleitet werden.

Empfehlungen zur Prophylaxe der HE

Grunderkrankung und Pharmakotherapie:

Primärpräventive Ansätze sollten vor allem auf die Erkennung des KHK-Risikokollektivs und entsprechende Therapiemaßnahmen (Lebensstiländerung, Gewichtsnormalisierung, mediterrane Kostform, Nikotinverzicht, prognoserelevante Pharmakotherapie mit Statinen, Antihypertensiva, Antidiabetika, ASS etc.) fokussieren. Bezüglich der Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bzw. der hypoxischen Enzephalopathie bei den anderen auslösenden Erkrankungen sei auf entsprechende Leitlinien verwiesen.

Primärpräventive ICD-Implantation:

Es können Hochrisiko-Kollektive für den plötzlichen Herztod definiert werden, die durch die primärpräventive ICD-Implantation prognostisch eindeutig profitieren. Für Details siehe ACC/AHA/ESC Guidelines sudden cardiac death 2006.

Rehabilitation von Patienten nach hypoxischer Enzephalopathie

Die Rehabilitation posthypoxischer Patienten ist symptomorientiert und bedient sich neben der medikamentösen Behandlung der Rehabilitationsverfahren, die an Schlaganfall- und Schädel-Hirn-Trauma-Patienten entwickelt wurden. Vergleichende Therapiestudien existieren nicht, lediglich Fallberichte und Verlaufsberichte an überwiegend kleinen Patientenpopulationen (C).

Prognose und Rehabilitationsergebnisse

In einer prospektiven Verlaufsuntersuchung (Dauch 2003) mit 50 schwerst betroffenen Patienten (maximaler FIM-Summscore 27 Punkte) besserte sich der FIM-Score im Mittel um 8 Punkte während einer Rehabilitation von im Mittel 82 Tagen. 77% der Patienten zeigten jedoch kaum eine Besserung (maximal 9 Punkte, also 0,5 Punkte bei der 18 Items umfassenden Scala, d. h. an der Grenze der Beurteilbarkeit), während 23 % der Patienten zwischen 15 und 60 Punkte hinzugewannen, d. h. eine klinisch relevante Besserung zeigten. Die Prognose ließ sich mit Hilfe der Koma-Remissions-Skala (KRS) abschätzen, denn keiner der 23 Patienten mit einem KRS-Score von weniger als 11 Punkten zeigte eine klinisch relevante Verbesserung. Die Besserung setzte in der 5. bis 12. Woche nach Hypoxie ein, nur in einem Fall erst in der 19. Woche.

Aus dem Verlauf kann die weitere Prognose in der Rehabilitation abgeschätzt werden. Von 169 Patienten, die eine Monat nach Läsion noch im „ vegetative state“ waren, erlangten 11% der Patienten noch das Bewusstsein bis 3 Monate und 4% der Patienten bis ein Jahr nach der

Schädigung (The Multi-Society Task Force on PVS 1994a, b).

In einer retrospektiven Analyse (Watzl u. Koch 2007) von 82 Patienten der vergangenen 10 Jahre besserten sich die leichter betroffenen Patienten auf der FIM-Skala von im Median 43 Punkten auf im Median 50 Punkte. Die schwer betroffenen Patienten wiesen in der Koma-Remissions-Skala (0– 24 Punkte) von im Median 5 Punkten eine Besserung auf im Median 8 Punkte auf.

Angesichts der überwiegend als sehr begrenzt angesehenen Rehabilitationsmöglichkeiten bei diesem Krankheitsbild ist der Vergleich der Rehabilitationsergebnisse (Shah et al. 2007) bei 15 Patienten mit posthypoxischer Enzephalopathie durch Herzstillstand und 15 ähnlich schwer betroffenen (Glasgow Coma Scale) Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma interessant, bei dem sich bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgungsfähigkeit), Kognition, Mobilität (gemessen mit dem FIM), Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Kosten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ergaben. Tendenziell schnitt sogar die posthypoxische Gruppe besser ab.

Behandlung

Die bei Verlegung meist gegebene Sedierung sollte nach Möglichkeit ggf. unter EEG-Kontrollen ausgeschlichen und die antiepileptische Medikation auf wenig sedierende Substanzen umgestellt werden. Die Behandlung von postanoxischen Anfällen und Myoklonien erweist sich häufig als schwierig, so dass häufig eine Mehrfachmedikation erforderlich ist. Insbesondere Valproat hat sich für Anfälle und Myoklonien und Piracetam für Myoklonien bewährt. Valproat führt aber bei ausgedehnten und schweren Hirnläsionen doch häufiger zu unerwünschter Sedierung, so dass alternativ oder zusätzlich die Gabe von Levetiracetam zu empfehlen ist.

Zur Vigilanzsteigerung ist Amantadin das einzig zugelassene Medikament, das wegen prokonvulsiver Wirkung und der Begünstigung ventrikulärer Arrhythmien vorsichtig einschleichend – ggf. unter EEG- und EKG-Kontrollen – dosiert werden sollte. Weiter kommen L-Dopa, Methylphenidat (prokonvulsiv, BTM-pflichtig) und Antidepressiva mit antriebssteigernder Komponente, z. B. Citalopram, Escitalopram, Reboxetin (prokonvulsive Eigenschaften) und Atomoxetin, in Betracht. Bei wieder kontaktfähigen Patienten stellt sich häufig heraus, dass außer der fast regelmäßig vorliegenden Gedächtnisstörung auch andere neurologische und neuropsychologische Ausfälle bestehen.

Das am häufigsten betroffene Gedächtnis kann sich bessern. So waren von 68 Überlebenden von 155 erfolgreich Reanimierten bei 677 Wiederbelebungsversuchen nach 3 Monaten noch 60% von Gedächtnisstörungen betroffen, nach einem Jahr noch 48% (Roine et al. 1993). Häufig sind die Gedächtnisstörungen wegen der bilateralen Läsion relativ schwer. In dieser Situation ist das Gedächtnistraining wenig aussichtsreich. Es ist dann besser, auf kompensatorische Strategien wie das systematische Führen eines Gedächtnisbuches auszuweichen. Eine gute Übersicht (über 171 Publikationen) für die Empfehlungen zur neuropsychologischen Therapie findet sich bei Cicerone et al. 2000.

Auch eine medikamentöse Therapie der kognitiven Symptomatik ist zu erwägen, denn DeBette et al. (2002) konnten in einer kleinen Patientenserie an posthypoxischen Patienten durch die Gabe von 200/50 mg bis 400/100 mg L-Dopa/Benserazid sowohl eine Verbesserung der neuropsychologischen Symptome (Unruhe, Orientierungsstörung, Adynamie, Aufmerksamkeitsstörung) beobachten wie auch eine Verbesserung der Motorik (Rigidität, Hypokinese, unwillkürliche Bewegungen), aber nicht der Gedächtnisstörung. Wenn bei einer erheblichen Tetraspastik die orale antispastische Therapie nicht ausreicht, ist eine Baclofen-Pumpe indiziert. Das dann mögliche Absetzen der hochdosierten oralen

Antispastika wirkt sich günstig auf Vigilanz und Kontaktfähigkeit aus. Selten (0,1– 3% der Patienten) kann es Wochen nach einer vollständigen Erholung von einer zerebralen Hypoxie zu einer sogenannten verzögerten posthypoxischen Demyelinisierung (delayed posthypoxic demyelination) mit rascher klinischer Verschlechterung kommen. Ätiologie und Therapie sind unklar.

Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

Die Reanimationsrichtlinien für die Schweiz werden von der Schweizer Herzstiftung (SHS) derzeit im HELP-Programm propagiert und sind via Homepage der SHS (www.swissheart.ch) zugänglich.

Für die Hirntodesdiagnostik gelten bei Organspende gemäß schweizerischem Transplantationsgesetz die Richtlinien der Schweizer Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Sie sind auf der Homepage der SAMW (www.samw.ch) abrufbar. Das EEG ist in der Schweiz zum Nachweis der Irreversibilität des Funktionsausfalls des Gehirns nicht zugelassen, nur Wartefrist oder Methoden, die den zerebralen Zirkulationsstillstand nachweisen.

Expertengruppe

Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH, Wiesbaden

Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt, Herzzentrum Augsburg-Schwaben, Klinikum Augsburg

Prof. Dr. Uwe Kreimeier, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Klinik für Neurologie und Psychiatrie, Neumünster

Prof. Dr. E. Koenig, Neurologische Klinik, Bad Aibling

Für die Schweiz:

Dr. R. Bühler, Neurologische Klinik, Klinikum Solothurn

Für Österreich:

Prof. Dr. E. Schmutzhard, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Federführend: *Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden*

E-Mail: gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de

Das Verfahren zur Konsensbildung entspricht einem modifizierten Delphi-Verfahren.

Literatur

ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006;8:746– 837.

ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2002;106: 2145– 2161.

American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005;112:III-1-III-136.

Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, Gut E, Kaps M, Schmidt J, et al. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *J Neurol Sci* 2007;260:65– 70.

Arnoldus EP, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 1995;38:697– 698.

- Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(6):610– 615.
- Böttiger BW, Teschendorf P, Krumnikl JJ, Vogel P, Galmbacher R, Schmitz B, et al. Global cerebral ischemia due to cardiocirculatory arrest in mice causes neuronal degeneration and early induction of transcription factor genes in the hippocampus. *Mol Brain Res* 1999;65:135– 142.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1596– 1615.
- Dauch WA. Frührehabilitation nach hypoxischer Enzephalopathie – Eine prospective Observationsstudie über die Vorhersagbarkeit der funktionellen Besserung bei schwerstbetroffenen Patienten. *Neurol Rehabil* 2003;9:28– 33.
- Debette S, Kozłowski O, Steinlin M, Rousseaux M. Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *J Neurol* 2002;249:1678:1682.
- Dirks B, Sefrin P. Reanimation 2006. Empfehlungen der Bundesärztekammer nach den Leitlinien des European Resuscitation Council. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A2263-A2267.
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994;343:1055– 1059.
- Els T, Kassubek J, Kubalek R, et al. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004;110:361– 367.
- Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 2006;22:1214– 1223.
- Geocadin RG, Koenig MA, Stevens RD, Peberdy MA. Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin* 2007;22: 619– 636.
- Geocadin RG, Sherman DL, Hansen HC, Kimura T, Niedermeyer E, Thakor NV, et al. Neurological recovery by EEG bursting after resuscitation from cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2002;55: 193– 200.
- Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992;4:189– 225.
- Guérit JM, Tourtchaninoff M de, Soveges L, Mahieu P. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin* 1993;23:209– 226.
- Gueugniaud PY, Garcia-Darenes F, Gaussorgues P, et al. Prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures in post-cardiac arrest anoxic coma. *Intensive Care Med* 1991;17:392– 398.
- Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575– 586.
- Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W, Krep H. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropath* 2001;101:101– 113.
- International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:213– 247.
- Lim C, Alexander MP, LaFleche G, Schnyer DM, Verfaellie M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology* 2004;63:1774– 1778.
- Meixensberger J, Renner C. Therapeutische Hypothermie auf der Intensivtherapiestation. *Anaesthesist* 2007;56:945– 948.
- Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:267– 268.
- Nolan J, Baskett P. EERC guidelines. *Resuscitation* 2005;67(Suppl 1):1– 190.
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231– 235.
- Pusswald G, Fertl E, Faltl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000; 47:241– 248.
- Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *J Am Med Ass* 1993;269:237– 242.

- Shah MK, Carayannopoulos AG, Burke DT, Al-Adawi S. A comparison of functional outcomes in hypoxia and traumatic brain injury: A pilot study. *J Neurol Sci* 2007;260:95– 99.
- SOS-Kanto Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only: an observational study. *Lancet* 2007;369:920– 926.
- Spöhr F, Arntz HR, Bluhmki E, Bode C, Carli P, Chamberlain D, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005;35:315– 323.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994a;330:1499– 1508.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994b;330:1572– 1579.
- Tiainen M, Roine RO, Pettila V, et al. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881– 2886.
- Watzl S, Koch HJ. Rehabilitative Behandlung bei hypoxischem Hirnschaden. *Neurol Rehabil* 2007;13:146– 150.
- Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1561– 1565.
- Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Basetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2006;67:203– 210.
- Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994;35:239– 243.
- Young GB, Doig GS, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005;2:159– 164.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808– 1812.
- Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. for the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62– 68.