

KAPITEL
Verschiedenes

Hypoxische Enzephalopathie (HE)

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Gültig bis: 15. November 2016
AWMF-Registernummer: 030/119
[COI-Erklärung](#)

Federführend
Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Wiesbaden
gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de

08.06.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach
inhaltlicher Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis
30.09.2017

Was gibt es Neues?

2008 veröffentlichte die American Heart Association eine Übersicht zum post-cardiac arrest syndrome und zur hypoxischen Enzephalopathie (HE) in einem Konsensuspapier (Neumar et al. 2008).

2010 wurden von der American Heart Association 14 Veröffentlichungen herausgegeben, die viele Aspekte der Reanimation und damit auch der HE abhandeln und internationale Leitlinien darstellen (AHA/ILCOR 2010).

Danach gibt es derzeit keinen einfachen Prognosealgorithmus für Patienten, die mit therapeutischer Hypothermie (TH) behandelt wurden. In den ersten 24 Stunden nach Reanimation vermag keine klinische oder technische Testung zuverlässig eine schlechte Prognose vorauszusagen, speziell kein Einzelparameter (s.u.).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Prognoseabschätzung

- Es gibt keine neurologischen Zeichen oder Untersuchungsergebnisse, die eine schlechte Prognose in den ersten 24 Stunden nach Reanimation sicher anzeigen, insbesondere nicht unter oder nach therapeutischer Hypothermie (TH).
- Ohne Medikamenteneffekte und therapeutische Hypothermie zeigt das posthypoxisch tiefe Koma mit bis zum Tag 3 anhaltend erloschenen Lichtreaktionen der Pupillen- und Kornealreflexen die schlechte Prognose an.
- Der komplett erloschene okulozephalere Reflex nach 24 Stunden und ein GCS-Motor-Punktwert unter 3 (d.h. ausgefallene Motorik oder Strecksynergismen) nach 72 Stunden sind weniger verlässlich. Andere klinische Zeichen, einschließlich des Myoklonus, sind nach erfolgter TH zur frühen Prognoseaussage ungeeignet.
- Die Höhe der NSE-Werte im Serum ist mit dem Ausmaß der Hirnschädigung korreliert. Derzeit können keine sicheren oberen Grenzwerte definiert werden, bis zu denen eine Erholung noch möglich ist. Die NSE kann daher nur sinnvoll als ein Parameter unter mehreren zur Prognostizierung verwendet werden.
- Der Nachweis des beidseitigen SEP-Verlustes innerhalb der Tage 2–3 nach Beginn einer hypoxischen Enzephalopathie spricht unter der Bedingung ausreichender Erfahrung mit der Methode ohne TH für eine schlechte Prognose. Nach vorangegangener TH ist diese Sicherheit allein aufgrund des kompletten SEP-Ausfalls innerhalb von 3 Tagen nicht gegeben.
- Die Zeitintervalle für die Prognosestellung nach TH müssen verlängert und sowohl die klinischen wie technischen Untersuchungen mit Vorsicht gewichtet werden. In erster Linie ist auf Kongruenz der Untersuchungsergebnisse und Ausschluss von Störfaktoren (z. B. Medikationsüberhang) zu achten. Die Konstellation „Ausfall der

Lichtreaktionen und der Kornealreflexe oder Motor GCS < 3 kombiniert mit einem Ausfall bei der N 20 im Medianus-SSEP oder einem reaktiven EEG nach 3 Tagen" ist als deutlicher Hinweis auf eine schlechte Prognose zu werten.

Therapeutische Hypothermie (TH)

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

Indikationen für einen internen Cardioverter Defibrillator (ICD)

- Eine überlebte Reanimation infolge von Kammertachykardie/Kammerflimmern stellt nach zerebraler Restitution bei Fehlen einer reversiblen Ursache eine ICD-Indikation dar.

Laienreanimation, Reanimationsparadigmen

- Der ungeübte Laie soll sich auf eine effektive Herzmassage konzentrieren.
- Ein einheitliches Kompressions-Beatmungs-Verhältnis von 30:2 wird präklinisch vom geübten Helfer beim Erwachsenen wie bei Kindern verwendet. Die Kompressionsfrequenz beträgt 100/min.
- Die frühe Defibrillation bei Kammertachykardie/Kammerflimmern wird empfohlen.

Einführung

Die Zahl der primär erfolgreich reanimierten Patienten nimmt durch verstärkte Anstrengungen zur weiteren Verbreitung des Wissens der Laienreanimation und verbesserte präklinische Maßnahmen zu. Zusätzlich ist mit der systemischen Hypothermie eine therapeutische Option vorhanden. Die Prognoseabschätzung von Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie wird weiter ein wesentlicher Bestandteil der Therapiesteuerung sein. In den USA rechnet man mit ca. 180.000–450.000 Todesfällen pro Jahr durch Herz-Kreislauf-Stillstände, in der europäischen Gemeinschaft kommt es jährlich zu rund 400.000 Reanimationen mit rund 270.000 Todesfällen (Chugh 2010, Kong et al. 2011). Bei einer Inzidenz von ca. 1:1000 pro Jahr kann man in Deutschland also von rund 80.000 HE-Patienten jährlich ausgehen.

Definition und Klassifikation

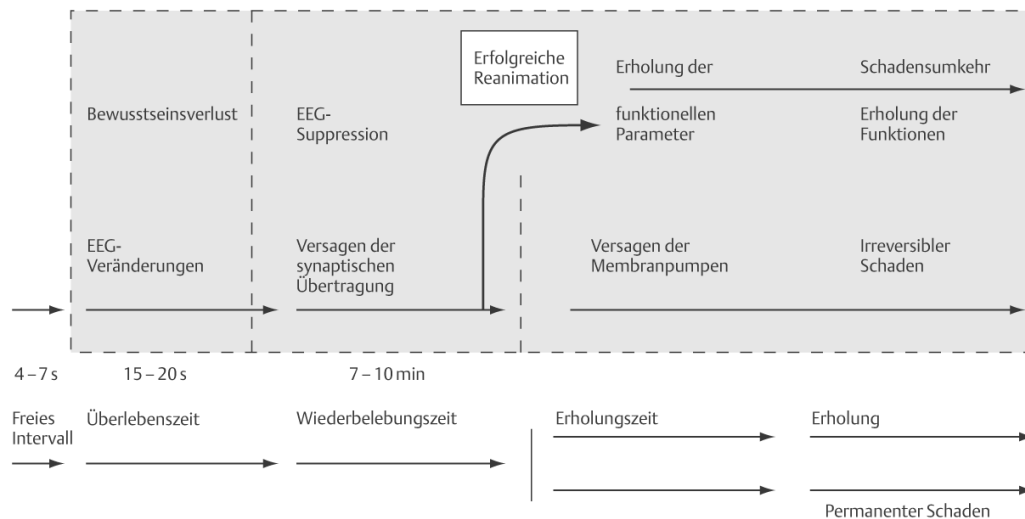
Begriffsdefinition

Bei der hypoxischen Enzephalopathie handelt es sich um eine globale zerebrale Ischämie. Hierbei ist die HE Teil des sog. Postreanimationssyndroms, zu dem zusätzlich der Postreanimations-Herzschaden, die systemischen Ischämie- und Reperusionsfolgen und die zugrunde liegende und zur Reanimation führende Pathologie zu zählen sind (Neumar et al. 2008).

Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand 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). Ein Übergangsstadium bei Erholung aus dem VS ist der sogenannte „minimally conscious state“ (MCS). Hierbei sind reproduzierbare einfache Reaktionen auf die Umwelt nachweisbar, eine weitere Erholung oder Verbleib auf diesem Funktionsniveau ist möglich. Neben der Veränderung der Wachheit können unterschiedliche neurologische Ausfälle vorliegen, wie Hirnnervenausfälle, Hemiparesen, Tetraparesen, Augenmotilitätsstörungen, Anfallsleiden, Bewegungsstörungen und neuropsychologische Veränderungen, die eine verminderte Gedächtnisleistung, reduzierte Aufmerksamkeit, Konzentration und visuokonstruktive Leistungsfähigkeit bedingen können. So sind viele der wieder erwachten Patienten zwar körperlich weitgehend wiederhergestellt, aber durch neuropsychologische Defekte nicht mehr in der Lage, ihr früheres Leben wieder aufzunehmen. (Der Begriff des PVS [Persistent Vegetative State] sollte vermieden werden, da es Berichte von Patienten gibt, die nach über einem Jahr remittierten. Die früher in der deutschsprachigen Literatur häufiger verwendeten Begriffe wie „apallisches Syndrom im Vollbild“ oder „apallisches Syndrom in Remission“ haben in der angloamerikanischen Literatur keinen Einzug gefunden. Von der European Taskforce on Disorders of Consciousness wird der zeitlich nicht beschränkte, neutralere Begriff „unresponsive wakefulness syndrome“ vorgeschlagen.)

Nach Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Gehirns ist nur noch für 6–8 Sekunden eine neuronale Aktivität möglich, so lange, 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. 81.1).

Abb. 81.1 Zusammenhang zwischen der Dauer der globalen Hypoxie und dem Ausmaß der neuronalen Schädigung.



Die Mechanismen der Schädigung sind nicht rein global (Neumar et al. 2008). Zwei wesentliche Aspekte sind entscheidend: selektive Vulnerabilität und Apoptose. Daneben spielen Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) und sog. No-Reflow-Phänomene in der Mikrozirkulation eine wesentliche Rolle, durch die sich sekundäre Ischämiezeiten verlängern können.

Klassifikation

Man kann 2 verschiedene Gruppen hypoxischer Enzephalopathien unterscheiden:

1. globale Ischämie bei insuffizientem zerebralem Blutfluss (CBF), z. B. bei Herz-Kreislauf-Stillstand oder prolongierter kardiopulmonaler Reanimation
2. primär zerebrale Hypoxie bei erhaltenem CBF (fakultativ mit sekundär reduziertem CBF), z. B. bei Sauerstoffmangel (Status asthmaticus) oder reduzierter Sauerstofftransportkapazität (CO-Intoxikation)

Diagnostik

Aufgrund der derzeitigen Praxis der therapeutischen Hypothermie werden viele anerkannte Richtlinien für die Diagnostik und Prognoseabschätzung in den nächsten Jahren neu evaluiert werden und evtl. auch neu bewertet werden müssen.

Für die frühe Prognoseabschätzung und Entscheidungsfindung wären Parameter wünschenswert, die eine infauste Prognose verlässlich anzeigen. Jüngere Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass viele ehemals als eindeutig angesehene Prognosemarker doch einen Unscharfereich haben. Bei der Beurteilung von Ergebnissen von Prognosestudien muss der Effekt von „Self-Fulfilling-Prophecies“ beachtet werden. Bei Vorliegen eines mutmaßlich infausten Befundes ist es möglich, dass die betroffenen Patienten nicht mehr unter Ausschöpfung aller intensivmedizinischen Maßnahmen oder auch explizit palliativ behandelt werden und versterben. Das dadurch in einer Studie dokumentierte schlechte Outcome spiegelt jedoch nicht zwangsläufig den alternativen Krankheitsverlauf unter voller intensivmedizinischer und neurorehabitativer Therapie wider. Ein zweiter wichtiger Punkt in der Beurteilung von Prognosestudien ist die Definition von gutem versus schlechtem Outcome. Viele Studien verwenden die Kategorie „gutes Outcome“ für Patienten, die entweder beschwerdefrei oder funktionell unabhängig sind. Aus neueren Studien zur Lebensqualität von schwer betroffenen Patienten wissen wir jedoch mittlerweile, dass auch ein funktionell schwer behinderter Patient eine subjektiv gut empfundene Lebensqualität haben kann (Lule et al. 2009).

Kardiale Diagnostik

Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death, SCD)

Die hypoxische Enzephalopathie ist in den meisten Fällen Folge eines „abgewendeten“ SCD. Die gebräuchlichste Definition des SCD ist Tod durch einen unerwarteten Kreislaufstillstand, üblicherweise infolge einer Arrhythmie, innerhalb einer Stunde nach Beginn von Symptomen (ACC/AHA/ESC Guidelines Sudden Cardiac Death 2006). Während Hochrisikogruppen für das Auftreten eines SCD klar definiert sind und präventiv 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“ (ACC/AHA/ESC Guidelines Sudden Cardiac Death 2006, Goldberger et al. 2008). Risikoprädiktionsparameter jenseits einer höhergradig verminderten Auswurfraction werden erforscht, um bedrohte Individuen besser definieren zu können. Eine frühe Identifikation des SCD-Risikos ist für Menschen außerhalb definierter Hochrisikogruppen bisher jedoch nicht etabliert (Goldberger et al. 2008, Chugh 2010, Chopra u. Knollmann

2011, Gollob et al. 2011).

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 CMP-Formen, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD), akute Myokarditiden und infiltrative CMP-Formen (z. B. Sarkoidose, Amyloidose). Koronarspasmen können zum SCD führen, ebenso eine symptomatische Aortenstenose. 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, das Short-QT-Syndrom, die frühe Repolarisation und die katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (Modi u. Krahn 2011). Es besteht eine hohe Dunkelziffer von Menschen mit angeborener Neigung zu einem LQTS ohne vollständige Ausprägung. Hier kann die Einnahme repolarisationsverlängernder Medikamente zur Auslösung von TdP-Tachykardien mit tödlichem Ausgang führen (siehe hierzu www.torsades.org oder www.qtdrugs.org).

Nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand findet sich im Rahmen der stattgehabten Ganzkörper-Ischämie eine variabel ausgeprägte „hypoxische Kardiomyopathie“ bzw. Post-Kreislaufstillstand-Myokarddysfunktion im Sinne eines globalen „myocardial stunning“ (Neumar et al. 2008). Von einer unmittelbar nach Reanimation echokardiografisch erfassten eingeschränkten Myokardfunktion kann daher nicht auf eine vorbestehende Kardiomyopathie geschlossen werden.

Mechanismen des SCD

Häufigster SCD-auslösender Herzrhythmus ist das Kammerflimmern in 75–80 %, gefolgt von Asystolie/ausgeprägter Bradyarrhythmie und pulsloser elektrischer Aktivität (PEA). Der EKG-erstdokumentierte 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 Triggers (wie z. B. Ischämie, körperliche Anstrengung, emotionaler Stress, Elektrolytstörung, neuroendokrine Aktivität, Medikamenteneinfluss) mit einem zugrunde liegenden Substrat (z. B. struktureller Myokardschaden, genetische Ionenkanalvarianten).

Prognoseabschätzung

Persistierende schwere neurologische Defizite (Koma und Hirnstammfunktionsstörungen) zeigen den meist ungünstigen Krankheitsverlauf der hypoxischen Enzephalopathie an (in 70–80 % der Fälle Tod oder VS/MCS). Prognostische Aussagen lassen sich aufgrund von Informationen aus klinischen Verlaufsuntersuchungen, elektrophysiologischen und biochemischen Befunden treffen, üblicherweise aus den ersten 3 Krankheitstagen ohne TH und mit TH auch bis zu 7 Tagen (► Tab. 81.1).

Tab. 81.1 Negative prognostische Indikatoren nach anoxischer Hirnschädigung.

Vor Reanimation	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 5–7
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglykämie • Normo- oder Hyperthermie • verzögerte Reanimation • lange Reanimation (> 30 Minuten) 	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Hypothermie-Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • spontane generalisierte Myoklonien <p><i>Cave Interferenz durch Pharmaka!</i></p>	<p>motorischer Status:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GCS motorisch < 3 <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine motorische Reaktion außer Streckreaktionen <hr/> <p>Hirnstammreflexe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pupillenreflexe fehlend <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kornealreflexe fehlend <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • vestibulookulärer Reflex (VOR) fehlend <p><i>Cave Medikamenteneffekte!</i></p> <hr/> <p>Medianus-SEP: N20 beidseits fehlend</p> <hr/> <p>EEG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktivität fehlend <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Burst-Suppression-Muster <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niederspannungs-EEG (< 20 µV) <p><i>Cave Medikamenteneffekte!</i></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • mit Hypothermie-Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • NSE erhöht 	<p>Hirnstammreflexe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pupillenreflexe fehlend <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kornealreflex fehlend <p><i>Cave Medikamenteneffekte!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianus-SEP: N20 beidseits fehlend <hr/> <p>EEG-Reaktivität fehlend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Burst-Suppression-Muster <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niederspannungs-EEG (< 20 µV) <p><i>Cave Medikamenteneffekte!</i></p>	

Grundsätzlich gilt unter der Voraussetzung fehlender Störfaktoren wie Medikation, metabolische Entgleisungen (Hypoglykämie) und TH, dass

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

Nach TH verlängern sich die zur prognostischen Sicherheit notwendigen klinischen Beobachtungszeiträume um einige Tage. Allerdings scheinen weitaus die meisten (s.u.) Patienten, die sich verbessern, mit oder ohne TH innerhalb von 3 Tagen das Bewusstsein wiederzuerlangen (Fugate et al. 2011).

Bedeutung der Umstände der globalen zerebralen Hypoxie/Reanimation

Für keine Variable 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.

Bedeutung klinisch-neurologischer Befunde

Die klinische Untersuchung kann nicht hoch genug eingeschätzt werden und sollte trotz technischer Zusatzuntersuchungen immer Voraussetzung für eine Prognoseeinschätzung sein. Greer et al. (2012) konnten zeigen, dass vor allem die erhaltene Pupillenreaktion ein wichtiger klinischer Parameter ist und höher zu werten ist als der okulozephaler Reflex oder die Extremitätenmotorik nach Schmerzreizung.

Im Krankheitsverlauf wird die perakute Phase mit Koma, schlaffem Muskeltonus, Tetraplegie, ausgefallener Pupillen-

Lichtreaktion und Hirnstammreflexe von der Phase der beginnenden Stabilisierung unterschieden. Diese wird außer durch die Rückkehr der Hirnstammreflexe von einem Wandel der motorische 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

Motorischer Status: Prospektive klinische Studien (Edgren et al. 1998, Zandbergen et al. 2006) und auch Metaanalysen (Zandbergen et al. 1998) belegten, dass ohne TH der bis zum 3. Tag schlechte motorische Status (GCS motorisch < 3, Streckreaktionen oder keine motorische Reaktion) die schlechte Prognose verlässlich anzeigt (Tod oder apallisch). Solche Befunde sind jedoch zu früheren Untersuchungszeitpunkten mit einer hohen Rate falsch ungünstiger Prognosen belegt. Spätere klinische Besserungen ergeben sich bei ca. 10–20 % der Patienten, die mit TH behandelt wurden (Fugate et al. 2010, Rosetti et al. 2010, Samaniego et al. 2011).

Hirnstammreflexe: Anhaltend über 24–72 Stunden nach Reanimation ausgefallene Pupillen-Lichtreflexe belegen wahrscheinlich ohne TH eine schlechte Prognose (Edgren et al. 1998, Zandbergen et al. 1998, Zandbergen et al. 2006). Für anhaltend bis Tag 3 nach Reanimation ausgefallene Kornealreflexe und vestibulookuläre Reflexe (VOR) gilt wahrscheinlich ebenfalls eine infauste Prognose (cave: Medikamenteneffekt).

Dagegen erlangen nach erfolgter TH ca. 2–8 % der Patienten trotz Einschränkung der Hirnstammreflexe im Zeitfenster von 36–72 Stunden das Bewusstsein wieder (Rossetti et al. 2010).

Status myoklonischer Anfälle (Status myoclonicus): Trat diese Symptomatik am Aufnahmetag auf (repetitive spontane generalisierte Myoklonien im Gesicht und in den Extremitäten), war sie stets mit einem infausten Krankheitsverlauf verknüpft (Zandbergen et al. 2006). Da Einzelfallberichte mit guter Erholung vorliegen und pharmakogene Mechanismen stören können (Induktion durch z. B. Propofol bzw. Suppression durch Benzodiazepine, Relaxation), ist die Brauchbarkeit im klinischen Alltag eingeschränkt. Nach erfolgter TH sind Patienten mit guter Erholung trotz Status myoklonischer Anfälle beobachtet worden (Rossetti et al. 2010).

Status epileptischer Anfälle: Der Status epileptische Anfälle ist mit und ohne TH ein Indikator, aber kein Beleg für eine schlechte Prognose (Rossetti et al. 2007).

Voraussage der guten Prognose

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

Prognostisch nicht aussagekräftige Befunde

Fokale sporadische Myoklonien oder einzelne generalisierte epileptische Anfälle im Krankheitsverlauf können nicht als prognostisch schlechtes Zeichen verwertet werden (Zandbergen et al. 2006).

Bedeutung elektrophysiologischer Untersuchungsbefunde

Evozierte Potenziale

Das schlechte Outcome ist in Fällen ohne TH verlässlich im Zeitfenster von 3 Tagen nach hypoxischer Schädigung durch den Nachweis eines beidseits erloschenen kortikalen Primärkomplexes (N20–P25) im SEP vorauszusagen (Zandbergen et al. 1998, Zandbergen et al. 2006). Grundsätzlich scheint die Erholung vormals erloschener SEP möglich (Guérit et al. 1993), aber nicht mit einer relevanten klinischen Besserung verknüpft (Zandbergen et al. 2006). SEP-Untersuchungen bei Hypoxiepatienten nach TH sind nach der überwiegenden Anzahl der vorliegenden monozentrischen (Fugate et al. 2010, Rossetti et al. 2010) und multizentrischen (Zandbergen et al. 2006, Bouwes et al. 2009) prospektiven Studien grundsätzlich nicht anders zu beurteilen (AHA/ILCOR 2010). Wegen einzelner Ausnahmefälle (Leithner et al. 2010) mit einer ab Tag 3 einsetzenden Erholung sowohl der klinischen Befunde als auch des SEP kann dem SEP allein keine prognostisch entscheidende Bedeutung (im Sinne von infaust) innerhalb Tag 3 beigemessen werden. Eine weitere Untersuchung hat auch Fragen bezüglich der technischen Durchführung aufgeworfen, da es bei Stimulation mit nur 1 Hz, aber nicht mit 3 Hz bei einigen wenigen Patienten zu ableitbaren kortikalen Reizantworten kam (Robinson u. Micklesen 2010).

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) oder die Ableitung mittels später kortikaler Reizantwortkomponenten im SEP (N70, N35) liegen keine relevanten Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft vor.

EEG

Bedeutsam ist das EEG zur Frage eines Status epilepticus in diagnostischer (unter Relaxation während TH) und therapeutischer Hinsicht (Steuerung der antiepileptischen Therapie) (Rossetti et al. 2009).

Die Einordnung der EEG-Befunde nach zerebraler Hypoxie 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. Nach einer prospektiven multizentrischen Untersuchung ohne TH von Zandbergen et al. 2006 waren Burst-Suppression- oder Niederspannungs-EEG ($< 20 \mu V$) ausnahmslos mit einer ungünstigen Prognose verknüpft (innerhalb von 3 Tagen). Dieser hohen Aussagekraft stand das seltene Auftreten der Befunde entgegen (bei weniger als 15 % der 280 Patienten). Eine prospektiv-monozentrische Untersuchung nach TH bei erwachsenen Patienten ergab, dass das Fehlen einer EEG-Reaktivität auf Außenreize (innerhalb von 72 Stunden) mit einer guten neurologischen Erholung inkompatibel ist. Umgekehrt zeigt ihre Wiedererlangung meist die bevorstehende Erholung an (Rossetti et al. 2010).

Bedeutung biochemischer Untersuchungsbefunde

Die Vorteile dieses Ansatzes liegen in der Unabhängigkeit von den übrigen Behandlungsbedingungen (Intensivstation, Kooperation, Analgosedativa). 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 TH, der Schwere der Schädigung und der biochemischen Nachweisteknik, sodass spezielle Grenzwert-Definitionen berücksichtigt werden müssen. Viele monozentrische Untersuchungen sowie eine prospektive multizentrische Studie (Zandbergen et al. 2006) zeigten, dass NSE-Blutspiegelbestimmungen bei Patienten ohne TH das schlechte Behandlungsergebnis voraussagen, sobald ein Cut-off (Zandbergen et al. 2006: $33 \mu g/l$) 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 zutreffend. Verfälscht werden (falsch positiv) kann die Untersuchung bei Patienten mit NSE-produzierenden Tumorleiden (z. B. bronchial) und bei Hämolyse. Nach TH sinkt die Verlässlichkeit von NSE-Bestimmungen dramatisch (Fugate et al. 2010). Die AHA-Empfehlungen (AHA/ILCOR 2010) sprechen sich gegen den alleinigen Einsatz eines biochemischen Markers zu prognostischen Zwecken aus.

Monitoring von intrakranielltem Druck (ICP) und zerebraler Sauerstoffbilanz

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

Bedeutung bildgebender Verfahren

Der prädiktive Wert des Nachweises eines Hirnödems im cCT wurde überwiegend retrospektiv und zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Obwohl eine prospektive monozentrische Studie (Fugate et al. 2010) für alle dort an Tag 1–5 nach CPR und TH untersuchten Patienten mit Hirnödem eine schlechte Prognose (22 % von 192 Patienten) nachwies, reicht derzeit ein Hirnödembefund im cCT zur sicheren Voraussage eines schlechten Krankheitsverlaufs nicht aus (unklare Zeitraum-/Befundkriterien). Auch der Läsionsnachweis mittels MRT in DWI- und Flair-Technik reicht derzeit nicht zur Voraussage der Prognose aus (Oddo u. Rossetti 2011), obwohl genauere Quantifizierungen (ADC-Absenkung) nach Ergebnissen von Wijman et al. 2009 der Sicherheit der alleinigen klinischen Prognostik bereits ebenbürtig werden. Zur Prognosevoraussage von bildgebenden Untersuchungen liegen damit noch unzureichende Daten vor.

Kombination verschiedener Verfahren: Inwieweit die gemeinsame Anwendung mehrerer Verfahren z. B. die diagnostische Sicherheit zu frühen Zeitpunkten auch unter und nach TH erhöht, ist derzeit nicht ausreichend geklärt. Die Arbeit von Wu et al. (2011) zeigt, dass eine aufwendige cCT-Dichtemethode (Dichte des Putamen gegen eine mittlere Ganzhirndichte) kombiniert mit dem GCS am Tag 3 eine Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 100 % für eine schlechte Prognose hat.

► Empfehlungen

Keine Prognoseabschätzung unter laufender TH

Es muss dringend von einer voreiligen Prognoseabschätzung unter laufender TH abgeraten werden. Diese wäre aufgrund der vielfältigen Störeinflüsse (Temperatur, Medikation) auf klinische und apparative Befunde nicht gerechtfertigt. So konnten 6 von 28 Patienten mit initial schlechter Prognose nach TH ein günstiges neurologisches Outcome erreichen (Perman et al. 2012).

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Evidenzbasiert kann lediglich die milde Hypothermie (siehe unten) empfohlen werden.

Reanimationsrichtlinien

Hierzu wird auf die Leitlinien des German Resuscitation Council (<http://www.grc-org.de/leitlinien2010>) verwiesen (AHA/ILCOR 2010).

Postreanimationsphase

Nach Reanimation ist eine hämodynamische Instabilität üblich. Eine Optimierung der hämodynamischen Situation (Volumenstatus, Inotropika, Vasopressoren), Ventilation und Oxygenierung sowie ggf. eine Nierenersatztherapie sind erforderlich. Zu beachten sind eine relative Nebenniereninsuffizienz sowie Infektanfälligkeit. Jede systemische Hypotension gefährdet die zerebrale Perfusion und verstärkt den neurologischen Schaden. 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 (Neumar et al. 2008).

Therapeutische Hypothermie

Definitionsgemäß wird unter Hypothermie eine Körperkerntemperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ verstanden. Im Allgemeinen wird bei therapeutischer Hypothermie eine milde Form ($32\text{--}34^{\circ}\text{C}$) praktiziert. Eine TH kann das Missverhältnis zwischen O_2 -Angebot und -bedarf in der Phase der postischämischen Hypoperfusion vermindern. Zudem supprimiert eine TH die oben genannten pathophysiologischen Vorgänge (Hossmann et al. 2001).

Indikationen

Nach den Empfehlungen des International Liaison Committee on Resuscitation (Nolan et al. 2003) sollen komatöse Patienten mit Spontanatmung nach präklinischem Kammerflimmern schnellstmöglich auf $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und diese Temperatur für 12–24 Stunden aufrechterhalten werden. Eine TH ist wahrscheinlich auch nach nicht defibrillationswürdigem präklinischem Kreislaufstillstand oder innerklinischer kardiopulmonaler Reanimation sinnvoll. 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 präklinisch durch den Notarzt zu beginnen.

Die TH sollte Teil eines standardisierten Behandlungsprotokolls für komatöse Überlebende einer Reanimation sein. Klinische Studien und eine Metaanalyse zeigten ein verbessertes Outcome bei Erwachsenen, die nach einer Reanimation komatös blieben und die innerhalb von kurzer Zeit nach Wiedererlangen einer Kreislauftsituation gekühlt wurden. Die Patienten wurden in diesen Studien für 12–34 Stunden in den Bereich von $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es ist nicht völlig klar, welche Patienten besonders von der Therapie profitieren und was die ideale Technik für die Induktion der Hypothermie, die optimale Therapiedauer, Zieltemperatur und Wiederaufwärmungsphase sein soll.

Durchführung

Die praktische TH wird in 3 Phasen unterteilt: die Induktion, die Erhaltungsphase und die Wiederaufwärmung. Die Induktion der therapeutischen Hypothermie kann durch intravenöse, eiskalte Flüssigkeiten (Kochsalz 0,9 % oder Ringerlaktat) und/oder externe Kühlpackungen erreicht werden. Durch eine neuromuskuläre Blockade und Sedierung wird Kältezittern verhindert und die Induktion verkürzt. In der Erhaltungsphase muss ein effektives Temperaturmonitoring erfolgen. Dies gelingt am besten mit internen oder externen Kühlgeräten und -systemen. Die intravasculäre Kühlung erfolgt über einen Katheter nach dem umgekehrten Tauchsiederprinzip. Derzeit ist Konsens, dass die Kühlzeit mindestens 24 Stunden bei $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ sein sollte (Neumar et al. 2008). Die optimale Rate der Wiedererwärmung ist nicht bekannt, üblicherweise wird mit ca. $0,25\text{--}0,5$ Grad pro Stunde erwärmt.

Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen der therapeutischen Hypothermie sind Kältezittern, erhöhte, vaskuläre Widerstände und konsekutiv reduzierter Herzauswurf. Arrhythmien können durch die Hypothermie induziert werden, insbesondere Bradykardien. Hypothermie induziert eine Diurese und kann eine begleitende Hypovolämie und damit eine hämodynamische Instabilität verstärken sowie eine Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie verursachen. Engmaschige Elektrolytkontrollen und ggf. Substitution sind erforderlich. Die TH reduziert Insulinsensitivität und -sekretion, was zu einer Hyperglykämie führt. Blutplättchen und Gerinnungswerte sollten kontrolliert werden, da eine TH Gerinnungsstörungen und Blutungen auslösen oder verstärken kann. Das Immunsystem wird geschwächt, Infektionen (z. B. Pneumonie) können häufiger auftreten.

Magnesium als natürlicher Kalziumantagonist reduziert das Kältezittern und kann deshalb während des Kühlens gegeben werden; es wirkt außerdem vasodilatatorisch und verbessert die Kühlraten. Da es zusätzlich antiarrhythmische Eigenschaften hat, ist es günstig, Magnesiumsulfat 5 g, zum Beispiel über 5 Stunden in der Periode der Hypothermieinduktion zu geben. Sollte die Hypothermie aus technischen Gründen nicht möglich oder aufgrund von Begleiterkrankungen kontraindiziert sein, sollte zumindest Fieber vermieden werden. Dies tritt häufig in den ersten 48

Stunden nach Reanimation auf. Das Risiko für eine schlechte neurologische Prognose, erhöht sich mit jedem Grad erhöhter Körpertemperatur.

Therapieoptionen zugrunde liegender Erkrankungen

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 Koronarangiografie und Katheterintervention gestellt werden. Bei Fehlen einer eindeutigen anderen Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes sollte auch ohne beweisendes EKG von einem akuten Koronarsyndrom als Ursache ausgegangen und die Indikationsstellung zur Koronarangiografie erfolgen (Neumar et al. 2008, AHA/ILCOR Consensus 2010). Pragmatisch sollte im Fall einer noch offenen Prognose die Katheterintervention durchgeführt werden, um bei einer zerebralen Restitution die bestmögliche kardiale Prognoseverbesserung erzielt zu haben.

Bei fehlender rascher Verfügbarkeit einer Möglichkeit zur Koronarangiografie muss individuell über eine (prähospital) Thrombolysetherapie des ST-Hebungsinfarktes (nicht aber der anderen Formen eines akuten Koronarsyndroms) entschieden werden. Eine prähospital Thrombolyse ist indiziert bei aus der klinischen Situation hochwahrscheinlicher fulminanter Lungenembolie als Ursache des Kreislaufstillstandes, nicht jedoch bei unklarem, mutmaßlich kardial bedingtem Kreislaufstillstand (Böttiger et al. 2008).

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. Die Implantation eines ICD erfolgt üblicherweise nach eingetretener oder klar absehbarer zerebraler Erholung.

Erfolgreich überlebte Reanimationen infolge Bradykardie/Asystolie (z. B. AV-Block III. Grades ohne einsetzenden Ersatzrhythmus) werden mittels konventioneller Schrittmacherimplantation behandelt (siehe hierzu die entsprechenden Leitlinien: ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death 2006, ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities 2008).

Zukünftige Therapien

Die präischämische Konditionierung nicht zerebraler Areale (Armischämie) könnte eine erfolgreiche Methode bei Patienten mit „geplantem“ Zirkulationsstillstand werden, wie z. B. bei einer schweren Herzoperation (Jensen et al. 2011).

Empfehlungen zur Prophylaxe der HE

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 und Übersichten verwiesen (ACC/AHA/ESC 2006, ACC/AHA/HRS 2008, Modi u. Krahn 2011).

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 for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death 2006 und ACC/AHA/HRS guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities 2008.

Rehabilitation

Die Rehabilitation von Patienten mit HE erfolgt symptomorientiert und analog zur Rehabilitation von Schlaganfall- und Schädel-Hirn-Trauma-Patienten. Eine für diese Indikation spezifische, evidenzbasierte neurologische Rehabilitationsbehandlung existiert nicht.

Prognose von Rehabilitationsergebnissen

Nach wie vor muss von ca. 30–40 % Fehldiagnosen ausgegangen werden, das heißt, Patienten mit der Diagnose Vegetative State (VS) sind tatsächlich im Zustand des Minimal Consciousness State (MCS) und zeigen reproduzierbar bewusste Reaktionen auf ihre Umgebung (Schnakers et al. 2009). Die Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) ist ein zwischenzeitlich international etabliertes Messinstrument zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung (Maurer-Karattup et al. 2010).

Aktuelle Daten belegen, dass es unter TH auch nach mehr als 12 Monaten noch zu einem Wiedererlangen des Bewusstseins kommen kann (Estraneo et al. 2010). Diese Daten stellen eine feste Zeitgrenze in Frage, ab der ein VS als dauerhaft und irreversibel anzusehen ist.

Eine prospektive Untersuchung an Patienten nach TH zeigt, wie irreführend es sein kann, wenn man die Indikation für das Durchführen einer Rehabilitationsbehandlung vom Vorhandensein bisher als sicher geltender Parameter für eine schlechte Prognose abhängig macht. Bereits 3–6 Monate nach dem Reanimationsereignis hatten 8 % der Patienten mit mindestens einem ausgefallenen Hirnnervenreflex und 16 % der Patienten mit einem motorischen GCS < 3 ein gutes neurologisches Outcome (Rossetti et al. 2010).

Bei schwer betroffenen Patienten (VS bzw. MCS) sollte versucht werden, auf Seiten der Angehörigen und Betreuern eine realistische Erwartungshaltung herbeizuführen. Das Rehabilitationsziel einer Wiedereingliederung in den bisherigen Beruf wird in dieser Konstellation seltene Ausnahme sein, wohingegen das Ziel einer Kontaktaufnahme und einer Kommunikationsmöglichkeit sowie häuslichen Pflegefähigkeit durchaus realistisch sein kann (Dauch 2003).

Gerade aufgrund der oftmals langwierigen Rehabilitationsverläufe der schwer betroffenen Patienten kann eine erneute, zeitlich begrenzte stationäre Rehabilitation nach ca. 6–12 Monaten („Intervall-Rehabilitation“) sinnvoll sein, um das Langzeit-Rehabilitationspotenzial neu zu evaluieren und neue Therapieziele (z. B. Dekanülierung) umzusetzen.

Anders stellt sich die Situation bei Patienten dar, die schon bald nach dem Reanimationsereignis das Bewusstsein wiedererlangen. Bei ca. 42–50 % dieser Patienten muss mit kognitiven Defiziten gerechnet werden, trotz TH (Moulaert et al. 2009, Torgersen et al. 2010). Diese treten in den Domänen Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit in Erscheinung, können jedoch nahezu alle kognitiven Bereiche betreffen. Ein sicherer Zusammenhang zwischen Alter und kognitivem Outcome besteht nicht. Patienten nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand können auch im Langzeitverlauf (5 Jahre) trotz der kognitiven Defizite eine nahezu normale (Bunch et al. 2003) oder nur leicht reduzierte (Moulaert et al. 2010) Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung haben.

Rehabilitationsbehandlung

Die bei Verlegung meist gegebene Sedierung sollte ggf. unter EEG-Kontrollen ausgeschlichen und die antiepileptische Medikation auf wenig sedierende Substanzen umgestellt werden. Die Behandlung von postanoxischen Anfällen und Myoklonien erweist sich oft als schwierig, sodass eine Mehrfachmedikation erforderlich ist. Es besteht nur eine relative Indikation zur Behandlung, da die Myoklonien eher Ausdruck der Folgen der HE als Ausdruck deren pathophysiologischer Perpetuierung sind. Typischerweise wird mit Valproat begonnen, es hat sich gegen epileptische Anfälle bewährt. Alternativ und in Kombination kann Piracetam (bis zu hohen Tagesdosen von 20–40 g) gegen Myoklonien und vor allem Levetiracetam eingesetzt werden. Valproat führt bei schweren Hirnläsionen zu unerwünschter Sedierung. Neuere Antikonvulsiva, wie z. B. Lacosamid, können als Add-on-Therapie erfolgreich eingesetzt werden. Grundsätzlich wird nur bei ca. 50 % der Patienten ein völliges Sistieren und bei einem weiteren Drittel eine Reduktion der Myoklonien erreicht. Einige Patienten bleiben völlig unbeeinflusst bezüglich der posthypoxischen Myoklonien.

Insbesondere dopaminerg wirksame Substanzen, wie Amantadin und L-Dopa, kommen zum beschleunigten Wiedererlangen des Bewusstseins zum Einsatz, mit der stärksten Evidenz (Grad I) für Amantadin bei Kindern und Jugendlichen. Die Ergebnisse bei erwachsenen Komapatienten waren nicht eindeutig (Meyer et al. 2010). Dennoch ist zur Vigilanzsteigerung in Deutschland (intravenöses) Amantadin das einzig zugelassene Medikament, das wegen prokonvulsiver und proarrhythmischer Wirkung vorsichtig einschleichend – ggf. unter EEG- und EKG-Kontrollen – dosiert werden sollte. Bei der i.v. Anwendung (typische Zieldosis: 200 mg, 2 × täglich) ist auf eine langsame Infusionsgeschwindigkeit (mindestens 3 Stunden Infusionsdauer) sowie eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz zu achten. Außerdem kommen L-Dopa, Methylphenidat, Modafinil und Antidepressiva mit antriebssteigernder Komponente, z. B. Citalopram und Reboxetin als Off-Label-Therapieversuche in Betracht. Paradoxerweise könnte auch das Schlafmittel Zolpidem in Einzelfällen durch Disinhibition des Thalamus eine stimulierende Wirkung bei Komapatienten haben (Whyte u. Myers 2009).

Auf nicht medikamentöser Ebene wurden auf niedrigem Evidenzniveau Hinweise zur Wirksamkeit von Musiktherapie in Verbindung mit multimodaler Stimulation gefunden. Die Daten bezüglich repetitiver Nervus-medianus-Stimulation waren hingegen widersprüchlich.

Die am häufigsten betroffene Gedächtnisfunktion kann sich wieder bessern; so reduzierten sich bei 68 reanimierten Patienten Gedächtnisstörungen nach einem Jahr in 12 % der Fälle (Roine et al. 1993). Sind die Gedächtnisstörungen wegen bilateraler Läsionen schwer, ist das Gedächtnistraining wenig aussichtsreich. Es ist dann besser, auf kompensatorische Strategien wie das systematische Führen eines Gedächtnisbuches auszuweichen (Cicerone et al. 2000). Ein Therapieversuch mit 200–400 mg L-Dopa/Tag konnte die neuropsychologischen Beschwerden leicht bessern (Debette et al. 2002).

Wenn bei erheblicher Tetraspastik die orale antispastische Therapie nicht ausreicht, kann eine Baclofen-Pumpe indiziert sein. Das dann mögliche Absetzen bzw. Reduzieren der hochdosierten oralen Antispastika kann sich günstig

auf Vigilanz und Kontaktfähigkeit auswirken.

Entsprechend der Vulnerabilität der Basalganglien zeigen sich gelegentlich Bewegungsstörungen, wie Parkinson-Syndrome, choreatiforme Störungen, Myoklonien oder Dystonien. Diese entwickeln sich häufig erst im Verlauf der Erkrankung, sind nur schwer therapierbar und können einen progredienten Verlauf nehmen (Venkatesan u. Frucht 2006).

Selten (0,1–3 % der Patienten) kann es etwas 1–4 Wochen nach einer vollständigen Erholung zu einer verzögerten posthypoxischen Leukenzephalopathie mit rascher klinischer Verschlechterung mit kognitiven Defiziten, Inkontinenz und extrapyramidalmotorischen Symptomen kommen (Thacker et al. 1995). Im MRT finden sich Läsionen im Bereich von Basalganglien und Substantia nigra. Ätiologie und Therapie sind unklar. In etwa der Hälfte der Fälle kann mit einer erneuten klinischen Besserung gerechnet werden, jedoch kann es sogar zu einem VS kommen.

Redaktionskomitee

PD Dr. Andreas Bender, Therapiezentrum Burgau und Klinik für Neurologie, Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH, Wiesbaden
Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Kliniken für Neurologie und Psychiatrie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus GmbH, Neumünster
Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt, Herzzentrum Augsburg-Schwaben, Klinikum Augsburg

Für die Schweiz:

Dr. R. Bühler, Neurologische Klinik, Bürgerspital Solothurn

Für Österreich:

Prof. Dr. B. Voller, Medizinische Universitätsklinik Wien

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

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit aller Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar. Finanzmittel wurden für eine Telefonkonferenz benötigt und von den Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH Wiesbaden getragen.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine S-1-Leitlinie.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe wurden von den Fachgesellschaften bestätigt (Prof. v. Scheidt für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie)

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Das amerikanische Konsensuspapier (Neumar et al. 2008) wurde als Basis der Arbeit herangezogen.

Verfahren zur Konsensfindung

Es gab neben E-Mail-Korrespondenzen, persönliche Treffen der Leitliniengruppenmitglieder und eine gemeinsame Telefonkonferenz.

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/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. J Am Coll Cardiol 2008; 51: e1–e62
- AHA/ILCOR 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 1–14. Circulation 2010; 122 (Suppl. 2): S250–S638
- Bisschops LL, van Alfen N, Bons S et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. Resuscitation 2011; 82: 696–701.
- Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al.; TROICA Trial Investigators. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2008; 359: 2651–2662

- Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009; 73: 1457–1461
- Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted Tl et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 171–176
- Bunch TJ, White RD, Gersh BJ et al. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003; 348: 2626–2633
- Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1596–1615
- Chopra N, Knollmann BC. Genetics of sudden cardiac death syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 196–203
- Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 318–326
- Dauch WA. Frührehabilitation nach hypoxischer Enzephalopathie – eine prospektive Observationsstudie über die Vorhersagbarkeit der funktionellen Besserung bei schwerstbetroffenen Patienten. *Neurol Rehabil* 2003; 9: 28–33
- DeBette S, Kozlowski O, Steinlin M et al. Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *J Neurol* 2002; 249: 1678–1682
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S. 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. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 361–367
- Estraneo A, Moretta P, Loreto V et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010; 75: 239–245
- Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68: 907–914
- Fugate JE, Wijdicks EF, White RD et al. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* 2011; 77: 1346–1350
- Geocadin RG, Koenig MA, Stevens RD et al. Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin* 2007; 22: 619–636
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH et al. AHA/ACC/HRS scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2008; 118: 1497–1518
- Gollob MH, Blier L, Brugada R et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death. *Can J Cardiol* 2011; 27: 232–245
- González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol* 2011; 2: Article 4
- Greer DM, Yang J, Scripko PD et al. Clinical examination for outcome prediction in nontraumatic coma. *Crit Care Med* 2012; 40: 1150–1156
- Guérit JM, de Tourtchaninoff M, Soveges L et al. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin* 1993; 23: 209–226
- Gueugniaud PY, Garcia-Darennes 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
- Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W et al. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropath* 2001; 101: 101–113
- Jensen HA, Loukogeorgakis S, Yannopoulos F et al. Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2011; 123: 714–721
- Kong M, Fonarow GC, Peterson ED et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 794–801
- Leithner C, Ploner CJ, Hasper D et al. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010; 74: 965–969
- Lim C, Alexander MP, LaFleche G et al. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology* 2004; 63: 1774–1778
- Lulé D, Zickler C, Häcker S et al. Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res* 2009; 177: 339–351
- Maurer-Karattup P, Giacino J, Luther M et al. Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil* 2010; 16: 232–246
- Mateen FJ, Josephs KA, Trenerry MR et al. Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: a population based study. *Neurology* 2011; 77: 1438–1445
- Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J et al. Acute management of acquired brain injury Part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma. *Brain Inj* 2010; 24: 722–729
- Modi S, Krahn AD. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation* 2011; 123: 2994–3008
- Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 267–268
- Moolaert VR, Verbunt JA, van Heugten CM et al. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009; 80: 297–305
- Moolaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA et al. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010; 42: 553–558
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C et al.; International Liaison Committee on Resuscitation. Consensus statement post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 2008; 118: 2452–2483

- Nolan J, Baskett P. EERC guidelines. *Resuscitation* 2005; 67 (Suppl. 1): 1–190
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. 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
- Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 254–259
- Perman SM, Kirkpatrick JN, Reitsma AM et al. Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2012; 40: 719–724
- Pusswald G, Fertl E, Faltl M et al. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000; 47: 241–248
- Robinson LR, Mickelsen PJ. Does stimulus rate matter when performing somatosensory evoked potentials for coma patients? *Neurocrit Care* 2010; 12: 69–73
- Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *J Am Med Ass* 1993; 269: 237–242
- Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007; 69: 255–260
- Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744–749
- Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010; 67: 301–307
- Samaniego EA, Persoon S, Wijman CA. Prognosis after cardiac arrest and hypothermia: a new paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 111–119
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35
- SOS-Kanto Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only: an observational study. *Lancet* 2007; 369: 920–926
- Thacker AK, Asthana AB, Sarkari NB. Delayed post-anoxic encephalopathy. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 373–374
- 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
- Torgersen J, Strand K, Bjelland TW et al. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 721–728
- Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006; 24: 123–132
- Wachelder EM, Moolaert VR, van Heugten C et al. Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 517–522
- Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009; 88: 410–418
- 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 et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2006; 67: 203–210
- Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009; 65: 394–402
- Wu O, Batista LM, Lima FO et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011; 42: 985–992
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP et al. 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

