

Aus dem Zentralklinikum Augsburg

Neurologische Klinik mit

Klinischer Neurophysiologie

Leiter: Professor Dr. M. Stöhr

**Die Bedeutung klinischer und elektrophysiologischer Befunde
bei Patienten mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard- Karls- Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Manuela Michl, geb. Eber

aus Wertingen

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stöhr

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. B. Schulz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Historisches.....	1
1.2. Sozialmedizinische Bedeutung.....	1
1.3. Prävalenz.....	2
1.4. Hypoxischer Hirnschaden.....	3
1.4.1. Klinisches Erscheinungsbild.....	3
1.4.2. Ursachen und Pathophysiologie.....	7
1.5. Diagnose.....	8
1.6. Prognose.....	10
1.6.1. Klinik.....	10
1.6.2. Apparative Verfahren.....	11
1.6.2.1. Neurophysiologie.....	11
1.6.2.2. Biochemie- Hirnspezifische Markerproteine.....	13
1.6.2.3. Bildgebung.....	16
1.7. Ziel der vorliegenden Arbeit.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1. Patientengruppe.....	19
2.2. Methodik.....	21

2.2.1. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP).....	21
2.2.2. Frühe Akustisch evozierte Potentiale (FAEP).....	24
2.2.3. Normwerte und Auswertekriterien der evozierten Potentiale.....	27
2.2.3.1. Medianus- SEP.....	27
2.2.3.2 FAEP.....	30
2.3. Statistische Methoden.....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Klinischer Verlauf.....	33
3.2. Frühe SEP.....	35
3.2.1. Frühe SEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden.....	35
3.2.2. Frühe SEP und Outcome.....	38
3.3. Späte SEP.....	39
3.3.1. Späte SEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden.....	39
3.3.2. Späte SEP und Outcome.....	41
3.4. Frühe und Späte SEP Befunde im Vergleich.....	42
3.5. FAEP- Befunde.....	43
3.5.1. FAEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden.....	43
3.5.2. FAEP und Outcome.....	44
3.6. Glasgow Coma Score (GCS).....	46
3.6.1. GCS und Outcome.....	46
3.6.2. GCS und Letalität.....	46

3.7. Hirnstammreflexe.....	47
3.8. Myoklonien.....	48
3.9. Ischämiezeit.....	49
4. Diskussion.....	50
4.1. Stärken und Schwächen der EP Diagnostik.....	50
4.1.1. SEP bei globaler hypoxischer Hirnschädigung.....	50
4.1.2. FAEP bei globaler hypoxischer Hirnschädigung.....	59
4.2. Klinische Parameter.....	62
4.2.1. Ursache der Hypoxie und Outcome.....	62
4.2.2. Ischämiezeit und Outcome.....	63
4.2.3. Glasgow Koma Skala (GKS) und Outcome.....	64
4.2.4. Myoklonien und Outcome.....	65
4.2.5. Hirnstammreflexe und Outcome.....	66
4.3. Methoden-Vergleich.....	67
4.4. Tabellarischer Vergleich der frühen und späten SEP- Antworten.....	70
4.5. Vergleich der Daten von Riffel et al. [111] mit den eigenen Daten.....	75
4.6. Therapieansätze.....	78
5. Zusammenfassung.....	81
6. Literaturverzeichnis	84

7. Danksagung.....	97
8. Abkürzungsverzeichnis.....	98
9. Lebenslauf.....	99

1. Einleitung

1.1. Historisches

1875 beobachtet der englische Physiker Richard Caton im Zusammenhang mit Reizen elektrische Potentiale an der Schädeldecke von Hunden. Er erkennt auch, dass unabhängig von diesen Reizen eine gewisse spontane Grundaktivität zu finden ist. [32] 1929 publiziert Hans Berger in Jena erstmals Befunde von Elektroenzephalogrammen (EEG), die er 1924 in Jena entdeckt und registriert hat. Bei einem siebenjährigen Patienten werden das erste Mal in der Geschichte Spannungsschwankungen von der Hirnrinde des Menschen abgeleitet. Dabei lassen sich auch unterschiedliche Muster der Aktivierung nachweisen, je nach Art der Stimulation. [15] Was zunächst sehr misstrauisch beäugt oder sogar ignoriert wird, bestätigen die beiden Physiologen Adrian und Matthews 1934 [1] und bringen Berger somit die verdiente Anerkennung.

Gasser und Graham leiten 1933 die ersten komplexen evozierten Potentiale des Rückenmarks von Katzen ab durch die Stimulation der hinteren Wurzel des Rückenmarks. [51]

Die ersten beim Menschen von der Kopfhaut abgeleiteten somatosensiblen Potentiale werden 1947 von Dawson beschrieben. Sie werden überwiegend über den primären sensiblen Kortexarealen registriert, auf der gegenüberliegenden Seite der Stimulation. [37] Erst als 1954 Verfahren zur elektronischen Mittelung eingeführt werden, kann die Hintergrundaktivität, also die von Reizen unabhängige elektrische Aktivität vom spontanen EEG oder von Artefakten der Muskulatur eliminiert werden. [36] Dieses als Averaging bezeichnete Verfahren wird bis heute angewendet.

1.2. Sozialmedizinische Bedeutung

Wegen hoher apparativer, personeller und medikamentöser Aufwendungen sind Intensivtherapiekosten sehr hoch.

Die Kosten für 86 Patienten, die trotz Einschätzung einer infausten Prognose bei beidseits ausgefallenen kortikalen Antworten in den somatosensibel evozierten

Potentialen im Durchschnitt acht Tage, also insgesamt 697 Patiententage, auf der Intensivstation behandelt werden, belaufen sich auf ungefähr 1.324.300 \$. [89]

Hamel et al. [62] vergleichen bei 596 Patienten mit nichttraumatischem Koma nach dem dritten Tag die Kosten und Effektivität einer aggressiven Therapie mit einer Minimaltherapie, also ohne Reanimation und Beatmung. Dabei belaufen sich die Mehrkosten bei schwer beeinträchtigten Patienten auf 140.000 \$ pro qualitätsgerichtetem Lebensjahr (QALI) mit einer Zweimonatsmortalität von 93 % und bei nicht so schwer beeinträchtigten Patienten auf 87.000 \$ mit einer Mortalität von 49 %. Sogar bei großen Schwankungen in den Bemessungsgrundlagen sinken die Mehrkosten nie unter 50.000 \$.

Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, auch im Sinne immer größerer Sparmaßnahmen im Gesundheitssystem, gerade die Patienten herauszufiltern, bei denen die Prognose infaust ist, um die Therapie zu minimieren und somit Kosten zu sparen.

1.3. Prävalenz

In der Bundesrepublik Deutschland erleiden jährlich 280.000 Menschen Herzinfarkte, an denen 170.000 sterben. Ein Fünftel aller Todesfälle passiert plötzlich und unerwartet und häufig als Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung. [155] In Schweden z.B. ereignen sich 65 % aller Herzstillstände zu Hause, davon erreichen 11 % der Patienten die Klinik lebend und weniger als 2 % überleben einen Monat. [66]

Kammerflimmern und die pulslose ventrikuläre Tachykardie, die nur durch eine sofortige Defibrillation zu unterbrechen sind, haben beim Herzkreislaufstillstand eine wesentlich bessere Prognose als eine Asystolie oder eine elektromechanische Entkoppelung. Bei Kammerflimmern z.B. ist die Erfolgsrate v.a. abhängig von der Zeit zwischen dem Beginn des Flimmerns und der Durchführung der Defibrillation. Pro Minute Verzögerung bis zur Defibrillation bzw. Wiederherstellung eines Kreislaufs versterben präklinisch 10 % der Patienten. [159]

In einer Meta-Analyse von 55.961 Patienten konnte gezeigt werden, dass 26,9 % der präklinischen Reanimationen primär erfolgreich sind, sekundär jedoch nur noch 7,4 %. [28] Wenn ein Kreislaufstillstand von Beobachtern festgestellt wird, dauert es im

Median vier Minuten, bis in der Rettungsleitstelle ein Notruf eingeht, bis zum Eintreffen des Rettungswagens 7,8 Minuten und bis zum Eintreffen des Notarztes insgesamt zehn Minuten. [40]

Selbst bei Kindern ist die Überlebensrate nach kardiopulmonaler Reanimation mit 15 % sehr gering. Die häufigsten zugrunde liegenden Ursachen für einen Herzstillstand sind der plötzliche Kindstod, Trauma oder Beinaheertrinken. [125]

Durch den Aufbau des Notarztsystems und der Verbesserung in der Laienreanimationsausbildung entwickelt sich der hypoxische Hirnschaden zu einem häufigen intensivmedizinischen Problem.

1.4. Hypoxischer Hirnschaden

1.4.1. Klinisches Erscheinungsbild

Schweregrade

Das Gehirn ist eines der stoffwechselaktivsten Organe des Menschen und benötigt ständig Sauerstoff (3,5 ml O₂/100 mg Hirngewebe pro Minute bei einer durchschnittlichen Hirndurchblutung von 50ml/100g Gehirn in der Minute). [76]

Je nachdem, welche Region von einer zerebralen Minderversorgung mit Sauerstoff betroffen ist, können verschiedene Symptome auftreten. Bereits ein Abfall des alveolären pO₂ auf 80 mmHg kann sich in einer verzögerten Dunkeladaptation bis hin zu Veränderungen im Farbsehen und einer Einengung des Gesichtsfeldes äußern. Eine übermächtige Müdigkeit, Euphorie oder Lethargie bzw. Niedergeschlagenheit mit Kopfschmerzen oder Schwindel können ebenfalls auftreten.

Später kommt es zu Störungen der Auffassungsgabe und des Kurzzeitgedächtnisses, wenn etwa der Hippokampus betroffen ist, und zu unkoordinierten Bewegungen. Symptome können auch Hyperventilation mit Kribbeln in den Extremitäten und im Gesicht sein.

Wenn der pO₂ unter 30 mmHg fällt, treten schwere hypoxische Zustände ein. Diese führen zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen oder gar zum Koma.

Normales Bewusstsein benötigt ein Zusammenspiel zwischen dem retikulären aktivierenden System (RAS) des Hirnstamms, das für die Erregbarkeit und die Aufmerksamkeit verantwortlich ist, und dem zerebralen Kortex, der für den Bewusstseinsgrad bzw. das Bewusstsein für sich selbst und die Umwelt zuständig ist. Beim Koma sind diese anatomischen Strukturen entweder dauerhaft oder reversibel geschädigt. [10] [31] Um die Komatiefe oder den groben Bewusstseinszustand eines Patienten abzuschätzen, entwickeln Teasdale und Jennett [142] 1974 eine Skala, die bis heute im klinischen Alltag verwendet wird: die Glasgow Koma Skala (GKS). Dabei erhält der Patient für Körpermotorik bis zu sechs Punkte, für verbale Reaktion bis zu fünf Punkte und für Augenöffnen bis zu vier Punkte. Es ist also eine Gesamtpunktzahl von mindestens drei bis höchstens 15 Punkten möglich.

So kann man eine leichte Somnolenz, bei der der Patient schläfrig ist, jedoch jederzeit durch äußere Reize erweckbar ist, von einem Stupor, bei dem der Patient nur durch starke Reize erweckbar ist, unterscheiden. Das Koma ist die stärkste Form der Bewusstseinsstörung, aus der Patient selbst durch äussere Reize nicht zu erwecken ist.

Die Komadauer hängt stark mit den klinischen Symptomen zusammen. [29] Dabei überleben Patienten mit einer Komadauer von weniger als zwölf Stunden das hypoxische Ereignis meist mehr oder weniger unbeschadet. Oft zeigt sich nur eine reversible Amnesie, die ähnlich einer Korsakoff-Psychose ist.

Sollte das Koma länger als zwölf Stunden dauern, ist die Erholung eher langsam und mit andauernden neurologischen und psychoorganischen Defiziten verbunden.

Bei einer Komadauer von mehr als 24 Stunden sinkt die Chance zu überleben für den Patienten rapide. Nicht selten entwickelt sich ein vegetativer Status.

Posthypoxische Myoklonien

Myoklonien sind plötzliche, kurze, schockähnliche und unfreiwillige Bewegungen, die entweder durch muskuläre Kontraktionen (positive Myoklonien) oder durch muskuläre Hemmungen (negative Myoklonien) ausgelöst werden können. [46] Im Tierversuch findet man heraus, dass erst Myoklonien auftreten, wenn die Dauer der Hypoxie mindestens fünf Minuten beträgt. Bei erwachsenen Ratten ist der Myoklonus stärker und dauert länger als bei jungen. [150]

Fast die Hälfte der Überlebenden einer hypoxischen Hirnschädigung zeigt posthypoxische Anfälle oder Myoklonien. An sich ist ihr Auftreten nicht mit einem schlechten Ausgang verbunden, lediglich das Auftreten eines generalisierten Status myoclonicus weist eine schlechte Prognose auf. [75] Posthypoxische Myoklonien können durch äußeren Einflüsse wie Geräusche und Licht stimuliert werden. [71] Zwei Typen müssen unterschieden werden: die akute Form, die wenige Stunden nach einer hypoxischen Episode auftritt und durch generalisierte Myoklonien im tiefkomatösen Zustand gekennzeichnet ist. Die Pathogenese ist noch nicht im Einzelnen bekannt. Manches deutet auf den Ursprung der Schädigung im Hirnstamm hin. [61] Bildet sich nach einem generalisierten Status myoclonicus das Koma zurück, können die Patienten wieder kommunikationsfähig werden. Die chronische Form (Lance-Adams-Syndrom) geht meist vom Kortex aus, aber auch retikuläre Reflexmyoklonien und gesteigerte Reflexe können auftreten. Sie wird 1963 von James Lance und Raymond Adams erstmals als Zustand mit unkontrollierten Bewegungen beschrieben und in Verbindung mit einer zerebellären Ataxie, Bewegungsstörungen und Gangunsicherheiten gebracht. [77]

Ebenso wie Lance und Adams stellen Werhahn et al. [157] fest, dass sich das neurologische Störungsbild langfristig verbessert und nur selten eine Verschlechterung beobachtet wird.

Die Myoklonien sollten zunächst mit Clonazepam und Valproat therapiert werden. Patienten, die auf keines der beiden Medikamente allein oder in Kombination reagieren, können mit 5-Hydroxytryptophan behandelt werden oder mit Piracetam, das entweder allein oder in Kombination mit Clonazepam und Valproat gegeben wird. [49]

Verlauf

Bei gut der Hälfte der Überlebenden eines Kreislaufstillstandes sind nach einem Jahr mäßige bis schwere neuropsychologische Folgen zu finden, wie kognitive Defizite oder Depression. [114] Auch eine Verschlechterung der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses wird beobachtet, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die im oder außerhalb des Krankenhauses wiederbelebt werden, gefunden wird. [105]

Jennett und Plum [69] prägen 1972 als erste den Begriff “vegetativer Status” und beschreiben ihn als einen Zustand von “Wachsamkeit ohne Bewußtsein”. Im Gegensatz zu apallischen Syndromen nach einem Schädelhirntrauma bilden sich apallische Syndrome nach einem hypoxischen Hirnschaden nach Ablauf von drei Monaten meistens nicht mehr zurück. Nach dieser Zeit sind Rückbildungen nur in wenigen Einzelfällen beschrieben. Die mittlere Überlebenszeit apallischer Patienten liegt bei drei bis fünf Jahren, in Einzelfällen können sogar mehrere Jahrzehnte überlebt werden. [59] [170]

Die Funktionen im Mittelhirn sind weitgehend erhalten, was sich z.B. in einem erhaltenen Schlaf-Wach-Rhythmus zeigt. Ebenso findet man subkortikale Reflexe auf einfache Stimuli wie Blitze oder Geräusche. [74] Die hypothalamischen und Hirnstammreflexe sowie unter Umständen auch Hirnnerven- oder spinale Reflexe sind erhalten, so dass die Patienten mit medizinischer und pflegerischer Hilfe überleben können. Ansonsten zeigen die Patienten keine Hinweise auf reproduzierbare und gezielte Antworten auf visuelle, auditorische, taktile oder andere Stimuli. [144] Zum Teil sind auch Laute möglich wie Stöhnen, Gurren oder ein Lachen bzw. Weinen.

Die schwerste Form des hypoxischen Hirnschadens, der Hirntod, führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust des gesamten Gehirns, also Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm. Dabei kann die Herz-Kreislauf-Funktion durch eine kontrollierte Beatmung intensivmedizinisch aufrechterhalten werden. [18] [161] Zuerst erlöschen die Funktionen der Großhirnrinde und danach in rostrokaudaler Richtung die Hirnstammfunktionen, was sich in einem progredienten Verlust der Hirnstammreflexe und schließlich Atemstillstand äußert. Ein Hirntod kann sich auch sekundär entwickeln, wenn es bei einem schweren hypoxischen Hirnschaden zur Ausbildung eines zytotoxischen Hirnödems kommt. Die Irreversibilität lässt sich durch weitere klinische Beobachtung während einer angemessenen Zeit oder durch ergänzende Untersuchungen wie Elektroenzephalogramm (EEG), frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP), somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) oder durch Dopplersonografie nachweisen. [161]

1.4.2. Ursachen und Pathophysiologie

Hypoxische Hirnschädigungen kann man nach Barcroft [5] in vier Gruppen einteilen:

Bei der hypoxisch-ischämischen Form kommt es zu einem unzureichenden Blutfluss im Gehirn entweder in Form einer fokalen Ischämie bei thromboembolischen Verschlüssen einer Zerebralarterie oder als globale komplette (anoxische Enzephalopathie) oder inkomplette Ischämie durch vollständige Unterbrechung der Blutzufuhr beim Kreislaufstillstand oder durch protahierten Blutdruckabfall im Rahmen eines Schockgeschehens.

Anoxisch-hypoxische Schädigungen treten bei einem herabgesetzten Sauerstoffpartialdruck auf, also wenn Sauerstoffmangel in der Umgebungsluft herrscht oder der Übergang vom Sauerstoff in der Luft in die Kapillaren der Lunge behindert ist. Dies findet man z.B. bei akuten Atemwegobstruktionen, Atemmuskellähmungen oder fortgeschrittenen Pneumonien.

Eine Vergiftung mit Kohlenmonoxid und schwere Anämien können zu einer anämisch-hypoxischen Form führen, die durch eine insuffiziente Hämoglobinoxygenierung bei normaler Sauerstoffspannung der Umgebungsluft gekennzeichnet ist.

Die histiotoxisch-hypoxische Form kann bei Sauerstoffverwertungsstörungen in der Zelle, z.B. bei Cyanidvergiftungen, auftreten.

In der Praxis wird man fast immer eine Mischung aus den einzelnen Formen finden.

Innerhalb kürzester Zeit nach einem hypoxischen Ereignis kommt es zu einem irreversiblen Gewebsschaden. Bestimmte Hirnabschnitte sind dabei bevorzugt betroffen. Ursache dafür ist entweder eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Hypoxie oder regionale Unterschiede in der Rezirkulation nach der Ischämie. Am empfindlichsten sind die Zellschichten des Neokortex, der Hippokampus, die Purkinje-Zellen, das Putamen, der Nucleus caudatus und der Thalamus. [158] [20] Im Tierexperiment zeigt sich, dass der zerebrale Kortex empfindlicher gegenüber Hypoxie ist als der Thalamus. Am unempfindlichsten ist der Hirnstamm. [23]

Trotz vieler Forschungen ist letztendlich noch nicht ganz geklärt, wie es zu neuronalem Zelluntergang nach einer Hypoxie und Ischämie kommt.

Bei einer Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr wird die Zelle gezwungen, ihren Energiebedarf über die anaerobe Glykolyse zu decken. Da aber weniger Adenosintriphosphat produziert als benötigt wird, wird die Phosphofruktokinase stimuliert und es entsteht eine zunehmende Menge an Laktat, das nicht mehr schnell genug abtransportiert und verstoffwechselt werden kann. Durch die Kumulation steigt die intrazelluläre Osmolalität, es kommt zu einem Einstrom von Wasser und einer Volumenzunahme der Zellen (zytotoxisches Hirnödem). [109]

Das vasogene Hirnödem entsteht durch das Übertreten proteinhaltiger Blutflüssigkeit in das Gehirninterstitium, wenn sich aufgrund der Gewebsazidose der transmembranöse Protonengradient verändert und die Bluthirnschranke dadurch gestört wird. [109] [110] Störungen im Blutfluss mit erhöhter Blutviskosität, disseminierter intravaskulärer Thrombenbildung und perivaskuläres Ödem werden als „no-reflow-Phänomen“ bezeichnet und führen in der Phase der Wiederherstellung eines Kreislaufs zu einer weiteren Schädigung der Zellen. [67]

Durch den Sauerstoffmangel kommt es auch zu einem abfallenden Membranpotential der Nerven- und Gliazellen, das sich in einer Depolarisation der Zellen mit massiver Rückverteilung der Ionen äussert. Die daraus resultierende Depression der kortikalen Aktivität wird 1933 das erste Mal von Leão bei elektrokortikografischen Messungen an Kaninchen beobachtet und als „spreading depression“ bezeichnet. [78]

Durch zum Teil kalziumabhängige vermehrte Freisetzung von exzitatorischen Transmittern wie Glutamat, Aspartat und Glyzin kommt es zu einer als Exzitotoxizität bezeichneten Hyperexzitabilität. [135]

Schliesslich sterben auch die Zellen, die die Hypoxie zunächst überstanden haben, durch die energetische Erschöpfung ab. [109]

1.5. Diagnose

Bei fast allen Patienten, die in der Klinik aufgrund einer Hypoxie behandelt werden, ist die Diagnose von Anfang an klar und es müssen keine differentialdiagnostischen Überlegungen angestrebt werden. Hier stellt sich meist nur die Frage, wie schwer der Schaden ist bzw. wie der Patient prognostisch einzustufen ist.

Tritt nur eine leichte Form der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie auf, zeigt sich

oft nur ein unspezifischer diffuser enzephalopathischer Befund, sodass man differentialdiagnostisch einige durch Medikamente induzierte bzw. metabolisch bedingte Enzephalopathien abgrenzen muss. Wenn schon eine metabolische oder septische Enzephalopathie vorbesteht, kann es oft unmöglich sein, eine Hypoxämie klinisch und prognostisch einzuschätzen. [97]

Bei schwereren Formen mit Auftreten von komatösen Zuständen ist in der Akutphase die klinische Diagnose gekennzeichnet durch fehlende Spontanmotorik, schlaffen Muskeltonus mit fehlenden Eigenreflexen und autonome Dysregulation, d.h. instabiler, v.a. niedriger Blutdruck, Bradykardie und Atemstörungen. [58] In sehr schweren Fällen kann es schon sehr früh, also in den ersten Stunden, zu einem akuten und definitiven Funktionsverlust des Gehirns kommen mit allen klinischen Zeichen des Hirntodes, wie Koma, fehlender Hirnstammreflexe und Apnoe.

Wenn jedoch eine Verbesserung und Stabilisierung der Situation eintritt, findet man Zeichen einer spastischen Tonuserhöhung, Strecktonus der Muskulatur, Steigerung der Muskeleigenreflexe und gestörte Autonomien wie zentrale Tachykardie, Hyperthermie und Tachypnoe. Ist die Hirnfunktion weniger stark gestört, können die Kornealreflexe oft noch vorhanden sein, die Pupillen- und Lichtreaktion fehlt. Der vestibulo-okuläre und der okulozephalere Reflex sind meist erhalten. Bei erhaltener Atemfunktion zeigt sich aber oft ein pathologisches Atemmuster. [64]

Veränderungen im CT lassen nur eine Aussage über die Schwere der Schädigung, nicht aber über die hypoxisch-ischämische Noxe an sich zu. In Fällen leichterer Hypoxie sind keine pathologischen Veränderungen zu erkennen. Ein Verlust der Mark-Rindengrenze und hypodense Stammganglien finden sich bei schwerer Schädigung schon in den ersten Stunden nach der Wiederbelebung. Wenn eine Anoxie aufgetreten ist, führt dies zu einer diffusen Hypodensität und zu einer Hirnschwellung, eventuell mit der Folge einer Ventrikelkompression und Einklemmung. Manchmal findet man auch isoliert oder zusätzlich auftretende Grenzzoneninfarkte. [97]

1.6. Prognose

1.6.1. Klinik

Bei der klinischen Untersuchung gestaltet es sich teilweise sehr schwierig, komatöse Patienten richtig einzuschätzen. Oft sind diese intubiert und müssen sediert oder auch muskelrelaxiert werden, was z.B. eine adäquate Reaktion des Patienten auf Schmerzreize nahezu unmöglich macht.

Von Longstreth et al. [88] werden 389 Patienten mit Asystolie und Kammerflimmern hinsichtlich der Aussagekraft verschiedener klinischer Variablen untersucht. Die größte Aussagekraft besitzt dabei eine Kombination aus der Pupillenreaktion, der motorischen Reaktion, spontanen Augenbewegungen und Blutzuckerspiegel unter 300 mg/dl. Die Sensitivität beträgt zwar 92 %, aber die Spezifität nur 65 %. Im Gegensatz zu Thompson et al. [146] zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wenn ein Beobachter mit der Reanimation beginnt, was wohl daran liegt, dass Patienten, die auf dem Weg zum oder im Krankenhaus erwachen, in der Studie von Longstreth et al. [88] ausgeschlossen werden. Bei Earnest et al. [42] sind zusätzlich zu den vorher genannten Variablen fehlende spontane Atembewegungen prognostisch ungünstig.

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist eher durch eine lang dauernde Reanimation zu erklären und deshalb mit einer schlechteren Prognose verknüpft. [87]

Wenn das Koma länger als 72 Stunden anhält, ist es unwahrscheinlich, dass die Kommunikationsfähigkeit wiederhergestellt wird. Eine komplette Erholung kann schon nach 24 Stunden nicht mehr erwartet werden. [151] Snyder et al. [134] setzen die Grenze einer möglichen Erholung bei einer Komadauer von höchstens 24 bis allerhöchstens 72 Stunden an. Auch bei Levy et al. [84] korreliert die Komadauer mit der mittel- und langfristigen Prognose. Dabei erholt sich nur ein Patient mit einer Komadauer von einer Woche innerhalb eines Jahres. Mit einem frühen Wiedererlangen des Bewusstseins steigt die Chance signifikant, mit einem mäßigen oder gar keinem neurologischen Defizit zu überleben.

In einer Gruppe von Mullie et al. [98] wird zunächst die Hypothese aufgestellt, dass sich mit dem Punktwert auf der GKS die Prognose mit 80%iger Genauigkeit innerhalb der ersten zwei Tage nach Eintritt eines hypoxischen Ereignis vorhersagen lässt, wenn

der Wert zehn Punkte und mehr oder vier Punkte und weniger beträgt. Bei einem Wert zwischen fünf und neun ist dies erst nach sechs Tagen möglich. In einer Testgruppe mit 133 Patienten werden die Ergebnisse überprüft: die Sensitivität beträgt 96 %, die Spezifität 86 %, der negative Vorhersagewert 97 % und der positive 77 %.

Ebenfalls entscheidend für die Prognose sind ein schneller Beginn der kardiopulmonalen Reanimation, also innerhalb von vier Minuten, ein schnelles Eintreffen professioneller Hilfe, d.h. Rettungsdienstpersonal sollte nicht mehr als acht Minuten brauchen. Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern sind mit einer besseren Prognose verknüpft als Asystolie. [39]

1.6.2. Apparative Verfahren

1.6.2.1. Neurophysiologie

Evozierte Potentiale

Die Verwendung von evozierten Potentialen in der Diagnostik einer hypoxischen Hirnschädigung weist mehrere Vorteile auf. Einerseits sind diese Potentiale relativ unempfindlich gegenüber Verwendung von Medikamenten, z.B. Muskelrelaxantien, und andererseits liefern sie quantitative Daten, die einfacher ausgewertet werden können als eine rein klinische Untersuchung. Erst mit einer Abnahme der Hirndurchblutung auf unter 15-20 ml/100g/min verschwinden die kortikalen somatosensibel evozierten Potentiale (SEP). [3]

Ledsome et al. [81] können bei einer milden Hypoxie bei freiwilligen Probanden außer einer minimalen Zunahme des Atemminutenvolumens bei der niedrigsten Sauerstoffkonzentration von 11,1 % in der Einatemluft keine signifikanten Veränderungen in der Latenz oder Amplitude der kortikalen SEP feststellen.

Erst bei schwersten hypoxischen Zuständen (4,5 % Sauerstoff in der Einatemluft) findet man im Gegensatz zu einer Sauerstoffsättigung von 21 %, also Raumluft sättigung eine verminderte Amplitude und eine erhöhte Latenz der SEP. In einer Studie an Hunden kommt es in der nachfolgenden Phase der Reoxygenierung wieder zu einer Abnahme der Latenz und einer Zunahme der Amplitude der SEP. Innerhalb von 30 Minuten kann

man eine Normalisierung der SEP beobachten. Sowohl Latenz als auch Amplitude korrelieren mit dem zerebralen Sauerstoffverbrauch. [96] Auch Haghighi et al. [60] stellen bei Ratten fest, dass erst ab einer Sauerstoffkonzentration von 10,5 % bei acht von zehn Ratten innerhalb von Minuten die kortikalen Antworten ausfallen. Die spinalen Anteile der SEP sind weitgehend resistent gegenüber Hypoxie; leichte Veränderungen teilweise bis hin zum Ausfall zeigen sich erst ab 5,25 % Sauerstoff in der Einatemluft.

Bei Kajimoto et al. [70] steigt die Amplitude zuerst an und erst in der nachfolgenden Phase kommt es zu einer Verlängerung der Latenz und zu einer abfallenden Amplitude, sowohl bei den somatosensibel als auch bei den frühen akustisch evozierten Potentialen (FAEP) .

Wenn ein Patient ein reversibles Geschehen erleidet wie ein Ödem oder eine Entzündung, kann sich die kortikale Aktivität wieder erholen. Aber länger andauernder Herzstillstand verursacht eine irreversible Verletzung des Gehirns, sodass ein initiales Fehlen von kortikaler Aktivität nichts Unerwartetes ist.

Je weiter eine Struktur vom Kortex entfernt ist, desto unempfindlicher scheint sie gegenüber Ischämie zu sein. So bleiben z.B. bei Hunden mit provozierte Ischämie periphere Potentiale bei bis zu 22 Minuten Ischämiezeit erhalten, während kortikale Potentiale im Wesentlichen nur normal sind bei einer Ischämiezeit unter vier Minuten. [130] Yang et al. [163] berichten von einem Patienten, bei dem die spinalen und kortikalen somatosensibel evozierten Potentiale während eines Herzkreislaufstillstandes bei Kammerflimmern aufgezeichnet werden. Die wesentlich empfindlicheren kortikalen Antworten verschwinden in der vierminütigen Phase der Reanimation komplett und erholen sich erst nach der Reanimation wieder. Die spinalen Antworten hingegen zeigen keine Veränderung. Der Patient erholt sich ohne neurologische Defizite.

In einem systematischen Überblick über 41 Studien von 1983 bis 2000 ergibt sich, dass Erwachsene mit einem Koma bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und fehlenden kortikalen Antworten in den somatosensiblen Potentialen eine Wahrscheinlichkeit von < 1 % haben zu überleben. [112]

Die späten SEP, v.a. der negative N 70 Peak sind ein sensibles Meßinstrument für die kortikale Funktion. Sie werden durch komplexe thalamokortikale und kortikokortikale Interaktionen generiert und durch das aufsteigende, aktivierende retikuläre System moduliert.[107] Bei einer hypoxischen Hirnschädigung können die späten SEP verzögert auftreten bzw. fehlen. Sie können trotz erhaltener früher kortikaler Antworten ausgefallen sein. Die späten SEP bringen also eine zusätzliche Information über die kortikale Integrität des Gehirns und das Ausmaß der Schädigung. Sie sind außerdem, anders als die frühen Anteile, vom „Wachheitszustand“ des Patienten abhängig. [55]

EEG

Bassetti et al. [9] untersuchen in einer Studie und einer Zusammenfassung von Patientendaten die prognostische Aussagekraft des EEG bei postanoxischem Koma. Sie empfehlen, das EEG zwischen acht und zwölf Stunden nach Beginn der Reanimation und spätestens nach zwei Tagen abzuleiten (Ableitungen zu einem späteren Zeitpunkt haben weniger Aussagekraft) und vorher eine Barbituratintoxikation und eine Hypothermie auszuschließen. Die Einteilung des EEG erfolgt in fünf Gruppen zunehmender Beeinträchtigung der bioelektrischen Funktion, wobei Grad I eine dominante, normale α - Aktivität mit oder ohne δ - und θ - Anteilen bedeutet und eine sehr gute Prognose hat. Bei einer dominanten $\theta\delta$ - Aktivität mit normalem oder ohne α - Anteil (Grad II und III) kann erst mit einer Befundbesserung in einer zweiten Ableitung nach ein bis zwei Tagen auf eine günstige Prognose geschlossen werden. Schlechtere Ergebnisse (Grad IV, V), also bis hin zum isoelektrischen EEG bedeuten eine sehr schlechte Prognose. Einzelne Fälle der Erholung werden z.T. in der Pädiatrie beschrieben.

1.6.2.2. Biochemie- Hirnspezifische Markerproteine

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Neuronen-spezifische Enolase ist ein glukosespaltendes Enzym, das man in den Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervensystems und im neuroendokrinen Gewebe, v.a. in den APUD- Zellen, findet. Die NSE ist ein dimeres Enzym, das aus 2 γ - Untereinheiten besteht. [126] [7] NSE findet sich deswegen physiologischerweise nur in

sehr geringer Menge im Blut. Außer bei Tumorzellen in APUDomen, Neuroblastomen und kleinzelligen Lungenzellkarzinomen [27] tritt die NSE nur bei einer globalen zerebralen Ischämie aus dem Zytoplasma der Neuronen in den Liquor und das Blut über.

Bei Roine et al. [117] bleiben alle Patienten mit einem Wert der NSE im Liquor von mehr als 24ng/ml (24 Stunden nach einem Herzkreislaufstillstand gemessen) weiter bewusstlos und versterben. Auch in einer Metaanalyse von Zandbergen et al. [165] mit Patienten im anoxisch-ischämischen Koma ergibt sich bei einem Wert der NSE im Liquor über 33 ng/ml eine falsch-positive Rate von 0 % für die Vorhersage einer schlechten Prognose. Die Autoren stellen aber fest, daß es aufgrund einer zu kleinen Patientenzahl und Grenzen in der Methodik einzelner Arbeiten noch keine klinische Anwendung im Sinne eines Einstellens der Weiterbehandlung gibt.

Auch zwischen dem Serumspiegel der Neuronen-spezifischen Enolase und dem klinischen Outcome findet sich eine Korrelation. [124] Werte über 120 ng/ml innerhalb der ersten fünf Tage nach dem Hypoxieereignis sprechen für eine schlechte Prognose, wohingegen ein Wert unter 35 ng/ml einen eher günstigen Verlauf erwarten lässt. [109] Werden innerhalb von 72 Stunden nach dem Wiedereintreten eines spontanen Kreislaufs mehrmals die Serumwerte der NSE von Patienten mit einem schlechten Outcome mit denen von Patienten mit einer guten Prognose verglichen, so sind sie bei diesen Patienten immer signifikant höher. Der beste Indikator für die Prognose ist der Wert nach 72 Stunden. Bei den Patienten mit schlechtem Outcome tendieren die Werte auch eher dazu anzusteigen, während sie bei gutem Outcome eher abfallen. Ein Anstieg von mehr als 15 µg/L zwischen 12 und 72 Stunden nach dem Ereignis deutet auf eine schlechte Prognose hin. [128]

Hohe Werte der NSE und pathologische frühe SEP haben eine vergleichbare prognostische Aussagekraft. Die NSE macht eine Aussage über das Ausmaß der neuronalen Schädigung, während das Fehlen der kortikalen Antworten für einen Funktionsverlust spricht. [136]

S-100b

S-100b ist ein Protein der Astroglia, das auch bei fokalen Ischämien im Liquor und auch im Serum nachzuweisen ist. Der genaue Mechanismus, wie das Protein ins Serum gelangt, ist außer dem Nachweis einer Zerstörung einer zuerst intakten Bluthirnschranke noch nicht bekannt. Nach einer kardiopulmonalen Reanimation können im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe erhöhte Werte des S-100b im Serum nachgewiesen werden. Innerhalb der ersten 24 Stunden fallen die Werte zwar wieder ab, sind aber trotzdem im Vergleich zur Kontrolle deutlich erhöht. Bei Patienten, die nach 24 Stunden sterben, können die Ergebnisse noch weiter ansteigen, wenn sie abfallen, sind sie im Vergleich zu den Überlebenden immer noch höher. [99] Sogar bei tiefer Hypothermie korreliert die Höhe des S-100b mit der Dauer des Kreislaufstillstands. [4]

Je nach Studie werden unterschiedliche Cut-off-Werte angegeben: 0,2 µg/l mit einer Spezifität von 100 % bei Rosen et al.[118] bzw. 0,7 µg/l bei einer Spezifität von 96 %. [94]

CK-BB

Bestimmt man die Konzentration der CK-BB im Liquor zwischen 28 und 76 Stunden nach einem Kreislaufstillstand, korreliert das Ergebnis sehr gut mit dem Ausmaß der zerebralen Schädigung und der Prognose. Bei einem Grenzwert von CK-BB ≥ 205 U/L im Liquor ergibt sich eine Spezifität von 100 %, die Sensitivität beträgt dabei allerdings nur 49 %. Die Sensitivität lässt sich nur erhöhen, indem man den Grenzwert senkt, hier sinkt allerdings auch die Spezifität oder indem man SEP in die Auswertung mit einfließen läßt. [72] [148] [116] [131] Im Gehirn herrscht eine hohe Aktivität des CK-BB-Isoenzym vor und bei einer Verletzung tritt es vom Zytoplasma der zerstörten Zellen in die extrazelluläre Flüssigkeit über. [35]

Laktat

Laktatwerte im Liquor sind bei Patienten, die eine Hypoxie überleben signifikant niedriger als bei Patienten, die sterben. Dabei korrelieren die Werte bei der Messung nach 24 Stunden enger mit dem Outcome als nach 48 Stunden. Als Grenzwert werden bei Edgren et al. [44] 2,9 mmol/l angegeben.

1.6.2.3. Bildgebung

Von den bildgebenden Verfahren spielen nur die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie des Schädels praktisch eine bedeutsame Rolle. Zur Aussagekraft der SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomografie) und der PET (Positronenemissionstomografie) liegen nur Studien mit kleinen Fallzahlen vor. Bildgebende Verfahren spielen bei der Einschätzung der Prognose erstens keine Rolle, weil ein hoher logistischer Aufwand nötig ist und der Transport zur Untersuchung mit einem großen Risiko für die meist instabilen Patienten verbunden ist. Zweitens sind die Prognosekriterien bisher nicht gut validiert und definiert worden.

Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT)

Kjos et al. [73] untersuchen zehn Patienten nach einem globalen hypoxischen Hirnschaden mit Hilfe der Computertomografie. Es finden sich verstrichene Sulci bei einem zerebralen Ödem, fehlende Abgrenzung zwischen der grauen und weißen Substanz und bilaterale Läsionen niedriger Dichte in den Basalganglien. Alle diese Veränderungen sprechen laut den Autoren für eine schlechte Prognose. Oft werden diese Veränderungen oder auch Grenzzoneninfarkte erst im Verlauf der ersten zehn Tage bzw. vier Wochen sichtbar.

Von Wijdicks et al. [160] werden die CT-Befunde von 71 Patienten nach einem hypoxischen Hirnschaden ausgewertet. Bei Patienten mit einem generalisierten Status myoclonicus finden sich signifikant häufiger ($p < 0,05$) zerebrale Ödeme, hypodense Areale und Grenzzoneninfarkte als bei Patienten ohne Status myoclonicus.

In einer Studie von Roine et al. [115] werden bei Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand im MRT keine Kriterien entdeckt, mit deren Hilfe man die Prognose der Patienten einschätzen kann. Es zeigten sich zerebrale Infarkte, aber keine leukenzephalopathischen Veränderungen. Diese Veränderungen in der weißen Substanz werden nur mit einem ansteigenden Alter assoziiert, nicht mit einem Kreislaufstillstand. Möglicherweise ist das Fehlen einer altersbedingten Atrophie Kriterium für eine schlechte Prognose, da es in diesen Fällen schon zu einem Hirnödem gekommen sein kann.

Chalela et al. [33] allerdings beschreiben deutliche Veränderungen in der weißen Substanz bei sieben Patienten mit einer anoxisch-ischämischen Enzephalopathie.

Der Nachweis von Laktat in der Kernspintomografie korreliert bei 30 erfolgreich reanimierten und von Berek et al. [14] untersuchten Patienten mit einer schlechten Prognose. Genauer wird die Einschätzung noch, wenn gleichzeitig die frühen kortikalen Antworten in den somatosensibel evozierten Potentialen fehlen. Ob sich allerdings diese relativ teure Untersuchung in Zukunft etabliert, hängt davon ab, wie viel Geld man durch eine bessere Prognoseeinschätzung sparen könnte.

Positronenemissionstomografie (PET)

Durch die PET, die heute hauptsächlich in der Tumordiagnostik eingesetzt wird, kann z.B. der Glukosestoffwechsel der Zellen mit Hilfe von radioaktiv markiertem Zucker (Fluor 18-Fluordesoxyglukose, F-18 FDG) untersucht werden.

De Volder et al. [38] vergleichen den mittleren zerebralen Glukosestoffwechsel von gesunden Patienten mit dem von zwölf Patienten mit hypoxischen Hirnschaden nach einem Kreislaufstillstand. Bei Patienten mit erhaltenem Bewusstsein ist er um 25 % vermindert und bei Menschen im vegetativen Status sogar um etwa 50 % im Gegensatz zu den gesunden Probanden. Bei den meisten Patienten sind Veränderungen im parieto-occipitalen Kortex zu finden, an der Grenze zwischen dem Versorgungsgebiet der vertebraalen Arterien und der Carotis.

1.7. Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Untersuchung ist es, bei einem unselektierten Patientengut nach einer hypoxischen Hirnschädigung in der Frühphase der Erkrankung die Prognose dieser Patienten mittels evozierter Potentiale (frühe und späte SEP und frühe AEP) abzuschätzen. Besonders geachtet werden soll dabei auf die Bedeutung der späten kortikalen somatosensibel evozierten Potentiale. Die Untersuchungen werden nach einem standardisierten Schema durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Arbeitsgruppen verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientengruppe

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von 119 Patienten im hypoxisch-ischämischen Koma ausgewertet, die im Zeitraum von Juli 1997 bis Dezember 2001 auf den Intensivstationen des Zentralklinikums Augsburg behandelt worden sind. Die Gruppe setzt sich aus 87 Männern (73,1 %), und 32 Frauen (26,9 %) zusammen. Das Altersspektrum erstreckt sich von einem Jahr bis 61 Jahren, im Durchschnitt liegt es bei 59,9 Jahren. In der Patientengruppe befinden sich drei Kinder (zweimal ein Jahr und einmal zwei Jahre alt), die anderen Personen sind alle 16 Jahre und älter.

Alle Patienten sind länger als acht Stunden komatös und lassen sich anhand der primären Ätiologie des Komats in drei Gruppen einteilen:

In Gruppe 1 befinden sich 92 Patienten (77,3 %), die nach Kammerflimmern oder einer Asystolie kardiopulmonal reanimiert werden und danach komatös sind.

Der zweiten Gruppe werden 14 Patienten (11,8 %) zugeteilt, bei denen der hypoxischen Schädigung primär eine pulmonale Erkrankung zugrunde liegt, z.B. Asphyxie, Bolusaspiration, Strangulation oder Asthma.

In Gruppe 3 werden Patienten übernommen, die aus sonstiger Ursache eine Hypoxie erleiden, wie Trauma (ohne zerebrale Blutung) oder kardiogener Schock (13 Patienten, 11,0 %).

Der größte Teil der Patienten erleidet die Hypoxie außerhalb der Klinik und wird dort entweder nicht (5,0 %) oder vom Notarzt kardiopulmonal reanimiert (82,4 %). Nur ein geringer Teil (12,6 %) wird innerhalb der Klinik reanimiert.

Die Ischämiezeit kann bei 65 Patienten nicht mehr genau bestimmt werden; bei 42 Patienten beträgt sie unter zehn Minuten und bei zwölf mehr als zehn Minuten.

Fast alle Patienten werden nach dem Ereignis über die Notaufnahme bzw. direkt auf die Intensivstation des Zentralklinikums aufgenommen. Nur einzelne Patienten werden aus peripheren Häusern zu einem Konsil verlegt.

Der klinisch-neurologische Status wird durch Ermittlung des Glasgow-Coma-Score (GCS) und das Vorhandensein von Hirnstammreflexen erhoben. Der GCS hat eine Streubreite von drei bis zehn, durchschnittlich 3,9. Das Vorhandensein der Hirnstammreflexe wird eingeteilt in: erhalten (52 Patienten), partiell erhalten (36 Patienten) und ausgefallen (31 Patienten).

Bei 85 Patienten (71,4 %) sind keine Myoklonien nachzuweisen. Bei 34 Patienten (28,6%) findet sich ein Status myoclonicus.

Das Outcome der Patienten wird anhand der Akten ermittelt, wenn die Patienten noch in der Klinik versterben. Bei den Patienten, die die Klinik lebend verlassen, werden die Daten der Reha-Kliniken oder der Verlegungskrankenhäuser benötigt, um herauszufinden, wie die Patienten überleben.

Es werden vier verschiedene Outcome-Gruppen gebildet (modifiziert nach [68]).

- Gruppe 1: Komplette Erholung (Kompl. Erholt)
Patienten, die sich komplett erholt haben und wieder voll in die Familie, das soziale Umfeld und zum Teil oder auch ganz in das berufliche Umfeld integriert werden.

- Gruppe 2: Partielle Erholung und kommunikationsfähig mit
 - ➔ a) teilweiser Pflege- und Überwachungsbedürftigkeit (Mäßige Beh.)
 - ➔ b) kompletter Pflege- und Überwachungsbedürftigkeit (Schwere Beh.)

- Gruppe 3: Vegetativer Status (Veg. Stat.)
Patienten mit einem apallischen Syndrom werden dieser Gruppe zugeordnet.

- Gruppe 4: Tod
 - ➔ a) zerebrale Komplikationen (Zer. Verst.)

Diese Patienten sterben an den direkten Folgen der zerebralen Schädigung, z.B. auch im Hirntod.

→ b) organische Komplikationen (Extrazer. Verst.)

Die Todesursache dieser Patienten sind extrazerebrale Komplikationen, wie Pneumonie, Reinfarkt, Nierenversagen oder Ähnliches.

2.2. Methodik

Insgesamt werden bei den Patienten 322 standardisierte elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt. Zur Registrierung der evozierten Potentiale wird der Nicolet Spirit verwendet. Die Ableitungen selbst werden auf den Intensivstationen durchgeführt.

2.2.1. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)

Frühe SEP

Die somatosensibel evozierten Potentiale werden durch Stimulation des N. medianus erzeugt.

Die Zuordnung der einzelnen Wellen der frühen SEP zu anatomischen Strukturen kann man in Abbildung 1 erkennen.

Das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf die somatosensibel evozierten Potentiale. Bei Kindern z.B. ist die Latenz der zervikalen Antwort kürzer und die zentrale Überleitungszeit länger. Im Alter sind die Veränderungen als eher gering einzustufen. [103] Die Latenzen aller Potentialgipfel sind bei rechtsseitiger Stimulation signifikant länger als nach linksseitiger und hängen geringfügig von der Körpergröße ab. Ebenso findet man bei den kortikalen Amplituden eine Seitendifferenz. In der Praxis sollen deshalb auch immer die Seitendifferenzen mit berücksichtigt werden. [26]

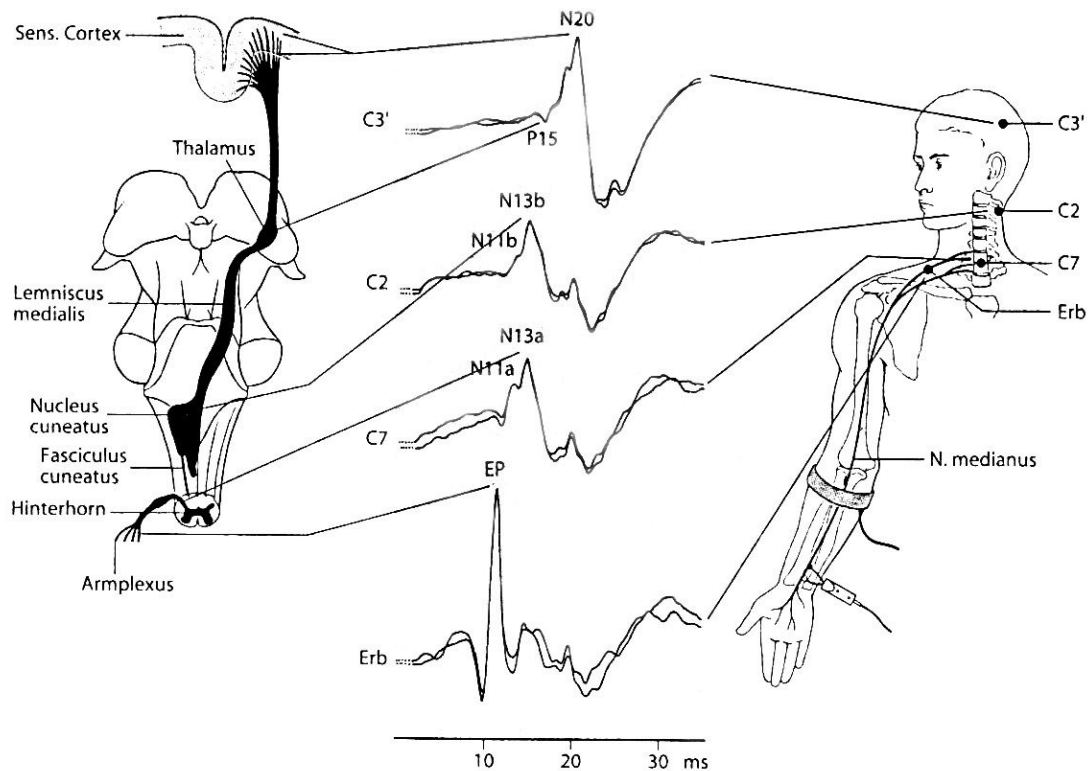


Abbildung 1: Ableitung des frühen Medianus-SEP und Ursprungsorte der einzelnen Wellen; aus: Maurer, Eckert [95], modifiziert nach Stöhr et al. [137]

Insgesamt werden 133 frühe SEP-Untersuchungen durchgeführt. Durchschnittlich sind das 1,12 Untersuchungen pro Patient (Streuung 0 bis 3 Untersuchungen pro Patient). Im Durchschnitt werden die frühen SEP am Tag 3 abgeleitet (Streuung Tag 0 bis 38).

Bei den somatosensibel evozierten Potentialen wird der N. medianus sowohl rechts als auch links stimuliert, soweit dies möglich ist. Schwierigkeiten ergeben sich z.B., wenn der Patient auf einer Seite gelagert ist, sodass in diesen Fällen nur eine Seite abgeleitet und später auch ausgewertet werden kann.

Für die Untersuchungen wird ein 4-Kanal-Averager (Nicolet Spirit) mit automatischer Artefaktunterdrückung verwendet.

Proximal des Handgelenks werden angefeuchtete Filzelektroden zur Stimulation des N. medianus platziert (siehe Abbildung 2). Die Reizstärke liegt ungefähr 4 mA über der

motorischen Schwelle und bei relaxierten Patienten, die keine motorische Antwort haben bei etwa 19 mA. Die Stimulationsdauer des Rechteckimpulses beträgt dabei 0,1

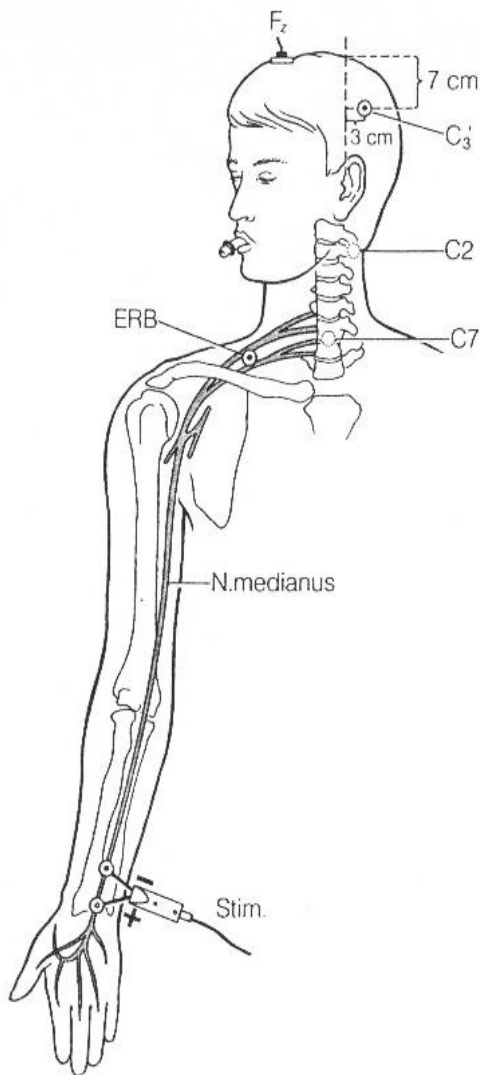


Abbildung 2: Ableitung der SEP;
aus: Riffel et al. [111], modifiziert nach
Stöhr et al. [138]

ms und die Reizfrequenz 5,3/s. Das Gerät mittelt automatisch 1.000 Durchgänge bei einer Analysezeit von 50 ms.

Als Ableitelektroden werden Platin-Nadelelektroden (Typ DISA 25C04) verwendet. Die Impedanz (Übergangswiderstand) soll unter 5 k Ω liegen.

Die ersten Ableitelektroden werden jeweils am Erbschen Punkt platziert, die zweiten (C 7) auf Höhe des siebten Halswirbels und die dritten (C 2) auf Höhe des zweiten Halswirbels. Die Ableitungspunkte für die vierten Elektrode (N 20) ergeben sich aus der anatomischen Repräsentation des Gyrus postcentralis. Man findet ihn links (C 3') und rechts (C 4') jeweils 2 cm hinter C 3 bzw. C 4. Eine Referenzelektrode wird frontal über Fz und die Erdungselektrode als Band am Arm befestigt.

Artefakte können z.B. durch Wärmedecken oder andere elektrische Geräte entstehen, sodass diese zur Untersuchung eventuell ausgeschaltet werden. Ebenso können sehr unruhige Patienten die Ableitung stören

oder sogar unmöglich machen. Diese Patienten werden für die Dauer der Untersuchung sediert.

Späte SEP

Insgesamt werden 78 späte SEP-Untersuchungen durchgeführt. Bei 45 Patienten werden keine späten SEP abgeleitet. Durchschnittlich entfallen somit auf einen Patienten 0,65 Ableitungen mit einer Streubreite 0 bis 2 Untersuchungen pro Patient. Die Potentiale werden zwischen Tag 0 und Tag 25 abgeleitet, durchschnittlich aber an Tag 3.

Bei den späten SEP beträgt die Reizfrequenz 1,2/s mit einer Reizdauer von 0,2 ms [168]; [90]. Ansonsten wird die Untersuchung unter den gleichen Bedingungen wie die frühen kortikalen Antworten durchgeführt. Zur Auswertung der späten Antworten wird nur die N 70 herangezogen. (siehe auch Kapitel 2.2.3.1)

2.2.2. Frühe Akustisch evozierte Potentiale (FAEP)

Die frühen akustisch evozierten Potentiale werden durch Stimulation des N. vestibulochochlearis/ akusticus erzeugt.

Die Zuordnung der einzelnen Wellen zu anatomischen Strukturen ist in Abbildung 3 dargestellt. Zur Interpretation der FAEP können die Interpeaklatenzen berechnet werden (siehe auch Kapitel 2.2.3.2). Dabei entspricht die Interpeaklatenz I-V der Überleitung der Erregung vom proximalen achten Hirnnerv über die Pons ins Mittelhirn. Die Interpeaklatenz I-III kennzeichnet die Überleitung vom achten Hirnnerv über den Subarachnoidalraum in den Kern der unteren Pons. Mit der Interpeaklatenz III-V wird die Überleitung von der unteren in die obere Pons bzw. ins Mittelhirn beschrieben. Der Amplitudenquotient V/I wird berechnet, um interindividuelle Variationen zu reduzieren. [104]

Frühe AEP sind relativ unempfindlich gegenüber Medikamenten; trotzdem ist es möglich, dass hohe Dosen anästhetischer Medikamente oder hohe Barbituratdosen eine schwache Latenzzunahme der Welle V verursachen, ebenso wie Hypothermien eine Latenzzunahme bewirken können. Unter einem Lebensalter von anderthalb Jahren sind die Werte der FAEP altersabhängig. Auch das Geschlecht beeinflusst die FAEP. So ist z.B. die Interpeaklatenz I-V von Frauen um 0,1 msec kürzer als die von Männern. [104]

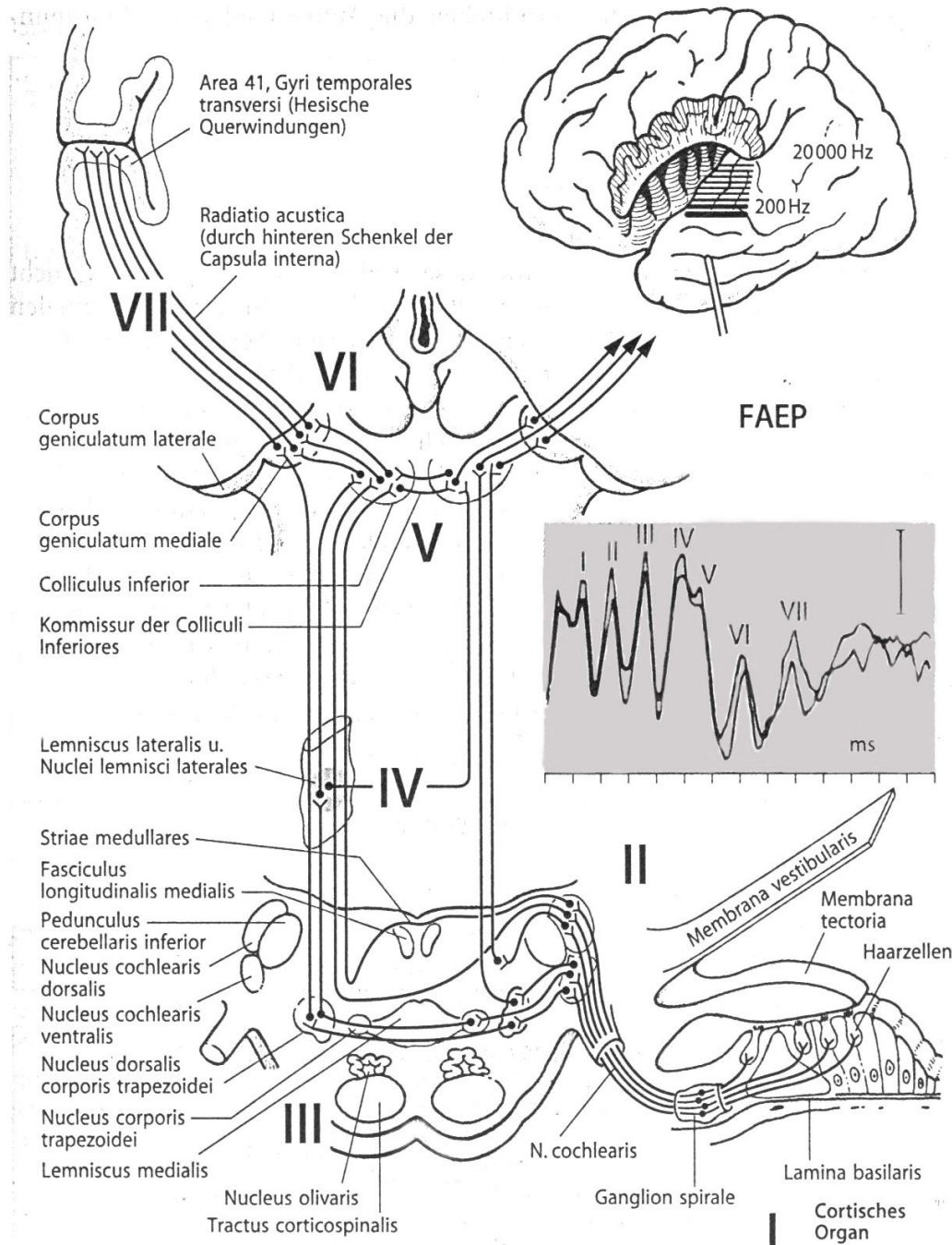


Abbildung 3: Ursprungsorte der Wellen des frühen AEP; aus: Maurer, Eckert [95]

Die Gesamtzahl der FAEP beträgt 111 (durchschnittlich 0,9 pro Patient; Streubreite 0 bis 2), diese werden zwischen Tag 0 und 38 abgeleitet, durchschnittlich am dritten Tag nach dem Ereignis.

Für die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale (siehe Abbildung 4) wird ebenfalls der Nicolet Spirit verwendet. Dabei werden dem Patienten über einen

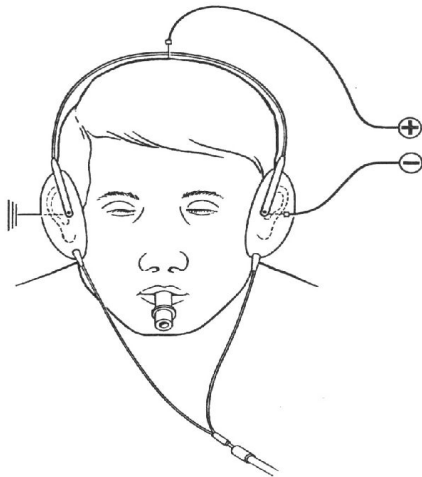


Abbildung 4: Ableitung der AEP; aus: Riffel et al. [111], modifiziert nach Stöhr et al. [138]

Kopfhörer Typ TDH 39 monoaural Klicktöne alternierender Polarität angeboten. Die Reizdauer beträgt 100 μ s, die Reizintensität 95 dB. Das entgegengesetzte Ohr, das gerade nicht stimuliert wird, muss mit einem Dauerrauschen von 50 dB vertäubt werden. Die Potentiale werden über eine Zeit von 10 ms analysiert, wobei je Durchgang 2.000 Reizantworten gemittelt werden. Die Bandbreite der Frequenzen reicht von 150 bis 3.000 Hz. Im Normalfall wird eine Sensitivität von 10 μ V eingestellt. Sollte ein Patient nicht ausreichend entspannt sein, wird sie auf 25 μ V erhöht.

Als Elektroden werden Platinelektroden verwendet. Bei einem während der Untersuchung noch komatösen Patienten werden die Nadeln im äußeren Gehörgang platziert, ansonsten am Mastoid. Über dem Vertex (CZ) wird die Referenzelektrode gesetzt. Auch hier werden maximal 5 k Ω als Obergrenze des Elektrodenwiderstandes zugelassen.

2.2.3. Normwerte und Auswertekriterien der evozierten Potentiale

2.2.3.1. Medianus- SEP

Frühe Reizantworten

Normwerte, Auswertung und Einteilung

Tabelle 1: Normwerte der frühen SEP, Aus: Riffel et al. [111];

Erb = Erbscher Punkt, N 13a = C 7, N 13b = C 2, N 20 = kortikale Antwort; N 13a-N 20 = ZÜLZ= Zentrale Überleitungszeit

Latenzen (ms)	Erb	N 13a	N 13b	N 20	N 13a-N 20
Oberer Grenzwert	12,4	15,8	15,9	22,3	7,2
Max. Seitendifferenz	0,7	0,7	0,7	1,1	0,9
Amplituden (µV)	N 13a	N 13b	N 20		
Unterer Grenzwert	0,6	0,6	0,6		
Maximale Seitendifferenz	Jeweils 50 %				
Amplitudenquotient N 20/N 13a	Streubreite 0,7- 2,4				

Bei den frühen somatosensibel evozierten Potentialen werden sowohl die Latenzen als auch die Amplituden beider Seiten vom Erbschen Punkt, C 7, C 2 und Kortex ermittelt. Die zentrale Überleitungszeit (ZÜLZ) wird aus der Differenz der Kortex-Latenz und der C 7-Latenz berechnet und der Amplitudenquotient aus dem Quotienten der Kortex-Amplitude und der C7- Amplitude (siehe Abbildung 5).

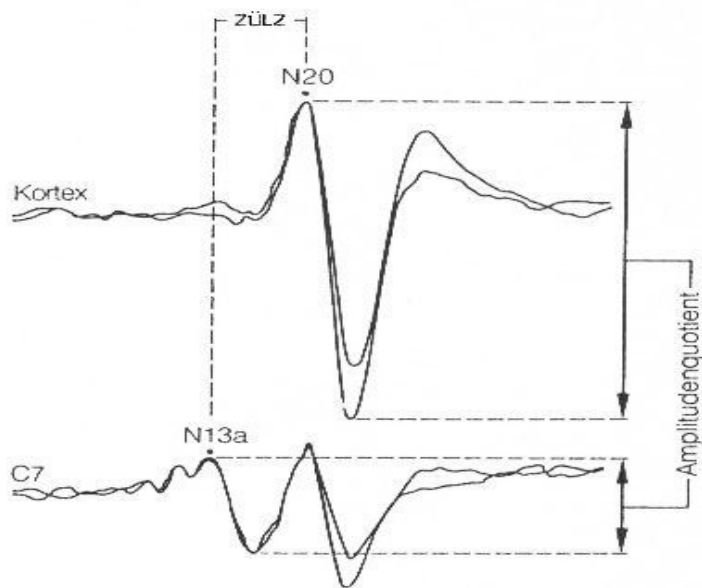


Abbildung 5: Auswertung der SEP; aus: Riffel et al. [111], mod. nach Stöhr et al. [138]
 Abkürzungen siehe Abbildung 4

Anhand der Normwerte (Tabelle 1) werden die frühen SEP der einzelnen Patienten folgendermaßen klassifiziert (modifiziert nach Riffel et al.[111])

- SEP-Grad 1 • Kortikale Reizantwort des SEP beidseitig ausgefallen

- SEP-Grad 2 • Kortikale Reizantwort beidseitig pathologisch
 - Kortikale Reizantwort einseitig pathologisch, Gegenseite ausgefallen

- SEP-Grad 3 • Kortikale Reizantwort einseitig normal, Gegenseite pathologisch
 - Kortikale Reizantwort einseitig normal, Gegenseite ausgefallen

- SEP-Grad 4 • Kortikale Reizantwort beidseitig normal

Evozierte Potentiale, die auf einer Seite nicht gemessen werden können (z.B. aufgrund von Zugängen am Patienten) oder mit pathologischer Seitendifferenz, werden eine Stufe tiefer eingruppiert.

Späte Reizantworten

Auswertung und Einteilung

Bei den späten SEP werden die Latenzen und Amplituden der kortikalen Primärantworten (N 20), der N 30, der P 45 und der N 70 bestimmt. (siehe Abbildung 6)

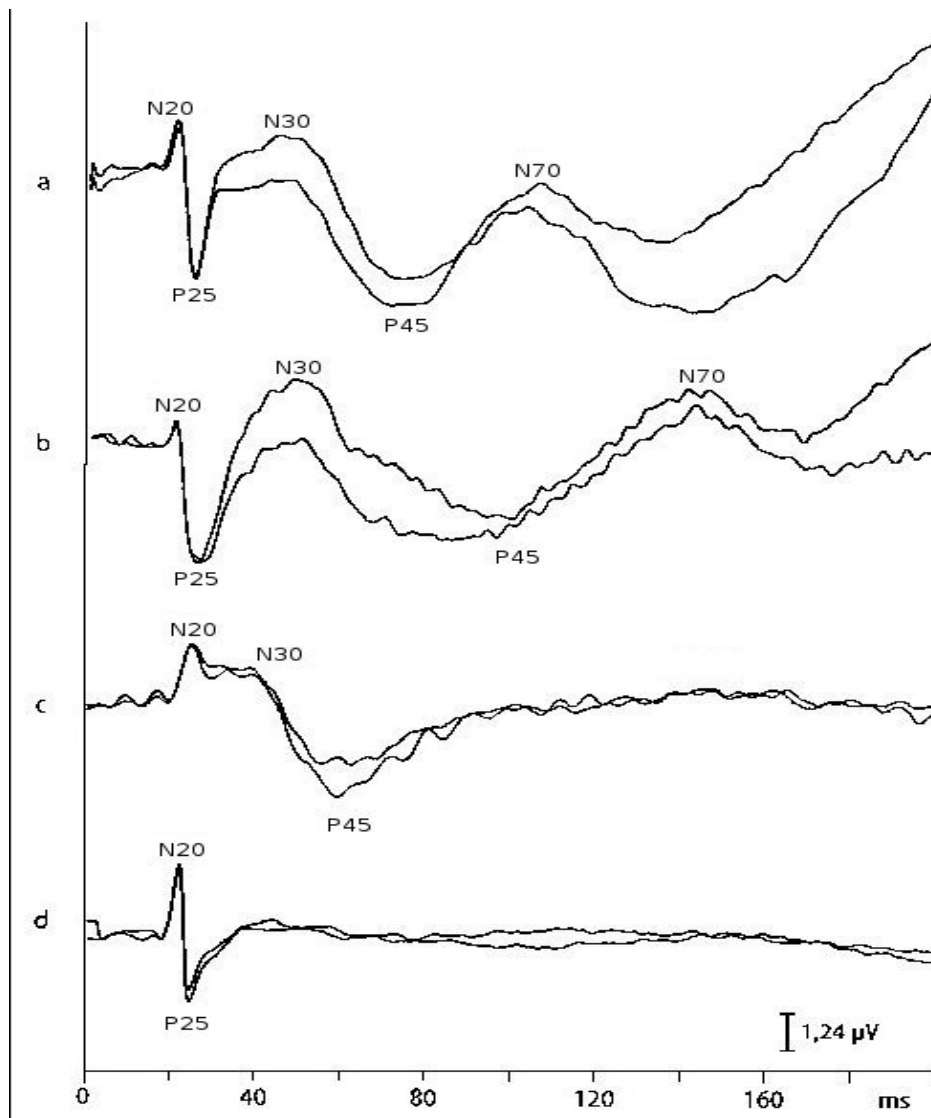


Abbildung 6: Auswertung der späten SEP: **a** normale, **b** verspätete N 70, **c** fehlende N 70 bei erhaltener N 30 und P 45, **d** erhaltene N 20; modifiziert nach Pfadenhauer, Stöhr [106]

- Hypox-Grad 1 • Mindestens einseitig komplett ausgefallen bis N 70
- Hypox-Grad 2 • Kortikale Primärantwort (N 20) beidseitig vorhanden und N 70 mindestens einseitig ausgefallen
- Hypox-Grad 3 • Kortikale Primärantwort und N 70 beidseitig vorhanden und N 70 mindestens einseitig > 130 msec
- Hypox-Grad 4 • Kortikale Primärantwort vorhanden und N 70 beidseitig < 130 msec

Evozierte Potentiale, die auf einer Seite nicht gemessen werden können, werden eine Stufe tiefer eingruppiert.

2.2.3.2 FAEP

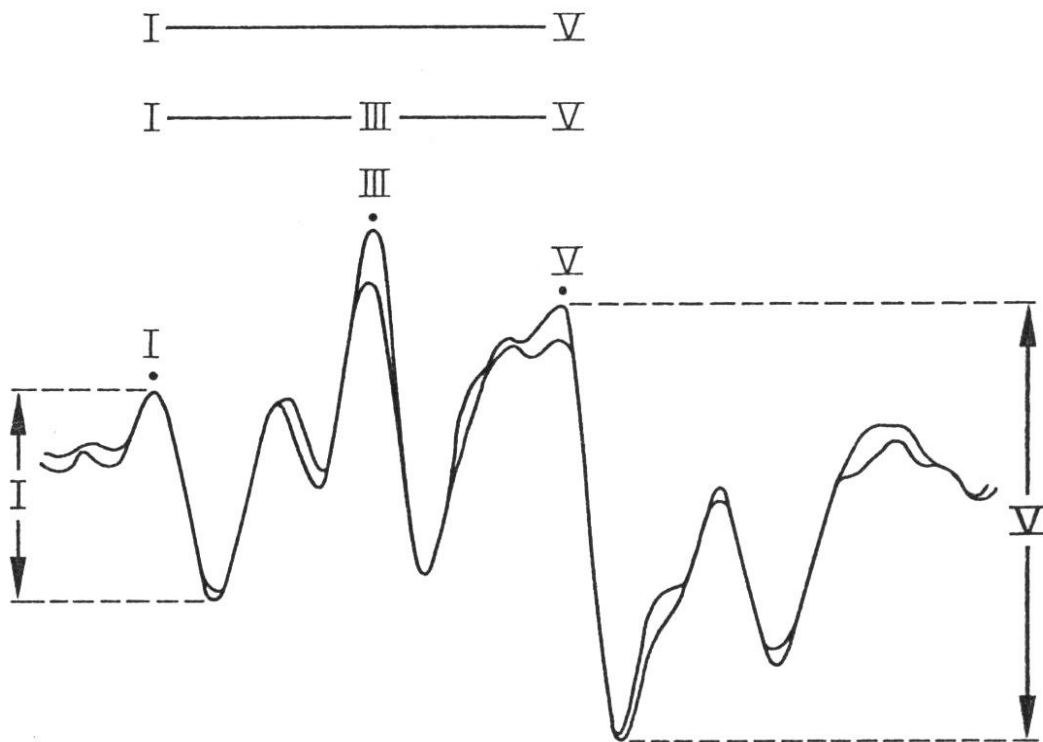
Normwerte

*Tabelle 2: Normwerte der frühen AEP, aus: Riffel et al. [111];
 I = Welle I, III = Welle III; V = Welle V, I-III = Interpeaklatenz I-III;
 III-V = Interpeaklatenz III-V, I-V = Interpeaklatenz I-Interpeaklatenz I-III*

Latenzen (ms)	I	III	V	I-III	III-V	I-V
Oberer Grenzwert	2	4,1	♀ 6,0 ♂ 6,1	2,4	2,3	4,4
Max. Seitendifferenz	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4
Amplituden						
Maximale Seitendifferenz	Jeweils 50 %					
Amplitudenquotient V/I	Streubreite 0,7-2,4					

Auswertung und Einteilung

Bei den akustisch evozierten Potentialen werden sowohl die Latenzen als auch die Amplituden beider Seiten der Wellen I, III und V, sowie der Interpeaklatenzen I-III, III-V und I-V ermittelt (siehe Abbildung 7).



Amplitudenquotient V/I

Abbildung 7: Auswertung der FAEP; aus: Riffel et al. [111], modifiziert nach Stöhr et al. [138];

I = Welle I, III = Welle III; V = Welle V, $I-III$ = Interpeaklatenz I-III;

$III-V$ = Interpeaklatenz III-V, $I-V$ = Interpeaklatenz I-Interpeaklatenz I-III

Anhand der Normwerte (siehe Tabelle 2) werden die frühen SEP der einzelnen Patienten folgendermaßen klassifiziert (modifiziert nach Riffel et al.[111]):

- AEP-Grad 0 • Periphere Störung rechts und links
- AEP-Grad 1 • Ein- oder beidseitiges Fehlen der Welle V oder der Wellen III und V
 - Nulllinie der FAEP
- AEP-Grad 2 • Beide Seiten pathologisch
 - Einseitig pathologisch, Gegenseite mit peripherer Störung
- AEP-Grad 3 • Einseitig normal, Gegenseite pathologisch
 - Einseitig normal, Gegenseite mit peripherer Störung
- AEP-Grad 4 • Beide Seiten normal ohne pathologische Seitendifferenz

Akustisch evozierte Potentiale, die eine pathologische Seitendifferenz aufweisen oder auf einer Seite nicht gemessen werden können, werden wie auch oben eine Stufe niedriger eingruppiert.

2.3. Statistische Methoden

Der Likelihood Ratio Chi-Quadrat Test und der t-Test für ein- oder zweiseitige Fragestellungen (bei gleicher oder ungleicher Varianz) werden für die statistischen Berechnungen verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Klinischer Verlauf

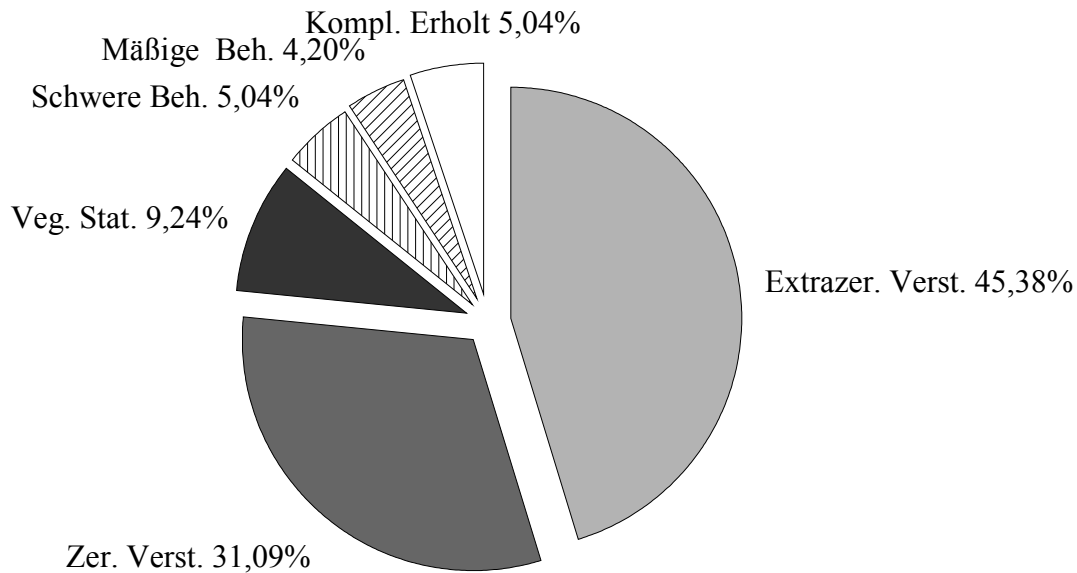


Abbildung 8: Klinischer Verlauf bei 119 Patienten; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Von den 119 Patienten, die eine hypoxische Hirnschädigung erleiden und mindestens acht Stunden komatös sind (Abbildung 8), versterben insgesamt 91 Patienten (76,5 % der Gesamtgruppe). Davon versterben 37 Patienten an der zerebralen Schädigung (31 %) (Hirntoddiagnose bei neun Patienten) und 54 Patienten an extrazerebralen Komplikationen (45 %).

Das hypoxische Ereignis überleben 28 Patienten (23,5 % der Gesamtgruppe). Davon können elf Patienten mit einem apallischen Syndrom aus der Klinik entlassen werden (9 %). Elf Patienten werden wieder kommunikationsfähig, davon sind sechs komplett pflegebedürftig (5 %) und fünf (4 %) partiell pflegebedürftig, d.h. nur mit einer leichten Behinderung. Insgesamt erholen sich sechs Patienten komplett (5 %).

Vergleicht man die Ursache der Hypoxie mit dem Outcome (siehe Abbildung 9) findet man zwischen den einzelnen Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). In der Gruppe der Patienten mit einer kardialen Ursache des Komas versterben 83 % der Patienten (33 % an zerebralen und 50 % an extrazerebralen Komplikationen). 7 % der Patienten überleben im vegetativen Status und nur 10 % der Patienten werden wieder kommunikationsfähig. Von den Patienten mit primär pulmonaler Ursache versterben 21 % an zerebralen und 36 % an extrazerebralen Komplikationen und 29 % verbleiben in einem apallischen Syndrom. 14 % der Patienten erholen sich wieder. 38 % der

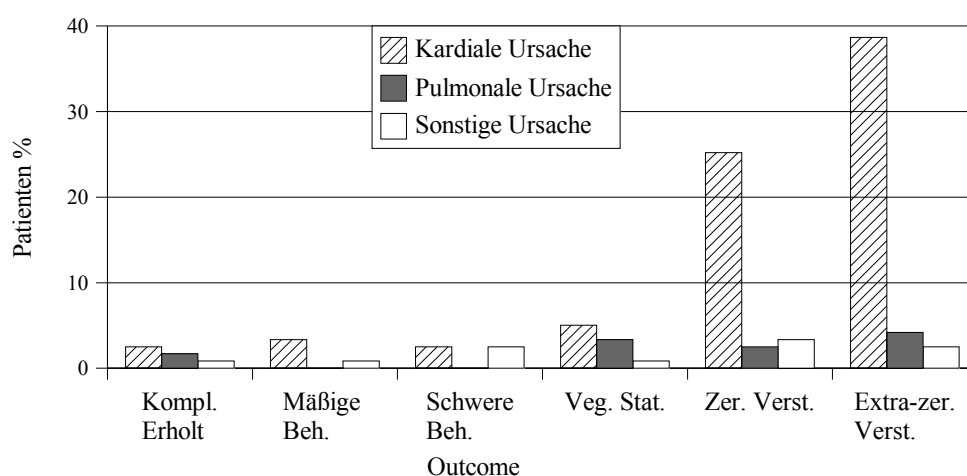


Abbildung 9: Ursache der Hypoxie und Outcome; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Patienten in der Gruppe mit sonstigen Ursachen werden wieder kommunikationsfähig. 8 % der Patienten überleben im vegetativen Status. 31 % versterben an zerebralen und 23% an extrazerebralen Komplikationen.

3.2. Frühe SEP

3.2.1. Frühe SEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden

In Abbildung 10 werden die Ergebnisse der frühen SEP von 66 Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Eintritt der Schädigung zusammengefasst.

Keiner der Überlebenden weist SEP-Grad 1 oder 2 auf. Sechs Patienten (9 %) erreichen ein mindestens einseitig normales SEP, also Grad 3 (5 x) und Grad 4 (1 x).

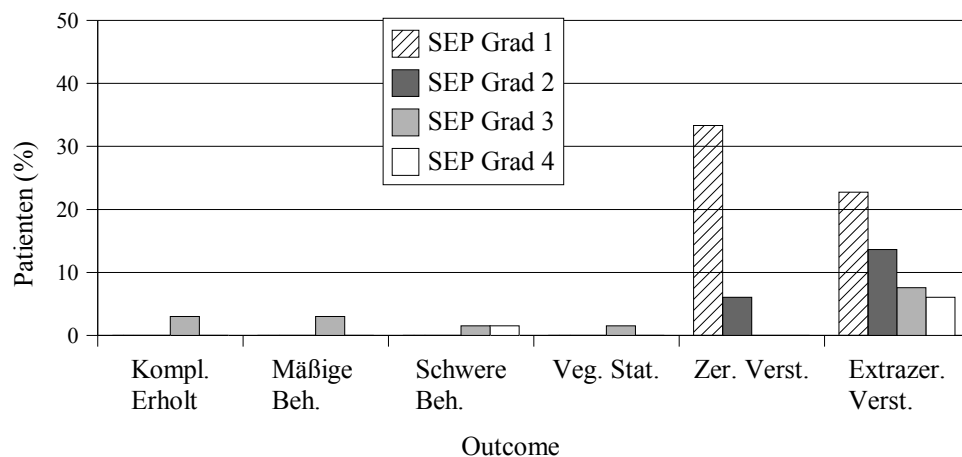


Abbildung 10: SEP- Grad und Outcome, nach 48 Stunden; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Der eine apallische Patient, der in diesem Zeitraum untersucht wird, hat Grad 3.

In der Gruppe der zerebral verstorbenen Patienten findet sich bei keinem Patienten ein auch nur einseitig normales SEP. 22 Patienten (33 %) weisen Grad 1 und 4 Patienten (6 %) Grad 2 auf. Bei sechs im Hirntod verstorbenen Patienten hat jeder beidseitig ausgefallene Primärkomplexe (Grad 1).

In der Gruppe der extrazerebral verstorbenen Patienten findet man folgende Verteilung der einzelnen Grade: 15 x Grad 1, 9 x Grad 2, 5 x Grad 3, 4 x Grad 4.

Es kann bereits innerhalb der ersten 48 Stunden ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen den Patienten, die zerebral versterben, und denen, die überleben, nachgewiesen werden.

In den ersten 120 Stunden werden insgesamt bei 94 Patienten frühe SEP abgeleitet (siehe Abbildung 11).

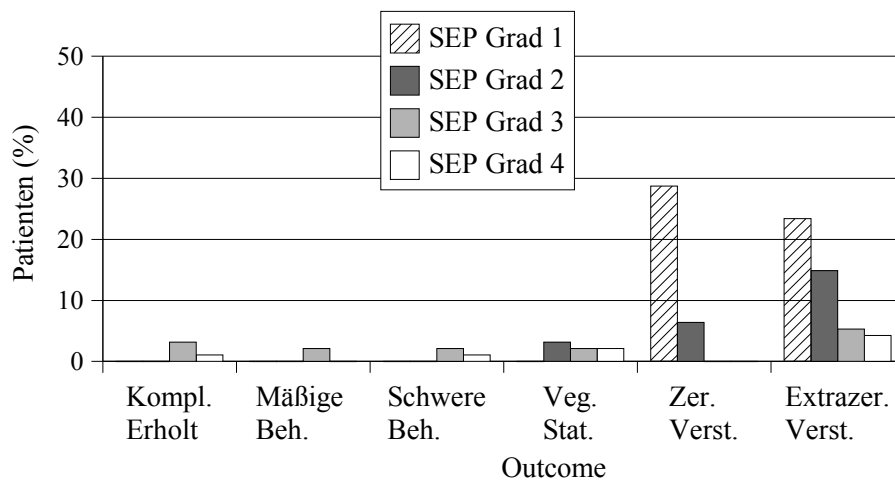


Abbildung 11: SEP- Grad und Outcome, nach 120 Stunden; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Sieben apallische Patienten werden in diesem Zeitraum untersucht. Davon erreichen drei Patienten einen SEP-Grad 2 und zwei einen SEP-Grad 3. Zwei Patienten haben komplett erhaltene frühe Antworten, jedoch sind die späten Potentiale nicht vollständig reproduzierbar.

Bei den Patienten, die das Bewußtsein wiedererlangen, ist 7 x SEP-Grad 3 und 2 x SEP-Grad 4 zu finden.

Keiner der zerebral verstorbenen Patienten hat auch nur einseitig normale frühe kortikale Antworten. Sie sind entweder komplett erloschen (27 x SEP-Grad 1; 29 %) oder mindestens einseitig pathologisch (6 x SEP-Grad 2; 7 %). Die neun im Hirntod verstorbenen Patienten werden auch in dieser Zeit untersucht. Keiner dieser Patienten hat eine erhaltene frühe kortikale Antwort.

Die Grade in der Gruppe der extrazerebral Verstorbenen zeigen folgende Verteilung: 22 x SEP-Grad 1, 14 x SEP-Grad 2, 5 x SEP-Grad 3 und 4 x SEP-Grad 4.

Wenn man die initiale SEP-Gradierung der innerhalb der ersten 120 Stunden gemachten frühen SEP mit der Letalität vergleicht (siehe Abbildung 12), so zeigt sich, dass alle Patienten mit SEP-Grad 1 versterben. Bei den Patienten mit SEP-Grad 2 sterben 67 % und von den Patienten mit SEP-Grad 3 und 4, also mindestens einseitig normalem SEP überleben alle.

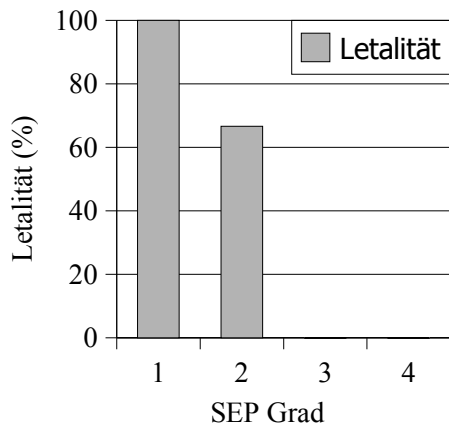


Abbildung 12: SEP-Grad und Letalität nach 120 Stunden

Betrachtet man die Mittelwerte der Messungen, ist zu erkennen, dass die Latenz der N 20 der zerebral nur teilweise oder überhaupt nicht geschädigten Patienten (also die Gruppen 1, 2a, 2b) mit 19,51 ms niedriger ist als die der anderen Patienten. Die längste Latenz findet man bei den zerebral verstorbenen Patienten. Im Mittelfeld liegen die Apalliker und die extrazerebral verstorbenen Patienten mit 20,58 ms und 21,75 ms.

Ähnlich wie bei der Latenz verhält es sich auch mit dem Mittelwert der Kortex-Amplitude. In der Gruppe der Überlebenden mit erhaltener Kommunikationsfähigkeit ist mit 3,49 μV der höchste Mittelwert. Den niedrigsten Wert (1,85 μV) erkennt man in der Gruppe der zerebral Verstorbenen, wohingegen in den Gruppen der Apalliker (2,27 μV) und der an organischen Komplikationen verstorbenen Patienten (2,69 μV) wieder mittlere Werte zu finden sind.

In den Gruppen der Patienten mit erhaltener Kommunikationsfähigkeit ist die zentrale Überleitungszeit (ZÜLZ) mit durchschnittlich 5,99 ms kürzer als bei den zerebral

verstorbenen Patienten mit einer ZÜLZ von 9,18 ms. In den Gruppen der apallischen Patienten und der Patienten mit organischen Komplikationen finden sich sehr ähnliche Werte: 6,61 ms und 6,67 ms.

3.2.2. Frühe SEP und Outcome

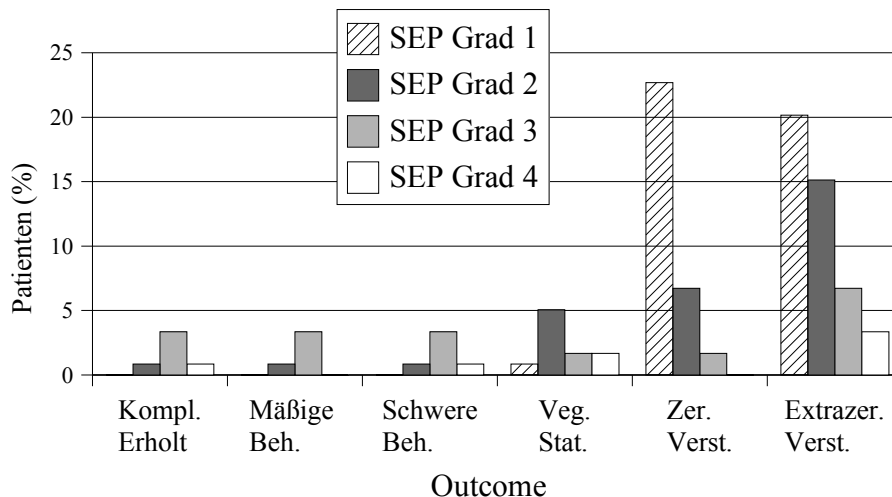


Abbildung 13: SEP- Grad und Outcome; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Beim Vergleich des Outcomes aller Patienten mit den frühen SEP-Gradierungen (siehe Abbildung 13) besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten die zerebral wenig geschädigt überleben und denen, die stark geschädigt werden, also als Apalliker überleben oder zerebral versterben ($p < 0,0001$).

Drei Patienten mit SEP-Grad 2 überleben (2,5 %), zwölf mit SEP-Grad 3 (10,1 %) und zwei mit SEP-Grad 4 (1,7 %).

Bei den an zerebralen Schäden verstorbenen Patienten findet man 27 x Grad 1 (22,7 %), 8 x (6,7 %) Grad 2 und 2 x Grad 3 (1,7 %). Die Apalliker zeigen 1 x Grad 1 (0,9 %), 6 x Grad 2 (5,0 %), 2 x Grad 3 (1,7 %) und 2 x Grad 4 (1,7 %).

Bei den extrazerebral verstorbenen Patienten zeigt sich folgende Verteilung: 24 x Grad 1 (20,2 %), 18 x Grad 2 (15,1 %), 8 x Grad 3 (6,7 %) und 4 x Grad 4 (3,4 %).

3.3. Späte SEP

3.3.1. Späte SEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden

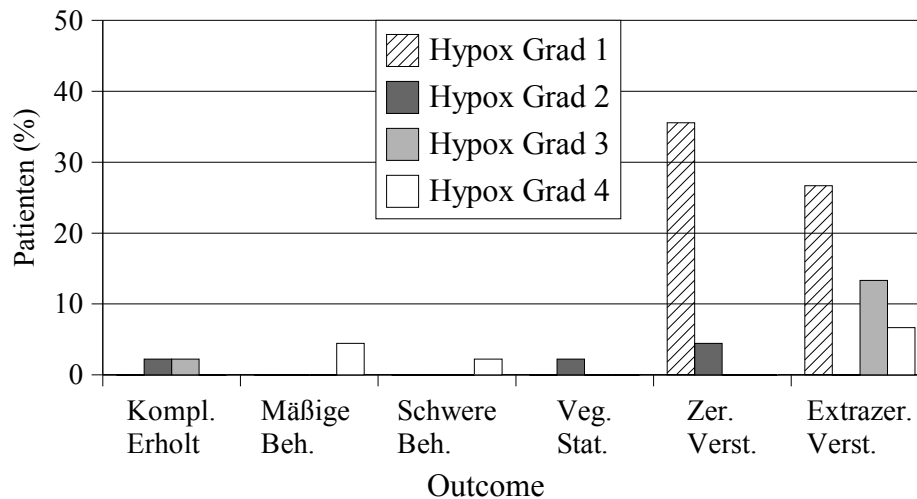


Abbildung 14: Hypox- Grad und Outcome nach 48 Stunden; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Innerhalb der ersten 48 Stunden werden bei 45 Patienten späte SEP abgeleitet. (Abbildung 14)

Bei den Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangen hat eine Patientin (2 %) fehlende kortikale Spätantworten. Ein Patient (2 %) hat erhaltene, aber pathologische und drei Patienten haben komplett erhaltene N 70. Bei dem einzigen in diesem Zeitraum untersuchten apallischen Patienten (2 %) findet man keine kortikalen Spätantworten.

In der Gruppe der zerebral Verstorbenen erkennt man bei keinem der Patienten beidseitig vorhandene N 70. Bei zwei Patienten (4 %) findet man beidseitig nur frühe und bei den anderen 16 Patienten (56 %) weder frühe noch späte Antworten.

Bei den extrazerebral verstorbenen Patienten kann man folgende Verteilung finden: 12 x Hypox-Grad 1, 6 x Hypox-Grad 3, 3 x Hypox-Grad 4.

In den nächsten 72 Stunden werden bei weiteren 15 Patienten späte Potentiale abgeleitet (siehe Abbildung 15).

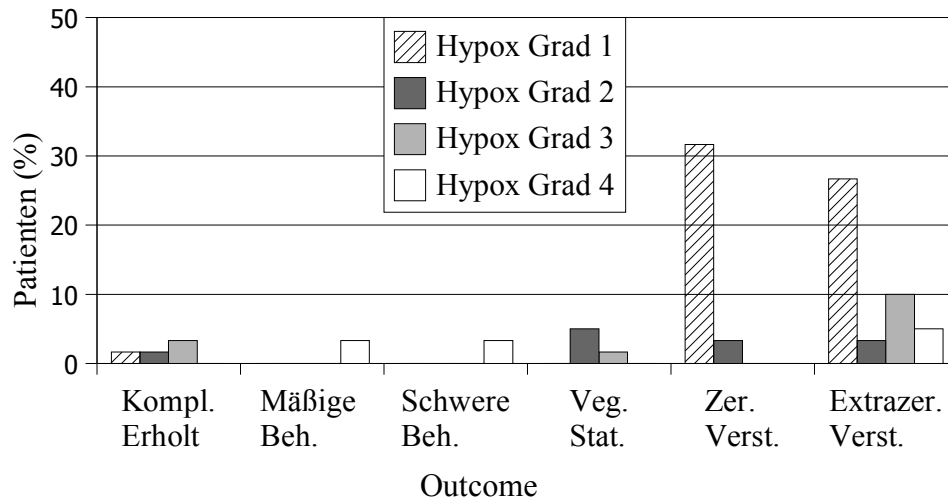


Abbildung 15: Hypox- Grad und Outcome, nach 120 Stunden, Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Wieder hat eine Patientin, die sich komplett erholt, komplett erloschene späte Antworten. Alle anderen elf Patienten mit Hypox-Grad 1 oder 2 versterben (drei an zerebralen und sechs an organischen Komplikationen) oder verbleiben im vegetativen Status.

Von den beiden Patienten mit Hypox-Grad 3 erholt sich einer komplett und einer bleibt apallisch. Ein Patient mit komplett erhaltenen späten Antworten überlebt mit schweren neurologischen Defiziten.

3.3.2. Späte SEP und Outcome

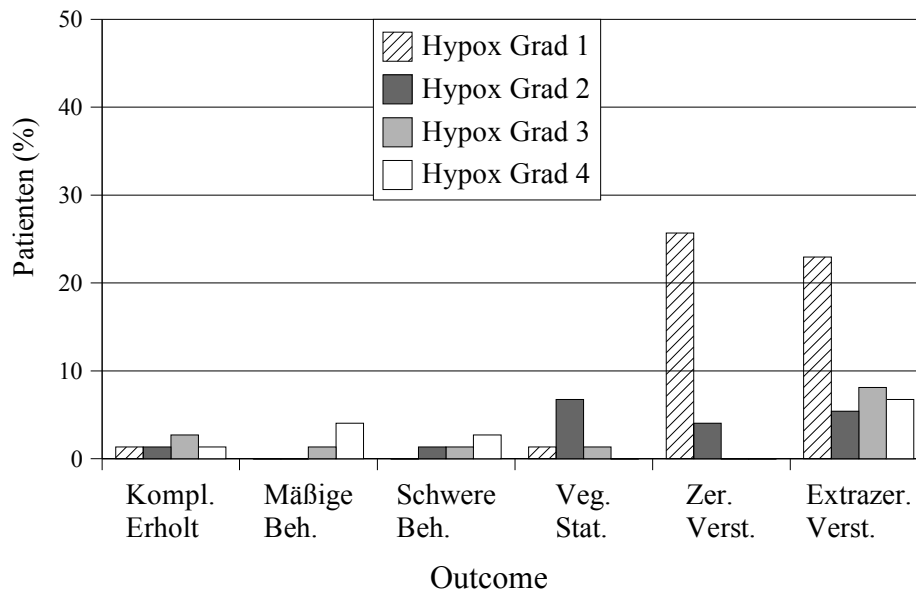


Abbildung 16: Hypox- Grad und Outcome, Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Insgesamt werden 74 Patienten untersucht (siehe Abbildung 16) . Bei 38 Patienten findet man einen Hypox-Grad 1. Einer dieser Patienten (1 %) erholt sich komplett, der andere (1 %) überlebt in einem vegetativen Status. Die übrigen 36 Patienten (49 %) versterben (19 an zerebralen Komplikationen, davon vier im Hirntod und 17 an organischen Komplikationen).

14 Patienten (19 %) weisen Hypox-Grad 2 auf. Zwei Patienten überleben: einer erholt sich komplett, der andere mit schweren Defiziten. Fünf Patienten verbleiben im apallischen Syndrom, drei versterben an zerebralen und vier an extrazerebralen Komplikationen.

30 % der Patienten haben erhaltene späte Potentiale. Von den 11 Patienten, bei denen die Latenz der N 70 mindestens einseitig länger als 130 msec ist, überleben fünf Patienten: zwei erholen sich komplett, je einer mit leichten und einer mit schweren neurologischen Defiziten und einer bleibt apallisch.

Bei den anderen elf Patienten ist die N 70- Latenz kürzer als 130 msec. In dieser Gruppe

sterben fünf Patienten an extrazerebralen Komplikationen, sechs Patienten überleben, einer erholt sich komplett, drei mit leichten und zwei mit schweren neurologischen Ausfällen.

Zwischen den einzelnen Graden der späten kortikalen Antworten und dem Outcome besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$).

3.4. Frühe und Späte SEP Befunde im Vergleich

Vergleicht man die frühen und späten SEP Befunde miteinander, so findet man bei keinem der 31 Patienten mit erloschenen kortikalen Primärantworten erhaltene späte kortikale Antworten. Bei einer Patientin mit komplett erhaltenen frühen kortikalen Antworten findet man erloschene späte Potentiale.

Bei keinem der sechs Patienten, die trotz komplett oder pathologisch erhaltener N 20 an zerebralen Komplikationen versterben oder im vegetativen Status verbleiben, findet man erhaltene späte Antworten. Von fünf Patienten, die an extrazerebralen Komplikationen versterben, hat nur einer fehlende späte Antworten.

Ein Grenzwert der Latenz der N 70, der die Patienten mit der guten von denen mit der schlechten Prognose trennt, lässt sich nicht feststellen.

3.5. FAEP- Befunde

3.5.1. FAEP und Prognose nach 48 Stunden und 120 Stunden

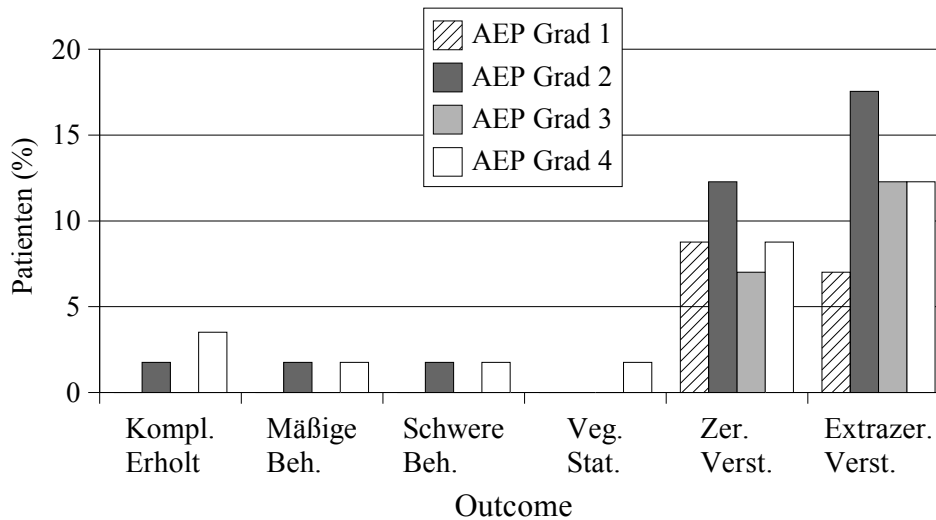


Abbildung 17: AEP- Grad und Outcome, nach 48 Stunden; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Eintritt der zerebralen Schädigung werden bei 57 Patienten frühe akustisch evozierte Potentiale durchgeführt (siehe Abbildung 17) . Davon 7 bei Patienten, die wieder kommunikationsfähig werden. Keiner dieser Patienten hat ausgefallene Wellen. Drei Patienten (5 %) haben AEP-Grad 2 und vier Patienten AEP-Grad 4 (7 %). Ein apallischer Patient hat komplett erhaltene FAEP.

Die anderen 49 untersuchten Patienten versterben. Die 21 an zerebralen Komplikationen verstorbenen Patienten (37 %) zeigen folgende Ergebnisse: 5 x AEP-Grad 1, 7 x AEP-Grad 2, 4 x AEP-Grad 3, 5 x AEP- Grad 4. Bei den 28 an organischen Komplikationen verstorbenen Patienten (49 %) findet man Folgendes: 4 x AEP-Grad 1, 10 x AEP-Grad 2, 7 x AEP-Grad 3, 7 x AEP-Grad 4.

Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen erweist sich als statistisch nicht signifikant.

Auch nach 120 Stunden findet man bei den 79 Patienten, die in diesem Zeitraum

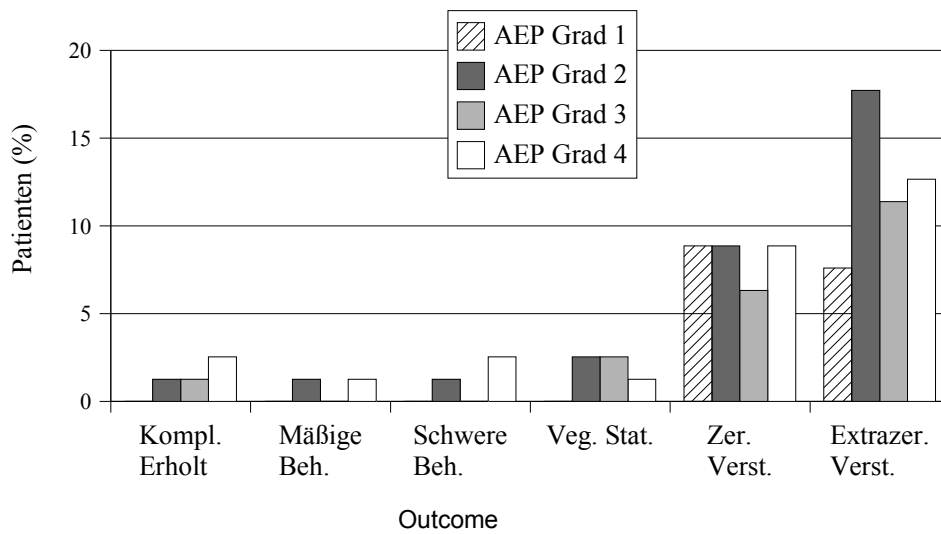


Abbildung 18: AEP- Grad und Outcome, nach 120 Stunden; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

untersucht werden, ähnlich verteilte Ergebnisse wie nach 48 Stunden (siehe Abbildung 18). Der Unterschied ist auch diesmal statistisch nicht signifikant.

3.5.2. FAEP und Outcome

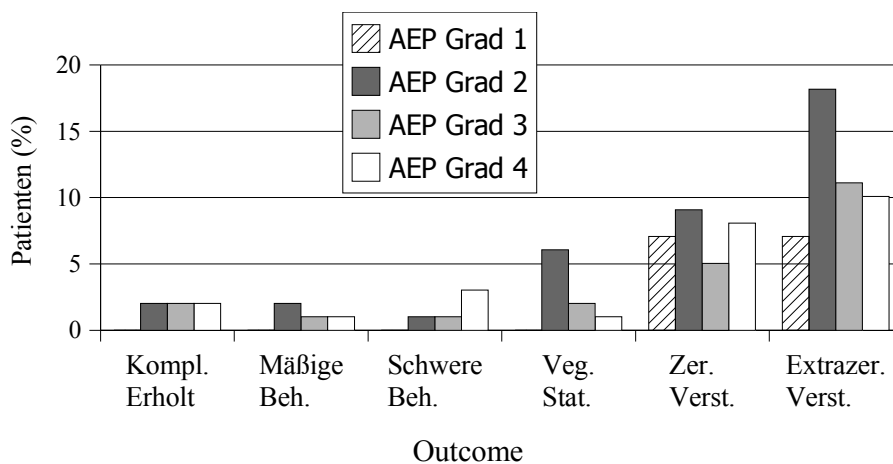


Abbildung 19: AEP- Grad und Outcome; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Vergleicht man das Outcome aller 99 Patienten (siehe Abbildung 19) , bei denen die frühen AEP durchgeführt werden, wird das Ergebnis, das sich nach 48 und 120 Stunden schon andeutet, bestätigt: Die AEP-Grade weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Outcome auf.

Nur ein ausgefallenes FAEP hat eine Letalität von 100 % und ist mit einer schlechten Prognose verknüpft. Alle 14 Patienten versterben. Auch jeder der im Hirntod verstorbenen Patienten hat beidseits ausgefallene FAEP (siehe Abbildung 20) .

Ein AEP-Grad 2 weist ebenso wie ein AEP-Grad 3 eine Letalität von 45 % auf. Nur fünf Patienten mit einem AEP-Grad 2 erlangen die Kommunikationsfähigkeit wieder, sechs

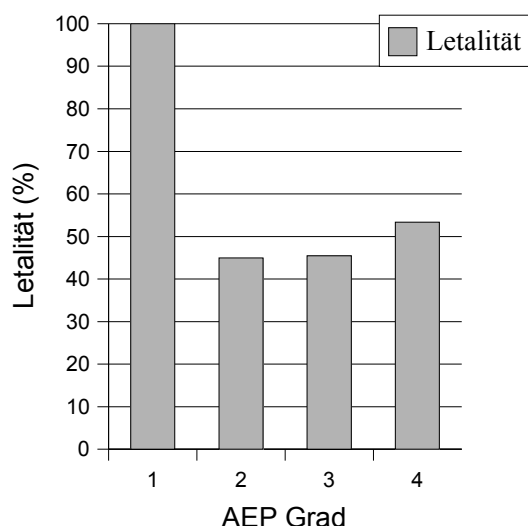


Abbildung 20: AEP- Grad und Letalität

verbleiben im vegetativen Status und 27 versterben (neun an zerebralen Komplikationen). Während vier Patienten mit einem AEP-Grad 3 wieder kommunikationsfähig werden, verbleiben zwei Patienten im apallischen Syndrom und 16 sterben (fünf an zerebralen Komplikationen). Und selbst ein beidseitig komplett normales FAEP ist mit einer Letalität von 54 % keine Garantie für das Überleben des Patienten. Sechs dieser Patienten werden wieder

kommunikationsfähig, einer verbleibt im vegetativen Status und 18 Patienten versterben, davon acht an zerebralen Komplikationen.

Zwischen den Patienten, die das Ereignis mit nur leichten oder gar keinen neurologischen Defiziten überleben, und den Patienten, die mit schwersten Ausfällen überleben oder an zerebralen Komplikationen versterben, findet man einen statistisch signifikanten Unterschied bei den Latenzen und den Amplituden der Wellen I, III und V ($p < 0,05$). Bei den Interpeaklatenzen und der Amplitudenrelation kann keine Signifikanz nachgewiesen werden.

3.6. Glasgow Coma Score (GCS)

3.6.1. GCS und Outcome

81 Patienten (68 %) erreichen auf der Glasgow-Koma-Skala initial einen Punktwert von drei. Davon sterben 76 Patienten, 31 an zerebralen Komplikationen (neun Hirntote) und 45 an organischen Komplikation. Zwei überleben mit schweren neurologischen Defiziten und drei bleiben apallisch.

Elf Patienten mit einem Wert zwischen vier und sechs Punkten versterben (vier an zerebralen und sieben an organischen Komplikationen). Ein Patient erholt sich komplett, je drei überleben mit leichten und mit schweren neurologischen Defiziten und sieben bleiben apallisch.

Nur 13 Patienten (11 %) haben einen Punktwert über sechs. Davon erholen sich fünf Patienten komplett, zwei mit leichten und einer mit schweren neurologischen Defiziten. Ein Patient bleibt apallisch, zwei sterben an zerebralen und zwei an extrazerebralen Komplikationen.

3.6.2. GCS und Letalität

Vergleicht man die Letalität der Patientengruppe mit dem Punktwert auf der GKS findet man folgende Ergebnisse. 94 % der Patienten, die einen Punktwert von drei Punkten auf der Glasgow- Koma- Skala aufweisen, sterben. Bei einem Punktwert zwischen vier und sechs Punkten sterben 44 % und bei einem Punktwert über sechs beträgt die Letalität 31 %.

Die 37 zerebral verstorbenen Patienten erreichen initial auf der Glasgow- Koma- Skala 31 x drei Punkte, 4 x vier bis sechs Punkte und 2 x Werte über sechs Punkte. Von den neun Patienten dieser Gruppe, die im Hirntod versterben erreicht keiner über drei Punkte.

In der Gruppe der Patienten, die an extrazerebralen Komplikationen versterben, sind die Punktwerte ähnlich verteilt: 45 x drei Punkte, 7 x vier bis sechs Punkte und 2 x über sechs Punkte.

Die apallisch überlebenden Patienten weisen 3 x drei Punkte 7 x vier bis sechs Punkte und 1x über sechs Punkte auf.

Bei den Patienten, die mit mehr oder weniger schweren Defiziten überleben, findet man 2 x drei Punkte, 7 x vier bis sechs Punkte und 8 x über sechs Punkte. Hier erreicht ein Patient zehn Punkte.

In den einzelnen Gruppen unterscheidet sich die Punkteverteilung signifikant ($p < 0,005$).

3.7. Hirnstammreflexe

Bei 14 (12 %) der 17 wach überlebenden Patienten sind die Hirnstammreflexe erhalten (siehe Abbildung 21). Drei Patienten (3 %) hingegen haben nur partiell erhaltene Hirnstammreflexe. Davon haben zwei Patienten keinen Würge- und Hustenreflex. Bei einem dieser Patienten bessern sich die Reflexe wieder, bei dem anderen sind sie während der Rehabilitation immer noch nicht nachzuweisen. Beim dritten Patienten fehlt der Hustenreflex zunächst, später bleibt er verzögert. Der Kornealreflex hingegen ist auf einer Seite ausgefallen, erholt sich aber wieder.

In der Gruppe der elf apallischen Patienten sind bei acht Patienten die Hirnstammreflexe ganz erhalten und bei drei Patienten nur partiell. Hier sind die Hustenreflexe ausgefallen. Diese erholen sich aber wieder.

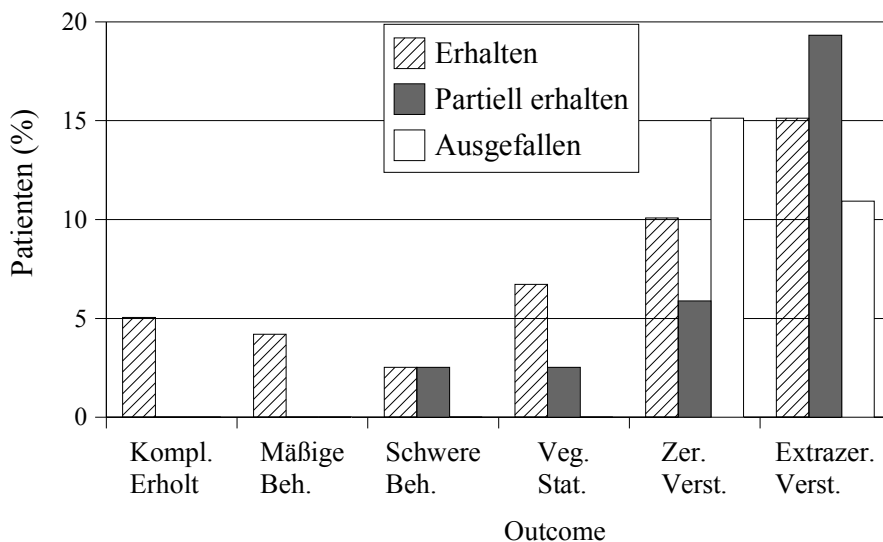


Abbildung 21: Hirnstammreflexe und Outcome; Abkürzungen siehe Kapitel 2.1

Von den zerebral verstorbenen Patienten weisen initial zwölf Patienten (10 %) erhaltene und sieben Patienten (6 %) nur partiell erhaltene Hirnstammreflexe auf. Bei 18 Patienten (15 %) sind die Hirnstammreflexe schon initial ausgefallen. Von den Patienten mit der Diagnose Hirntod haben zwei Patienten zunächst noch komplett und einer noch partiell erhaltene Reflexe.

Von den 54 extrazerebral verstorbenen Patienten findet man bei 18 (15 %) erhaltene, bei 23 (18 %) partiell erhaltene und bei 13 Patienten (11 %) ausgefallene Hirnstammreflexe.

Keiner der Patienten mit ausgefallenen Hirnstammreflexen überlebt.

Hirnstammreflexe und SEP-Grad

Bei den 52 Patienten mit ausgefallenen kortikalen Potentialen sind nur bei acht Patienten die Hirnstammreflexe komplett erhalten, bei 18 Patienten sind sie partiell und bei 26 Patienten komplett ausgefallen. Im Gegensatz dazu sind bei keinem der Patienten mit vollständig erhaltenem SEP alle Hirnstammreflexe komplett ausgefallen. Bei zwei Patienten sind sie teilweise ausgefallen und bei sechs Patienten komplett erhalten. Hinsichtlich der Verteilung innerhalb der Gruppen findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$).

3.8. Myoklonien

Bei 28,6 % der Patienten wird ein generalisierter Status myoclonicus beobachtet (34 Patienten).

15 dieser Patienten versterben an der zerebralen Schädigung (fünf im Hirntod). Bis auf einen Patienten, der beidseitig pathologische N 20 in den frühen SEP aufweist, sind bei keinem Patienten kortikale Antworten abzuleiten. Ebenso sieht man bei keinem der elf abgeleiteten späten SEP in dieser Gruppe eine erhaltene N 70.

Drei Patienten mit Myoklonien verbleiben in einem vegetativen Status.

Vier Patienten erlangen das Bewusstsein wieder, davon erholen sich zwei komplett, einer bleibt teilweise und einer komplett pflegebedürftig. In dieser Teilgruppe sind die kortikalen Antworten dreimal zumindest einseitig und einmal beidseits normal. Die

N 60/70 ist zweimal komplett erhalten, allerdings auch bei einer Patientin beidseits ausgefallen. An extrazerebralen organischen Komplikationen versterben zwölf Patienten.

Zwischen der Gruppe mit und der ohne Status myoclonicus lässt sich hinsichtlich des Outcomes kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Jedoch findet man eine statistische Signifikanz, wenn man den SEP-Grad ($p < 0,01$) und den Hypox-Grad ($p < 0,05$) mit dem Auftreten eines generalisierten Status myoclonicus vergleicht.

3.9. Ischämiezeit

Bei 65 Patienten lässt sich die Ischämiezeit nicht mehr ermitteln.

42 Patienten weisen eine dokumentierte Hypoxiezeit unter zehn Minuten auf. Davon erholt sich einer komplett, drei werden wieder kommunikationsfähig, wobei einer nur leichte und zwei schwere neurologische Defizite aufweisen. 18 Patienten erholen sich zerebral nicht mehr (fünf verbleiben im vegetativen Status und 13 versterben an zerebralen Komplikationen). 20 Patienten mit einer dokumentierten Ischämiezeit unter zehn Minuten versterben an extrazerebralen Komplikationen.

Alle Patienten, deren Hypoxiezeit länger als zehn Minuten beträgt, versterben: sechs Patienten an zerebralen und sechs an extrazerebralen Komplikationen.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1. Stärken und Schwächen der EP Diagnostik

4.1.1. SEP bei globaler hypoxischer Hirnschädigung

Aussagekraft erhaltener kortikaler Antworten

Nach der Untersuchung einer allerdings sehr kleinen Anzahl von Patienten, bei denen direkt nach dem Wiedereinsetzen eines spontanen Kreislaufs nach einem Stillstand evozierte Potentiale abgeleitet werden, behaupten Nakabayashi et al. [101], dass Patienten, die sofort fehlende kortikale Antworten haben, das Bewusstsein nicht wieder erlangen werden, während bei Patienten mit erhaltenen Antworten das Bewusstsein sich verbessern wird.

Barelli [6] hingegen stellt fest, dass die Vorhersage eines günstigen Verlaufs allein aufgrund vorhandener kortikaler Antworten nicht möglich ist. Ungefähr 44 % der Patienten mit einem normalen kortikalen Primärpotential versterben, 17 % verbleiben in einem vegetativen Status, 28 % überleben mit schweren Defiziten und 11 % überleben ohne neurologische Schäden. Die Gruppe der Patienten, bei denen eine erhaltene kortikale Antwort in den SEP zu finden ist, bietet also ein sehr heterogenes Bild. Prinzipiell ist jeder Ausgang möglich: Wiedererlangen des Bewusstseins, Weiterbestehen des Komas oder vegetativer Status bis hin zum Tod.

In der vorliegenden Studie findet man in der Gruppe der 67 Patienten mit erhaltenen kortikalen Antworten auch einen sehr unterschiedlichen Ausgang. Sechs Patienten überleben ohne neurologische Störungen, fünf mit leichten und sechs mit schweren neurologischen Störungen. Zehn Patienten verbleiben im vegetativen Status. Allerdings sterben auch 40 Patienten trotz anfangs erhaltener kortikaler Antworten.

Lechner [80] untersucht 73 Patienten u.a. mit Hilfe von somatosensibel evozierten Potentialen. Auch er stellt fest, dass man mit erhaltenen kortikalen Potentialen ohne pathologische Veränderungen hinsichtlich der zerebralen Erholung eine infauste Prognose ausschließen kann. Man kann jedoch nicht unterscheiden, ob sich ein Patient

sehr gut ohne neurologische Schäden wieder erholt oder ob er schwere neurologische Defizite aufweisen wird. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Amplitudenquotienten und der zentralen Überleitungszeit und dem Outcome. Trotzdem kann auch eine stark verzögerte zentrale Überleitungszeit, genauso wie ein pathologischer Amplitudenquotient, ohne Defizit überlebt werden. Verlaufsbeobachtungen sind bei erhaltenen kortikalen Antworten und v.a. bei einer sehr schweren Hypoxie nötig, da sich innerhalb von ein bis drei Tagen ein Hirnödem entwickeln und zum Erlöschen der kortikalen Antworten führen kann.

Madl et al. [89] untersuchen 441 Erwachsene mit nichttraumatischem, davon 216 Patienten mit einem hypoxisch-ischämischen Koma. 168 Patienten zeigen eine erhaltene N 20, wovon 47 überleben und 121 sterben. Dabei fällt bei dem Gesamtkollektiv der Patienten auf, dass die Patienten, die trotz erhaltener N 20 versterben, eine signifikant verlängerte zentrale Überleitungszeit im Gegensatz zu den Überlebenden bzw. zu den Gesunden haben. Bei allen Patienten wird zur Verifizierung der fehlenden N 20 nach 24 Stunden eine Wiederholungsmessung gemacht. Der positive prädiktive Wert von 67 % einer zentralen Überleitungszeit von > 7 msec ist trotz statistischer Signifikanz zu gering, um klinisch eingesetzt zu werden. Die Amplituden der Überlebenden und Verstorbenen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

Bei diffuser Hypoxämie wird v.a. der kortikale Anteil der Skalpanantwort, also eher der Amplitudenquotient, weniger die zentrale Überleitungszeit, verändert. Das heißt Patienten mit einem normalen Amplitudenquotienten haben eine gute Chance auf Erholung, während Patienten, die trotz beidseits erhaltener N 20 einen verminderten Amplitudenquotienten aufweisen, sich nur ungefähr zur Hälfte erholen. Wenn die N 20 beidseitig fehlt, spricht das für eine sehr schwere Schädigung. [153] [154]

Bei unseren Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hinsichtlich der Latenz und der Amplitude der N 20 zwischen denen, die erhaltene kortikale Antworten haben und die sich zerebral erholen, und denen, die sich nicht mehr erholen oder versterben. Die zentrale Überleitungszeit zeigt keine statistische Signifikanz.

Ahmed et al. [2] vermuten anlässlich der Datenlage ihrer Studie, dass eine Reduktion der kortikalen Antworten um 25 % höchstens zu einer mäßigen Erholung und eine Verminderung von 50 % höchstens zu einer Erholung mit schweren Schäden führt. Bei einem Fehlen der kortikalen Antwort kann man als Outcome nicht mehr als einem vegetativen Status erwarten.

Das Vorhandensein kortikaler Potentiale korreliert eng mit erhaltenen Hirnstammreflexen. So finden sich nur bei 20 % der Patienten mit erhaltener N 20 ein oder mehrere fehlende Hirnstammreflexe, während bei fehlenden N 20 in 60 % auch die Hirnstammreflexe fehlen. [25]

Auch bei der Patientengruppe dieser Studie zeigt sich eine statistisch signifikante Verteilung hinsichtlich der SEP-Gruppe und dem Vorhandensein von Hirnstammreflexen. Keiner der Patienten mit komplett erhaltenen kortikalen Antworten hat fehlende Hirnstammreflexe und bei 25 % sind sie zumindest partiell erhalten. Bei 75 % der Patienten sind sogar alle Hirnstammreflexe erhalten.

Bei Sandroni et al. [123] weisen die SEP unter den evozierten Potentialen die größte Fehlerfreiheit auf (79 %). Die fehlerhaften Vorhersagen (21 %) sind die falsch negativen bei neun Patienten, die trotz erhaltener kortikalen Antworten das Bewusstsein nicht wiedererlangen und sterben (die Todesursache wird nicht näher erläutert) oder im vegetativen Status überleben. Bei allen anderen 34 Patienten wird anhand der SEP die Prognose richtig eingeschätzt: Patienten mit erhaltenen kortikalen Antworten überleben und die mit fehlenden Antworten versterben oder überleben im vegetativen Status.

Aussagekraft fehlender kortikaler Antworten

Viele Studien demonstrieren, dass Patienten mit beidseits fehlender N 20 höchstens im vegetativen Status überleben. Haupt und Schumacher [65] untersuchen 255 intensivpflichtige Patienten, von denen 57 beidseitig erloschene kortikale Antworten im Medianus-SEP haben. 54 dieser Patienten sterben und drei werden mit einem irreversiblen apallischen Syndrom verlegt. 123 sind Patienten mit einem hypoxischen Hirnschaden oder Gefäßprozessen. Davon haben 31 Patienten (25 %) erloschene SEP; 29 (94 %) versterben und zwei Patienten (6 %) überleben im vegetativen Status.

Auch in der Patientengruppe dieser Arbeit erholt sich keiner der 52 Patienten mit fehlenden kortikalen Antworten. 27 Patienten (52 %) sterben an zerebralen Komplikationen, darunter auch neun (17 %) im Hirntod. 24 (46 %) an extrazerebralen Komplikationen und nur eine Patientin (2 %) überlebt im Wachkoma. Bei der im vegetativen Status im Beobachtungszeitraum überlebenden Patienten handelt es sich um ein während der Geburt asphyktisch gewordenes Mädchen. Die kortikalen Antworten sind beidseitig ausgefallen, während das FAEP auf der linken Seite komplett ausgefallen und auf der rechten Seite mit Welle I bis III nur partiell erhalten ist.

Chen et al. [34] untersuchen den positiven prädiktiven Wert und die Spezifität von fehlenden kortikalen SEP. Dabei wird sowohl der positive prädiktive Wert als auch die Spezifität von fehlenden kortikalen Antworten mit 100 % angegeben. Trotz dieser hohen Spezifität ist die Sensitivität mit 66 % allerdings sehr gering. Es ist also einfacher, bei fehlenden kortikalen Antworten eine korrekte Prognose abzugeben als bei erhaltenen.

Bei manchen Patienten können klinischen Parameter eine vermeintlich gute Prognose implizieren und erst durch die Ableitung der SEP zeigt sich die schlechte Prognose, weil die kortikalen Antworten bereits ausgefallen sind. [48]

In der vorliegenden Arbeit hat das Fehlen von kortikalen Antworten ebenfalls eine Spezifität von 100 % für eine schlechte Prognose. Die Sensitivität liegt bei 51 %.

Auch in der Hirntoddiagnose können somatosensibel evozierte Potentiale eingesetzt werden. In Verlaufsbeobachtungen zeigt sich bei fehlenden kortikalen Antworten auch ein zunehmender Verlust der zervikalen Reizantworten. Um aber solche Veränderungen adäquat beurteilen zu können, sollten vorbestehende Läsionen des Halsmarks ausgeschlossen werden. [139]

Erholung der kortikalen SEP möglich?

Eine abnormale oder fehlende N 20 spricht nach Zegers de Beyl et al. [169] für eine ausgedehnte kortikale und thalamokortikale Läsion. Man soll also außer der Erholung der Hirnstammfunktionen auch keine Erholung anderer Funktionen erwarten.

Trotzdem werden in der Literatur immer wieder Fälle beschrieben, in denen sich Patienten trotz ausgefallener kortikaler Antworten wieder erholen.

Obwohl die frühen kortikalen Antworten gegenüber medikamentösen Einflüssen weitgehend resistent sind, können Intoxikationen zu einem Ausfall führen. So berichten Schwarz et al. [129] unter anderem von einer 33-jährigen Patientin, die nach einer Überdosierung Carbamazepin tief komatös (GCS 3), mit nichtreagiblen erweiterten Pupillen und ohne Hirnstammreflexe aufgefunden wird. Im SEP fehlen die kortikalen Anteile auf beiden Seiten komplett und auch bei den akustisch evozierten Potentialen sind beidseitig die Wellen II bis V ausgefallen. Mit Abfall des erhöhten Carbamazepinspiegels erholten sich auch der neurologische Status und die evozierten Potentiale der Patientin. Hier sprechen die fehlenden SEP zunächst schon für eine schwere neuronale Dysfunktion, die aber in diesem Fall komplett reversibel ist, da die zugrunde liegende Erkrankung nicht zu einer dauerhaften Strukturveränderung geführt hat.

Ebenso berichten Guerit et al. [57] von zwei Fällen, bei denen die kortikale Aktivität sich innerhalb von 24 Stunden nach der Ischämie wieder erholt. Der eine beschriebene Patient hat nach einem Herzkreislaufstillstand während einer Vollnarkose am selben Tag erloschene kortikale Antworten, die sich aber am darauf folgenden Tag wieder erholt haben. Hier muss auch von einem medikamentösen Einfluß auf die evozierten Potentiale ausgegangen werden.

In einer Arbeit von Pohlmann-Eden et al. [108] wird von einem dreijährigen Kind mit beidseitigem Ausfall der kortikalen Antworten nach einem schweren Schädelhirntrauma berichtet, bei dem sich nach neun Tagen erste Anzeichen einer Erholung zeigen und das mit mittleren bis schweren neurologischen Schäden aber kommunikationsfähig überlebt.

Wohlrab et al. [162] untersuchen 53 komatöse Kinder mit ausgefallenen kortikalen Antworten. Bei Kindern mit hypoxisch-ischämischem Koma scheint das SEP ein verlässlicher Indikator für die Prognose zu sein; die Kinder mit ausgefallenen kortikalen Antworten haben alle eine schlechte Prognose. Bei Kindern mit einem Schädelhirntrauma sollte die prognostische Beurteilung mit Vorsicht erfolgen; sechs von 13 Kindern überleben trotz zunächst beidseitig ausgefallenen kortikalen SEP.

Theilen et al. [145] berichten von zwei überlebenden Patienten mit zeitweise ausgefallenem kortikalen SEP. Beide Patienten sind nach einem Schädelhirntrauma und einer Eklampsie mit multiplen supra- und infratentoriellen Läsionen tief komatös. Bei einem Patienten lässt sich die initial fehlende N20 erst nach 25 Tagen wieder nachweisen. Die andere Patientin hatte initial erhaltene, wenn auch pathologische kortikale Antworten. Bei den beiden Folgeuntersuchungen fehlen die kortikalen Antworten plötzlich und erholen sich erst nach fünf Tagen.

Ebenso berichten Rimpl et al. [122] von einem Patienten, der sich trotz initial erloschener kortikaler Antworten in den SEP nach einem traumatischen Koma wieder komplett erholt.

Lechner [80] zeigt im zweiten Teil seiner Untersuchung, dass sich kortikale Potentiale, die bei einer Ableitung drei Stunden nach einer Reanimation pathologische Veränderungen aufweisen, innerhalb von zwölf Stunden wieder erholen können und die Patienten ohne neurologische Schäden das Ereignis überleben.

Insgesamt ist der Ausfall der kortikalen Potentiale bei Patienten mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung also mit einer schlechten Prognose verbunden. Allerdings muss der Zeitabstand zwischen Ableitung und Eintritt des Ereignisses berücksichtigt werden, um sich erholende Potentiale nicht zu übersehen. Bei Schädelhirntrauma, Kindern oder bei Patienten, die wegen Medikamentenüberdosierungen und -intoxikationen untersucht werden, bestehen Unsicherheiten, sodass in jedem Fall Folgeuntersuchungen nötig sind.

Zusatzinformation durch die Ableitung der späten SEP

Bauer et al. [11] untersuchen 305 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation. Kommunikationsfähige Patienten mit schweren Behinderungen, apallische oder verstorbene Patienten (ohne Angabe der Todesursache) werden als Patienten mit einem hypoxisch-ischämischen Hirnschaden klassifiziert. Die Latenzen der frühen und späten SEP dieser 232 Patienten sind signifikant verlängert ($p < 0,05$) und die Amplituden der N 20 und N 70 sind ebenfalls signifikant vermindert im Gegensatz zu den 73 Patienten ohne Hirnschaden. Dieser Gruppe werden Patienten zugeteilt, die leichte oder gar keine Folgeschäden davontragen. Bei 59 % der Patienten mit Hirnschaden ist die N 20 vorhanden, während die N 70 nur bei 44 % ableitbar ist. In der anderen Gruppe ist die N 20 bei allen und die N 70 bei 98 % nachzuweisen.

Madl et al.[90] untersuchen bei 66 komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation die Aussagekraft der späten somatosensibel evozierten Potentiale. Bei 71 % der verstorbenen Patienten fehlt die N 70 und keiner der Patienten (29 %) mit einer Latenz zwischen 121 und 170 ms überlebt das hypoxische Ereignis.

Die Vorhersagegenauigkeit der späten Potentiale ist in der Studie von Madl et al. [91] signifikant höher ($p < 0,0003$) als die klinischer Parameter. Bis auf einen Patienten haben alle anderen 35 Patienten, die mit einem guten neurologischen Ergebnis überleben, eine Latenz der N 70 zwischen 72 und 130 ms. Ein Patient, der mit leichten neurologischen Defiziten überlebt, weist in der initialen Ableitung keine N 70 auf. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass bei diesem Patienten schon nach acht Stunden die SEP abgeleitet werden. Und obwohl 14 Patienten mit einer schlechten Erholung eine Latenz unter 128 ms aufweisen, lässt sich trotzdem eine signifikant verlängerte Latenz der N 70 bei Patienten mit einem schlechten Outcome nachweisen. Bei 112 von 113 Patienten spricht eine fehlende N 70 bzw. eine Latenz von mehr als 130 ms für eine schlechte Prognose.

Tobita et al. [149] leiten bei 18 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation die späten Potentiale ab. Die prognostische Bedeutung eines Grenzwertes von 130 ms kann nicht bestätigt werden.

In der vorliegenden Arbeit können bei 22 der 74 untersuchten Patienten späte kortikale Antworten abgeleitet werden. Davon überleben zehn Patienten mit mehr oder weniger schweren Defiziten, aber erhaltener Kommunikationsfähigkeit. Ein Patient überlebt im vegetativen Status und elf versterben an extrazerebralen Komplikationen. Drei Patienten mit einer Latenz der N 70 > 130ms überleben. Bei allen überlebenden Patienten mit vorhandener N 70 liegt diese zwischen 87 ms und 143 ms. Trotzdem findet man auch bei neun Patienten, die versterben oder im vegetativen Status verbleiben, eine Latenz der N 70 unter 143 ms, und nur drei Patienten, die versterben, haben eine Latenz über 143 ms.

Bei 52 Patienten lassen sich keine späten Antworten ableiten, darunter auch die 22 an zerebralen Komplikationen verstorbenen Patienten. 83 % der Patienten mit einer fehlenden N 70 versterben und 12 % überleben im vegetativen Status.

Drei Patienten erlangen trotz fehlender N 70 das Bewusstsein und die Kommunikationsfähigkeit wieder.

Eine Patientin wird nach einem Asthmaanfall reanimiert. Sie zeigt in den frühen SEP erhaltene kortikale Antworten, die N 70 lässt sich allerdings nicht darstellen. Erst in einer zusätzlichen späteren Ableitung zeigt die Patientin einseitig links wieder eine erhaltene N 60/70 nach 143 msec an. Die Patientin erholt sich komplett ohne Residuen. Die Patientin ist bei der ersten Ableitung sehr unruhig, was die Qualität der Ableitung beeinflussen kann.

Eine andere Patientin, die nach einem kardiogenen Schock reanimiert wird und sich komplett wieder erholt, zeigt im frühen SEP bis auf eine grenzwertige Amplitudenminderung der N 20 keine Auffälligkeit, jedoch fehlt in den späten Ableitungen beidseits die N 70. Die späten kortikalen Antworten werden mehr als die frühen durch Medikamente beeinflusst. Schon bei Barbituraten in therapeutischer Dosierung können die späten Potentiale ausfallen. [140] Dadurch wären bei dieser Patientin die ausgefallenen späten Ableitungen erklärbar. Dagegen überlebt der dritte Patient, dessen frühes SEP ebenfalls nur geringfügig pathologisch verändert ist, bei

beidseitig fehlender N 70 nur mit schwersten neurologischen Störungen. Er ist zwar kommunikationsfähig, aber dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen. Bei diesen beiden Patienten liegen keine Folgeuntersuchungen vor.

Eine statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen lässt sich nicht nachweisen.

Sherman et al. [131] untersuchen die prognostische Bedeutung von späten Potentialen im Vergleich zur Ableitung von frühen Potentialen und zu biochemischen Parametern. Mit Hilfe einer fehlenden N 70 steigt die Sensitivität von 55 auf 62 %. Benützt man einen Grenzwert von 176 ms bei vorhandener N 70, steigt sie sogar auf 67 %. Allerdings sterben trotz vorhandener N 70 19 Patienten, ohne zu erwachen, und drei Patienten verbleiben in einem vegetativen Status. Zwei Patienten erwachen während des Klinikaufenthalts nicht und werden in diesem Zustand entlassen. Ihr Werdegang kann aber nicht weiterverfolgt werden. Die Autoren stellen fest, dass man die Auswertung später Potentiale mit Vorsicht betrachten muss. Auf der einen Seite ist die Identifikation der N 70 sehr schwierig, wenn sie z.B. deformiert ist oder viele kleine Wellen vorhanden sind. Auf der anderen Seite ist nicht ganz geklärt, welche Medikamente in welchen Dosierungen die Potentiale beeinflussen könnten. Bei Ganjii et al. [50] werden bei 20 Patienten mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie zusätzlich zu den frühen SEP die späten SEP abgeleitet. Alle Patienten mit fehlenden und auch der eine Patient mit einer erhaltenen N 70 sterben.

Gendo et al. [52] untersuchen insgesamt 25 komatöse Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand. Davon haben alle sieben Patienten, die sich komplett erholen nach vier Stunden eine nachweisbare N 70, aber nur bei drei Patienten liegt die Latenz zu diesem Zeitpunkt unter 130 ms. Innerhalb von zwölf Stunden kann man bei elf und nach 24 Stunden sogar bei 14 Patienten die N 70 nachweisen. Die Latenz nimmt zwar insgesamt mit der Zeit ab, zeigt aber keine statistische Signifikanz. Nach 48 Stunden verändern sich die Messergebnisse nicht mehr. Bei den 18 verstorbenen Patienten zeigt sich entweder nach vier Stunden schon eine fehlende N 70 oder nach zwölf Stunden eine Latenz der N 70 > 130ms. Nach 24 Stunden allerdings fällt bei drei der letztendlich

doch verstorbenen Patienten die Latenz unter 130 msec. Somit sinkt auch die Sensitivität von 100 % nach vier Stunden auf 83 % nach 24 Stunden. Die Autoren empfehlen mindestens 24 Stunden mit einer endgültigen Prognosestellung auch bei der Ableitung der späten SEP zu warten.

Auch Lechner [80] und Lechner et al. [79] stellen in einer Verlaufsbeobachtung fest, dass die Erholungszeit des kortikalen SEP variabel ist. Bei den frühen Anteilen beträgt sie zwischen sechs und zehn Stunden. Die mittleren und späten Anteile sind sogar manchmal erst nach neun Stunden überhaupt nachweisbar und erst nach zwölf bis 24 Stunden stabil. Sehr wichtig ist es also, auf einen Abstand zwischen Ereignis und Ableitung der Potentiale von mindestens dieser Erholungszeit bzw. Stabilisierungsphase zu achten, um zunächst erloschene Potentiale später nicht zu übersehen. Das Fehlen der späten Antworten deutet auf eine schwere Störung innerhalb der Assoziationsbahnen und -areale hin.

4.1.2. FAEP bei globaler hypoxischer Hirnschädigung

Aussagekraft erhaltener FAEP

Rosenberg et al. [119] untersuchen bei einer Gruppe von Patienten mit einem GCS von 5 oder weniger die Aussagekraft von akustisch evozierten Potentialen unterschiedlicher Latenz. Von den 13 Patienten sind bei elf Patienten mindestens die frühen AEP vorhanden. Davon überleben nur drei Patienten das hypoxische Ereignis. Am ehesten korreliert das Vorhandensein der frühen AEP mit dem Outcome noch bei Patienten mit Schädelhirntrauma, bei Patienten nach einer Hypoxie lässt sich allerdings kein Zusammenhang finden.

Auch Barelli et al. [6] stellen fest, dass die erhaltenen FAEP kein verlässlicher Indikator für das Überleben der Patienten sind. Bei 79 % der nach einem Herzkreislaufstillstand komatösen Patienten sind die FAEP normal. Die meisten der Patienten (30 %) sterben oder verbleiben in einem vegetativen Status. In der frühen Phase eines postanoxischen Komats werden aufgrund der unterschiedlichen Sensitivität gegenüber Hypoxie v.a. die

thalamokortikalen Strukturen am meisten geschädigt, während im Hirnstamm erst Schäden auftreten, wenn die supratentoriellen Strukturen irreversibel geschädigt sind.

Selbst bei den Patienten dieser Studie sterben von 25 Patienten mit komplett normalen FAEP die meisten, acht an zerebralen und zehn an extrazerebralen Komplikationen und ein Patient verbleibt im vegetativen Status. Vier Patienten erholen sich mit leichten und schweren neurologischen Defiziten und nur zwei Patienten komplett.

Vier Patienten, die ein- oder beidseitig pathologische FAEP haben, erholen sich komplett und ohne Residuen. 43 Patienten mit zwar erhaltenen, aber pathologischen FAEP sterben; 14 an zerebralen und 29 an extrazerebralen Komplikationen. 13 Patienten überleben das Ereignis mit mehr oder weniger großen Schäden, darunter auch acht apallische Patienten.

Die akustisch evozierten Potentiale werden u.a. im Hirnstamm generiert. Da dieser zunächst gegenüber Hypoxie weniger empfindlich ist als andere Stellen im Gehirn, werden die Potentiale bei einer Hypoxie zunächst auch weniger tangiert. Erst bei Folgeschäden der Hypoxie, z.B. Hirnödem mit ansteigendem Hirndruck, kommt es zu einer Mitbeteiligung des Hirnstamms und somit zu einer Veränderung der FAEP. Ein normales oder auch nur teilweise zentral pathologisches FAEP bei einem Patienten gibt also keine Garantie dafür, dass sich dieser Patient wieder erholt.

Die Latenzen der Wellen I, III und V unterscheiden sich in der vorliegenden Arbeit signifikant ($p < 0,05$) bei den Patienten, die das Ereignis mit nur leichten oder gar keinen neurologischen Defiziten überleben und den Patienten, die mit schwersten Ausfällen überleben oder sogar an zerebralen Komplikationen versterben. Bei den Amplituden dieser Wellen findet man auch einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Interpeaklatenzen und die Amplitudenrelation dagegen weisen keine Signifikanz auf.

Aussagekraft erloschener FAEP

Bei Riffel et al. [111] spricht der Verlust einer zentralen Welle für eine schlechte Prognose. In seiner Studie finden sich pathologische FAEP nur bei Patienten, die an den zerebralen bzw. an extrazerebralen Komplikationen sterben. Der Unterschied ist auch

statistisch signifikant.

Fehlende FAEP sprechen für eine schlechte Prognose. In der vorliegenden Arbeit fehlt bei 14 Patienten beidseits Welle V. Alle sterben, ohne dass sich die Komponenten wieder erholen, davon sieben an zerebralen und sieben an extrazerebralen Komplikationen. Ein AEP Grad von 1 ist mit einer Letalität von 100 % verknüpft.

In der Literatur ist nur in einigen wenigen Fällen die Erholung primär erloschener FAEP beschrieben:

Link et al. [86] berichten von einem Patienten mit stark erhöhtem Hirndruck bei frontalem Infarkt, bei dem sich im Rahmen einer Studie zu Hirntoddiagnostik die akustisch evozierten Potentiale im Laufe der Zeit wieder erholen. Die Patientin ist hypotherm bei 34° C und weist einen Pentobarbitalspiegel im Serum von 53 µg/ml auf. Innerhalb von 20 Tagen erholen sich die zunächst rechts komplett und links teilweise ausgefallenen Wellen wieder.

Auch Taylor et al. [141] berichten von einem 33 Monate alten beinahe ertrunkenem Jungen, der zu keinem Zeitpunkt ein isoelektrisches EEG aufweist. Am Tag 2 zeigt er lichtreagible Pupillen und schwache Reaktion auf Schmerzreize. Das FAEP auf der linken Seite ist komplett erhalten, wenn auch pathologisch und auf der rechten Seite nur teilweise erhalten. Am fünften Tag ist die Reaktion auf Schmerzreize ausgefallen, ebenso wie die akustisch evozierten Potentiale. Erst am Tag 14 erholen sich die FAEP langsam und auch die Hirnstammreflexe kehren teilweise zurück. Trotzdem verbleibt der Patient in einem vegetativen Status. Bei Schmitt et al. [127] Findet man bei einem 28 Monate alten Mädchen nach schwerer Hypoxie ebenfalls eine Nulllinie im EEG und die FAEP sind ab Welle IV ausgefallen. Keine Spontanatmung oder motorische Antworten können beobachtet werden. Nur die Pupillen sind eng und reagieren auf Licht. Innerhalb von 18 Stunden erholen sich sowohl das EEG, das eine Delta-Aktivität zeigt, und die FAEP inklusive Welle V.

Obwohl die frühen AEP als prognostischer Indikator bei komatösen Patienten verwendet werden, sollten sie nicht nur allein ausgewertet werden, sondern immer zusammen mit anderen Indikatoren. Welle I muss auf alle Fälle dokumentiert werden,

sodass man sicher sein kann, dass das Signal überhaupt im Hörorgan und Hörnerv ankommt und so falsche Ergebnisse z.B. bei peripherem sensorineuralen Hörverlust ausgeschlossen werden können.

4.2. Klinische Parameter

4.2.1. Ursache der Hypoxie und Outcome

Fang et al. [47] untersuchen 36 relativ junge Patienten (Durchschnittsalter 29 Jahre) mit hypoxisch-ischämischen Koma. Die Patienten erleiden die Hypoxie z.B. durch ein Thoraxtrauma, Hypotension oder Kreislaufstillstand mit Reanimation nach Motorrad- und Autounfällen, Stromschlägen oder Verletzungen durch Herabfallen schwerer Gegenstände. Die Mortalitätsrate dieser Patienten beträgt nur 14 %. 61 % überleben mit wenig oder gar keinen neurologischen Defiziten. Eine Erklärung dafür ist mit Sicherheit das junge Alter der Patienten und die damit verbundenen geringen Vorerkrankungen, die per se auch die Überlebensraten einschränken können. Patienten, die sich nach einem Herzkreislaufstillstand im Koma befinden, sind meistens älter und haben schwere Vorerkrankungen wie Niereninsuffizienz. Zudem ist die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn für eine gewisse Zeit komplett unterbrochen. Das kann stärkere Schäden im Gehirn verursachen bis hin zu schwerer dauerhafter Organzerstörung als bei nur vorübergehender funktioneller Beeinträchtigung. Von den sieben Patienten der Studie von Fang et al. [47], die zusätzlich zum Trauma noch einen Kreislaufstillstand haben, erholt sich nur einer komplett, fünf haben neurologische Defizite und einer stirbt.

Wenn man bei den Patienten der vorliegenden Studie die Ursache der Hypoxie mit dem Outcome vergleicht, so findet man einen größeren Anteil an verstorbenen Patienten (sowohl zerebral als auch extrazerebral) in der Gruppe der Patienten mit primär kardialen Erkrankungen im Vergleich zu pulmonalen bzw. sonstigen Erkrankungen: 83 % der Patienten mit einer primär kardialen Ursache sterben, während nur 17 % überleben, während in der Gruppe mit pulmonalen und sonstigen Ursachen 56 % versterben und 44 % überleben. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Patienten mit primär kardialer Ursache sind mit einem Durchschnittsalter von

63,6 Jahren deutlich älter, im Gegensatz zu den Patienten der beiden anderen Gruppen (Durchschnittsalter 47,6 Jahre). Die Patienten der kardialen Gruppe versterben prozentual häufiger an extrazerebralen Komplikationen (50 % versus 30 %), wohl aufgrund des Alters und der daraus resultierenden vorbestehenden Erkrankungen und deren Komorbidität.

Bei Bialecki et al. [19] hingegen ist der Herzkreislaufstillstand aus primär kardialer Ursache mit einem besseren Outcome assoziiert als der aus primär pulmonaler Ursache. 21 % der Patienten mit kardialer Ursache überleben das Ereignis im Gegensatz zu 10 % der anderen Gruppe. Der Unterschied zeigt aber keine statistische Signifikanz.

Rogove et al. [113] stellen in einer Studie mit über 700 Patienten nach Herzkreislaufstillstand fest, dass es hinsichtlich des Überlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen älteren Patienten und jüngeren Patienten gibt. Faktoren, die eine gute Überlebenschance vorhersagen, sind Fehlen von Diabetes mellitus, ein Stillstand mit primär kardialer Ursache und eine kurze Dauer des Stillstandes bzw. der Reanimation.

4.2.2. Ischämiezeit und Outcome

Die Zeitverzögerung bis zum Beginn einer Reanimation bzw. die Zeit der Hypoxie ist der wichtigste Faktor für ein gutes Ergebnis und für das Wiedererlangen des Bewusstseins. Bei Patienten nach einem hypoxischen Ereignis wie einer kardiopulmonalen Reanimation, die bei erhaltenem Bewusstsein die Klinik erreichen, steigt die Chance auf eine gute neurologische Erholung und eine geringe Mortalität. [17] Je länger allerdings die Phase bis zum Beginn erster Maßnahmen ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, überhaupt das Bewusstsein wiederzuerlangen. In der Arbeit von Bertini et al. [17] über 58 reanimierte Patienten beträgt die Ischämiezeit bei den Patienten mit erhaltenem Bewusstsein weniger als 5 Minuten. Die Mortalitätsrate dieser Patienten beträgt auch nur 4 % im Gegensatz zu den Patienten mit Bewusstseinsstörungen, die eine Mortalitätsrate von 53 % aufweisen.

Von den 54 Patienten der vorliegenden Studie mit bekannter Ischämiezeit versterben alle zwölf Patienten, deren Ischämiezeit mehr als zehn Minuten beträgt (je sechs Patienten an zerebralen und extrazerebralen Komplikationen). Bei 42 Patienten mit dokumentierter Ischämiezeit von weniger als zehn Minuten sterben 13 Patienten an zerebralen und 20 an extrazerebralen Komplikationen. Fünf überleben im vegetativen Status. Vier Patienten überleben mit mehr oder weniger schweren neurologischen Komplikationen. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

4.2.3. Glasgow Koma Skala (GKS) und Outcome

Die Bestimmung der Punktwerte auf der GKS lässt sich nur bedingt auswerten. Die meisten Patienten sind während der Untersuchung sediert, eventuell sogar relaxiert oder intubiert und beatmet, sodass motorische oder verbale Antworten nicht sicher bewertet werden können. Trotzdem lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ($p < 0,005$). Alle Patienten, die ohne oder mit nur wenigen neurologischen Defiziten überleben, weisen einen initialen Punktwert auf der GKS von über 3 auf. Zwei Patienten mit schweren neurologischen Defiziten und drei apallische Patienten haben initial einen GCS von 3. Die übrigen 94 % der Patienten mit einem Punktwert von 3 sterben, während nur 31 % der Patienten mit einem Wert von über 6 sterben.

Bei Bialecki und Woodward [19] überlebt von 83 Patienten nach einer Reanimation nur einer (3 %) mit einem Punktwert von unter neun Punkten, alle anderen Patienten sterben. Von den überlebenden Patienten haben zwei einen GCS von 14, die übrigen einen GCS von 15. Auch hier ist das Ergebnis statistisch signifikant.

28 % Patienten mit einem normalen GCS von 14 bzw. 15 sterben bei Niskanen et al. [102], während 81 % der Patienten mit einem GCS von 3 nicht überleben. Der positive prädiktive Wert des GCS beträgt in dieser Studie 76,5 %.

Bei Edgren et al. [43] hat ein GCS von 5 oder weniger einen negativen Vorhersagewert von 69 % am Anfang und am Tag 3 von 100 %, einen positiven Vorhersagewert von 47 % am Anfang und von 20 % am Tag 3. Im Vergleich dazu beträgt in einer Gruppe mit 133 Patienten bei Mullie et al. [98] wie oben schon erwähnt die Sensitivität 96 %, die Spezifität 86 %, der negative Vorhersagewert 97 % und der positive 77 %. Bei den

Patienten der vorliegenden Arbeit lässt sich eine Sensitivität von 95 %, eine Spezifität von 47 %, ein negativer Vorhersagewert von 38 % und ein positiver von 92 % feststellen.

Es ist also mit Hilfe der Glasgow Coma Skala eher möglich, einen Patienten mit einer schlechten Prognose zu erkennen als einen mit einer guten bzw. wenn der GCS einen schlechten Wert aufweist, bei diesem Patienten eine schlechte Prognose vorherzusagen, als bei Patienten mit einem guten Punktwert eine gute Prognose. Patienten, die einen hohen Punktwert aufweisen, können trotzdem an extrazerebralen Komplikationen sterben.

Bei Grubb et al. [56] beträgt die Mortalität mit einem Punktwert von 3 auf der Glasgow Koma Skala nach 24 Stunden 90 %, nach 48 Stunden 97 % und erst nach 72 Stunden 100 %. Sogar Patienten, die nach 72 Stunden einen GCS von 6 bis 12 haben, können überleben (Mortalität 67 %).

Goodwin et al. [54] berichten von einem sechsjährigen Jungen, dem aufgrund der klinischen Untersuchung und der Verlauf und dem Punktwert auf der GKS trotz erhaltener frühen Antworten im SEP ein schlechter Verlauf prognostiziert wird. Er erholt sich aber innerhalb von zwei Jahren fast vollständig.

4.2.4. Myoklonien und Outcome

Bei Snyder et al. [133] entwickeln acht von 63 Patienten nach einem Herz-Kreislaufstillstand innerhalb von zwölf Stunden myoklonische Anfälle und nach drei oder mehr Tagen vier weitere Patienten. Nur zwei Patienten (17 %) mit diesen Anfällen überleben. Auch Wijdicks et al. [160] sehen die Entwicklung eines Status myoclonicus als ein prognostisch sehr ungünstiges, agonales Zeichen an. Keiner der 40 Patienten ihrer Studie mit einem myoklonischen Status erlangt das Bewusstsein wieder und überlebt. Bei 14 von 15 Patienten mit einem generalisierten Status myoclonicus findet man einen Verlust von Neuronen in allen kortikalen Schichten, während nur bei drei von elf Patienten ohne Status myoclonicus diese Veränderungen zu finden sind ($p < 0,01$).

Young et al. [164] untersuchen neun Patienten mit einem generalisierten Status myoclonicus, wovon keiner das Ereignis überlebt. Auch diese Patienten haben starke nekrotische Veränderungen in allen Lappen des Kortex, was zu dem Status myoclonicus führt. Trotzdem ist prognostische Bedeutung für die Mortalität bis heute unklar.

Bei 34 (29 %) der 119 Patienten dieser Arbeit liegt ein generalisierter Status myoclonicus vor. Die Überlebensrate der Patienten ohne Status myoclonicus beträgt 24 %, während die der Patienten mit Status myoclonicus 21 % beträgt. Statistisch lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Betrachtet man allerdings den SEP-Grad der Patienten mit oder ohne Status myoclonicus, findet man einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Der Anteil von Patienten mit einem generalisierten Status myoclonicus liegt in der Gruppe mit dem prognostisch ungünstigeren SEP-Grad 1 bei 44 % und fällt bei den Gruppen mit SEP-Grad 2 bis 3 auf 17 % und mit SEP-Grad 4 auf 12,5 %. Ebenso fällt der Anteil der Patienten mit einem Status myoclonicus mit einem prognostisch günstigeren Hypox-Grad ($p < 0,05$): von 12 % bei Hypox-Grad 1 auf 8 % in den Gruppen mit Hypox-Grad 2 bis 3 und 4 % bei Hypox-Grad 4.

4.2.5. Hirnstammreflexe und Outcome

Hirnstammreflexe sollten immer in einer Gesamtheit betrachtet werden, um eine Aussage über die Prognose machen zu können. Brendler und Selverstone [24] beschreiben zwölf Patienten mit nichttraumatischen Koma mit nichtreagiblen Pupillen, die trotzdem ausgezeichnet überleben. Bei Levy et al. [85] ist das Fehlen der Korneal- und Pupillenreflexe ein guter Indikator für eine schlechte Prognose. Nur drei von 52 Patienten mit fehlenden Lichtreflexen bei der ersten Untersuchung erlangen das Bewusstsein wieder, erholen sich aber trotzdem nicht mehr vollständig. Von 71 Patienten mit fehlenden Kornealreflexen bei der Erstuntersuchung erholen sich drei gut innerhalb eines Jahres. Die Kornealreflexe bei diesen Patienten sind innerhalb eines Tages wieder zurückgekehrt. Bei einem Patienten der vorliegenden Studie, der sich in

suizidaler Absicht stranguliert hat, ist der Kornealreflex zunächst auch auf einer Seite ausgefallen. Dieser Patient überlebt mit schweren neurologischen Defiziten trotz Erholung des Reflexes.

Bei allen 119 Patienten dieser Arbeit besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Hirnstammreflexen und dem neurologischen Endergebnis ($p < 0,0001$). Keiner der 31 Patienten mit komplett ausgefallenen Hirnstammreflexen überlebt das hypoxische Ereignis. Von den Patienten mit nur partiell erhaltenen Hirnstammreflexen erholt sich keiner gut oder nur mit leichten Schäden. Je drei überleben mit schweren neurologischen Defiziten bzw. im vegetativen Status. Sieben versterben an zerebralen und 23 an extrazerebralen Komplikationen.

21 % der Patienten mit komplett erhaltenen Reflexen erholen sich sehr gut bzw. gut, während 21 % der Patienten zwar das Bewusstsein wiedererlangen, jedoch schwere neurologische Schäden aufweisen oder im apallischen Syndrom verbleiben. Und trotz erhaltener Hirnstammreflexe versterben 58 % der Patienten (zwölf Patienten an zerebralen und 18 an extrazerebralen Komplikationen).

Wie Snyder et al. [132] auch festgestellt haben, sind normale Hirnstammreflexe kein sicheres Zeichen für eine gute Prognose. Sollten sie jedoch abnormal sein, ist das ein signifikantes Zeichen für einen schlechten Ausgang.

Trotzdem soll bei der Auswertung von ausgefallenen Hirnstammreflexen wie bei anderen klinischen Zeichen auch, die Sedierung oder antikonvulsive Therapie z.B. bei okulovestibularen Reflexen oder die Schmerztherapie bei Kornealreflexen berücksichtigt werden. Außerdem kann die Pupillenreaktion durch Anticholinergika negativ beeinflusst werden.

4.3. Methoden-Vergleich

Vergleich SEP und FAEP

Goodwin et al. [53] stellen fest, dass Patienten, bei denen die Antworten in den FAEP bis auf Welle I ausgefallen sind, eine sehr schlechte Prognose haben und die Patienten sehr wahrscheinlich sterben werden. Wenn alle Wellen fehlen und die kortikalen SEP auch noch ausgefallen sind, ist ebenfalls mit dem Tod oder höchstens mit einem

chronischen vegetativen Status zu rechnen. Sollten die kortikalen SEP aber erhalten sein, kann hinsichtlich der Prognose keine genaue Aussage gemacht werden. Wenn die FAEP vorhanden sind und normale oder auch abnormale Werte haben, aber die SEP ausgefallen sind, wird der Patient nicht mehr als in einem vegetativen Status überleben. Wenn die FAEP sowie die SEP vorhanden, aber abnormal sind, ist die Prognose offen. Sollten beide normal sein, spricht das zwar für eine günstige Prognose an sich, jedoch muss man immer mit einer Verschlimmerung der nichtneurologischen, aber auch der neurologischen Situation rechnen.

Die Ischämietoleranz ist im unteren Hirnstamm mit der Pons und der Medulla oblongata höher als in thalamischen und mesenzephalen Strukturen. Die somatosensiblen Potentiale erfahren dadurch eine stärkere Veränderung und eignen sich daher besser für die prognostische Einschätzung des hypoxisch-ischämischen Hirnschadens. Wenn das FAEP stark verändert ist, spricht das zwar auch für eine schwere Hirnstammschädigung, allerdings ist ein tödlicher Ausgang nicht immer zu prognostizieren. [63]

Klinische Faktoren und Evozierte Potentiale

In einem systematischen Überblick von Zandbergen et al. [167] [166] finden sich drei Faktoren, die in allen Studien eine Spezifität von 100 % aufweisen, d.h. keiner der Patienten überlebt besser als in einem vegetativen Status, wenn einer der Faktoren nachzuweisen ist. Wenn am dritten Tag die Pupillenreaktion oder die Reaktion auf Schmerzreize fehlt, spricht das ebenso wie der beidseitige Ausfall der frühen SEP innerhalb der ersten Woche für eine schlechte Prognose. Da das SEP auch am wenigstens anfällig für metabolische Veränderungen und Medikamente ist im Vergleich zu den anderen Variablen, werden sie als am verlässlichsten hinsichtlich der Prognoseeinschätzung angegeben. Die Autoren empfehlen 72 Stunden zu warten und dann bei den Patienten mit entweder fehlenden Pupillenreaktionen oder mit allerhöchstens Beugeantworten auf Schmerz frühe SEP-Antworten abzuleiten. Wenn das SEP beidseitig ausgefallen ist, soll die Therapie palliativ weiter fortgeführt werden.

Auch Carter und Butt [30] stellen in einer großen Metaanalyse mit 44 Studien fest, dass bei Patienten mit einer Hirnschädigung die Ableitung der evozierten Potentiale die beste Methode zur Feststellung der Prognose ist; besser als andere Möglichkeiten zur Prognoseeinschätzung, wie die Beobachtung klinischer Zeichen und Hirnnervenreflexe oder motorischer Reflexe, Messung des intrakraniellen Drucks und biochemische und bildgebende Verfahren.

In einem Vergleich untersuchen Beltinger et al. [12] inwieweit evozierte Potentiale aussagekräftiger sind als das EEG oder inwieweit sich beide zur Sicherung einer unter Umständen infausten Prognose bei einer hypoxischen Schädigung ergänzen. Dabei kann bei 76 % der Patienten allein durch die EEG-Ableitung eine richtige infauste Prognose gestellt werden, bei den akustisch evozierten Potentialen sind das nur 44 %, wohingegen eine ungünstige Prognose durch die SEP in 93 % der Fälle bestätigt werden kann. Nur bei drei Patienten zeigt sich das FAEP dem EEG überlegen, davon bei zwei Patienten, weil die Auswertung des EEG durch zentral wirksame Medikamente beeinflusst ist. Als optimal wird eine kombinierte Ableitung von EEG und SEP empfohlen. Frühe AEP werden als nicht unbedingt notwendig erachtet.

Ebenso schlagen Zingler et al. [171] zur besten Vorhersage eines schlechten Outcomes vor, eine Kombination aus neuronenspezifischer Enolase, die mit einem Grenzwert von 43 µg/l am zweiten Tag ihrer Studie eine Sensitivität von fast 91 % und eine Spezifität von 100 % erreicht, und S-100b heranzuziehen. Zusätzlich weist auch das beidseitige Fehlen der kortikalen Antworten im SEP bei hypoxischen Patienten eine Spezifität von 100 % auf.

Mandel et al. [92] untersuchen 42 komatöse Kinder mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und insgesamt unsicherer Prognose. Bei 31 Kindern werden SEP abgeleitet; keines der Kinder mit ausgefallenen zerebralen Antworten erholt sich wieder. Auch hier ist ein Punktwert von weniger als 5 auf der GKS, das Fehlen von spontaner Atemaktivität und Pupillenreflexen in Kombination mit fehlenden kortikalen Antworten mit einer schlechten Prognose verbunden.

Ein sicher ungünstiger Verlauf allein mit klinischen Indikatoren ist nach Dittmar et al. [41] erst nach zehn Tagen zu prognostizieren. Nur mit Hilfe zusätzlicher elektrophysiologischer Untersuchungen lässt sich schon nach drei Tagen ein sicher ungünstiger Verlauf festlegen.

4.4. Tabellarischer Vergleich der frühen und späten SEP- Antworten

In den Tabellen 3, 4 und 5 werden die Ergebnisse einiger Studien zu frühen und späten Antworten der somatosensibel evozierten Potentiale einander gegenübergestellt.

Die Studien unterscheiden sich einerseits im Studiendesign. Einige Arbeiten erheben die Daten retrospektiv mit Hilfe von Krankenakten ([131], eigene Daten), wobei hier die Gefahr der Selffulfilling Prophecy gegeben ist. Die anderen Daten ([25], [50], [52], [80], [89], [90], [91], [123], [11], [121], [8], [120]) werden prospektiv erhoben. Außerdem unterscheiden sich die Studien in der Nachbeobachtungszeit. Diese geht von der Entlassung von der Intensivstation ([80]) oder der Klinik ([50], [89]) bis hin zu sechs Monaten ([52], [91], [123]) oder ein Jahr ([25], [11]). Das Follow-up kann auch von Patient zu Patient unterschiedlich sein ([90], [131], eigene Daten), je nachdem wie lange man die Patienten nachverfolgen kann, oder sogar unbekannt sein ([25], [120]). Ein Patient, der also in der einen Studie zu den Überlebenden zählt, weil er kurz nach der Entlassung von der Intensivstation beobachtet wird, kann in der anderen Studie nach einem Jahr schon verstorben sein.

In Tabelle 3 findet man die Arbeiten zu erhaltener bzw. fehlender N 20. Um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, werden die Patienten, die überleben, aber kommunikationsfähig bleiben (Outcome 1, 2a, 2b) in der einen Gruppe und die Patienten, die entweder im vegetativen Status (Outcome 3) überleben oder versterben (Outcome 4), in der anderen Gruppe zusammengefasst.

Insgesamt sind von 994 Patienten bei 662 Patienten (66,6 %) die kortikalen Antworten erhalten. Bei 332 Patienten (33,4 %) sind die kortikalen Antworten erloschen. Keiner dieser Patienten überlebt. 324 sterben und nur acht verbleiben in einem vegetativen Status.

In der Gruppe der Patienten mit erhaltenen kortikalen Antworten ist der Ausgang sehr variabel.

Von den 662 Patienten mit erhaltener kortikaler Antwort überleben 247 Patienten mit mehr oder weniger schweren neurologischen Defiziten. 415 Patienten versterben bzw. verbleiben im apallischen Zustand.

Tabelle 3: Vergleich der Vorhersagekraft erhaltener und fehlender früher kortikaler SEP-Antworten in Hinblick auf die Prognose des hypoxisch-ischämischen Hirnschadens in 13 systematischen Untersuchungen

Abkürzungen: 1: komplett erholt; 2a: mit leichten Defiziten erholt, kommunikationsfähig; 2b: mit schweren Defiziten erholt, kommunikationsfähig; 3: veg. Status; 4: Tod

Autor	Jahr	Pat. Insg.	Erhal- tene N 20	Outcome					Feh- lende N 20	Outcome	
				1	2a	2b	3	4		3	4
Brunko, Zegers de Beyl [25]	1987	50	20	5		15				30	
				25%		75%		30		100%	
Ganji et al. [50]	1988	22	12			12		10		10	
						100%				100%	
Rothstein et al. [121]	1991	40	21	14		7				19	
				67%		33%		19		100%	
Madl et al. [90]	1993	66	44	17		27				22	
				39%		61%		22		100%	
Sandroni et al. [123]	1995	43	32	23		9				11	
				72%		28%		11		100%	

Autor	Jahr	Pat. Insg.	Erhal- tene N 20	Outcome					Feh- lende N 20	Outcome	
				1	2a	2b	3	4		3	4
Bassetti et al. [8]	1996	56	33	11		22		23	23	100%	
				33%		67%					
Lechner [80]	1996	73	63	40		23		10	6	4	
				63%		36%					
Madl et al. [89]	1996	216	168	47		121		48		48	
						28%					72%
Madl et al. [91]	2000	162	116	42		74		46		46	
				36%		64%					
Rothstein [120]	2000	50	27	16		11		23		23	
				59%		41%					
Sherman et al. [131]	2000	72	37	8		29		35		35	
				22%		78%					
Gendo et al. [52]	2001	25	22	7		15		3	1	2	
				32%		68%					
Eigene Daten				17		50		52	1	51	
		119	67	25%		75%					
Summe		994	662	247		415		332	8	324	

Bei insgesamt 732 Patienten wird zusätzlich die N 70 abgeleitet (Tabelle 4 und 5), die bei 358 Patienten (48,9 %) erhalten und bei 374 (51,1 %) erloschen ist.

Bei den sechs Arbeiten der Tabelle 4 mit insgesamt 265 Patienten werden die Outcome-Gruppen wie bei den Arbeiten zu den frühen Potentialen zusammengefasst. Von den 103 Patienten mit einer erhaltenen N 70 überleben 45 und sind kommunikationsfähig und 58 versterben oder verbleiben im vegetativen Status. Bei 162 Patienten lässt sich keine N 70 darstellen. Davon überleben nur drei Patienten aus der eigenen Studie, zwei erholen sich sehr gut und einer hat schwere neurologische Defizite.

Bei den beiden Arbeiten der Tabelle 5 sind die Ergebnisse nur bedingt mit denen der Tabelle 4 zu vergleichen. Hier werden Patienten, die mit schweren Defiziten, aber erhaltener Kommunikationsfähigkeit (Outcome 2b) überleben, der Gruppe mit dem

schlechten Ausgang zugeteilt. Es werden insgesamt 467 Patienten untersucht. Zwei der 212 Patienten mit fehlender N 70 überleben mit keinen (Outcome 1) bzw. leichten neurologischen Defiziten (Outcome 2a). Die anderen Patienten mit fehlender N 70 haben entweder schwere Schäden (Outcome 2b), sind im vegetativen Status (Outcome 3) oder versterben (Outcome 4). Bei 255 Patienten findet man eine erhaltene N 70. Davon haben 107 Patienten einen guten Ausgang, also keine (Outcome 1) oder leichte neurologische Schäden (Outcome 2a); 148 Patienten haben einen schlechten Ausgang.

Tabelle 4: Vergleich erhaltener und fehlender später kortikaler Antworten; Abkürzungen siehe Tabelle 3

Autor	Jahr	Pat. Insg.	Erhal- tene N 70	Outcome					Feh- lende N 70	Outcome					
				1	2a	2b	3	4		1	2a	2b	3	4	
Ganji et al. [50]	1998	22	1					1						21	100%
Madl et al. [90]	1993	66	31			17		14						35	100%
Lechner [80]	1996	6	3			3								3	100%
Sherman et al. [131]	2000	72	32			8		24						40	100%
Gendo et al. [52]	2001	25	14			7		7						11	100%
Eigene Daten		74	22			10		12		2	1			49	
						45%		55%		4%	2%			94%	
Insgesamt		265	103			45		58		162	2	1		159	

Tabelle 5: Vergleich erhaltener und fehlender später kortikaler Antworten; Abkürzungen siehe Tabelle 3

Autor	Jahr	Pat. Insg.	Erhal- tene N 70	Outcome					Feh- lende N 70	Outcome				
				1	2a	2b	3	4		1	2a	2b	3	4
Madl et al [91]	2000	162	81	35 43%		46 57%			81	1 1%		80 99%		
Bauer et al. [11]	2003	305	174	72 41%		102 59%			131	1 1%		130 99%		
Insgesamt		467	255	107		148			212	2		210		

Lohnt es sich, zusätzlich die späten SEP- Komponenten zu analysieren?

Fasst man die Ergebnisse der frühen SEP- Antworten zusammen, so zeigt sich bezüglich der Vorhersage einer infausten Prognose ein einheitliches Bild: Keiner der Patienten mit ausgefallenen kortikalen Antworten überlebt in einem kommunikationsfähigen Zustand. Die Zahlen der Patienten, die in einem vegetativen Status überleben, liegen zwischen 0 % und 60 %. Die Zahlen der Patienten, die versterben, weisen eine Schwankungsbreite von 40 % bis 100 % auf.

Im Hinblick auf eine günstige Prognose zeigen erhaltene kortikale Reizantworten eine Schwankungsbreite von 22 % bis 67 %.

Misst man für die Frage einer günstigen Prognose zusätzlich die Nachweisbarkeit später SEP- Komponenten, v. a. die N 70, so schwanken hier die Angaben zwischen 25 % und 100 %, so dass sich hier ein, in unserer Untersuchung statistisch signifikanter Trend, zur besseren Prognose ergibt. In der Vorhersage der individuellen Prognose leisten die späten SEP- Komponenten allerdings keinen Beitrag, da in einzelnen Fällen der Nachweis kortikaler Reizantworten mit einer schlechten Prognose verbunden sein könnte, genauso wie auch umgekehrt.

4.5. Vergleich der Daten von Riffel et al. [111] mit den eigenen Daten

Tabelle 6: Vergleich der Befunde der Untersuchung von Riffel et al. [111] mit den eigenen Daten bei 126 bzw. 119 Patienten mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung

	Anzahl der Patienten bei Riffel et al. [111]	Anzahl der Patienten in der vorliegenden Arbeit
Patienten insgesamt	126 (100 %)	119 (100 %)
Ursache kardial	80 (63 %)	92 (77 %)
Ursache pulmonal	21 (17 %)	14 (12 %)
Ursache sonstige	25 (20 %)	13 (11 %)
Outcome		
Insgesamt überlebt	18 (14 %)	28 (24 %)
Komplette Erholung	5 (4 %)	6 (5 %)
Kommunikationsfähig, mit teilweiser Pflege- und Überwachungsbedürftigkeit	3 (2 %)	6 (5 %)
Kommunikationsfähig, mit kompletter Pflege- und Überwachungsbedürftigkeit	5 (4 %)	5 (4 %)
Vegetativer Status	5 (4 %)	11 (9 %)
Insgesamt verstorben	108 (86 %)	91 (76 %)
Tod bei zerebraler Komplikation	46 (37 %)	37 (31 %)
Davon mit Diagnose Hirntod	15	9
Tod bei organischer Komplikation	62 (49 %)	54 (45 %)
Myoklonien (davon verstorben)	26(24)	34(27)
SEP Ableitung innerhalb von 120 Stunden	54	49
Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangen (incl. Veg. Status)	14	16
SEP-Grad 1	0	0
SEP-Grad 2	2 (14 %) 2 x Veg. Status	3 (19 %) 3 x Veg. Status
SEP-Grad 3	2 (14 %)	9 (56 %) 2 x Veg. Status

	Anzahl der Patienten bei Riffel et al. [111]	Anzahl der Patienten in der vorliegenden Arbeit
SEP-Grad 4	10 (71 %)	4 (25%) 2 x Veg. Status
Patienten, die zerebral versterben	40	33
SEP-Grad 1	33 (82 %)	27 (82 %)
SEP-Grad 2	7 (18 %)	6 (18 %)
SEP-Grad 3	0	0
SEP-Grad 4	0	0
FAEP Ableitung innerhalb von 120 Stunden	91	57
Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangen	14	8
AEP-Grad 1	0	0
AEP-Grad 2	0	3 (37,5 %)
AEP-Grad 3	0	0
AEP-Grad 4	14 (100 %)	5 (62,5 %)
Patienten, die zerebral versterben	40	21
AEP-Grad 1	10 (25 %)	5 (24 %)
AEP-Grad 2	4 (10 %)	7 (33 %)
AEP-Grad 3	5 (12,5 %)	4 (19 %)
AEP-Grad 4	21 (52,5 %)	5 (24 %)
Patienten, die im Organversagen versterben	37	28
AEP-Grad 1	1 (3 %)	4 (14 %)
AEP-Grad 2	3 (8 %)	10 (36 %)
AEP-Grad 3	8 (22 %)	7 (25 %)
AEP-Grad 4	25 (67 %)	7 (25 %)

Das Patientengut der beiden Studien ist ungefähr miteinander vergleichbar (Tabelle 6). Riffel et al. [111] untersuchen 126 Patienten, deren Ursache des Kommas auch in drei Gruppen eingeteilt wird: kardiale, pulmonale und sonstige Ursache. Davon überleben 14 % der Patienten, 86 % versterben: 37 % wegen zerebraler und 49 % an extrazerebralen Komplikationen. Im Gegensatz dazu überlebend 24 % der Patienten der vorliegenden Studie, 76 % versterben (31 % an zerebralen und 45 % an extrazerebralen Komplikationen).

Bei Riffel et al. [111] versterben 24 der 26 Patienten mit Myoklonien. Im Vergleich dazu versterben 27 Patienten der 34 Patienten mit Myoklonien in der vorliegenden Arbeit.

Auch bei der Ableitung der frühen SEP unterscheiden sich die beiden Studien nicht.

Nach 120 Stunden werden bei Riffel et al. [111] bei 54 Patienten SEP abgeleitet. Davon erlangen zwölf Patienten (22 %) das Bewußtsein wieder und zwei (4 %) verbleiben in einem vegetativen Status. Diese beiden Patienten erreichen nur einen SEP-Grad 2, während zwei der kommunikationsfähigen Patienten SEP-Grad 3 und die restlichen SEP-Grad 4 erreichen. Die anderen 40 (74 %) Patienten versterben an zerebralen Komplikationen; 33 haben nur einen SEP-Grad 1 und 7 SEP-Grad 2.

In der vorliegenden Arbeit überleben neun Patienten (18,4 %) in einem kommunikationsfähigen Zustand, während sieben Patienten (14,3 %) apallisch bleiben. Die drei Patienten mit SEP-Grad 2 sind alles Patienten im Wachkoma, während bei den neun Patienten mit SEP-Grad 3 und den vier Patienten mit SEP-Grad 4 jeweils nur zwei Patienten im Wachkoma zu finden sind. 33 Patienten (67,3 %) versterben an zerebralen Komplikationen. Auch bei diesen Patienten findet man in den frühen SEP-Ableitungen nur SEP-Grad 1 (27 Patienten) und SEP-Grad 2 (sechs Patienten).

Nach 120 Stunden werden bei 91 Patienten in der Arbeit von Riffel et al. [111] FAEP abgeleitet. 14 der Patienten überleben mit einem AEP-Grad 4, während 40 an zerebralen Komplikationen (10 x AEP-Grad 1, 4 x AEP-Grad 2, 5 x AEP-Grad 3, 21 x AEP-Grad 4) und 37 an organischen Komplikationen versterben (1 x AEP-Grad 1, 3 x AEP-Grad 2, 8 x AEP-Grad 3, 25 x AEP-Grad 4).

In der vorliegenden Studie werden bei 57 der Patienten die FAEP in den ersten 120 Stunden abgeleitet. Acht Patienten überleben und haben 3 x AEP-Grad 2 und 5 x AEP-Grad 4.

21 der Patienten versterben an zerebralen Komplikationen (5 x AEP-Grad 1, 7 x AEP-Grad 2, 4 x AEP-Grad 3, 5x AEP-Grad 4), während 28 aufgrund extrazerebraler Ursachen sterben (4 x AEP-Grad 1, 10 x AEP-Grad 2, 7 x AEP-Grad 3, 7 x AEP-Grad 4).

4.6. Therapieansätze

Hypothermie

Schon 1959 werden erste Ansätze für eine therapeutische Hypothermie vorgeschlagen. Obwohl die Zieltemperatur deutlich geringer gehalten wird und die Komplikationsrate wesentlich höher ist, entsprechen die Ergebnisse den heutigen Studien. [13] Trotzdem werden die Ergebnisse für Therapieansätze zunächst nicht weiter genutzt.

Erst um 1990 greift man die Idee wieder auf und führt tierexperimentelle Studien mit Hunden durch. Für eine gemäßigte systemische Hypothermie von 30°C [82] bzw. eine milde Hypothermie von 34°C [83] kann dort eine deutliche Verminderung der zerebralen Schädigung nach einem Herzkreislaufstillstand nachgewiesen werden.

Zunächst hat man die Vorstellung, dass nur allein der reduzierte Sauerstoffverbrauch für die zellschützende Wirkung verantwortlich ist. Erst mit der Zeit zeigte sich ein komplexes Zusammenspiel, v.a. durch die Unterdrückung metabolischer Prozesse in den Neuronen im Gehirn durch die Hypothermie. [93]

In einer multizentrischen Studie von über 130 Patienten nach Reanimation bei Kammerflimmern zeigen die Patienten mit einer therapeutischen milden Hypothermie zwischen 32°C und 34°C über 24 Stunden ein deutlich besseres neurologisches Endergebnis und eine geringere Mortalitätsrate (41 %) nach sechs Monaten im Vergleich zu einer Gruppe unter normothermen Bedingungen gleicher Größe, bei der die Mortalitätsrate 55 % beträgt. [143]

Bernard et al. [16] vergleichen bei einer Gruppe von 77 Patienten nach einem Kreislaufstillstand Normothermie mit einer Hypothermie mit einer Körperkerntemperatur von 33° C, die innerhalb von zwei Stunden nach dem hypoxischen Ereignis erreicht wird und dann zwölf Stunden aufrecht erhalten wird. Dabei zeigt sich auch wieder, dass die hypotherm gehaltenen Patienten mit weniger neurologischen Schäden überleben als die normothermen Patienten (49 % der Patienten versus 26 % der Patienten, $p < 0,05$).

Ein hoher Wert der neuronenspezifischen Enolase ist mit einer schlechten Prognose verknüpft. Bei Patienten, die nach einer zerebralen Ischämie hypotherm gehalten werden, zeigt sich, dass die neuronenspezifische Enolase wieder wesentlich stärker abfällt als bei normothermen Patienten ($p < 0,001$). Bei beiden Gruppen ist ein Abfallen der NSE mit einem guten neurologischen Outcome nach sechs Monaten, einem wiedererlangten Bewusstsein und einem Überleben von mindestens sechs Monaten verknüpft. Für S-100B kann kein solcher Zusammenhang gefunden werden. [147]

Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Die Idee eine postischämische Enzephalopathie, bei der es zu einer abnormen Kalziumhomöostase kommt, mit Kalziumkanalblockern wie Lidoflazin zu behandeln wird von einer Gruppe (Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group) [22] untersucht. Leider lässt sich aber beim Menschen kein signifikanter Unterschied zur mit einem Plazebo behandelten Gruppe nachweisen, sodass dieser Therapieansatz wieder verworfen werden muss. Ebenso wie mit Kalziumantagonisten kann auch mit Glutamatantagonisten oder Radikalfängern der durch die Ischämie verursachte Zellschaden nur in Tierversuchen reduziert werden. Beim Menschen erweisen sich die Substanzen meist als unwirksam oder unverträglich. [21]

Therapie während kardiopulmonaler Reanimation

Auch hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten und Vorschläge, wie die präklinische Lyse bei Herzkreislaufstillstand im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung gibt es immer wieder Neuerungen, die die Mortalität insgesamt verringern. [100]

Bei der Medikamentengabe bei kardiopulmonaler Reanimation könnte sich eine Änderung abzeichnen. Wenzel et al. [156] stellen fest, dass die Gabe von Vasopressin vor Epinephrin bei Kammerflimmern oder pulsloser elektrischer Aktivität keinen Vorteil bringt, jedoch bei Asystolie signifikant mit höheren Raten an Krankenhauseinweisungen und -entlassungen verbunden ist. Bei therapierefraktärer Asystolie ist anscheinend die Gabe von Epinephrin direkt nach Vasopressin wirkungsvoller als die alleinige Gabe von Epinephrin.

Verbesserte Aufklärung in der Laienreanimation

Um ein Überleben nach einem Kreislaufstillstand zu verbessern ist es wichtig, nichtmedizinisches Personal im Umgang mit halbautomatischen externen Defibrillatoren zu schulen. Wenn diese nämlich innerhalb von drei Minuten mit der Defibrillation beginnen, ist mit den höchsten sekundären Überlebensraten (74 %) zu rechnen. [152]

5. Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten im hypoxischen Koma ist generell schlecht. Allerdings erholen sich 3 bis 10 % der Patienten. [45]

Immer wieder wird beobachtet, dass ein Patient trotz eines Punktwertes auf der Glasgow-Koma-Skala von 3 über mehr als acht Stunden mit ausgefallenen Hirnstammreflexen oder mit einem generalisierten Status myoclonicus überlebt. [106] [111]

Viele Patienten stehen nach einer kardiopulmonalen Reanimation unter dem Einfluss von Sedativa oder Analgetika oder sind intubiert und beatmet, sodass die klinische Beurteilung erschwert wird und unzuverlässig bleibt.

Wegen der hohen Kosten der Intensivmedizin und in Hinblick auf die psychische Belastung der Angehörigen ist eine frühzeitige zuverlässige Prognosestellung besonders wichtig.

Hierzu eignen sich elektrophysiologische Untersuchungsmethoden, wie die Ableitung der evozierten Potentiale. Diese sind von der Mitarbeit des Patienten unabhängig, was gerade bei komatösen Patienten von Vorteil ist. Außerdem werden sie im Gegensatz zum EEG oder zur rein klinischen Untersuchung nicht oder nur sehr wenig durch Medikamente wie Sedativa beeinflusst. Sie sind direkt am Bett des Patienten auch auf der Intensivstation ableitbar, sodass transportunfähige, instabile Patienten ebenfalls untersucht werden können. Die Ergebnisse sind sofort verfügbar und einfach auswertbar.

Sind die frühen kortikalen somatosensibel evozierten Potentiale beidseits ausgefallen, kann mit einer Spezifität von 100 % eine infauste Prognose gestellt werden.

Insgesamt werden 119 Patienten untersucht. 98 % der 52 Patienten mit einer beidseitig ausgefallenen N 20 sterben (52 % an zerebralen und 46 % an extrazerebralen Komplikationen) und 2 % überleben in einem vegetativen Status.

Bei den 59 Patienten mit mindestens einseitig erhaltener, aber pathologischer N 20 überleben 25 % mit mehr oder weniger starken neurologischen Defiziten, 14 % verbleiben in einem vegetativen Status und 61 % versterben.

Auch bei einer beidseitig normalen N 20 erlangen nur 25 % der 8 Patienten ihre

Kommunikationsfähigkeit wieder. 25 % der Patienten überleben im Wachkoma und 50 % der Patienten versterben an extrazerebralen Komplikationen. Keiner der Patienten verstirbt an zerebralen Komplikationen.

Bei 74 Patienten werden zusätzlich die späten Antworten der somatosensibel evozierten Potentiale abgeleitet. Von 52 Patienten mit fehlender N 70 versterben 83 % (42 % an zerebralen und 41 % an extrazerebralen Komplikationen) und 12 % überleben mit einem apallischen Syndrom. Trotz fehlender N 70 erholen sich zwei Patienten komplett und einer überlebt mit schweren neurologischen Schäden.

Zehn der 22 Patienten mit vorhandener N 70 überleben das hypoxische Ereignis mit erhaltener Kommunikationsfähigkeit. Ein Patient verbleibt im Wachkoma, elf Patienten versterben an extrazerebralen Komplikationen.

Statistisch betrachtet findet sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen den vier unterschiedlichen Kategorien der späten SEP- Antworten und dem Outcome . Allerdings zeigt sich bei der Einzelfallanalyse, dass eine fehlende N 70 sich nicht zur individuellen Vorhersage einer schlechten Prognose eignet. Dies liegt zum einen an der Beeinflussbarkeit durch Medikamente, zum anderen an der schwierigeren Beurteilbarkeit und an der möglichen zeitlich verzögerten Erholung der späten kortikalen Antworten. Ebenso wenig ist eine erhaltene N 70 für die individuelle Vorhersage einer guten Prognose geeignet.

Die akustisch evozierten Potentiale korrelieren insgesamt am wenigsten mit der Prognose. Allenfalls fehlende FAEP eignen sich zur Vorhersage einer schlechten Prognose. Keiner der 14 Patienten mit fehlenden FAEP erholt sich wieder. Je sieben sterben an zerebralen und extrazerebralen Komplikationen.

Von 25 Patienten mit komplett normalen FAEP versterben acht Patienten an zerebralen und zehn an extrazerebralen Komplikationen. Ein Patient verbleibt im Wachkoma, während sich vier Patienten mit leichten und schweren neurologischen Defiziten und nur zwei Patienten komplett erholen.

Bei 60 Patienten findet man pathologische FAEP. Davon versterben 14 an zerebralen und 29 an extrazerebralen Komplikationen. 13 Patienten überleben das Ereignis mit mehr oder weniger großen Schäden, darunter auch acht apallische Patienten. Vier Patienten erholen sich komplett.

Bei einem erhaltenen FAEP ist also keine eindeutige Aussage über die Prognose des Patienten möglich. Die FAEP sind folglich nur als Zusatzuntersuchung geeignet, z.B. zum Beweis eines Hirntods oder bei einer schon durch das SEP bestätigten schlechten Prognose.

6. Literaturverzeichnis

- 1: Adrian ED, Matthews BHC (1934) The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol*, 81; 440-471
- 2: Ahmed I (1988) Use of somatosensory evoked responses in the prediction of outcome from coma. *Clin Electroencephalogr*, 19; 78-86
- 3: Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA (1977) Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*, 8; 51-57
- 4: Astudillo R, van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aberg B (1996) Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*, 10; 1107-1112
- 5: Barcroft J (1920) Anoxemia. *Lancet*, 2; 485-489
- 6: Barelli A (1993) Evoked Potentials in post-anoxic coma- Value and Limitations. *Resuscitation*, 25; 187-89
- 7: Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH (1993) Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res*, 623; 77-82
- 8: Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW (1996) Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61; 610-615
- 9: Bassetti C, Scollo- Lavizzari G (1987) Der Wert des EEG zur Prognose bei postanoxischen Komata nach kardiozirkulatorischem Stillstand. *Z EEG EMG*, 18; 97-100
- 10: Bateman DE (2001) Neurological assessment of coma.. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, Suppl 1; 3- 7
- 11: Bauer E, Funk GC, Gendo A, Kramer L, Zauner C, Sterz F, Schneider B, Madl C (2003) Electrophysiological assessment of the afferent sensory pathway in cardiac arrest survivors. *Eur J Clin Invest*, 33; 283-287
- 12: Beltinger A, Riffel B, Stöhr M (1992) Prognostischer Stellenwert des EEG im Vergleich zu evozierten Potentialen bei schwerer hypoxischer Hirnschädigung. *Z EEG-EMG*, 23; 75- 81
- 13: Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ (1959) The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*, 38; 423-428
- 14: Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber S, Saltuari L, Schinnerl A, Traweger C, Dienstl F, Aichner F (1995) Early Determination of Neurological Outcome After Prehospital Cardiopulmonary Resuscitation. *Stroke*, 26; 543-549

- 15: Berger H (1929) Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr, 87; 527-570
- 16: Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 346; 557-563
- 17: Bertini G, Margheri M, Giglioli C, Cricelli F, de Simone L, Taddei T, Marchionni N, Zini G, Gensini GF (1989) Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. Crit Care Med, 17; 627- 633
- 18: Besser R (2001) Hirntod. Klin Neurophysiol, 32; 39- 41
- 19: Bialecki L, Woodward RS (1995) Predicting death after CPR - experience at a nonteaching community hospital with a full-time critical care staff. Chest, 108; 1009-1017
- 20: Birbamer G, Aichner F, Felber S, Kampfl A, Berek K, Schmutzhard E, Gerstenbrand F (1991) MRI of cerebral hypoxia. Neuroradiology, 33, Suppl; 53-55
- 21: Block F, Schwarz M (1999) Neuroprotektion beim Schlaganfall. Der Nervenarzt, 70; 101-110
- 22: Brain resuscitation Clinical Trial II Study Group (1991) A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. N Engl J Med, 324; 1225- 1231
- 23: Branston NM, Ladds A, Symon L, Wang AD (1984) Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. J Cereb Blood Flow Metab, 4; 68-81
- 24: Brendler SJ, Selverstone B (1970) Recovery from decerebration. Brain, 93; 381-392
- 25: Brunko E, Zegers de Beyl D (1987) Prognostic value of early cortical somatosensory evoked potentials after resuscitation from coma. Electroencephalograph Clin Neurophysiol, 66; 15- 24
- 26: Buchner H, Ludwig I, Veldkamp R, Willmes K, Ferbert A (1992) Topographie der frühen kortikalen N.medianus-SEP: Ergebnisse für die Methodik in der Routine. Z EEG-EMG, 23; 203- 209
- 27: Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R (1990) Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. Cancer, 65; 1386-1390
- 28: Callies A, Käthner A, Bandemer G, Kuckelt W, Böhmert F (2000) Laienreanimation: notwendige Ergänzung eines optimalen Rettungsdienstes. Rettungsdienst, 23; 46-51

- 29: Caronna JJ (1979) Diagnosis, Prognosis and treatment of hypoxic coma, 1-20; in: Fahn S, Davis JN, Rowland LP: Cerebral hypoxia and its consequences, Raven Press, New York
- 30: Carter B, Butt W (2000) Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med*, 29; 178- 186
- 31: Cartlidge N (2001) States related to or confused with coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, Suppl 1; 18- 19
- 32: Caton R (1875) The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Br Med J*, 2; 278
- 33: Chalela JA, Wolf RL, Maldijan JA, Kasner SE (2001) MRI identification of early white matter injury in anoxic- ischemic encephalopathy. *Neurology*, 56; 481- 485
- 34: Chen R, Bolton CF, Young GB (1996) Prediction of outcome in patients with anoxic coma: A clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med*, 24; 672- 678
- 35: Dawson DM, Fine IH (1967) Creatin kinase in human tissues. *Arch Neurol*, 16; 175- 180
- 36: Dawson GD (1954) A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6; 65-84
- 37: Dawson GD (1947) Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 10; 134-137
- 38: De Volder AG, Michel C, Guerit JM, Bol A, Georges B, de Barys T, Laterre C (1994) Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome due to cardiac arrest. *Acta Neurol Belg*, 94; 183-189
- 39: de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, Dalstra J, Daemen M (1998) Circumstances and causes of out-of-hospital cardiac arrest in sudden death. *Heart*, 79; 356-361
- 40: Diehl P, Mauer D, Schneider T, Dick W (1992) The emergency telephone number--the essential weak link in an emergency system. Prospective studies involving cardiac arrests observed by bystanders. *Anaesthesist*, 41; 348-353
- 41: Dittmar G, Raupach W, Scheller W, Bauersachs M, Lincke HO (1996) Frühprognose des hypoxämischen Hirnschadens. *Akt Neurol*, 23; 207-211
- 42: Earnest MP, Breckinridge JC, Yarnell PR, Oliva PB (1979) Quality of survival after out-of-hospital cardiac arrest: predictive value of early neurologic evaluation. *Neurology*, 29; 56- 60
- 43: Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton- Tyrrell K, Safar P and BRCT I Study Group (1994) Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *The Lancet*, 343; 1055- 1059

- 44: Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, Rydin E, Ronquist G (1987) Prediction of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 15; 820-825
- 45: Edgren E, Kelsey S, Sutton K (1989) The presenting ECG pattern in survivors of cardiac arrest and its relation to the subsequent long-term survival. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *Acta Anaesthesiol Scand*, 33; 1-7
- 46: Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH (1986) Definition and classification of myoclonus. *Adv Neurol*, 43; 1-5
- 47: Fang JF, Chen RJ, Lin BC, Hsu YB, Kao JL, Kao YC, Chen MF (1999) Prognosis in presumptive hypoxic-ischemic coma in nonneurologic trauma. *J Trauma*, 47; 1122-1125
- 48: Frank LM, Furgiuele TL, Etheridge JE Jr (1985) Prediction of chronic vegetative state in children using evoked potentials.. *Neurology*, 35; 931-934
- 49: Frucht S, Fahn S (2000) The Clinical Spectrum of Posthypoxic Myoclonus. *Mov Disord*, 15, Suppl 1; 2-7
- 50: Ganji S, Peters G, Frazier E (1988) Somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in nontraumatic coma. *Clin Electroencephalogr*, 19; 55- 67
- 51: Gasser HS, Graham HT (1933) Potentials produced in the spinal cord by stimulation of the dorsal roots. *Am J Physiol*, 103; 303-320
- 52: Gendo A, Kramer L, Häfner M, Funk GC, Zauner C, Sterz F, Holzer M, Bauer E, Madl C (2001) Time- dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors. *Intensive Care Med*, 27; 1305- 1311
- 53: Goodwin SR, Friedmann WA, Bellefleur M (1991) Is it time to use evoked potentials to predict outcome in comatose children and adults?. *Crit Care Med*, 19; 518-524
- 54: Goodwin SR, Toney KA, Mahla ME (1993) Sensory evokes potentials accurately predict recovery from prolonged coma caused by strangulation. *Critical Care Med*, 21; 631-633
- 55: Grimm G, Madl C, Oder W, Druml W, Schneeweiss B, Laggner AN, Gossinger HD, Geissler K, Lenz K (1991) Evoked potentials in severe herpes simplex encephalitis. *Intensive Care Med*, 17; 94-97
- 56: Grubb NR, Elton RA, Fox KAA (1995) In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Lancet*, 346; 417-421
- 57: Guerit JM, de Tourtchaninoff M, Soveges L, Mahieu P (1993) The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin.*, 23; 209-226
- 58: Hacke W (1988) *Neurologische Intensivmedizin*, 2., korrigierte Auflage, Perimed Fachbuch Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen

- 59: Hagel K, Rietz S (1998) Prognosis of the apallic syndrome. A literature review. *Anaesthesist*, 47; 677-682
- 60: Haghghi SS, Oro JJ, Scot RG, McFadden M (1992) Effect of graded hypoxia on cortical and spinal somatosensory evoked potentials. *Surg Neurol*, 37; 350- 355
- 61: Hallett M (2000) Physiology of Human Posthypoxic Myoclonus. *Mov Disord*, 15, Suppl 1; 8- 13
- 62: Hamel MB, Phillips R, Teno J, Davis RB, Goldman L, Lynn J, Desbiens N, Connors AF Jr, Tsevat J (2002) Cost effectiveness of aggressive care for patients with nontraumatic coma. *Crit Care Med*, 30; 1191- 1196
- 63: Haupt WF (1988) Prognostischer Wert multimodaler evozierter Potentiale bei neurologischen Intensivpatienten. *Klin Wochenschr*, 66, Suppl 14; 53-61
- 64: Haupt WF, Prange HW, Janzen RWC (1998) Postanoxisches Koma und Prognose. *Anaesthesist*, 47; 682- 684
- 65: Haupt WF, Schumacher A (1988) Medianus-SEP und Prognose in der neurologischen Intensivmedizin-Eine Studie. *Z EEG-EMG*, 19; 148-151
- 66: Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Engdahl J, Holmberg S (2002) Characteristics and outcome among patients having out of hospital cardiac arrest at home compared with elsewhere. *Heart*, 88; 579-582
- 67: Hossmann KA (1993) Ischemia-mediated neuronal injury. *Resuscitation*, 26; 225-235
- 68: Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1; 480-484
- 69: Jennett B, Plum F (1972) Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1; 734-737
- 70: Kajimoto SI, Hosomi H, Suwaki H, Hosokawa K (1994) High- Rate sequential sampling of auditory brain- stem and somatosensory evoked responses in hypoxia. *Electroencephalogr clin Neurophysiol*, 92; 456- 461
- 71: Kanthasamy A, Nguyen BQ, Truong D (2000) Animal Model of Posthypoxic Myoclonus: II. Neurochemical, Pathologic, and Pharmacologic Characterization. *Mov Disord*, 15, Suppl 1; 31- 38
- 72: Karkela J, Pasanen M, Kaukinen S, Morsky P, Harmoinen A (1992) Evaluation of hypoxic brain injury with spinal fluid enzymes, lactate, and pyruvate. *Crit Care Med*, 20; 737-740
- 73: Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG (1983) Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *Am J Roentgenol*, 47; 677-682
- 74: Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer N (2002) Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci*, 17; 38-42

- 75: Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures. *Neurology*, 38; 401-405
- 76: Kuschinsky W (1991) Physiology of cerebral blood flow and metabolism. *Arzneimittelforschung*, 41; 284-288
- 77: Lance JW, Adams RD (1963) The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*, 86; 111-136
- 78: Leão AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 7; 359- 390
- 79: Lechner C, Behse F, Meisenzahl E, Brinkhorst F (1997) Erholungszeit des Medianus-SEP bei hypoxischem Hirnschaden. *Z EEG-EMG*, 28; 136-40
- 80: Lechner D, Medianus- SEP als Parameter zur frühzeitigen Prognoseabschätzung des hypoxischen Hirnschadens, Med. Dissertation, Universität Berlin
- 81: Ledsome JR, Cole C, Sharp- Kehl JM (1996) Somatosensory evoked potentials during hypoxia and hypocapnia in conscious humans. *Can J Anaesth*, 43; 1025- 1029
- 82: Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A (1990) Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke*, 21; 1600-1606
- 83: Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW (1990) Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10; 57-70
- 84: Levy DE, Bates D, Caronna JJ, Carlidge NEF, Knill-Jones RP, Lapinski RH, Singer BH, Shaw DA, Plum F (1981) Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med*, 94; 293-301
- 85: Levy DE., Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F (1985) Predicting Outcome From Hypoxic-Ischemic Coma. *JAMA*, 253; 1420-1426
- 86: Link J, Wagner W, Rohling R (1988) Akustisch evozierte Potentiale in der Entwicklung des Hirntodes. *Klin Wochenschr*, 66, Suppl 14; 62-66
- 87: Longstreth Jr WT, Diehr P, Cobb LA, Hanson RW, Blair AD (1986) Neurologic outcome and blood glucose levels during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Neurology*, 36; 1186- 1191
- 88: Longstreth WT (1983) Prediction of awakening after out-of-hospital arrest. *N Engl J Med*, 308; 1378- 1382
- 89: Madl C, Kramer L, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Kranz A, Ratheiser K, Zauner C, Schneider B, Grimm G (1996) Detection of nontraumatic comatose patients with no benefit of intensive care treatment by recording of sensory evoked potentials. *Arch Neurol*, 53; 512- 516

- 90: Madl Ch, Grimm G, Kramer L, Yeganehfar W, Sterz F, Schneider B, Kranz A, Schneeweiss B, Lenz K (1993) Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Lancet*, 341; 855- 858
- 91: Madl Ch, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, Gervais H, Gendo A, Eisenhuber E, Grimm G, Sterz F (2000) Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med*, 28; 721- 726
- 92: Mandel R, Martinot A, Delepouille F, Lamblin MD, Laureau E, Vallee L, Leclerc F (2002) Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr*, 141; 45-50
- 93: Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M, Katz LM, Kochanek PM, Lechleuthner A, Nemoto EM, Obrist W, Safar P, Sterz F, Tisherman SA, White RJ, Xiao F, Zar H (1996) Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med*, 24, Suppl; 81-89
- 94: Martens P, Raabe A, Johnsson P (1998) Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*, 29; 2363-2366
- 95: Maurer K, Eckert J (1999) Praxis der evozierten Potentiale SEP- AEP- MEP- VEP, Enke, Stuttgart
- 96: McPherson R, Zeger S, Traytsman RJ (1986) Relationship of Somatosensory Evoked Potentials and Cerebral Oxygen Consumption during hypoxic hypoxia in dogs. *Stroke*, 17; 30-36
- 97: Müllges W, Stoll G (2002) Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. *Akt Neurol*, 29; 431-446
- 98: Mullie A, Verstringe P, Buylaert W, Houbrechts H, Michem N, Delooz H, Verstringe P, Houbrechts H, Delooz H, Van den Broek L, Lauwaert D, Weeghmans M, Bossaert L, Lewi P (1988) Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out-of-hospital. *Mov Disord*, 15, Suppl 1; 137-140
- 99: Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Jochum M (2001) S-100b, sE-selectin, and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation: pilot study. *World J Surg*, 25; 539-543
- 100: Myerburg RJ, Velez M, Fenster J, Rosenberg DG, Castellanos A (2003) Community-based responses to impending or actual cardiac arrest and advances in post-cardiac arrest care. *J Interv Card Electrophysiol*, 9; 189-202
- 101: Nakabayashi, M., Kurokawa, A., Yamamoto, Y. (2001) Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 27; 1210- 1214
- 102: Niskanen M, Kari A, Nikki P, Iisalo E, Kaukinen L, Rauhala V, Saarela E, Halinen M (1991) Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Glasgow coma scores as predictors of outcome from intensive care after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 19; 1465-1473

- 103: Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, Mauguišre F, Shibasaki H, Sutherling W, Viebert JF (1994) IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN comitee. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*, 91; 6-11
- 104: Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguišre F, Starr A, Vibert JF (1994) IFCN recommended standards for brain- stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN comitee. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*, 91; 12- 17
- 105: O'Reilly SM, Grubb NR, O'Carroll RE (2003) In-hospital cardiac arrest leads to chronic memory impairment. *Resuscitation*, 58; 73-79
- 106: Pfadenhauer K, Stöhr M (1999) Hypoxisch- ischämische Hirnschädigung, 179- 193;
in: Stöhr M, Wagner W, Pfadenhauer K, Scheglmann K: *Neuromonitoring*, Steinkopff, Darmstadt
- 107: Pfuřtscheller G, Schwarz G, Gravenstein N (1985) Clinical relevance of long-latency SEPs and VEPs during coma and emergence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 62; 88-98
- 108: Pohlmann-Eden B, Dingethal K, Bender HJ, Koelfen W (1997) How reliable is the predictive value of SEP (somatosensory evoked potentials)patterns in severe brain damage with special regard to the bilateral loss of cortical responses?. *Intensive Care Med*, 23; 301- 308
- 109: Prange HW (1994) Prognostic evaluation of brain dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Z Kardiol*, 83, Suppl 6; 127- 134
- 110: Raichle ME (1983) The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol*, 13; 2-10
- 111: Riffel B, Kroiß H, Stöhr M (1994) Diagnostik und Prognostik mit evozierten Potentialen in der Intensivmedizin,
Hrsg.: BaumgartnerG, Brandt T, Cohen R, Grüsser OJ, Helmchen H, Schmidt LR, Kohlhammer, Stuttgart
- 112: Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL (2003) Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31; 960-967
- 113: Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS (1995) Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups. *Crit Care Med*, 23; 18-25
- 114: Roine RO, Kajaste S, Kaste M (1993) Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA*, 269; 237-242
- 115: Roine RO, Raininko R, Erkinjuntti T, Ylikoski A, Kaste M (1993) Magnetic resonance imaging findings associated with cardiac arrest.. *Stroke*, 24; 1005-1014

- 116: Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL (1989) Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol*, 46; 753-756
- 117: Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL (1989) Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol*, 46; 753-756
- 118: Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C (1998) Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke*, 29; 473-477
- 119: Rosenberg C, Wogensen K, Starr A (1984) Auditory brain-stem and middle- and long-latency evoked potentials in coma. *Arch Neurol*, 41; 835-838
- 120: Rothstein TL (2000) The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol*, 17; 486-497
- 121: Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM (1991) Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79; 101-107
- 122: Rumpl E, Prugger M, Gerstenbrand F, Hackl JM, Pallua A (1983) Central somatosensory conduction time and short latency somatosensory evoked potentials in post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56; 583-596
- 123: Sandroni C, Barelli A, Piazza O, Proietti R, Mastroia D, Boninsegna R (1995) What is the best to predict outcome after prolonged cardiac arrest?. *Eur J Emerg Med*, 2; 33-37
- 124: Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H (1994) Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*, 25; 558-565
- 125: Schindler M, Bohn D, Cox PN, McCrindle BW, Jarvis A, Edmonds J, Barker G (1996) Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med*, 335; 1473-1479
- 126: Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M (1978) Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*, 276; 834-836
- 127: Schmitt B, Simma B, Burger R, Dumermuth G (1993) Resuscitation after severe hypoxia in a young child: temporary isoelectric EEG und loss of BAEP components. *The Lancet*, 23; 420- 422
- 128: Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, Spitzauer S, Laggner AN (1999) Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*, 30; 1598-1603

- 129: Schwarz S, Schwab S, Aschoff A, Hacke W (1999) Favorable recovery from bilateral loss of somatosensory evoked potentials. *Crit Care Med*, 27; 182- 187
- 130: Sheets CA, McCabe JB (1988) Changes in somatosensory evoked potentials in dogs following cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation*, 16; 139-147
- 131: Sherman AL, Tirschwell DL, Micklesen PJ, Longstreth WT Jr, Robinson LR (2000) Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology*, 54; 889-894
- 132: Snyder BD, Gumnit RJ, Leppik IE, Hauser WA, Loewenson RB, Ramirez-Lassepas M (1981) Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest:IV. Brainstem reflexes. *Neurology*, 31; 1092- 1097
- 133: Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gumnit R (1980) Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: III. Seizure activity. *Neurology*, 30; 1292-1297
- 134: Snyder BD, Lassepas-Ramirez M, Lippert D (1977) Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: I. A retrospective study. *Neurology*, 27; 807-811
- 135: Somjen GG, Aitken PG, Czeh G, Jing J, Young JN (1993) Cellular physiology of hypoxia of the mammalian central nervous system.. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 71; 51-65
- 136: Stelzl T, von Bose MJ, Hogl B, Fuchs HH, Flugel KA (1995) A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med*, 2; 81-84
- 137: Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (1996), *Evozierte Potentiale: SEP- VEP- AEP- AKP- MEP*, 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 138: Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K (1991) *Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 139: Stöhr M, Riffel B, Trost E, Wengert P (1987) Bedeutung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) bei der Feststellung des Hirntodes. *Anästh Intensivther Notfallmed*, 22; 21-25
- 140: Sutton LN, Frewen T, Marsh R, Jaggi J, Bruce DA (1982) The effects of deep barbiturate coma on multimodality evoked potentials. *J Neurosurg*, 57; 178-185
- 141: Taylor MJ, Houston BD, Lowry NJ (1983) Recovery of auditory brain-stem responses after a severe hypoxic ischemic insult. *N Eng J Med*, 19; 51-57
- 142: Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2; 81-84

- 143: The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 346; 549-556
- 144: The Multi-Society Task Force on PVS (1997) Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med*, 330; 1499-1508
- 145: Theilen HJ, Ragaller M, von Kummer F, Pohlmann-Eden B, Schackert G, Albrecht M (2000) Functional recovery despite prolonged bilateral loss of somatosensory evoked potentials: report on two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 68; 657-660
- 146: Thompson RG, Hallstrom AP, Cobb LA (1979) Bystander-initiated cardiopulmonary resuscitation in the management of ventricular fibrillation. *Ann Intern Med*, 90; 737-740
- 147: Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O (2003) Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*, 34; 2881-2886
- 148: Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Rauch-Matthews ME, Chandler WL, Rothstein T, Wray L, Eng LJ, Fine J, Copass MK (1997) Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 48; 352-357
- 149: Tobita M, Kuroiwa Y, Komiyama A, Hasegawa O, Miyasaki H, Sugiyama M, Yamada Y (1996) Use of cortical SEP for the prediction of neurological prognosis after cardiopulmonary resuscitation. *No To Shinkei*, 49; 131-136
- 150: Troung DD, Kanthasamy A, Nguyen B, Matsumoto R, Schwartz Ph (2000) Animal Models of Posthypoxic Myoclonus: I. Development and Validation. *Mov Disord*, 15, Suppl 1; 26-30
- 151: Tweed WA, Thomassen A, Wernberg M (1982) Prognosis after cardiac arrest based on age and duration of coma. *Can Med Assoc J*, 126; 1058-1060
- 152: Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG (2000) Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*, 343; 1206-1209
- 153: Walser H, Mattle H, Keller HM (1983) Evaluation of coma using evoked brain potentials. *Schweiz Med Wochenschr*, 113; 1757-1765
- 154: Walser H, Mattle H, Keller HM, Janzer R (1985) Early cortical median nerve somatosensory evoked potentials. Prognostic value in anoxic coma. *Arch Neurol*, 42; 32-38
- 155: Wellens HJ, Gorgels AP, de Munter H (2003) Sudden death in the community. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, Suppl; 104-107

- 156: Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH; European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group (2004) A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*, 350; 105-113
- 157: Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, Marsden CD. (1997) The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord*, 12; 216-220
- 158: White BC, Grossman LI, Krause, GS (1993) Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*, 43; 1656-1665
- 159: White RD, Hankins DG, Bugliosi TF (1998) Seven years' experience with early defibrillation by police and paramedics in an emergency medical services system. *Resuscitation*, 39; 145-151
- 160: Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW (1994) Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol*, 35; 239-243
- 161: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. (1998) Richtlinien zu Feststellung des Hirntodes.3 Fortschreibung 1997 mit Ergänzung. *Dtsch Arztebl*, 95; 1509-1516
- 162: Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B (2001) Neurological outcome in comatose children with bilateral loss of cortical somatosensory evoked potentials. *Neuropediatrics*, 32; 271- 274
- 163: Yang LC, Tao-Chen L, Galik J (1997) A rare case of a somatosensory evoked potentials recording during cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41; 1083-1086
- 164: Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW (1990) The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology*, 40; 1843-1848
- 165: Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A (2001) Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med*, 27; 1661-1667
- 166: Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Koelman JHTM, Hijdra A (2000) Prediction of Poor Outcome in anoxic-ischemic coma. *J Clin Neurophysiol*, 17; 498-501
- 167: Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A (1998) Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic- ischaemic coma. *Lancet*, 352; 1808-1812
- 168: Zauner Ch, Gendo A, Kramer L, Kranz A, Grimm G, Madl Ch (2000) Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic or nonseptic multiple organ failure. *Crit Care Med*, 28; 1310-1315

169: Zegers de Beyl D, Borenstein S, Dufaye P, Brunko E (1984) Irreversible cortical damage in acute post- anoxic coma: Predictive value of somatosensory-evoked potentials. *Transpl Proc*, 16; 98- 101

170: Zeitlhofer J, Steiner M, Oder W, Obergottsberger S, Mayr N, Deecke L (1991) Prognostische Wertigkeit evozierter Potentiale in der neurologischen Frührehabilitation bei Patienten im apallischen Syndrom. *Z EEG- EMG*, 22; 10-14

171: Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B (2003) Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol*, 49; 79-84

7. Danksagung

Herrn Professor Dr. Manfred Stöhr danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Oberarzt Dr. Karl Pfadenhauer für die hervorragende Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung bedanken. Er stand mir bei allen Problemen immer hilfreich zur Seite und hat mir dadurch die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Den Damen der Neurophysiologie danke ich für praktische Einführung in das Thema.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Armin Leinfelder für die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Für alle Fragen hatte er immer ein offenes Ohr.

Frau Ute Gunzenhäuser, Frau Dr. Stephanie Graf und Frau Beatrice Vollrath danke ich für ihre Hilfe bei der Korrektur und für die Unterstützung in schwierigen Phasen.

Meinen Eltern möchte ich ganz herzlich danken, dass sie mir die langjährige Ausbildung ermöglicht haben und mich wo immer es ging unterstützten.

Besonders bedanken will ich mich bei Herrn Ralf Michl. Durch seine unermüdliche Geduld und Hilfe vor allem bei Computerfragen hat er mir die Arbeit sehr erleichtert. Auch er hat durch seine ständige Motivation zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

8. Abkürzungsverzeichnis

APUDome	Neubildung der „Amine precursor uptake and decarboxylation“-Zellen
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalogramm
F-18 FDG	Fluor 18-Fluordesoxyglukose
FAEP	Frühe Akustisch evozierte Potentiale
GCS	Glasgow-Coma-Score
GKS	Glasgow-Koma-Skala
MRT	Magnetresonanztomografie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PET	Positronenemissionstomografie
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SPECT	Single-Photon- Emissionscomputertomografie
ZÜLZ	Zentrale Überleitungszeit

9. Lebenslauf

Name:	Michl, geb. Eber	
Vorname:	Manuela	
Geburtsdatum:	02.09.76	
Geburtsort:	Wertingen	
Schulbildung:	1982 bis 1986	Grundschule Westendorf
	1986 bis 1995	Gymnasium Wertingen
	1995	Abitur
Studium	1995 bis 2001	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
	2001 bis 2002	Praktisches Jahr am Zentralklinikum Augsburg
	22. April 2002	3. Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit	2002 bis 2004	Ärztin im Praktikum Anästhesie; KKH Günzburg
	Seit 2004	Assistenzärztin Anästhesie; Urologische Klinik München- Planegg