

Aus der Klinik für Nephrologie  
und Internistische Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der Gray-White-Matter Ratio als  
prognostischer Parameter nach kardiopulmonaler  
Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Sonnenberg

aus Bergisch Gladbach

Datum der Promotion: 11.12.2015

## **Widmung**

Diese Arbeit ist Angelika und Wilfried Sonnenberg gewidmet.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Widmung</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Der Herz-Kreislaufstillstand.....	11
1.1.1 Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands.....	11
1.1.2 Pathophysiologie des Herz-Kreislaufstillstands .....	12
1.1.3 Diagnostik des Herz-Kreislaufstillstands.....	12
1.1.4 Therapie des Herz-Kreislaufstillstands .....	14
1.2 Die Prognose nach einer erfolgreichen Reanimation .....	17
1.2.1 Epidemiologische Daten.....	18
1.2.2 Klinisch-neurologische Untersuchung .....	18
1.2.3 Somatosensibel evozierte Potenziale.....	19
1.2.4 Biochemische Marker .....	20
1.3 Die Gray-White-Matter Ratio.....	21
1.3.1 Was ist die Gray-White-Matter Ratio? .....	21
1.3.2 Die GWR als prognostischer Test .....	21
1.4 Fragestellung .....	24
<b>2. Methodik</b> .....	<b>26</b>
2.1 Studienprotokoll .....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.3 GWR-Bestimmung .....	27
2.4 Weitere ermittelte Parameter .....	31
2.5 Statistische Auswertung.....	32
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Patienteneinschluss .....	34
3.2 Studienpopulation .....	35
3.3 GWR-Analyse .....	38
3.3.1 Frühe CT (Tag 1).....	38
3.3.2 Späte CT (Tag 2–7).....	41
3.3.3 Die GWR im zeitlichen Verlauf .....	42
3.4 Weitere Parameter und ihre Assoziation zum Outcome.....	43

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>45</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	45
4.1.1 Diskussion zur 1. Fragestellung .....	46
4.1.2 Diskussion zur 2. Fragestellung .....	48
4.1.3 Diskussion zur 3. Fragestellung .....	49
4.1.4 Diskussion zu weiteren Ergebnissen .....	50
4.2 Diskussion der Methodik.....	51
4.3 Abschließende Zusammenfassung.....	53
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>60</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACLS	Advanced cardiac life support (Erweiterte Reanimationsmaßnahmen)
AED	Automatischer externer Defibrillator
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BLS	Basic life support (Basisreanimation)
CC	Corpus callosum
CI	Capsula interna
CT	Computertomographie
CCT	Kraniale Computertomographie
CK-MB	Kreatinkinase (Myokardtyp)
CPC	Cerebral Performance Category Scale
CPR	Cardiopulmonary resuscitation (Kardiopulmonale Reanimation)
EEG	Elektroenzephalogramm
EGDT	Early goal-directed therapy
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council

## Abkürzungsverzeichnis

---

GCS	Glasgow Coma Scale
GM	Gray matter (Graue Substanz im ZNS)
GWR	Gray-White-Matter Ratio
HE	Hounsfield-Einheiten
KF	Kammerflimmern
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MC	Medialer Cortex
ML	Marklager
MRT	Magnetresonanztomographie
MTH	Milde therapeutische Hypothermie
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NC	Nucleus caudatus
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest (Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)

## Abkürzungsverzeichnis

---

PCT	Procalcitonin
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
PU	Putamen
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
ROI	Region of interest
ROSC	Return of spontaneous circulation (Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs)
SAB	Subarachnoidale Blutung
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
SPECT	Single-photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
THL	Thalamus
TTM	Targeted Temperature Management (Gezieltes Temperaturmanagement)
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WM	White matter (Weiße Substanz im ZNS)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Seit Implementierung der milden therapeutischen Hypothermie (MTH) ist die Sicherheit vieler herkömmlicher Verfahren zur Prognose des neurologischen Ergebnisses nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) eingeschränkt. Die Ermittlung der Gray-White-Matter Ratio (GWR) in der kranialen Computertomographie (CCT) hat sich in den letzten Jahren in einigen Arbeiten als neue, vielversprechende Methode erwiesen. Unklarheit besteht bezüglich eines geeigneten Cut-off-Werts und des optimalen Zeitpunkts der GWR-Bestimmung.

**Methodik:** Retrospektiv wurden die Daten von 105 Patienten erfasst, die vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 in Folge einer erfolgreichen Reanimation auf der internistisch-kardiologischen Intensivstation der Charité am Campus Mitte behandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren Alter  $\geq 18$  Jahre, eine standardisierte MTH-Therapie und eine auswertbare CCT-Aufnahme innerhalb der ersten 24 Stunden nach CPR. Bei Entlassung von der Intensivstation wurden Werte von 1–2 auf der Skala der Cerebral Performance Category (CPC) als gutes neurologisches Ergebnis, ein CPC-Wert von 3–5 als schlechtes Ergebnis gewertet. Die GWR wurde von zwei verblindeten Untersuchern ermittelt.

**Ergebnisse:** 60 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine GWR an Tag 1 nach CPR ermittelt. Zwischen den zwei Outcome-Gruppen unterschied sich die GWR (Median (25.–75. Perzentile)) nicht signifikant (CPC 1–2: 1,23 (1,19–1,27); CPC 3–5: 1,21 (1,16–1,26); p-Wert: 0,163). Bei 22 Patienten stand eine zweite CT-Aufnahme (2.–7. Tag) zur GWR-Bestimmung zur Verfügung. Hier war die GWR bei Patienten mit einem guten Outcome signifikant größer als bei Patienten mit einem schlechten Outcome (1,26 (1,20–1,27) vs. 1,15 (1,12–1,22); p-Wert = 0,009). Eine „Receiver-Operating-Characteristic“-Analyse (ROC) für diese späte GWR-Ermittlung ergab eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) von 0,894 (95%-Konfidenzintervall: 0,717–1,0) und einen Cut-off-Wert von 1,16 mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 52,9%. Der Intra-Klassen-Koeffizient der beiden Untersucher für alle 82 GWR-Bestimmungen lag bei 0,859 (95%-KI: 0,484–0,941).

**Schlussfolgerung:** Die prognostische Güte der GWR hängt wahrscheinlich entscheidend vom Zeitpunkt der CT-Untersuchung ab. In der vorliegenden Kohorte war



eine spätere GWR-Bestimmung (Tag 2–7 nach Reanimation) aussagekräftiger im Hinblick auf das neurologische Ergebnis als eine Analyse innerhalb der ersten 24 Stunden. Der ermittelte Cut-off-Wert von 1,16 konnte auch in anderen Arbeiten bestätigt werden. Um die GWR als prognostische Methode nach kardiopulmonaler Reanimation fest zu etablieren, sind größere, prospektive Untersuchungen notwendig.

## Abstract

**Background:** Since the implementation of therapeutic hypothermia, the validity of a number of parameters currently used to predict neurological outcome after cardiac arrest and successful resuscitation (CPR) is reduced. The determination of the gray-white-matter ratio (GWR) in cranial computed tomography (CCT) is a promising new approach. So far, however, it is not known which cut-off value and which timing of CCT is best for the accuracy of the prognostication.

**Methods:** 105 cardiac arrest patients from the intensive care unit (ICU) of Charité – Campus Mitte were retrospectively included into a database. All patients treated with hypothermia, age  $\geq 18$  years and one CT scan during the first 24 hours after resuscitation were included into the study. Outcome was determined using the Cerebral Performance Category Scale (CPC), obtained by the treating physician at discharge from the ICU. Good outcome was defined as CPC 1–2 and poor outcome as CPC 3–5. The GWR was determined independently by two raters, who were blind to clinical information and outcome of all patients as well as GWR scores of each other.

**Results:** 60 patients were included into the study. GWR values (median (interquartile-range (IQR)) at day 1 were not significantly different between the two outcome groups (CPC 1–2: 1.23 (1.19–1.27); CPC 3–5: 1.21 (1.16–1.26); p-value = 0.163). 22 patients had a second CT scan (days 2–7). Here we found a highly significant association between GWR and clinical outcome (CPC 1–2: 1.26 (1.20–1.27) vs. CPC 3–5: 1.15 (1.12–1.22); p-value = 0.009). “Receiver-Operating-Characteristic” (ROC) analysis demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.894 (95%-confidence-interval (95%-CI): 0.717–1.0) and a cut-off value of 1.16 with 100% specificity and 52.9% sensitivity. Inter-rater reliability of GWR calculation was good with an overall Intra-class coefficient of 0.859 (95%-CI: 0.484–0.941) determined from all measurements combined.

**Conclusion:** The prognostic value of the GWR highly depends on the timing of the CCT scan. When the GWR was determined during the first few hours after successful resuscitation, then there was no significant association between GWR and clinical outcome in this cohort. When the measurement was done between day 2 and 7, then we found a statistically significant association. The optimal cut-off value of 1.16 was found in other studies, too. However, prospective studies with more patients are needed to establish the GWR as a standard method.

# 1. Einleitung

## 1.1 Der Herz-Kreislaufstillstand

Der plötzliche und unerwartete Herz-Kreislaufstillstand ist eine der größten Herausforderungen der heutigen Notfall- und Intensivmedizin. Jährlich erleiden in Deutschland etwa 100.000 Menschen einen Herz-Kreislaufstillstand als unerwarteten Notfall.<sup>1</sup> Lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden jedoch nur 7–11%.<sup>1,2</sup> Diese hohen Inzidenz- und Mortalitätsraten zeigen den Bedarf an permanenter Weiterentwicklung präventiver und therapeutischer Möglichkeiten. Und auch exakte prognostische Parameter sind sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für Angehörige von großer Bedeutung.<sup>3-5</sup> Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird vor allem auf diesen Punkt genauer eingegangen.

### 1.1.1 Ätiologie des Herz-Kreislaufstillstands

Ein notfallmäßiger Herz-Kreislaufstillstand ist in den Industrieländern zu 60–90% kardial bedingt.<sup>1,6</sup> Der Rest verteilt sich auf eine Vielzahl möglicher Ursachen.<sup>6</sup> Im deutschsprachigen Raum hat sich der Merkspruch „4 H’s und HITS“ etabliert, um die häufigsten nichtkardialen Ätiologien differentialdiagnostisch zusammenzufassen (siehe Tabelle 1).<sup>7</sup>

**Tabelle 1:** „4 H’s und HITS“ – Nicht-kardiale Ursachen eines notfallmäßigen Herz-Kreislaufstillstands

„4 H’s“	„HITS“	Sonstige
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxie</li> <li>• Hypovolämie</li> <li>• Hypothermie</li> <li>• Hypo-/Hyperkaliämie (metabolisch)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzbeutel-tamponade</li> <li>• Intoxikation</li> <li>• Thromboembolie</li> <li>• Spannungspneumothorax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebral (z.B.: subarachnoidale Blutung (SAB))</li> <li>• Trauma</li> <li>• Stromunfall</li> </ul>

Der Herz-Kreislaufstillstand mit primär kardialer Ursache wird häufig auch „plötzlicher Herztod“ genannt. Diese Patienten erleiden mit großer Mehrheit (ca. 70%) einen Myokardinfarkt oder eine primäre Herzrhythmusstörung auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung (KHK).<sup>8,9</sup> Der KHK liegen atherosklerotische Prozesse an den Herzkranzgefäßen zugrunde, die durch kardiovaskuläre Risikofaktoren begünstigt werden. Dazu zählen arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und die genetische Disposition.<sup>10,11</sup> Des Weiteren können andere Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien (10%) oder eine Myokarditis ebenfalls ursächlich für einen unerwarteten Herzstillstand sein.<sup>6,8,9</sup> In etwa 55% der Fälle ist der plötzliche Herztod nicht vorhersehbar, sondern die Erstmanifestation einer zuvor nicht bekannten Herzerkrankung.<sup>8</sup>

### **1.1.2 Pathophysiologie des Herz-Kreislaufstillstands**

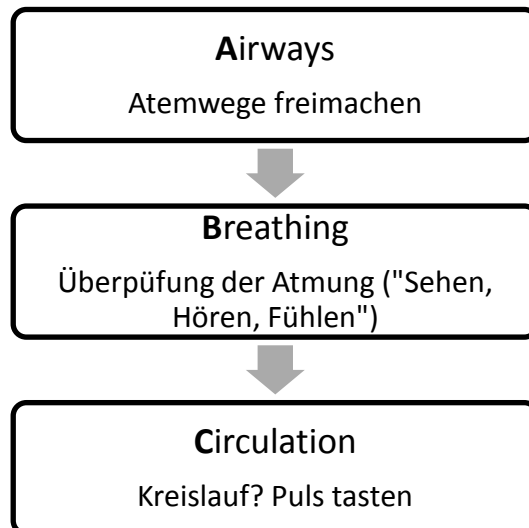
Unabhängig davon auf welche Grunderkrankung das Ereignis zurückzuführen ist, bricht bei einem Herz-Kreislaufstillstand, aufgrund der fehlenden Pumpleistung des Herzens, die Blutzirkulation vollständig zusammen. Die Folge ist eine globale Ischämie. Der Sauerstoffmangel im Gewebe bedingt einen Verbrauch von Energieträgern, wie Adenosintriphosphat (ATP), und eine Akkumulation von Stoffwechselprodukten in den Zellen.<sup>12-15</sup> Wird der Blutfluss zu spät oder gar nicht wiederhergestellt, kommt es zu nekrotischen sowie apoptotischen Prozessen.<sup>13,15,16</sup> Aufgrund ihres hohen Energieumsatzes sind die Neuronen des ZNS besonders empfindlich gegenüber einer Ischämie und gehen schneller zugrunde als die Zellen in anderen Geweben. So kann schon innerhalb weniger Minuten ein hypoxischer Hirnschaden entstehen, dessen Ausmaß das neurologische Ergebnis maßgeblich bestimmt.<sup>4,6,17</sup>

### **1.1.3 Diagnostik des Herz-Kreislaufstillstands**

Sofern nicht anders gekennzeichnet, liegen allen nachfolgenden Darstellungen zur Diagnostik und Therapie bei Herz-Kreislaufversagen die aktuellen Leitlinien des European Resuscitation Council zur erweiterten kardiopulmonalen Reanimation (CPR/ACLS) aus dem Jahre 2010 zugrunde.<sup>9</sup> Sie richtet sich an professionelle Ersthelfer. Laien sollten bei bewusstlosen Patienten ohne normale Atmung sofort den Notruf tätigen und mit der Reanimation beginnen.<sup>18</sup>

Die Diagnostik bei einem Herz-Kreislaufstillstand unterteilt sich in die Notfalldiagnostik und die weiterführende Diagnostik. Zu einem späteren Zeitpunkt folgen häufig diagnostische Verfahren, mit deren Hilfe vor allem prognostische Aussagen zum Krankheitsverlauf des Patienten gegeben werden sollen. Diese werden im Kapitel „Prognose nach Herz-Kreislaufstillstand“ genauer behandelt (siehe Kapitel 1.2).

Die erste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf ein Herz-Kreislaufversagen ist die Evaluation des Bewusstseinszustands. Aufgrund der zerebralen Ischämie kommt es bei einem Herz-Kreislaufversagen innerhalb von 10–15 Sekunden zum Bewusstseinsverlust. Reagiert der Patient weder auf Ansprache noch auf einen taktilen bzw. schmerzhaften Reiz, wird die ABC-Regel angewendet. Die entsprechenden Maßnahmen sind in Abbildung 1 zusammengefasst.



**Abbildung 1:** ABC-Regel

Für die einzelnen Schritte der ABC-Regel sollten jeweils nicht mehr als zehn Sekunden aufgewendet werden. Bei komatösen Patienten mit Atemstillstand bzw. Schnappatmung und nicht tastbarem Puls ist die Indikation zur Reanimation gegeben und es sollte sofort mit der Herzdruckmassage begonnen werden. Zeitgleich zur CPR kann mit Hilfe der Defibrillator-Elektroden die Ableitung eines Notfall-Elektrokardiogramms (EKG) erfolgen. Das EKG zeigt an, ob eine Herzrhythmusstörung vorliegt, die durch Defibrillation potentiell beendet werden könnte. So lassen sich die möglichen Rhythmen bei Herz-Kreislaufversagen wie in Tabelle 2 einteilen.

**Tabelle 2:** Mögliche Herzrhythmusstörungen bei Herzstillstand

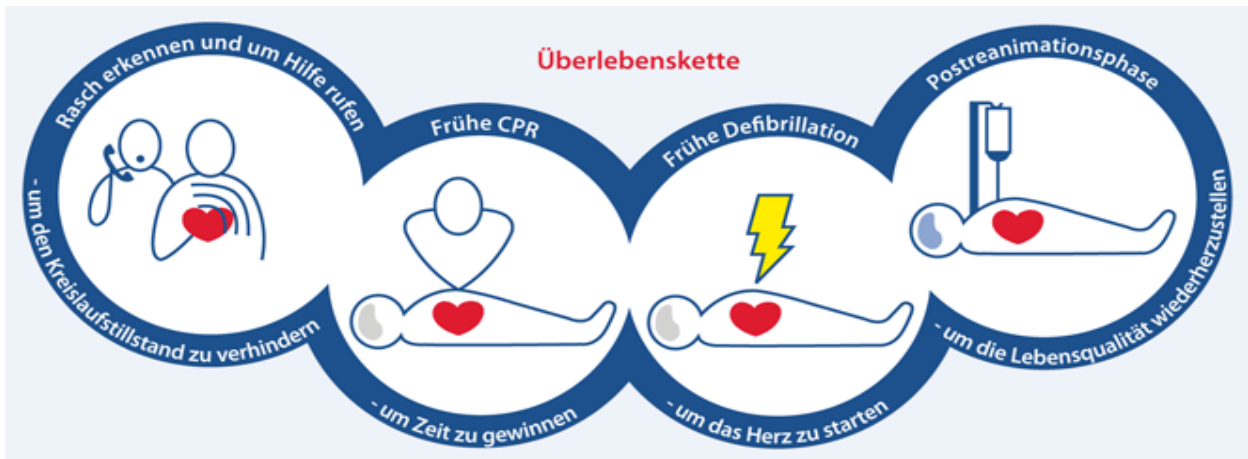
<b>Defibrillierbare Rhythmen</b>	<b>Nicht-Defibrillierbare Rhythmen</b>
Pulslose ventrikuläre Tachykardie (VT)	Asystolie
Kammerflimmern (KF)	Pulslose elektrische Aktivität (PEA)

Kann ein spontaner Blutkreislauf wiederhergestellt (return of spontaneous circulation; ROSC) und der Patient stabilisiert werden, kommt es nach stationärer Aufnahme zur weiterführenden Diagnostik. Sie soll zu einer kausalen Therapie führen. Je nach vermuteter Ätiologie stehen andere Untersuchungen im Vordergrund. Ein 12-Kanal-EKG, ein Toxikologie-Screening und Laboruntersuchungen (v.a. Elektrolyte, Troponin, CK-MB, Myoglobin) sind jedoch obligat.

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben, liegt der Mehrheit der außerklinischen Herzkreislaufstillstände (out-of-hospital cardiac arrest; OHCA) eine Myokardischämie zugrunde. Daher ist einer der wichtigsten Schritte der Diagnostik, wie auch der Therapie, die Koronarangiographie mit optional einer perkutanen Koronarintervention (percutaneous coronary intervention; PCI). Gegebenenfalls müssen jedoch zuvor oder im Anschluss andere Ursachen mit zusätzlicher apparativer Diagnostik (z.B. Echokardiographie, Computertomographie (CT)) ausgeschlossen werden.

#### **1.1.4 Therapie des Herz-Kreislaufstillstands**

Eine Übersicht der Therapie ist in der folgenden Abbildung 2 aus den aktuellen Leitlinien des ERC dargestellt.



**Abbildung 2:** Überlebenskette – Die grobe Unterteilung der Therapie des OHCA aus den Leitlinien des European Resuscitation Council (2010)<sup>7</sup>

Bei allen Fortschritten in der innerklinischen Therapie des plötzlichen Herzstillstands bleiben die ersten Minuten nach einem Kreislaufversagen das wichtigste therapeutische Fenster. Unterschieden werden Basic Life Support (BLS) und Advanced Cardiac Life Support (ACLS). Der BLS beginnt im Idealfall sofort durch beistehende Beobachter des Ereignisses. Nachdem der Notruf abgesetzt wurde, muss beim bewusstlosen Menschen mit Atemstillstand (siehe Kapitel 1.1.3) ohne Verzögerung eine effektive kardiopulmonale Reanimation mit 30 Thoraxkompressionen pro 2 Beatmungsversuchen (30:2) erfolgen. Auf das Tasten des Pulses sollten Laien verzichten, da Sensitivität und Spezifität selbst bei medizinisch geschultem Personal gering sind.<sup>19</sup> Bei etwa 1/4 der außerklinischen Herz-Kreislaufstillstände findet man primär einen schockbaren Rhythmus (siehe Kapitel 1.1.3).<sup>2,8,9,20</sup> In diesen Fällen hängt das Überleben des Patienten sehr stark davon ab, wie früh die erste Defibrillation abgegeben wird.<sup>9,21</sup> Daher findet man an vielen öffentlichen Plätzen automatische externe Defibrillatoren (AED), die auch von Laien im BLS verwendet werden können. Wenn das professionelle Rettungspersonal mit Notarzt eintrifft, beginnt der ACLS. Die CPR (ggf. inklusive Defibrillation) wird fortgesetzt. Die Atemwege werden meist durch eine orotracheale Intubation gesichert und die Reanimation wird medikamentös über einen intravasalen bzw. intraossären Zugang unterstützt.

Lässt sich ein spontaner Kreislauf wiederherstellen, folgt stationär die Postreanimationsphase. Neben der PCI als eventuell kausale Therapie benötigt der Patient nun eine komplexe intensivmedizinische Behandlung, da er meistens anhaltend komatös und durch die Folgeschäden des Herzstillstands weiterhin lebensbedrohlich

gefährdet ist. Zu diesem sogenannten Post-Herzstillstand-Syndrom zählen im Wesentlichen drei Faktoren. Erstens tritt nach einer Reanimation häufig eine vorübergehende oder dauerhafte Myokarddysfunktion auf. Zweitens folgt nach globaler Ischämie und Reperfusion eine systemische, inflammatorische Antwort. Ähnlich wie bei der Sepsis kommt es u.a. zu einer generellen Vasodilatation und einer überschießenden Aktivierung der Gerinnungskaskade. Drittens kann ein mehr oder weniger stark ausgeprägter hypoxischer Hirnschaden vorliegen.

Der Blutkreislauf wird in erster Linie mit Hilfe von Volumensubstitution und vasoaktiven Medikamenten stabilisiert. Ziel ist ein mittlerer arterieller Druck (MAD), der eine ausreichende Urinproduktion ( $1\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ ) ermöglicht. Weiterhin werden Normoxämie, Normokapnie und Normoglykämie angestrebt.

Da die meisten Patienten an der neurologischen Schädigung versterben, die sie durch die zerebrale Ischämie erlitten haben, ist die Neuroprotektion in der Postreanimationsphase von größter Bedeutung.<sup>17</sup> Die milde therapeutische Hypothermie (MTH) im Rahmen eines gezielten Temperaturmanagements (Targeted Temperature Management (TTM)) hat sich hierfür als gutes Verfahren in den Leitlinien etabliert.<sup>22-24</sup> Eine Senkung der Körpertemperatur um  $1^\circ$  Celsius verringert die metabolische Rate für Sauerstoff bereits um 6%.<sup>23,25</sup> Außerdem reduziert die Hypothermie die inflammatorische Antwort im Rahmen des Post-Herzstillstand-Syndroms.<sup>23,25</sup> So wird vor allem das Ausmaß der sekundären apoptotischen Prozesse im ZNS reduziert, die der initialen Ischämie folgen (Reperfusionssyndrom; siehe Kapitel 1.1.2).<sup>23,25</sup> Der Patient wird bei der MTH für 12–24 Stunden auf eine Körpertemperatur von  $32^\circ$ – $34^\circ$  Celsius gekühlt.<sup>26</sup> Hierzu stehen verschiedene intra- oder extrakorporale Techniken zur Verfügung.<sup>26</sup> Wichtig sind eine ständige und exakte Temperaturkontrolle und die langsame, kontrollierte Wiedererwärmung zur Vermeidung eines Hirnödems.<sup>26</sup>

Nielsen et al. verglichen in einer kürzlich veröffentlichten Studie zwei verschiedene Temperaturmanagement-Regime für die ersten 24 Stunden nach Herzkreislaufstillstand.<sup>27</sup> Dabei zeigte die Gruppe mit einer Zieltemperatur von  $33^\circ$  Celsius kein besseres neurologisches Ergebnis als die Gruppe mit einer Zieltemperatur von  $36^\circ$  Celsius. Dieses Studienkollektiv zeigte jedoch einige Besonderheiten, wie zum Beispiel einen außergewöhnlich hohen Anteil von Ersthelfer-Reanimationen. Die Ergebnisse sind somit nicht weltweit übertragbar. Und es muss weiter untersucht werden, ob nicht



in erster Linie eine Temperaturkontrolle mit der Vermeidung von Fieber bzw. Hyperthermie in den Stunden nach globaler Ischämie entscheidend für die Verbesserung des neurologischen Ergebnisses ist, bzw. ob bestimmte Subgruppen ein individualisiertes Temperaturmanagement (Dauer und Zieltemperatur) benötigen.

Insgesamt empfiehlt sich für die Postreanimationsphase die Implementierung eines standardisierten Behandlungsprotokolls, ähnlich der sogenannten Early goal-directed therapy (EGDT) bei Sepsis.<sup>28</sup> Sunde et al. konnten zeigen, dass sich dies positiv auf das Outcome der Patienten auswirkt.<sup>29</sup>

## 1.2 Die Prognose nach einer erfolgreichen Reanimation

Trotz Verbesserungen der Prognose durch die Einführung eines gezielten Temperaturmanagements bleiben die Mortalitäts- und Morbiditätsraten nach einer Reanimation hoch. Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, überlebt nur etwa jeder zehnte einen Herz-Kreislaufstillstand. Herlitz et al. konnten zeigen, dass nur ca. 10% der Überlebenden ihren vorherigen Lebensstil weiterführen können.<sup>20</sup> Das Outcome wird durch den neurologischen Status definiert. Um diesen zu quantifizieren, hat sich die Cerebral Performance Category Scale (CPC) klinisch international etabliert (siehe Tabelle 3).<sup>30</sup>

**Tabelle 3:** Cerebral Performance Category (CPC); Einteilung nach Peter Safar<sup>31</sup>

<b>CPC</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Merkmale</b>
<b>1</b>	Gute Funktion	wach, vollständig orientiert, vollkommen selbstständig und arbeitsfähig
<b>2</b>	Leichte Schädigung	wach, teilweise bis vollständig orientiert, im Alltag selbstständig, eingeschränkt arbeitsfähig
<b>3</b>	Schwere Schädigung	wach, schlecht bis gar nicht orientiert, ständig hilfsbedürftig, nicht arbeitsfähig
<b>4</b>	Koma oder vegetative Zustandsbilder	bewusstlos, keine Kommunikation mit der Umwelt möglich
<b>5</b>	Tod oder Hirntod	Diagnostizierter Hirntod oder konventionelle Todesfeststellung

Viele Überlebende einer Reanimation bleiben aufgrund des hypoxischen Hirnschadens in den Tagen nach der Reanimation komatös. Hält dieser vegetative Status an, bekommt die Prognose des weiteren klinisch-neurologischen Verlaufs eine zentrale Bedeutung. Besonders dann, wenn, durch einen vorher geäußerten oder mutmaßlichen Patientenwillen, eine schlechte Prognose eine Beendigung der maximal lebensrettenden Intensivtherapie zur Folge hätte.<sup>4</sup> Daher wird eine hochspezifische und hinreichend sichere Prognoseeinschätzung benötigt. Falsch positive Vorhersagen, also die nicht zutreffende Prognose eines schlechten neurologischen Ergebnisses (CPC 3–5), sind zwingend zu vermeiden. Die Spezifität einiger bereits angewendeter Prognoseverfahren ist jedoch seit Implementierung der MTH gesunken, da unter Hypothermie falsch positive Vorhersagen zunehmen.<sup>32,33</sup> Um die Sicherheit der klinisch-neurologischen Prognose zu erhöhen, ist daher immer die Einbeziehung mehrerer Verfahren notwendig.<sup>9</sup> Leithner et al. empfehlen die Verwendung eines Flussdiagramms zur Entscheidungsfindung.<sup>34</sup> Dabei entscheidet die Anzahl der Parameter, die für ein schlechtes Ergebnis sprechen, darüber, ob die Therapie fortgeführt oder reduziert wird bzw. eine Reevaluation erfolgen sollte.<sup>34</sup> Folgende Parameter können aktuell zur Prognostik herangezogen werden.

### **1.2.1 Epidemiologische Daten**

Erstens können die epidemiologischen Daten evaluiert werden. Alter, Grunderkrankungen und die zum Herzstillstand führende Ursache sind prognostisch relevant.<sup>35</sup> Außerdem sind Details zur Reanimation wichtig. Ein beobachteter Kreislaufstillstand, ein initial schockbarer Rhythmus und eine kurze Zeit bis zur Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs (Time to ROSC) sind mit einem besseren Outcome assoziiert.<sup>9,35</sup> Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um beobachtete Zusammenhänge. Nur mit Hilfe der anamnestischen Daten sind keine definitiven Vorhersagen zum neurologischen Ergebnis möglich bzw. es existieren keine festen Grenzwerte.<sup>34</sup>

### **1.2.2 Klinisch-neurologische Untersuchung**

Des Weiteren sind die Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung prognostisch relevant. Es werden zum Beispiel die Hirnstammreflexe untersucht. Dazu zählen der Pupillenreflex, der Kornealreflex, der vestibulookuläre Reflex und der

Hustenreflex. Sind diese mindestens drei Tage nach der Reanimation nicht auszulösen, ist dies mit einem guten Outcome (CPC 1–2) nicht vereinbar.<sup>36</sup> Das gilt auch für Patienten, die in den ersten 24 Stunden eine Hypothermie-Therapie erhalten haben.<sup>36</sup> Die motorische Antwort auf einen Schmerzreiz im Rahmen der Quantifizierung der Glasgow Coma Scale (GCS) 72 Stunden nach dem Herzstillstand galt vor Einführung der Hypothermie ebenfalls als prognostisch relevant.<sup>37</sup> Ein Punktwert von 2 oder schlechter, also Strecksynergismen oder das Ausbleiben jeglicher motorischer Reaktion, wurde als sicheres Zeichen einer schwersten, irreversiblen Hirnschädigung gewertet.<sup>37</sup> Nach neueren Studien ist diese Untersuchung jedoch sowohl bei hypo- als auch bei normothermen Patienten unzuverlässig.<sup>32,33,36</sup> Weitere klinische Zeichen für einen schweren hypoxischen Hirnschaden sind generalisierte Myoklonien bzw. ein Status epilepticus.<sup>38</sup> Jedoch ist die Diagnose und die eindeutige Abgrenzung von harmloseren myoklonischen Phänomenen, wie dem sogenannten „Lance-Adams-Syndrom“, nicht immer möglich.<sup>39,40</sup> Außerdem gibt es Fallberichte von Patienten, die trotz generalisierter Myoklonien ein gutes Ergebnis erreichten.<sup>32,33</sup>

Alle klinisch-neurologischen Untersuchungen sind nur sinnvoll, wenn der Patient weder sediert noch muskelrelaxiert ist und eine Körpertemperatur von über 35° Celsius hat.<sup>36,41</sup> Außerdem sollten sie durch einen Facharzt für Neurologie durchgeführt werden, der ausreichende Erfahrung auf dem Gebiet der neurologischen Prognose nach globaler Ischämie hat.<sup>34</sup> Gerade an kleineren Krankenhäusern ohne neurologische Fachabteilung ist dies jedoch selten zu gewährleisten. Es besteht also ein großer Bedarf an untersucherunabhängigen Prognoseverfahren.

### **1.2.3 Somatosensibel evozierte Potenziale**

Unabhängig von der Sedierung des Patienten sind die somatosensibel evozierten Potenziale (SEP) des Nervus medianus verwertbar. Bei dieser elektrophysiologischen Untersuchung werden Potenziale des sensiblen Kortex (N20) abgeleitet, die bei einer Reizung des peripheren Nervs entstehen. Fehlt das kortikale Potenzial in den Tagen nach CPR beidseitig, spricht dies für eine schwerste Hirnschädigung und ist ein recht sicherer Marker für ein schlechtes Ergebnis.<sup>42,43</sup> Allerdings wurden auch hier Fälle beschrieben, die ein gutes neurologisches Ergebnis bei initial erloschener N20 Antwort hatten.<sup>42</sup>

### 1.2.4 Biochemische Marker

Schließlich stehen biochemische Marker zur Prognoseabschätzung zur Verfügung. Der wichtigste ist zurzeit die neuronenspezifische Enolase (NSE). Sie kommt in Neuronen und neuroektodermalen Zellen vor und wird insbesondere bei zerebralem Zelluntergang freigesetzt. Im Blut und im Liquor steigt dementsprechend die Konzentration der NSE deutlich an. Seit der Einführung der MTH gibt es jedoch eine große Unklarheit bei der Wahl eines geeigneten Cut-off-Werts. Zandbergen et al. bestimmten in einer prospektiven Klasse-I-Studie bei normothermen Patienten einen Cut-off von 33 µg/L (72 Stunden nach Reanimation).<sup>44</sup> Bei hypothermen Patienten wurden jedoch positive Verläufe bei deutlich höheren NSE-Werten beobachtet.<sup>45</sup> Sodass bei MTH-Anwendung eine maximal sichere Vorhersage eines schlechten neurologischen Ergebnisses erst bei Werten von über 97 µg/L gemacht werden kann.<sup>45,46</sup>

Wichtige Störgrößen (Confounder) der NSE sind zerebrale und bronchiale Tumoren, eine Hämolyse der Blutprobe sowie zerebrale Krampfanfälle.

Zahlreiche andere biochemische Marker werden derzeit erforscht. Zum Beispiel konnten Calderon et al. vor kurzem zeigen, dass das astrozytäre Protein S100B ein ähnliches prognostisches Potenzial wie die NSE hat.<sup>47</sup> Jedoch ist seine Bestimmung bislang nur in Speziallaboren möglich. C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) als Akute-Phase-Proteine zeigten in kleineren Studien ebenfalls vielversprechende Ergebnisse.<sup>48-50</sup> Doch für keinen dieser Parameter existiert bislang die notwendige Evidenz, um ihre routinemäßige Bestimmung zur Prognoseabschätzung zu empfehlen.<sup>9</sup>

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Prognoseabschätzung des neurologischen Ergebnisses in den ersten Tagen nach einem Herz-Kreislaufstillstand eine große medizinische und ethische Herausforderung ist. Dazu werden mehrere zuverlässige Parameter benötigt. Gerade vor dem Hintergrund der niedrigen Spezifität einiger Methoden durch die Einführung der milden therapeutischen Hypothermie erscheint es notwendig, neue prognostische Marker zu untersuchen.

### **1.3 Die Gray-White-Matter Ratio**

#### **1.3.1 Was ist die Gray-White-Matter Ratio?**

Auf der Suche nach neuen prognostischen Parametern wurden auch bereits verschiedene bildgebende Verfahren untersucht. Diese sind im Einzelnen: Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Single Photon Emission Computer Tomographie (SPECT), zerebrale Angiographie, transkraniale Doppler-Sonographie, Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) und nuklearmedizinische Marker.<sup>41</sup> Auch wenn für einige ein prognostisches Potenzial gezeigt werden konnte, fehlt allen Verfahren bislang die nötige Evidenz, um in entsprechende Leitlinien aufgenommen zu werden.<sup>9</sup> Eine der vielversprechendsten Methoden ist die Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio (GWR) in der kranialen Computertomographie (CCT). Die GWR bezeichnet das Verhältnis der Hounsfield-Einheiten (HE) von grauer und weißer Substanz im ZNS. Die Hounsfield-Einheiten sind ein Maß für die Abschwächung von Röntgenstrahlen durch einen Gewebetyp.<sup>51</sup> In der CT werden unterschiedliche HE-Werte als Graustufen visualisiert und verschiedene Gewebetypen können somit voneinander unterschieden werden.<sup>51</sup> Die Hounsfield-Skala ist eine lineare Skala und wird über die Röntgenabsorption von Wasser (HE = 0) und Luft (HE = -1000) definiert.<sup>51</sup> Fett schwächt die Röntgenstrahlen mit ca. -100HE etwas weniger als Wasser. Da die weiße Substanz (WM) vorrangig aus myelinisierten Fasern besteht, hat sie einen höheren Fettanteil als die zell- und wasserreiche graue Substanz (GM). Somit hat die graue Substanz unter physiologischen Bedingungen einen höheren Wert auf der Hounsfield-Skala und kontrastiert sich in der CCT von der weißen Substanz.<sup>52</sup> Zur Ermittlung der GWR werden die Hounsfield-Einheiten in festgelegten Gebieten beider Gewebetypen bestimmt und ins Verhältnis gesetzt (siehe Kapitel 2.3). Beim Menschen gilt eine GWR > 1,30 als normal.<sup>53</sup>

#### **1.3.2 Die GWR als prognostischer Test**

Ihr prognostisches Potenzial erlangt die Gray-White-Matter Ratio dadurch, dass sie als quantitativer Marker für das Ausmaß des hypoxischen Hirnschadens nach globaler bzw. zerebraler Ischämie dienen könnte. Es konnte gezeigt werden, dass nach Hypoxämie in der grauen Substanz kleinere Werte auf der Hounsfield-Skala gemessen werden.<sup>54</sup> Damit sinkt die GWR. Ursächlich dafür sind die pathophysiologischen Prozesse nach

einem Herz-Kreislaufstillstand (siehe Kapitel 1.1.2). Aufgrund des ATP-Mangels kommt die Arbeit der Natrium-Kalium-ATPase zum Erliegen.<sup>55,56</sup> Die Homöostase zwischen Intra- und Extrazellularraum kann nicht mehr aufrecht erhalten werden und es folgt netto ein Einstrom von Wasser und Natrium in die Zelle.<sup>55,56</sup> Dieses Phänomen wird auch zytotoxisches Hirnödem genannt.<sup>55,56</sup> Es spielt sich vor allem in der zellreichen und stoffwechselaktiven grauen Substanz ab, die dann, durch den höheren Wasseranteil, weniger Röntgenstrahlung absorbiert.<sup>54</sup> Das zytotoxische Hirnödem sorgt außerdem in Kombination mit einer postischämischen Hyperämie für eine diffuse Schwellung des ZNS, die in der CCT an verstrichenen Hirnfurchen (Sulci) und verengten Ventrikeln zu erkennen ist.<sup>54</sup> Marcoux et al. konnten im Tiermodell zeigen, dass bestimmte Areale der grauen Substanz empfindlicher gegenüber einer Ischämie sind als andere.<sup>57</sup> Dazu zählen vor allem der Nucleus Caudatus und das Putamen.<sup>57</sup> Beide Regionen sind metabolisch sehr aktiv und liegen in Grenzzonen der arteriellen Blutversorgung.<sup>54,57</sup> Daher werden sie bei der prognostischen GWR-Bestimmung nach einem Herz-Kreislaufstillstand besonders berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3). Bei lange andauernder Ischämie wird auch die Blut-Hirn-Schranke beschädigt. Die Folge ist ein noch höherer Wasseranteil im gesamten Gehirn. Dadurch gleichen sich die HE-Werte der grauen und weißen Substanz weiter an und die GWR sinkt noch stärker.<sup>56</sup>

Die GWR eignet sich aus verschiedenen Gründen als zusätzliche Methode zur Prognosefindung bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation. Erstens fehlt, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, an vielen Krankenhäusern ein qualifizierter Neurologe für die klinische Befunderhebung, die zur Prognose bei komatösen Patienten beiträgt. Eine radiologische Abteilung mit CT gibt es dagegen in den allermeisten Kliniken und die GWR-Bestimmung ist schnell und einfach durchführbar. Zweitens gehört eine CCT-Untersuchung in den Stunden bzw. Tagen nach der Reanimation zur standardmäßigen Diagnostik, um beispielweise eine intrazerebrale Blutung auszuschließen (siehe 1.1.3). Drittens hat die GWR als quantitativer Parameter Vorteile gegenüber herkömmlichen, qualitativen Ischämiezeichen in der Bildgebung. In der Schlaganfall-Diagnostik sind Phänomene wie die Frühhypodensitäten der grauen Substanz oder die Verschwellung der Hirnfurchen in der CCT schon lange als Korrelat für schwere neurologische Schädigung bekannt und werden prognostisch genutzt.<sup>54,58</sup> Und sie korrelieren auch nachweislich mit dem Outcome nach globaler Ischämie.<sup>59</sup> Doch zeigt die GWR in bisherigen Untersuchungen

im Vergleich zu diesen qualitativen Markern Vorteile bezüglich der Interrater-Reliabilität und der prognostischen Spezifität.<sup>59-62</sup>

Nicht zuletzt aus diesen Gründen haben in den letzten Jahren einige Arbeiten den prognostischen Wert der Gray-White-Matter Ratio untersucht. Torbey et al. stellten 2000 erstmals die Methodik der GWR-Messung vor und konnten zeigen, dass die GWR nach globaler Ischämie signifikant niedriger ist als bei gesunden Kontrollen.<sup>53</sup> Im Jahr 2008 zeigten Choi et al. zum ersten Mal, dass die GWR auch ein Vorhersagewert für das neurologische Ergebnis eines komatösen Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand sein könnte. Sie teilten 28 reanimierte Patienten in eine Gruppe mit gutem (CPC 1–2) und eine mit schlechtem Outcome (CPC 3–5) bei Krankenhausentlassung und bestimmten innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Reanimation die GWR. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der GWR war signifikant.<sup>63</sup> Metter et al. bestätigten 2011 diesen Zusammenhang zwischen GWR und Outcome an einer deutlich größeren Patientenzahl (n = 240) und erstmalig auch an einer Kohorte von Patienten (n = 167), die mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden.<sup>61</sup> Zahlreiche Fragen sind bislang jedoch offen geblieben. Erstens herrscht Unklarheit bezüglich eines geeigneten Cut-off-Werts. Also ein GWR-Wert, der ein schlechtes Outcome bzw. den Tod mit möglichst hoher Sensitivität jedoch ohne falsch positive Vorhersagen prognostiziert. Für normotherme Patienten wurden bislang Werte zwischen 1,18 und 1,22 beschrieben.<sup>53,61,63</sup> Jedoch ist fraglich, inwiefern diese seit Einführung der Hypothermie verwertbar sind, da die MTH ein besseres Überleben bei initial schwererer Schädigung möglich macht. Scheel et al. (n = 98) und Kim et al. (n = 51) untersuchten ausschließlich hypotherme Patienten und ermittelten einen Cut-off von 1,16 bzw. 1,14 für ein schlechtes Ergebnis (CPC 3–5).<sup>60,64</sup> Zweitens hängen Cut-off-Wert und prognostische Güte möglicherweise entscheidend vom Zeitpunkt der CCT-Untersuchung ab. Bei vielen reanimierten Patienten wird unmittelbar nach der Krankenhausaufnahme eine CT durchgeführt, um eine zerebrale Pathologie als Ursache des Bewusstseinsverlusts auszuschließen. Spätere Untersuchungen sind seltener, könnten aber hinsichtlich der Prognose aussagekräftiger sein. Das postischämische Hirnödem, als Äquivalent der sinkenden GWR, entwickelt sich über mehrere Stunden und sein endgültiges Ausmaß ist oft erst nach 2–3 Tagen erreicht.<sup>58,65,66</sup> Die Studien mit hypothermen Patienten bestimmten die GWR hauptsächlich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Herz-Kreislaufstillstand und

beobachteten trotzdem den beschriebenen Zusammenhang zwischen GWR und Outcome.<sup>60,61,64</sup> Jedoch ermittelten Scheel et al. in ihrer Population eine Sensitivität der GWR für ein schlechtes Outcome in den ersten 6 Stunden nach Herzstillstand von nur 23%, gegenüber 60% zwischen 6 Stunden und 7 Tagen.<sup>60</sup> Wu et al. postulierten schon 2011, dass in ihrer Untersuchung überwiegend normothermer Patienten das Verhältnis der Hounsfield-Werte von Putamen und Capsula interna erst > 24h mit dem Outcome assoziiert war.<sup>67</sup> Bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde die Entwicklung der GWR eines reanimierten Patienten zwischen einer frühen und einer späteren CT-Aufnahme. Bei der oben beschriebenen Dynamik in der Entstehung des postischämischen Hirnödems wäre es denkbar, dass die neurologische Schädigung, und damit auch das Outcome, mit dem Verlauf von früher zu später GWR korreliert. Drittens wurden in allen bisherigen Untersuchungen ausschließlich native CT-Aufnahmen verwendet. So entsteht ein womöglich relevanter Bias, da eine große Gruppe reanimierter Patienten ausgeschlossen wird. Denn eine Koronarangiographie mit Kontrastmittel (KM) ist immer häufiger die erste diagnostische bzw. therapeutische Maßnahme im Krankenhaus (siehe Kapitel 1.1.4). Wird die CT-Untersuchung unmittelbar anschließend durchgeführt, befinden sich noch Reste des Kontrastmittels im Blutkreislauf. Da die stärker durchblutete graue Substanz mehr KM aufnimmt, muss damit gerechnet werden, dass dies die GWR beeinflusst. Inwiefern dadurch ihre prognostische Aussagekraft verändert wird, ist offen.

So kann festgehalten werden, dass, aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit und einfachen Durchführung, die Gray-White-Matter Ratio als neuer, quantitativer Parameter in der Prognose nach einem Herz-Kreislaufstillstand geeignet ist. Doch bezüglich ihrer prognostischen Sicherheit besteht, gerade vor dem Hintergrund der mittlerweile weit verbreiteten Verwendung eines gezielten Temperaturmanagements mit Kühlung des Patienten, weiterer Forschungsbedarf.

### **1.4 Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, den prognostischen Nutzen der Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie weiterführend zu untersuchen. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:



1. Hat eine früh bestimmte GWR (< 24h) ein hohes prognostisches Potenzial und inwiefern wird es durch die Verwendung von Kontrastmittel beeinflusst?
2. Hat eine später bestimmte GWR (> 24h) eine höhere prognostische Sicherheit?
3. Welche Dynamik gibt es zwischen einer frühen und einer späten GWR-Bestimmung und korreliert sie mit dem neurologischen Ergebnis?

## 2. Methodik

### 2.1 Studienprotokoll

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll bei der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingereicht und durch diese genehmigt. Die Nummer des Ethikantrags lautet EA2/105/12.

Retrospektiv wurden die Daten sämtlicher Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 in Folge eines Herz-Kreislaufstillstands mit kardiopulmonaler Reanimation auf der internistisch-kardiologischen Intensivstation der Charité am Campus Mitte behandelt wurden, in eine neu erstellte Datenbank aufgenommen. Die wissenschaftliche Verwendung routinemäßig erhobener klinischer Daten ist obligatorischer Teil des Vertrags zwischen Patienten und der Charité. Alle Patienten bzw. ihre rechtlichen Vertreter willigten schriftlich in diesen Vertrag ein.

Die Therapie des Herz-Kreislaufstillstands enthält in der Charité standardmäßig die Verwendung der milden therapeutischen Hypothermie, seit diese 2005 in die Leitlinien aufgenommen wurde. Die Kühlung auf 32°–34° Celsius Körpertemperatur wird so früh wie möglich begonnen und im stationären Bereich mit verschiedenen, automatischen Feedback-Kühlsystemen nach einem festen Hypothermieprotokoll durchgeführt, welches den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht.

Die Entscheidungen über eine mögliche Reduzierung von lebensverlängernden Maßnahmen bei komatösen Patienten wird in den Einrichtungen der Charité immer auf Grundlage der Ergebnisse mehrerer klinischer, labor-chemischer und elektrophysiologischer Untersuchungen sowie dem Gespräch mit Angehörigen zum mutmaßlichen Patientenwillen getroffen. Außer bei Patienten mit sicher diagnostiziertem Hirntod findet in den ersten sieben Tagen nach einer erfolgreichen kardiopulmonalen Reanimation keine Einschränkung der Therapie statt.<sup>68</sup> Die behandelnden Ärzte haben ihre Entscheidungen bezüglich therapeutischen oder diagnostischen Maßnahmen (z.B.: CT-Untersuchungen) unabhängig von der Studie getroffen. Ihnen standen die Befunde der CCT-Aufnahmen zur Verfügung, nicht jedoch die GWR-Werte, da diese erst retrospektiv ermittelt wurden.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Patienten in der Datenbank wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Einschlusskriterien waren Alter  $\geq 18$  Jahre sowie eine regelgerechte MTH-Therapie und eine CCT-Aufnahme innerhalb der ersten 24 Stunden nach primär überlebtem Herz-Kreislaufstillstand. Zur Unterbrechung oder Abbruch der Hypothermie kam es bei therapieassoziierten Komplikationen oder anderen schweren Zwischenfällen. Gegen eine CT-Untersuchung haben sich die behandelnden Ärzte entschieden, wenn der Patient klinisch zu instabil oder die medizinische Indikation nicht gegeben war.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die die ersten 24 Stunden nicht überlebten oder deren erste CCT-Aufnahme aufgrund von Artefakten oder ähnlichem nicht auszuwerten war.

Obwohl alle CCTs formal als native Untersuchungen durchgeführt wurden, waren bei einem Teil der frühen Aufnahmen Reste von Kontrastmittel aus einer vorangegangenen Herzkatheter-Untersuchung sichtbar. Um den diagnostischen Wert der GWR-Ermittlung sowohl mit als auch ohne Einfluss von Kontrastmittel zu untersuchen, wurden die CCTs der ersten 24 Stunden retrospektiv in eine KM-Gruppe und eine nativ-Gruppe unterteilt.

Wenn zwischen dem zweiten und dem siebten Tag (24h–168h) nach der Reanimation eine weitere CCT-Aufnahme durchgeführt wurde, so wurde diese ebenfalls zur GWR-Analyse verwendet, um den diagnostischen Wert einer späteren GWR-Messung und die zeitliche Entwicklung der GWR zu ermitteln.

## **2.3 GWR-Bestimmung**

Die CT-Untersuchungen wurden mit vier verschiedenen Geräten der Firma Toshiba (Aquilion One, Aquilion Prime, Aquilion 16, Aquilion 64) durchgeführt und folgten einem standardisierten und etablierten CCT-Protokoll mit einer Schichtdicke von 8 mm.

Die Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio war Teil der Promotionsarbeit und erfolgte an gebräuchlichen Bildschirmen zur radiologischen Befundung mit der Software OsiriX

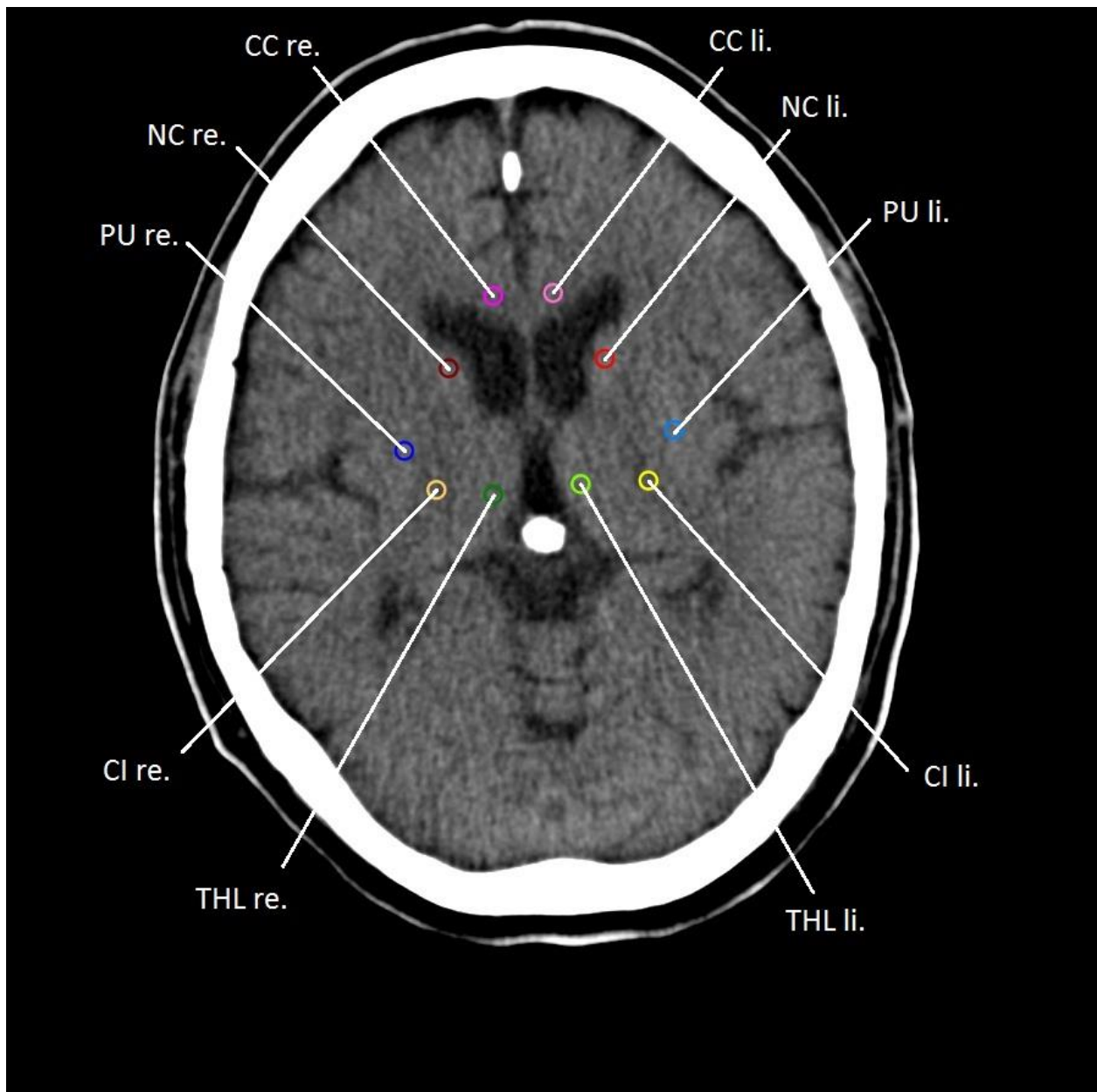
(OsiriX Imaging Software). Zur Einschätzung der Interrater-Reliabilität ermittelte ein zweiter Untersucher die GWR. Beide waren verblindet gegenüber den Untersuchungsergebnissen des jeweils anderen sowie dem Outcome der Patienten. Für die Analyse wurden die GWR-Werte des ersten Untersuchers verwendet. Die Messung der Hounsfield-Einheiten erfolgte in kreisrunden Arealen, sogenannten ROIs (Region of interest), mit einer Fläche von 0,1 cm<sup>2</sup>. Die Platzierung der ROIs und die Errechnung der GWR erfolgte nach dem von Torbey et al. postulierten Schema.<sup>53</sup> So wurden die ROIs immer beidseits in drei Ebenen des CCT-Bildes platziert. Erstens in der Basalganglienschicht, definiert als die Schicht, in der Nucleus caudatus, Capsula Interna, der dritte Ventrikel und die sylvische Fissur sichtbar sind. Zweitens im Centrum Semiovale, definiert als erste Schicht über den Seitenventrikeln. Drittens in der sogenannten Schicht der hohen Konvexität, definiert als eine Schicht über dem Centrum Semiovale. In der Basalganglienschicht wurden die ROIs im Nucleus caudatus (NC), im Putamen (PU), im Thalamus (THL), im Crus posterius der Capsula interna (CI) und im Forceps frontalis des Corpus callosum (CC) positioniert. In den beiden oberen Schichten wurden die Hounsfield-Einheiten jeweils im medialen Cortex (MC1 bzw. 2) und im Marklager (ML1 bzw. 2) bestimmt. Die Abbildungen 3–5 zeigen die Positionierung der ROIs in den jeweiligen Schichten. Anschließend wurde das Verhältnis der HE-Werte von grauer und weißer Substanz sowohl für die Basalganglienschicht (GWR-BG) als auch für die beiden kortikalen Schichten (GWR-CO) errechnet. Die Gesamt-GWR (GWR-AV) ergab sich dann als Durchschnitt dieser beiden Werte. Hierzu wurden folgende ebenfalls vorbeschriebenen Formeln verwendet.<sup>61</sup>

$$\text{GWR-BG} = (\text{NC} + \text{PU}) / (\text{CI} + \text{CC})$$

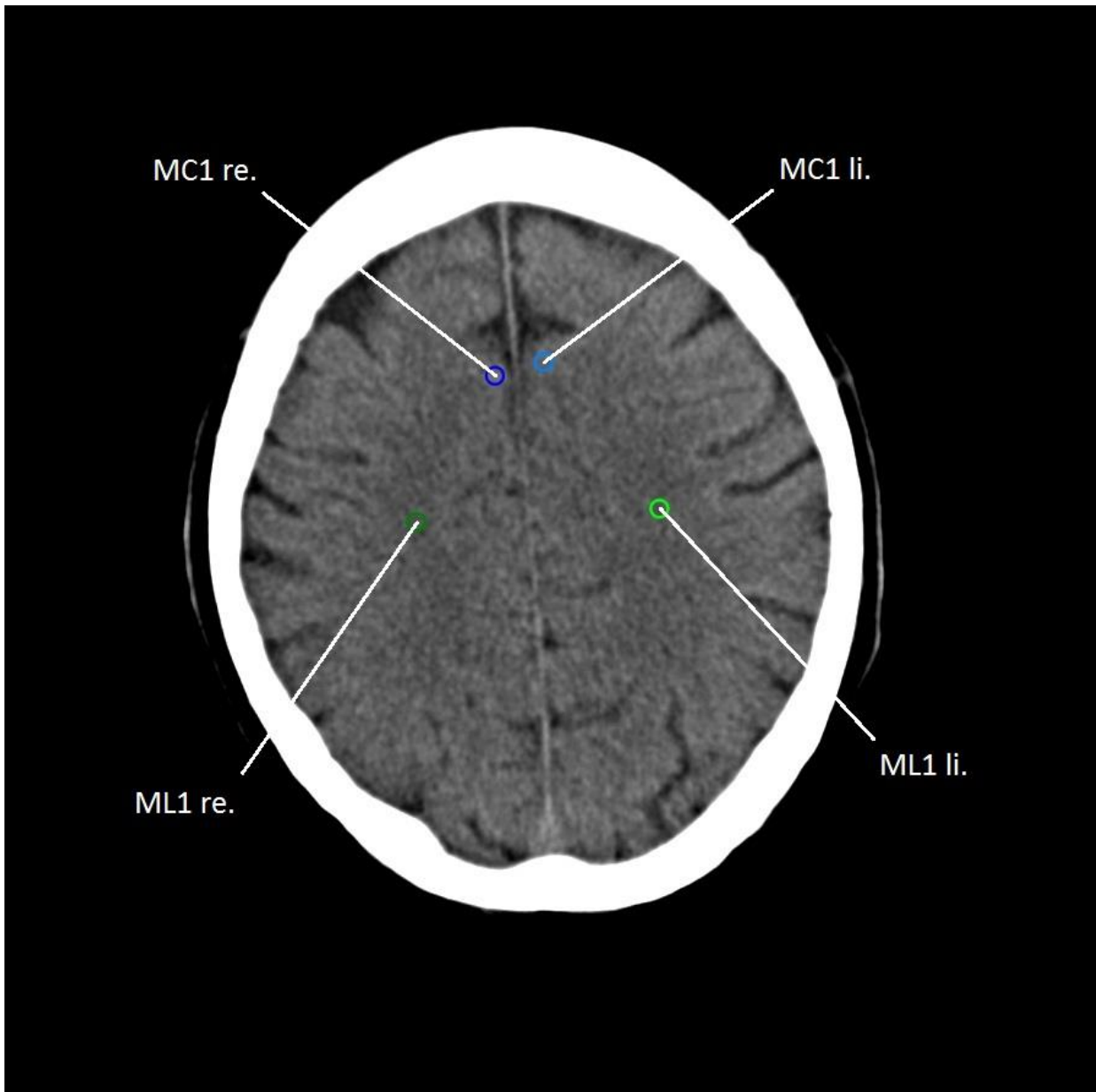
$$\text{GWR-CO} = (\text{MC1} + \text{MC2}) / (\text{ML1} + \text{ML2})$$

$$\text{GWR-AV} = (\text{GWR-BG} + \text{GWR-CO}) / 2$$

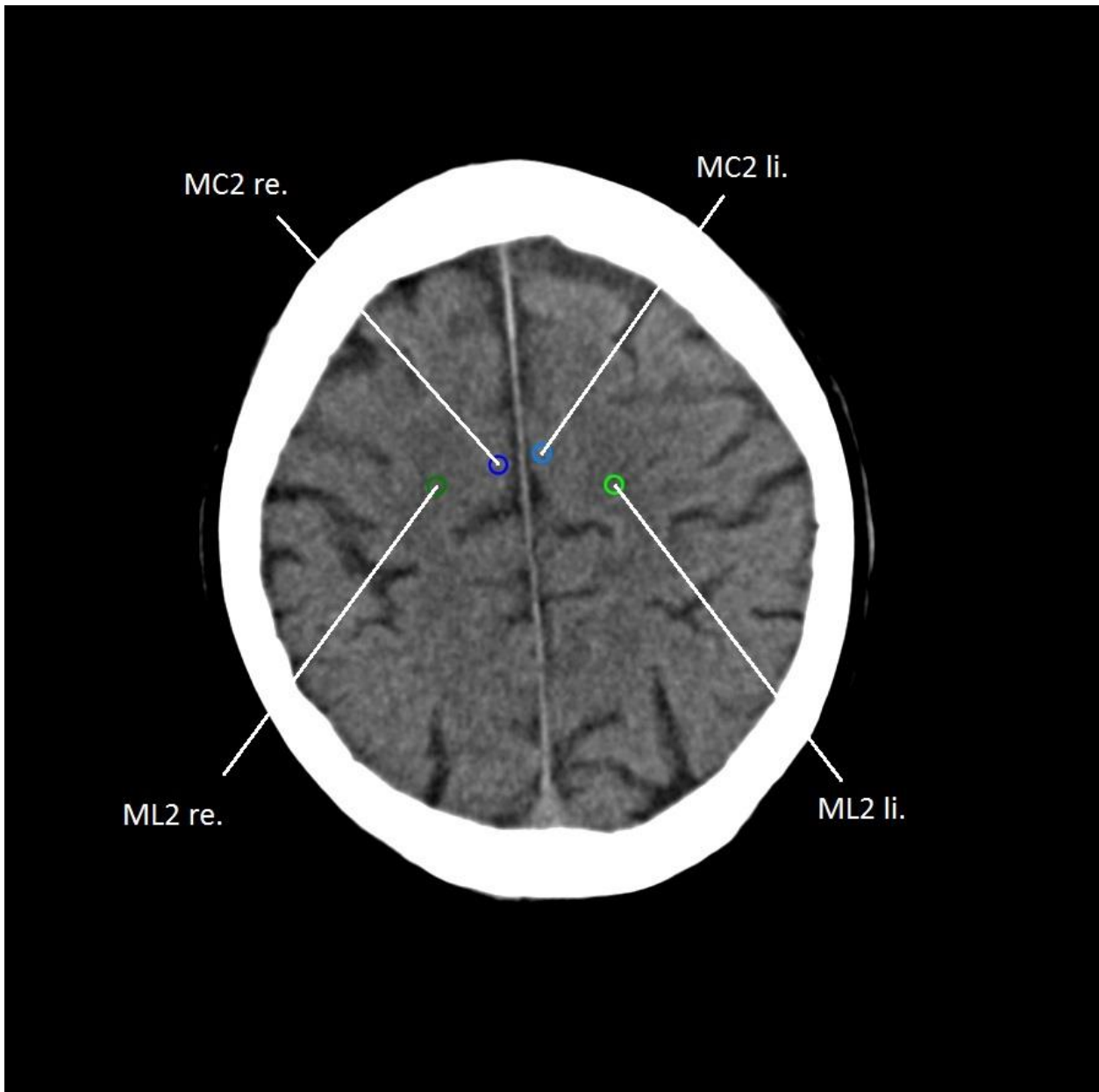
Alle GWR-Werte, die nachfolgend in dieser Arbeit genannt werden, sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, GWR-AV-Werte.



**Abbildung 3:** Positionierung der ROIs in der Basalganglienschicht; CC = Corpus callosum; NC = Nucleus caudatus; PU = Putamen; THL = Thalamus; CI = Capsula interna



**Abbildung 4:** Positionierung der ROIs in der Schicht des Centrum semiovale; MC = medialer Cortex; ML = Marklager



**Abbildung 5:** Positionierung der ROIs in der Schicht der hohen Konvexität; MC = medialer Cortex; ML = Marklager

#### 2.4 Weitere ermittelte Parameter

Neben der Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio wurden weitere Parameter ermittelt. Zur Charakterisierung der Reanimation erfolgte eine Auswertung der Notarztprotokolle. So wurden Alter, Geschlecht, der initiale Rhythmus, die Zeit bis ROSC und die applizierte Adrenalindosis erfasst. Außerdem wurde dokumentiert, ob der Kreislaufstillstand innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses stattgefunden hatte, ob er beobachtet worden und ob es zu einer Laienreanimation gekommen war.

Weiterhin wurden etablierte Basisparameter der Intensivmedizin erfasst. Dazu gehören die Anzahl an Beatmungsstunden, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie der APACHE II Score als Maß für die Erkrankungsschwere bei Aufnahme auf der Intensivstation. Die im Rahmen der Hypothermiebehandlung notwendige kontinuierliche Überwachung der Körperkerntemperatur wurde ebenfalls registriert. Schließlich wurde die Konzentration der neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Serum 72h nach Reanimation (3. Tag) in die Datenbank aufgenommen.

Um die GWR und andere Parameter bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität für ein schlechtes neurologisches Ergebnis zu untersuchen, wurden die Patienten in eine Gruppe mit gutem und eine mit schlechtem Outcome unterteilt. Als Parameter für das neurologische Ergebnis wurde die Cerebral Performance Category Scale (CPC) verwendet (siehe Kapitel 1.2). Sie wurde durch die behandelnden Ärzte bei Entlassung von der Intensivstation ermittelt. CPC 1–2 wurde als gutes, CPC 3–5 als schlechtes Ergebnis gewertet.

### **2.5 Statistische Auswertung**

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS Version 22 (IBM, Chicago, IL, USA). Für die grafische Verarbeitung und Darstellung der Ergebnisse wurde, neben SPSS, Microsoft Office Home and Student Version 2010 (Microsoft, Redmond, USA) genutzt.

Die Überprüfung der Datenverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Histogramm. Eine Gauß'sche Normalverteilung konnte nur bei einzelnen Variablen nachgewiesen werden. Außerdem war die Studienpopulation von  $n = 60$  relativ klein. Deshalb erfolgte die weitere Analyse der Daten mittels statistischer Tests für nicht-parametrisch verteilte Daten. Diese zeigen sich bei kleinen Populationen weniger empfindlich gegenüber Ausreißern und sind auch zur Analyse normalverteilter Daten geeignet.<sup>69</sup> Aufgrund der nicht-parametrischen Verteilung sind die Daten, sofern nicht anders gekennzeichnet, sowohl in Tabellen und Abbildungen als auch im Text als Median (25.–75. Perzentile) oder als absolute Zahl mit prozentualem Anteil angegeben.



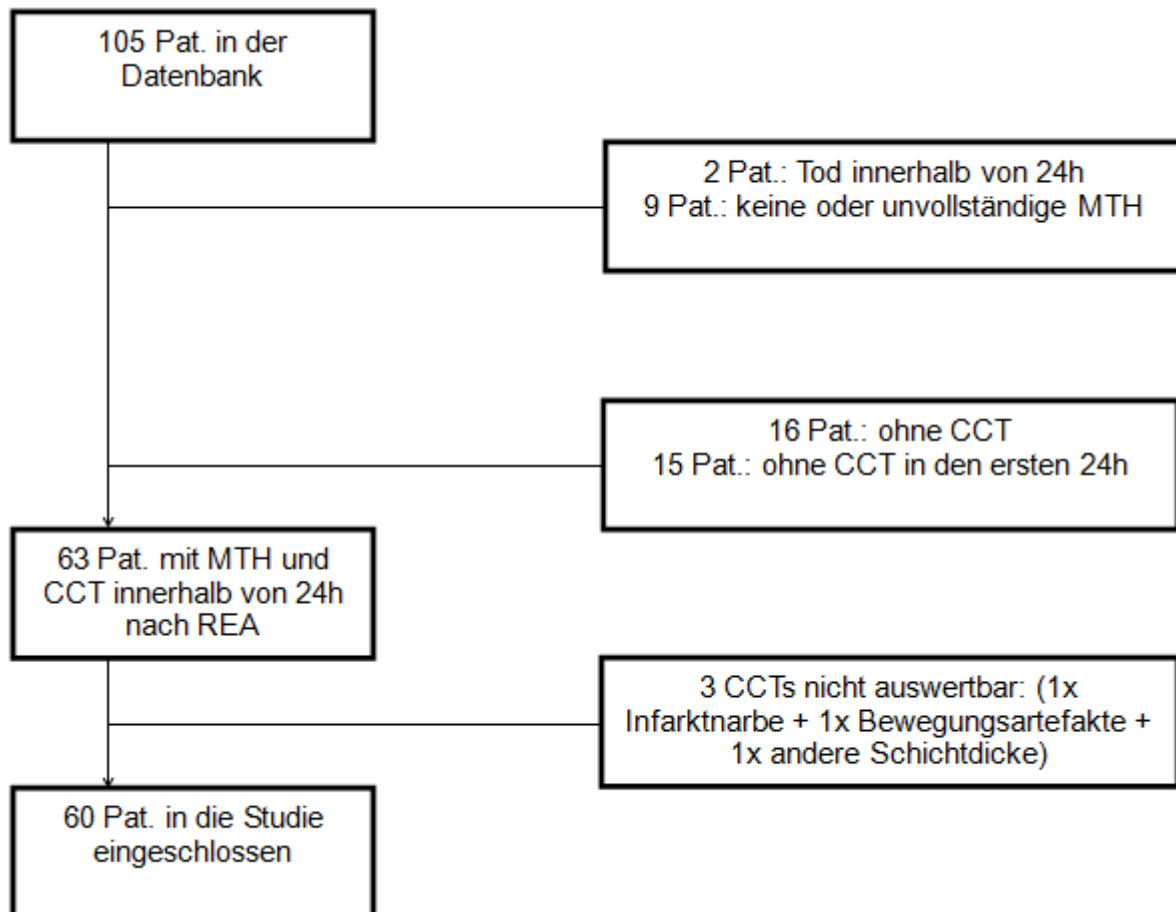
Zur Quantifizierung der Interrater-Reliabilität der GWR-Bestimmungen wurde ein Intra-Klassen-Koeffizient berechnet.

Die Analyse unverbundener Stichproben erfolgte mittels Pearson-Chi-Quadrat Test bei nominalskalierten Variablen oder Mann-Whitney-U Test bei mindestens ordinalskalierten Variablen. Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Weil zwei der Hauptziele der Untersuchung waren, eine Aussage über Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests treffen zu können sowie einen zuverlässigen Cut-off-Wert der GWR zu finden, wurde eine „Receiver-Operating-Characteristic“-Analyse (ROC) erstellt. Die Werte der Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) sind jeweils mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Der GWR-Wert mit der höchsten Sensitivität für ein schlechtes neurologisches Ergebnis bei einer Spezifität von 100% wurde als Cut-off-Wert definiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienteneinschluss

105 Patienten wurden zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013 in Folge eines Herz-Kreislaufstillstands mit kardiopulmonaler Reanimation auf der internistisch-kardiologischen Intensivstation der Charité am Campus Mitte aufgenommen und behandelt. Davon wurden 60 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das detaillierte Ein- und Ausschlussverfahren ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Ein- und Ausschlussverfahren als Flussdiagramm; Pat. = Patienten, h = Stunden, MTH = milde therapeutische Hypothermie, CCT = kraniale Computertomographie, REA = Reanimation

Alle 60 Patienten hatten eine CCT-Aufnahme an Tag 1 (< 24h), bei 22 der 60 Patienten erfolgte eine zweite CCT-Aufnahme zwischen Tag 2 und Tag 7 (24h–168h). Somit standen insgesamt 82 CCTs für die Analyse zur Verfügung. Die 60 frühen CCTs wurden, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, in eine KM- und eine nativ-Gruppe aufgeteilt.

### 3.2 Studienpopulation

Zur Charakterisierung der Population und zum Vergleich des ein- und ausgeschlossenen Kollektivs wurden bei den 105 Patienten der Datenbank Alter, Geschlecht, Outcome sowie Daten zur Reanimation und zur intensivmedizinischen Therapie erfasst. Trotz Prüfung der Notarztprotokolle konnten nicht bei allen Patienten sämtliche Reanimationscharakteristika erhoben werden. So lagen die verbrauchte Suprarenindosis sowie die Zeit bis zur Rückkehr eines Spontankreislaufs (Time-to-ROSC) nur bei 83 von den insgesamt 105 Patienten vor. Der APACHE II Score konnte bei 101 Personen ermittelt werden.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv unterschied sich von den ausgeschlossenen Patienten in keinem der untersuchten Basischarakteristika statistisch signifikant (siehe Tabelle 4).

Tabelle 5 zeigt den Vergleich zwischen KM- und nativ-Gruppe. Bei zwei der erhobenen Parameter unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant. Der Anteil von Patienten mit einem schlechten Outcome war in der KM-Gruppe geringer als in der nativ-Gruppe (44,8% vs. 71%; p-Wert = 0,04). Außerdem verblieben die Patienten in der KM-Gruppe im Median länger auf der Intensivstation (KM: 22 (13–33) Tage; nativ: 13 (6–19) Tage; p-Wert = 0,017).

## Ergebnisse

**Tabelle 4:** Basischarakteristika im ein- und ausgeschlossenen Patientenkollektiv

	Eingeschlossene Patienten (n = 60)	Ausgeschlossene Patienten (n = 45)	p-Wert
Alter (Jahre)	63,5* (52,25–72,75)	62* (54,5–70)	0,788
Geschlecht (weiblich)	14** (23,3%)	10** (22,2%)	0,893
Präklinisch	52** (86,7%)	34** (75,6%)	0,143
Beobachtet	43** (71,7%)	30** (66,7%)	0,174
Ersthelfer-Reanimation	25** (41,7%)	20** (44,4%)	0,349
Schockbarer Rhythmus	38** (63,3%)	22** (48,9%)	0,131
Zeit bis ROSC (min; Ein: n = 50; Aus: n = 33)	20* (11,5–45)	25* (16,5–31)	0,534
Totale Adrenalinmenge (min; Ein: n = 50; Aus: n = 33)	3* (1,75–6,25)	5* (3,5–8)	0,074
APACHE II Score (Ein: n = 58; Aus: n = 43)	27* (18,75–33)	28* (17–32)	0,834
Aufenthaltsdauer auf ITS (Tage)	17* (9,25–29,75)	17* (8,5–30)	0,773
Beatmungsdauer (Stunden)	246,5* (126,25–565,75)	262* (82–464,5)	0,861
CPC 1	17** (28,3%)	9** (20%)	
CPC 2	8** (13,3%)	2** (4,4%)	
CPC 3	9** (15%)	11** (24,4%)	
CPC 4	5** (8,3%)	6** (13,3%)	
CPC 5	21** (35%)	17** (37,8%)	
Schlechtes Outcome (CPC 3–5)	35** (58,3%)	34** (75,6%)	0,066

**Legende:** Die Daten sind als \*Median (25.–75. Perzentile) oder als \*\*absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. ROSC = Rückkehr eines spontanen Kreislaufs; Ein = eingeschlossene Patienten; Aus = ausgeschlossene Patienten; ITS = Intensivstation; CPC = Cerebral Performance Category

**Tabelle 5:** Basischarakteristika in der KM- bzw. nativ-Gruppe

	<b>KM</b> (n = 29)	<b>Nativ</b> (n = 31)	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	65* (53–74)	59* (50–70)	0,267
Geschlecht (weiblich)	9** (31%)	5** (16,1%)	0,173
Präklinisch	25** (86,2%)	27** (87,1%)	0,919
Beobachtet	20** (69%)	23** (74,2%)	0,890
Ersthelfer-Reanimation	11** (37,9%)	14** (45,2%)	0,229
Schockbarer Rhythmus	22** (75,9%)	16** (51,6%)	0,064
Zeit bis ROSC (min; KM: n = 22; nativ: n = 28)	22,5* (11,5–33,5)	20* (10,5–45)	0,845
Totale Adrenalinmenge (mg; (KM: n = 22; nativ: n = 28)	3* (1–7)	3* (2–6,75)	0,629
APACHE II Score (KM: n = 29; nativ: n = 29)	26* (16,5–33,5)	27* (19–32)	0,785
Aufenthaltsdauer auf ITS (Tage)	22* (13–33)	13* (6–19)	0,017
Beatmungsdauer (Stunden)	300* (169,5–604,5)	199* (64–411)	0,128
CPC 1	12** (41,4%)	5** (16,1%)	
CPC 2	4** (13,8%)	4** (12,9%)	
CPC 3	6** (20,7%)	3** (9,7%)	
CPC 4	3** (10,3%)	2** (6,5%)	
CPC 5	4** (13,8%)	17** (54,8%)	
Schlechtes Outcome (CPC 3–5)	13** (44,8%)	22** (71%)	0,040

**Legende:** Die Daten sind als \*Median (25.–75. Perzentile) oder als \*\*absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. ROSC = Rückkehr eines spontanen Kreislaufs; KM = Kontrastmittel; ITS = Intensivstation; CPC = Cerebral Performance Category

### 3.3 GWR-Analyse

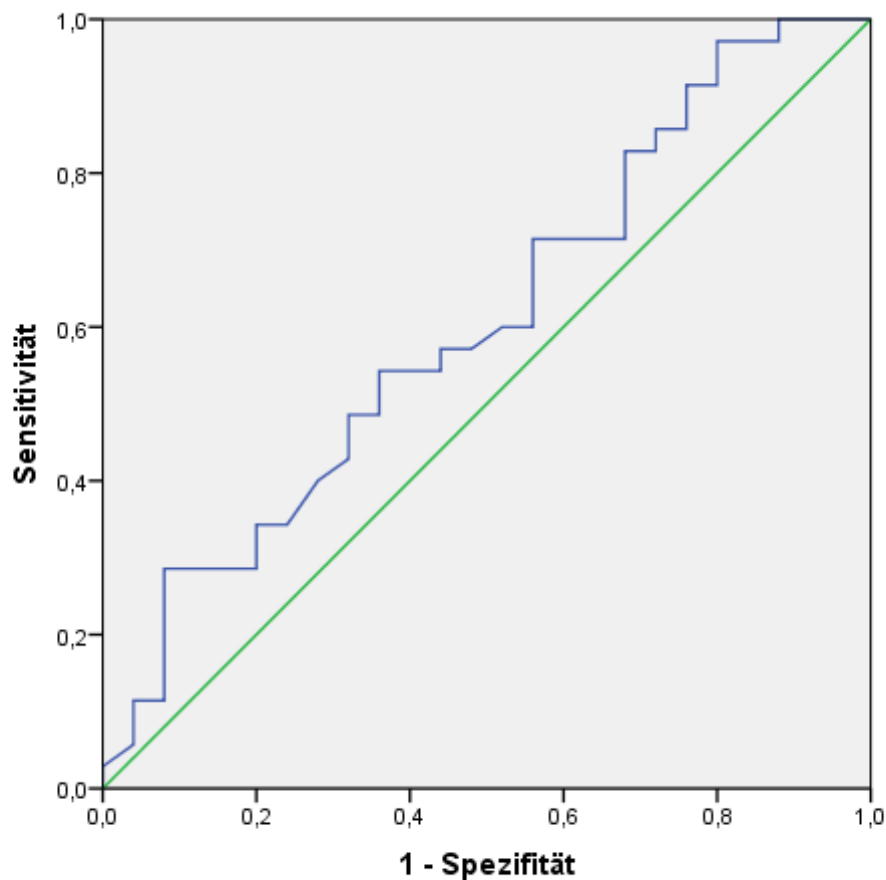
Bei allen 60 Patienten lag eine frühe CT-Aufnahme (Tag 1) zur GWR-Bestimmung vor. Bei 29 fanden sich Reste von Kontrastmittel (KM-Gruppe). Vom Zeitpunkt des Kreislaufstillstands bis zur ersten CCT vergingen im Median 3,13 (2,29–4,48) Stunden. In der KM-Gruppe erfolgte die erste CT signifikant später als in der nativ-Gruppe (KM: 3,72h (2,64h–4,92h) vs. Nativ: 2,61h (1,86h–3,62h); (p-Wert = 0,009)). 22 Patienten hatten eine zweite CT-Untersuchung (Tag 2–7). Diese waren alle ohne Kontrastmittel und wurden im Median 119,86 (78,82–151,74) Stunden, also ca. 5 Tage nach der Reanimation durchgeführt. Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, wurde die GWR in allen 82 CCTs von zwei verblindeten Untersuchern bestimmt. Der Intra-Klassen-Koeffizient zur Quantifizierung der Interrater-Reliabilität lag bei 0,859 (95%-KI: 0,484–0,941).

#### 3.3.1 Frühe CT (Tag 1)

Die mediane GWR bei der CT-Untersuchung an Tag 1 betrug 1,22 (1,17–1,26). In der Patientengruppe mit einem guten neurologischen Ergebnis (CPC 1–2) lag die GWR im Median bei 1,23 (1,19–1,27), in der mit einem schlechten Outcome (CPC 3–5) bei 1,21 (1,16–1,26). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,163). Um die Vorhersagekraft der GWR für ein schlechtes Outcome zu quantifizieren und zu veranschaulichen, wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) erstellt. Die Kurve der ROC-Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) von 0,606 (95%-KI: 0,461–0,752; siehe Abbildung 7). Der Cut-off, also der Wert, der die höchste Sensitivität für ein schlechtes neurologisches Ergebnis ohne falsch positive Vorhersagen (Spezifität: 100%) erreichte, lag bei 1,11 (Sensitivität: 2,9%).

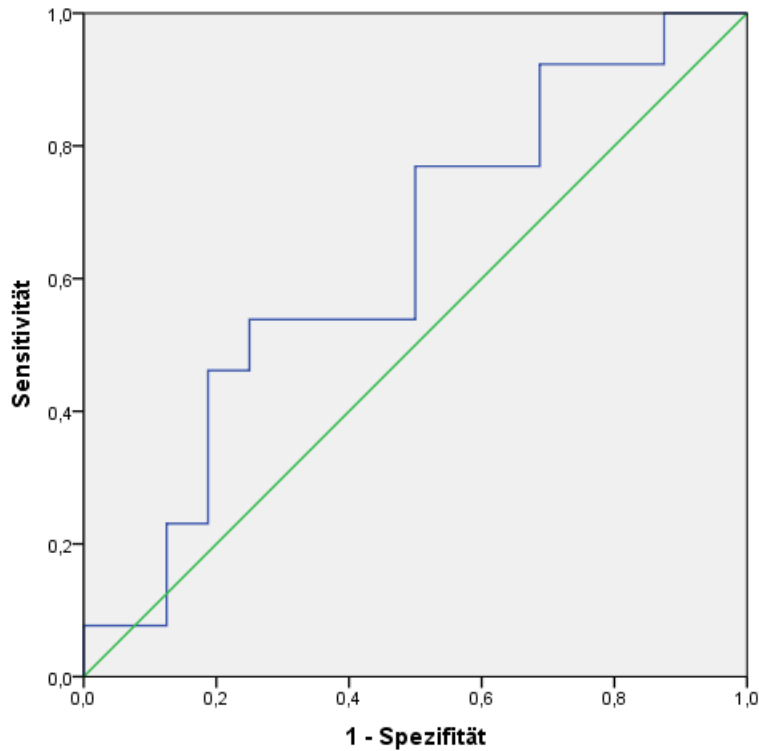
In der KM-Gruppe betrug die mediane Gray-White-Matter Ratio 1,23 (1,19–1,26). Bei Patienten mit einem guten Outcome in dieser Untergruppe lag die GWR bei 1,24 (1,21–1,28) und bei solchen mit einem schlechten Outcome bei 1,21 (1,17–1,25). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p = 0,236). Auch hier wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (siehe Abbildung 8). Die AUC lag bei 0,630 (95%-KI: 0,423–0,837), der Cut-off bei 1,11 (Sensitivität: 7,7%).

In der nativ-Gruppe lag die GWR im Median bei 1,21 (1,17–1,26). Bei Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis wurde eine mediane GWR von 1,19 (1,18–1,27) gemessen, bei solchen mit einem schlechten Outcome von 1,21 (1,16–1,26). Diese Differenz war nicht signifikant (p-Wert = 0,528). Die ROC-Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,573 (95%-KI: 0,356–0,790; siehe Abbildung 9). Ein Cut-off-Wert von 1,17 mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 31,8% wurde identifiziert.

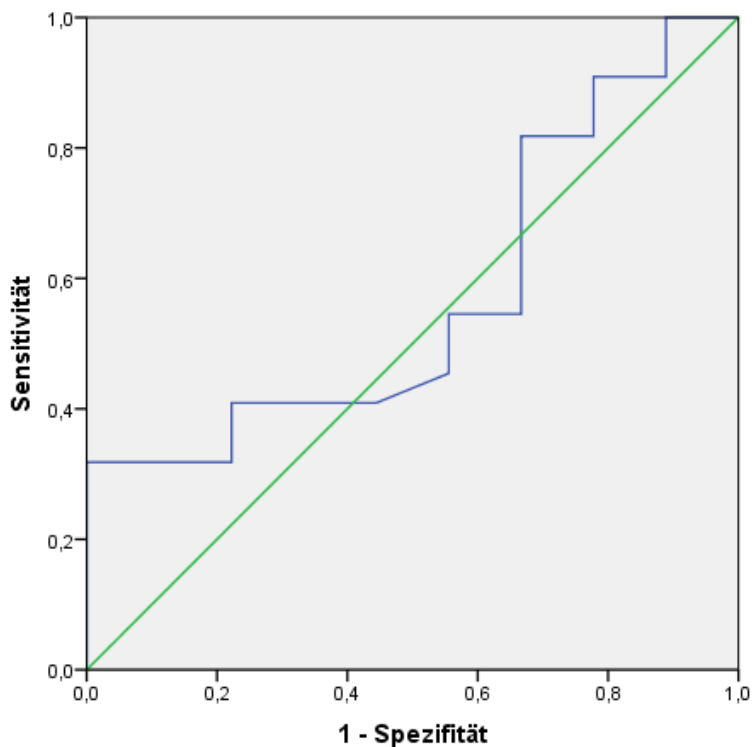


Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

**Abbildung 7:** Kurve der ROC-Analyse für die GWR-Bestimmung an Tag 1 (< 24h nach Reanimation; alle Patienten (n = 60)); AUC = 0,606 (95%-KI: 0,461–0,752)



**Abbildung 8:** Kurve der ROC-Analyse für die GWR-Bestimmung an Tag 1 (< 24h nach Reanimation) in der KM-Gruppe (n = 29); AUC = 0,630 (95%-KI: 0,423–0,837)



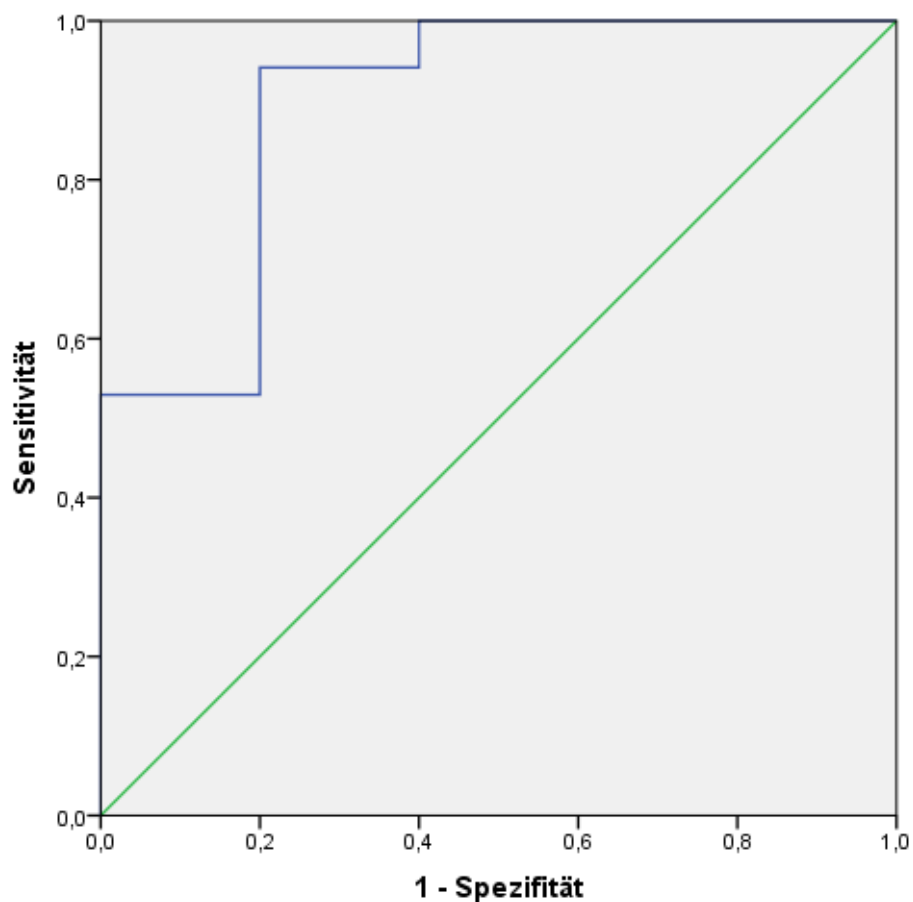
Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

**Abbildung 9:** Kurve der ROC-Analyse für die GWR-Bestimmung an Tag 1 (< 24h nach Reanimation) in der nativ-Gruppe (n = 31); AUC = 0,573 (95%-KI: 0,356–0,790)



### 3.3.2 Späte CT (Tag 2–7)

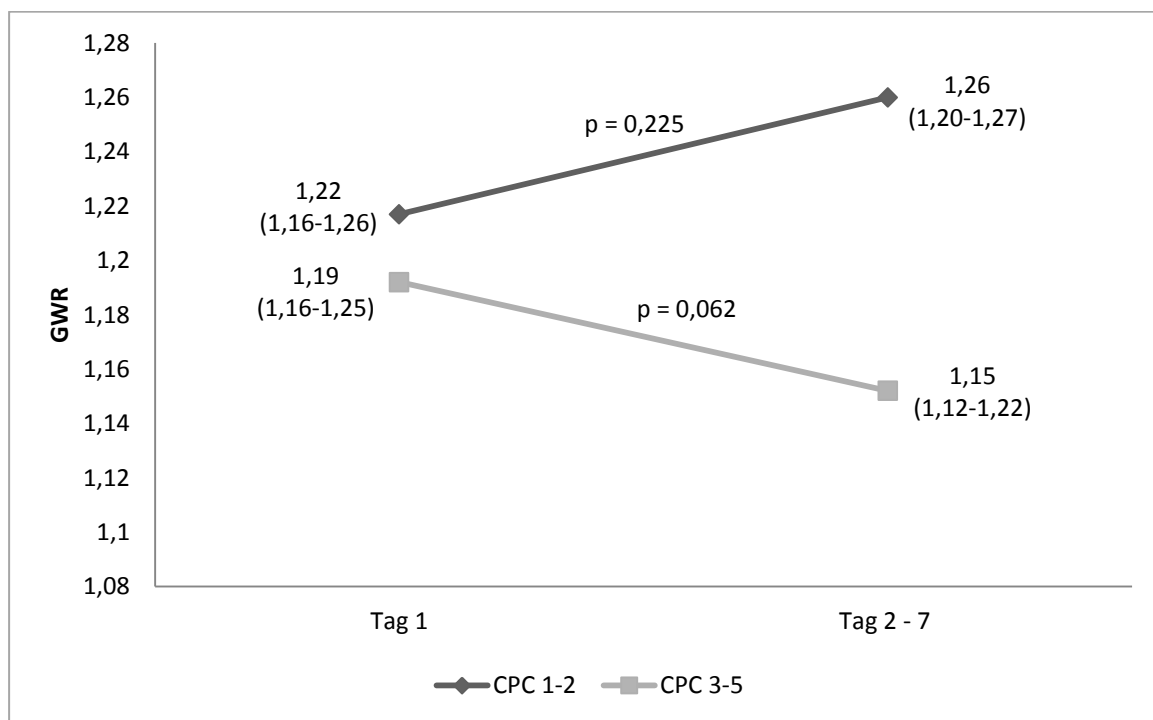
Bei 22 der 60 Patienten wurde an den Tagen 2–7 nach erfolgreicher Reanimation eine zweite CCT durchgeführt. Die GWR lag im Median bei 1,19 (1,12–1,23). Bei Patienten, die ein gutes Outcome hatten, wurde eine signifikant höhere GWR gemessen als bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Ergebnis (1,26 (1,20–1,27) vs. 1,15 (1,12–1,22); p-Wert = 0,009). Die AUC in der Receiver-Operating-Characteristic-Analyse lag bei 0,894 (95%-KI: 0,717–1,0; siehe Abbildung 10). Der Cut-off-Wert mit einer Spezifität von 100% lag bei 1,16 und hatte eine Sensitivität von 52,9%.



**Abbildung 10:** Kurve der ROC-Analyse für die GWR-Bestimmung an Tag 2–7 (24h–168h nach Reanimation (n = 22)); AUC = 0,894 (95%-KI: 0,717–1,0)

### 3.3.3 Die GWR im zeitlichen Verlauf

Bei den 22 Patienten mit zwei CCT-Aufnahmen innerhalb der ersten sieben Tage nach der erfolgreichen kardiopulmonalen Reanimation konnte die Entwicklung der GWR von der ersten zur zweiten Bestimmung und ihr möglicher Zusammenhang mit dem neurologischen Ergebnis der Patienten untersucht werden. Insgesamt war die mediane GWR zwischen früher und später Messung nicht signifikant verändert (Tag 1 = 1,20 (1,16–1,25); Tag 2–7 = 1,19 (1,12–1,23); p-Wert = 0,149). Bei 4 von 5 Patienten mit einem guten Outcome stieg die GWR. Bei 9 von 13 Patienten mit einem schlechten Outcome ist sie abgesunken. Die Entwicklung der GWR abhängig vom Outcome ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11:** Entwicklung der GWR-Werte von der ersten zur zweiten CCT abhängig vom neurologischen Ergebnis; GWR ist angegeben als Median (25.–75. Perzentile); p = p-Wert ermittelt mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test; GWR = Gray-White-Matter Ratio; CPC = Cerebral Performance Category

### 3.4 Weitere Parameter und ihre Assoziation zum Outcome

Zusätzlich wurden die ermittelten epidemiologischen Daten, Reanimationscharakteristika sowie die NSE am 3. Tag nach Reanimation hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit einem guten bzw. schlechten Outcome der Patienten untersucht. Ihre Häufigkeiten in den nach Outcome gebildeten Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Die Herz-Kreislaufstillstände der Patienten mit einem guten Outcome wurden signifikant häufiger von anderen Personen beobachtet (92% vs. 57,1%;  $p = 0,005$ ) und sie hatten bei Ankunft des Rettungsteams signifikant häufiger einen defibrillierbaren Rhythmus (84% vs. 48,6%;  $p = 0,015$ ).

Außerdem kam es bei Ihnen häufiger zu einer Ersthelferanimation und ein Spontankreislauf konnte schneller wiederhergestellt werden. Jedoch waren diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

Bei 45 der 60 Patienten wurde 72 Stunden nach der Reanimation die Konzentration der neuronenspezifische Enolase (NSE) im Blut bestimmt. In der Studiengruppe mit einem guten Outcome lag sie im Median bei 22,1  $\mu\text{g/L}$  (13,45–32,75), bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Ergebnis bei 122,55  $\mu\text{g/L}$  (52,48–159,35). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p\text{-Wert} < 0,001$ ).

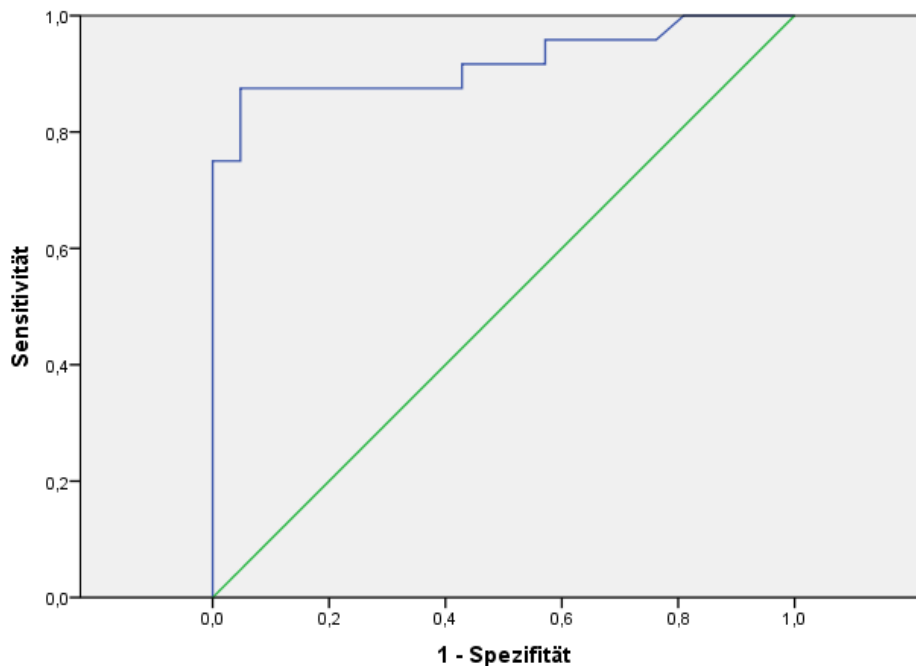
Auch für die NSE, als etabliertem Prognosemarker, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei ergab sich eine AUC von 0,920 (95%-KI: 0,833–1,0; siehe Abbildung 12). Der Cut-off-Wert mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 75% lag bei 55  $\mu\text{g/L}$ . Der in der Literatur meist verwendete und bislang sicherste Cut-off-Wert von 97  $\mu\text{g/L}$  hatte in der vorliegenden Studienpopulation eine Sensitivität von 58,3%.

## Ergebnisse

**Tabelle 6:** Weitere ermittelte Parameter bei Patienten mit gutem bzw. schlechtem Outcome

	Gutes Outcome (n = 25)	Schlechtes Outcome (n = 35)	p-Wert
Alter	56* (50–72,5)	68* (56–73)	0,126
Geschlecht (weiblich)	5** (20%)	9** (25,7%)	0,606
Beobachtet	23** (92%)	20** (57,1%)	0,005
Ersthelfer-Reanimation	13** (52%)	12** (34,3%)	0,214
Schockbarer Rhythmus	21** (84%)	17** (48,6%)	0,015
Zeit bis ROSC (min)	13,5* (8–33,75)	28* (15–45)	0,076
APACHE II Score	27* (15,5–32)	27* (22–33,5)	0,278
NSE am 3. Tag in µg/L	22,1* (13,45–32,75)	122,55* (52,48–159,35)	< 0,001

**Legende:** Die Daten sind als \*Median (25.–75. Perzentile) oder als \*\*absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. Gutes Outcome = CPC 1-2; Schlechtes Outcome = CPC 3-5; ROSC = Rückkehr eines spontanen Kreislaufs; NSE = neuronenspezifische Enolase



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 12:** Kurve der ROC-Analyse für die Bestimmung der NSE-Konzentration im Blut nach 72 Stunden; AUC = 0,920 (95%-KI: 0,833–1,0)

## 4. Diskussion

Die Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio in der kranialen Computertomographie hat sich in einigen Arbeiten als möglicher neuer Prognoseparameter für das neurologische Ergebnis von Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation gezeigt.<sup>53,60,61,63,64</sup> Für die feste Etablierung in der klinischen Praxis ist die Datenlage jedoch noch nicht ausreichend. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der mittlerweile verbreiteten und in den Leitlinien empfohlenen Verwendung der milden therapeutischen Hypothermie nach Herzstillstand. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, die prognostische Sicherheit der GWR bei hypothermen Patienten weiterführend zu untersuchen. Besonderer Schwerpunkt war der Einfluss des Zeitpunkts der GWR-Messung auf die Aussagekraft der Methode.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Fragestellungen dieser Arbeit können wie folgt beantwortet werden:

1. Im vorliegenden Studienkollektiv gab es keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem neurologischen Ergebnis der Patienten und dem Wert der Gray-White-Matter Ratio, wenn die CT-Untersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgreicher Reanimation durchgeführt wurde. Damit können die Ergebnisse bisher vorliegender Studien zum prognostischen Wert der frühen GWR-Bestimmung nicht bestätigt werden.<sup>53,60,61,63,64</sup> Ein entscheidender Einfluss auf die prognostische Aussagekraft der GWR durch die Verwendung von Kontrastmittel konnte in dieser Kohorte nicht nachgewiesen werden.
2. Ein später bestimmter GWR-Wert (24h–168h) korrelierte signifikant mit dem neurologischen Ergebnis der Patienten und war in der vorliegenden Untersuchung ein recht sicherer Prognoseparameter.
3. Im Median sank die GWR bei Patienten mit einem schlechten Outcome und stieg bei solchen mit einem guten neurologischen Ergebnis. Um eine fundierte Aussage zum prognostischen Wert des GWR-Verlaufs zu machen, liefern diese Ergebnisse jedoch keine ausreichende Evidenz.

#### 4.1.1 Diskussion zur 1. Fragestellung

Der vorbeschriebene prognostische Wert der GWR-Bestimmung bei komatösen Patienten in den ersten Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation kann in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die möglichen Erklärungen sind vielfältig.

Zu aller erst muss auf die Anwendung der milden therapeutischen Hypothermie in dieser Studienpopulation verwiesen werden. Wie schon in Kapitel 1.2 beschrieben, ist seit Einführung der MTH in der Therapie des Reperfusionssyndroms die Sicherheit einiger etablierter prognostischer Parameter deutlich eingeschränkt.<sup>23,32,33</sup> Verglichen mit der herkömmlichen Therapie, ohne ein gezieltes Temperaturmanagement, ermöglicht die Hypothermie langfristig ein besseres Outcome bei initial schwererer neurologischer Schädigung.<sup>70</sup> Dadurch sinkt die Spezifität vor allem von prognostischen Markern, die früh nach der Reanimation ermittelt werden. Die Hypothermie kann aber nicht die einzige Erklärung sein. Denn sowohl Metter et al. als auch Kim et al. beobachteten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Outcome und der GWR an Tag 1 bei hypothermen Patienten.<sup>61,64</sup> In beiden Studien war der frühe GWR-Wert ein mittelmäßiger Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Ergebnis (Metter et al.: AUC = 0,72; Kim et al.: AUC = 0,74). Dagegen konnte in der vorliegenden Studie eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,606 (95%-KI: 0,461–0,752) errechnet werden. Dies entspricht einem schlechten prognostischen Test. Kim et al. identifizierten einen Cut-off für ein schlechtes neurologisches Ergebnis von 1,14. Die Trennschärfe dieses Werts war bei einer Sensitivität von 13% allerdings gering. In der vorliegenden Arbeit überlebte kein Patient mit einem guten Outcome, der eine frühe GWR von unter 1,11 hatte. Als Cut-off in der klinischen Praxis wäre dieser Wert bei einer Sensitivität von 2,9% jedoch unbrauchbar.

Ein entscheidender Unterschied der vorliegenden Studie zu allen bisherigen Untersuchungen der prognostischen Güte der GWR ist der Einschluss von CCT-Aufnahmen mit Kontrastmittelresten in die Analyse. Die akute oder chronische Myokardischämie ist für den überwiegenden Teil der Herz-Kreislaufstillstände verantwortlich.<sup>1,6,71</sup> Daher wird in der Akutversorgung von reanimierten Patienten möglichst schnell nach der Krankenhausaufnahme eine Koronarangiographie angestrebt.<sup>29,71,72</sup> Sofern der Zustand des Patienten dies zulässt, erfolgt häufig

unmittelbar danach eine CT-Untersuchung, um andere Ursachen für den Herz-Kreislaufstillstand auszuschließen. Unter Umständen zirkuliert das während der Angiographie verwendete Kontrastmittel zu diesem Zeitpunkt noch im Körper des Patienten. Da die graue Substanz des ZNS stärker durchblutet ist als die weiße, ist es möglich, dass das Kontrastmittel die GWR beeinflusst. Wenn jedoch solche Patienten ausgeschlossen werden, entsteht womöglich ein relevanter Bias, da ein großer Anteil an reanimierten Patienten nicht berücksichtigt wird. Im vorliegenden Patientenkollektiv fanden sich bei fast der Hälfte (29/60) KM-Reste in der CCT-Aufnahme. Um den möglichen Einfluss des Kontrastmittels auf den prognostischen Wert der GWR zu untersuchen, wurden Subgruppen-Analysen in einer KM- bzw. einer nativ-Gruppe durchgeführt. Doch auch hier ergab sich in beiden Gruppen keine statistische Korrelation zwischen GWR < 24h und Outcome. In der nativ-Gruppe war die mediane GWR von Patienten mit einem schlechten Outcome (1,21 (1,16–1,26)) sogar höher als die von Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis (1,19 (1,18–1,27));  $p = 0,528$ ). Ein Effekt des KM auf den prognostischen Wert der frühen GWR-Bestimmung kann somit weder nachgewiesen noch sicher ausgeschlossen werden. Hierzu wäre eine prospektive Untersuchung mit einer größeren Patientenzahl nötig. Vor allem die Ergebnisse der nativ-Subgruppe signalisieren aber, dass das Kontrastmittel die fehlende statistische Korrelation nicht ausreichend erklärt.

Die vorliegende Studienpopulation unterschied sich des Weiteren hinsichtlich des neurologischen Ergebnisses von den Kollektiven anderer Untersuchungen. 41,7% der Patienten überlebten mit einem guten Outcome (CPC 1–2). Dies ist ein höherer Anteil als in allen bisherigen Studien zur prognostischen Sicherheit der GWR. Er entspricht aber den aktuellen Zahlen in der Literatur zum Outcome nach überlebtem Herzstillstand.<sup>27,60,61,63,70</sup> Bei Metter et al. z.B. überlebten insgesamt nur 36% der Patienten, und davon wurde der größte Teil komatös (CPC 4) oder mit schwerer neurologischer Schädigung (CPC 3) entlassen.<sup>61</sup> Ein größerer Prozentsatz von Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass fälschlicherweise ein schlechtes Ergebnis prognostiziert wird. Ein prognostischer Test braucht in diesem Fall eine bessere Trennschärfe. Eine Erklärung könnte auch hier der Einschluss der KM-Patienten sein. Denn eine frühzeitige Koronarintervention verbessert nachweislich das Überleben nach einem Herzstillstand.<sup>71-73</sup> Dazu passt, dass ein schlechtes Ergebnis in der nativ-Gruppe signifikant wahrscheinlicher war, als in der KM-

Gruppe (71% vs. 44,8%;  $p = 0,042$ ). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Patienten nach Reanimation in einem Zentrum mit großer Patientenzahl und festgelegten Standards ebenfalls insgesamt zu einem besseren neurologischen Ergebnis führt.<sup>74,75</sup>

Schließlich muss erwähnt werden, dass die vorliegende Kohorte mit  $n = 60$  möglicherweise zu klein ist, um geringe Assoziationen zwischen der GWR am ersten Tag und dem neurologischen Ergebnis zu detektieren.

### 4.1.2 Diskussion zur 2. Fragestellung

Bei 22 Patienten wurde die Gray-White-Matter Ratio ein zweites Mal zwischen dem zweiten und dem siebten Tag (24h–168h) bestimmt. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da an der Charité seit Einführung der milden therapeutischen Hypothermie bei reanimierten Patienten mindestens für sieben Tage eine Maximaltherapie erfolgt.<sup>68</sup> Somit sollte ein Bias durch eine frühzeitige Therapiereduzierung vermieden werden. Vollkommen ausschließen kann man dies im Rahmen eines retrospektiven Designs jedoch trotzdem nicht. Denn klinische, laborchemische, elektrophysiologische oder bildgebende Befunde einer schwersten zerebralen Schädigung, könnten im Einzelfall zur Beeinflussung der Therapie geführt haben.

Die GWR an Tag 2–7 war bei Patienten mit einem guten Outcome signifikant höher als bei Patienten mit einem schlechten Outcome (1,26 (1,20–1,27) vs. 1,15 (1,12–1,22);  $p = 0,009$ ) und war ein sehr guter Prädiktor für ein schlechtes Outcome (AUC = 0,894 (95%-KI: 0,717–1,0)). Keiner der Patienten mit einer GWR unter dem Cut-off von 1,16 erreichte ein gutes neurologisches Ergebnis (Spezifität: 100%; Sensitivität: 52,9%). Somit kann der von Scheel et al. ermittelte Cut-off von 1,16 bei hypothermen Patienten in dieser Arbeit bestätigt werden.<sup>60</sup> Die späte GWR-Messung erreicht in der vorliegenden Population eine prognostische Aussagekraft, die vergleichbar ist mit der etablierter quantitativer Marker, wie z.B. die NSE an Tag 3 nach Reanimation.<sup>46</sup> Die Zahlen müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Bei nur fünf Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis in dieser Subgruppe war die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Vorhersagen gering. Dieses Ergebnis bestätigt aber den höheren prognostischen Wert einer späteren gegenüber einer frühen GWR-Bestimmung, der sich in vorherigen Studien angedeutet hatte. So beschrieben Wu et al. 2011, dass in



ihrer Untersuchung das Verhältnis der Werte auf der Hounsfield-Skala von Putamen und Capsula interna erst > 24 Stunden mit dem Outcome assoziiert war.<sup>67</sup> Und Scheel et al. hatten in ihrer Kohorte beobachtet, dass die Sensitivität der GWR für ein schlechtes Ergebnis nur 23% betrug, wenn sie in den ersten sechs Stunden ermittelt wurde, aber 60% bei Bestimmung zwischen sechs Stunden und sieben Tagen.<sup>60</sup>

Diese Abhängigkeit der prognostischen Sicherheit der Gray-White-Matter Ratio vom Zeitpunkt der Bestimmung passt zur Pathophysiologie des hypoxischen Hirnschadens. Die volle Ausprägung des postischämischen Hirnödems wird erst ca. 72 Stunden nach der globalen Ischämie erreicht und hängt von der initialen Schädigung ab.<sup>56</sup> Das Ausmaß des Ödems wiederum bestimmt den Wert der GWR. Dementsprechend ist es plausibel, dass die Wahrscheinlichkeit mit Hilfe der GWR einen schweren von einem leichten Schaden zu unterscheiden umso größer ist, je näher die CT-Untersuchung dieser 72h-Stunden-Marke ist. Sicher bewiesen werden könnte dies aber nur in einem prospektiven Studiendesign mit festgelegten Zeitpunkten der CT-Untersuchungen. In der vorliegenden Analyse erfolgten die späten CCTs nämlich in der gesamten Zeitspanne zwischen 24 und 168 Stunden nach Reanimation.

### **4.1.3 Diskussion zur 3. Fragestellung**

Bei den 22 Patienten mit 2 CCTs konnte außerdem erstmalig die Entwicklung der GWR von einer frühen zu einer späteren Untersuchung evaluiert werden. Von der ersten zur zweiten Messung veränderte sich die GWR insgesamt im Median nicht signifikant (Tag 1 = 1,20 (1,16–1,25); Tag 2–7 = 1,19 (1,12–1,23); p-Wert = 0,149). Es ergaben sich aber Trends im Sinne einer steigenden GWR bei Patienten mit einem guten Outcome und einer fallenden GWR in der Gruppe mit schlechtem Ergebnis. Nur einer von 14 Patienten mit einer fallenden GWR überlebte mit einem guten Outcome. Doch die Entwicklungen waren in beiden Gruppen nicht signifikant. Aufgrund der geringen Gruppengrößen (CPC 1–2: n = 5; CPC 3–5: n = 17) musste auch damit gerechnet werden, dass nur sehr starke Veränderungen eine statistische Signifikanz hätten erreichen können.

#### 4.1.4 Diskussion zu weiteren Ergebnissen

Das Studienkollektiv entsprach in den Basischarakteristika insgesamt den Angaben der Literatur zu Patienten nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation.<sup>21,27</sup> Einzelne Differenzen könnten sich aus der kleinen Patientenzahl in dieser Arbeit ergeben haben.

Für einige Basisdaten konnten statistische Zusammenhänge mit dem Outcome der Patienten nachgewiesen werden. So hatten Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis signifikant häufiger einen defibrillierbaren Rhythmus bei der Erstevaluation durch das Rettungsteam (CPC 1–2: 84% vs. CPC 3–5: 48,6%;  $p = 0,015$ ). Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur. Es ist seit längerem bekannt, dass ein initial schockbarer Rhythmus eindeutig mit einem guten Outcome assoziiert ist.<sup>76</sup> Des Weiteren wurde der Herz-Kreislaufstillstand von Patienten mit gutem Outcome signifikant häufiger von anderen Personen beobachtet (92% vs. 57,1%;  $p = 0,005$ ). Alle unbeobachteten Ereignisse hatten Tod, Koma oder einen schwersten neurologischen Schaden zu Folge. Diese starke Korrelation wurde ebenfalls bereits vorbeschrieben und ist nachvollziehbar, da bei einem beobachteten Herz-Kreislaufstillstand eine Laienreanimationen und schnelle professionelle Hilfe wahrscheinlicher sind.<sup>77</sup> Diese beiden Faktoren stehen wiederum erwiesenermaßen im Zusammenhang mit einem guten Outcome.<sup>21,78</sup> Auch in der vorliegenden Kohorte korrelierte die Häufigkeit der Laienreanimation sowie die Zeit bis zur Rückkehr eines Spontankreislaufs mit dem neurologischen Ergebnis. Jedoch erreichten diese Variablen, vermutlich aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl, keine statistische Signifikanz. Schließlich konnte in dieser Arbeit die prognostische Relevanz des Serumspiegels der neuronenspezifischen Enolase an Tag 3 bei komatösen Patienten nach erfolgreicher Reanimation bestätigt werden. Der statistische Zusammenhang war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und die Trennschärfe sehr gut (AUC = 0,92 (95%-KI: 0,833–1,0)). Einzig die Wahl eines geeigneten Cut-off-Werts ist umstritten. Für das Kollektiv dieser Studie konnte ein Cut-off von 55  $\mu\text{g/L}$  ermittelt werden. In der Literatur sind jedoch Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis und NSE-Werten nach 72 Stunden von bis zu 91,7  $\mu\text{g/L}$  beschrieben.<sup>45</sup> Dennoch unterstützen die hier vorliegenden Befunde den Gebrauch der NSE als derzeit wichtigsten biochemischen Marker zur Prognose nach Reanimation.

Der optimale Cut-off-Wert muss aber noch durch Studien mit sehr großen Kollektiven festgelegt werden.

### **4.2 Diskussion der Methodik**

Die vorliegende Arbeit hat einige Limitationen. Zwei Punkte wurden bereits in Kapitel 4.1 diskutiert. Das sind die kleine Patientenzahl sowie die nicht vollständig auszuschließenden vorzeitigen Therapieeinschränkungen bei einzelnen Patienten. Weitere methodische Einschränkungen werden im Folgenden analysiert.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin ist dieses Studiendesign einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Untersuchung im Evidenzgrad unterlegen. Da ein Einfluss durch Confounder schwieriger festzustellen ist, lässt sich ein Kausalzusammenhang, der beobachteten statistischen Korrelationen möglicherweise zu Grunde liegt, mit Hilfe von retrospektiven Studien nicht sicher beweisen. Außerdem kann es durch Lücken in der Dokumentation zu einem Verlust von Daten kommen, der die Ergebnisse unter Umständen weniger aussagekräftig macht (siehe unten). Die Durchführung von prospektiven Studien ist jedoch besonders in der Notfall- und Intensivmedizin sehr schwierig. Die vorherige Einholung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ist bei komatösen Patienten zum Beispiel in der Regel unmöglich. Retrospektive Beobachtungsstudien sind dagegen meistens schnell, kostengünstig und ethisch unbedenklich durchführbar. Sie eignen sich daher zur Entwicklung und ersten Überprüfung neuer Hypothesen. Das waren auch die Ziele der vorliegenden Arbeit. Die prognostische Güte der GWR wurde abhängig vom Zeitpunkt ihrer Bestimmung untersucht. Dabei wurde erstmalig die Dynamik der GWR zwischen einer frühen und einer späteren Bestimmung dokumentiert und Kontrastmittel als ein möglicher Einflussfaktor evaluiert.

105 Patienten wurden zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013 nach einem Herz-Kreislaufstillstand und erfolgreicher Reanimation auf die internistisch-kardiologische Intensivstation der Charité – Campus Mitte aufgenommen. In diesem Zeitraum gab es keine wesentlichen Veränderungen im Behandlungsschema dieser Patienten. 60 der 105 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Das ist ein Anteil

von 57%. Er liegt höher als bei den Studien von Metter et al. (35%), Kim et al. (31%) sowie Scheel et al. (27%).<sup>60,61,64</sup> Dennoch stand eine erhebliche Anzahl an reanimierten Patienten nicht für die Analyse zur Verfügung. Die meisten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen aufgrund fehlender medizinischer Indikation keine CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Die Generalisierbarkeit von Ergebnissen sinkt, wenn viele Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllen. Um das Ausmaß dieses Effekts einzuschätzen, wurde die Gruppe der eingeschlossenen mit der der ausgeschlossenen Patienten hinsichtlich der epidemiologischen Daten verglichen. Dabei ergab sich bei keinem der Basischarakteristika ein statistisch signifikanter Unterschied. Des Weiteren konnten z.B. die verabreichte Adrenalinmenge oder der APACHE II Score aufgrund unzureichender Dokumentation nicht bei allen Patienten ermittelt werden. Dieser Datenverlust kann nur durch ein prospektives Studiendesign vermieden werden.

Die Quantifizierung des neurologischen Ergebnisses anhand der Cerebral Performance Category Scale ist etabliert.<sup>79</sup> Kein oder ein geringer neurologischer Schaden (CPC 1–2) entsprach einem guten Outcome und Tod, Koma oder eine schwerste neurologische Schädigung (CPC 3–5) einem schlechten Outcome. Diese Einteilung ist üblich und berücksichtigt, dass nur eine CPC 1–2 eine selbstständige Lebensführung ermöglicht und eine CPC 3–4 mit einem deutlich niedrigeren Langzeitüberleben assoziiert ist.<sup>70,79</sup> Kritisch berücksichtigt werden muss die Tatsache, dass das neurologische Ergebnis lediglich bei Verlegung von der Intensivstation ermittelt wurde. Ein späteres Follow-Up wurde nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde auch in vergleichbaren Studien gewählt.<sup>60</sup> Jedoch sind nach einem postanoxischem Koma noch über Monate Veränderungen des neurologischen Ergebnisses theoretisch möglich.<sup>70</sup>

Die in Kapitel 2.3 beschriebene Methode der Bestimmung der Gray-White-Matter Ratio wurde im Jahr 2000 von Torbey et al. etabliert und in den folgenden Studien zu diesem Thema verwendet.<sup>53,60,61,63,64</sup> Gentsch et al. zeigten kürzlich, dass die GWR-SI, bei der lediglich das Verhältnis der HE-Werte von Putamen und Capsula interna bestimmt wird und die damit eine vereinfachte Variante der GWR-AV darstellt, gleichwertige Ergebnisse liefert.<sup>80</sup> Dies könnte die GWR-Bestimmung in der klinischen Praxis noch praktikabler machen und sollte in zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch die GWR-AV verwendet, um die Ergebnisse und Cut-off-Werte mit anderen Untersuchungen vergleichen zu können. Zur Evaluierung der

Untersucherabhängigkeit der Methode wurde die GWR jeweils von zwei Untersuchern ermittelt, die verblindet gegenüber dem Outcome der Patienten und der ROI-Platzierung des anderen Untersuchers waren. Der anschließend errechnete Intra-Klassen-Koeffizient zur Quantifizierung der Interrater-Reliabilität lag bei 0,859 (95%-KI: 0,484–0,941) und bestätigt damit die gute Übereinstimmung, die auch in anderen Studien beobachtet wurde.<sup>60,80</sup>

### **4.3 Abschließende Zusammenfassung**

Abschließend kann festgehalten werden, dass der prognostische Wert der Gray-White-Matter Ratio bei komatösen Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie wahrscheinlich entscheidend vom Zeitpunkt der CT-Untersuchung abhängt. In der vorliegenden Kohorte war eine später ermittelte GWR (Tag 2–7 nach Reanimation) im Vorteil gegenüber der Bestimmung innerhalb der ersten 24 Stunden. Diese Ergebnisse können jedoch, angesichts der kleinen Patientenzahl und des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie, lediglich als Hinweise auf die Notwendigkeit von großen, prospektiven Untersuchungen gewertet werden. Wünschenswert wäre beispielweise eine Studie mit zuvor festgelegten Zeitpunkten der GWR-Bestimmung an Tag 1, 3 und 7. So wäre die Ermittlung eines optimalen Zeitpunkts für die GWR-Bestimmung hinreichend gut möglich, um diese Methode zukünftig fest in ein Prognoseschema einbauen zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Gräsner JT, Wnent J, Seewald S, Neukamm J, Fischer M. [First aid and trauma management: results from the German resuscitation registry]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47:724-32.
2. McNally B, Robb R, Mehta M, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2011;60:1-19.
3. Donatelli LA, Geocadin RG, Williams MA. Ethical issues in critical care and cardiac arrest: clinical research, brain death, and organ donation. *Semin Neurol* 2006;26:452-9.
4. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobos N, Williams MA, Kaplan PW. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:105-8.
5. Sjøkvist P, Nilstun T, Svantesson M, Berggren L. Withdrawal of life support--who should decide? Differences in attitudes among the general public, nurses and physicians. *Intensive Care Med* 1999;25:949-54.
6. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89:839-42.
7. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. Kurzdarstellung. *Notfall + Rettungsmedizin* 2013;13:515-22.
8. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
9. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
10. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
11. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
12. Cavus E, Bein B, Dorges V, et al. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006;71:97-106.

13. Padosch SA, Bottiger BW. Neuronal apoptosis following cerebral ischaemia: pathophysiology and possible therapeutic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:439-45.
14. Hossmann KA, Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke* 1980;11:583-92.
15. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000;179:1-33.
16. Padosch SA, Vogel P, Bottiger BW. [Neuronal apoptosis following cerebral ischemia. Basis, physiopathology and treatment strategies]. *Anaesthesist* 2001;50:905-20.
17. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
18. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010;81:1277-92.
19. Tibballs J, Russell P. Reliability of pulse palpation by healthcare personnel to diagnose paediatric cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:61-4.
20. Herlitz J, Andersson E, Bang A, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Goteborg. *Eur Heart J* 2000;21:1251-8.
21. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew--witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118:389-96.
22. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-20.
23. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118-26.
24. The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
25. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:S186-202.
26. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
27. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33 degrees C versus 36 degrees C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2013.

28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
29. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
30. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75.
31. Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia. In: Grenvik A, Safar P, eds. *Brain Failure and Resuscitation*. New York: Churchill Livingstone; 1981:155-84.
32. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-7.
33. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7.
34. Leithner C, Storm C, Hasper D, Ploner C. Prognosis for Brain Function Following Cardiopulmonary Resuscitation and Therapeutic Hypothermia. *Aktuelle Neurologie* 2012;39:145-54.
35. Aguila A, Funderburk M, Guler A, et al. Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:1621-6.
36. Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:1128-32.
37. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
38. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994;35:239-43.
39. Thomke F, Marx JJ, Sauer O, et al. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol* 2005;5:14.
40. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908-11.



41. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81 Suppl 1:e93-e174.
42. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-9.
43. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736-40.
44. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
45. Daubin C, Quentin C, Allouche S, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:48.
46. Thomke F. Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:137-43.
47. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1025-9.
48. Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, et al. Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation* 2013;84:782-7.
49. Los Arcos M, Rey C, Concha A, Medina A, Prieto B. Acute-phase reactants after paediatric cardiac arrest. Procalcitonin as marker of immediate outcome. *BMC Pediatr* 2008;8:18.
50. Dell'anna AM, Bini Vinotti J, Beumier M, et al. C-reactive protein levels after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2014;85:932-8.
51. Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science* 1980;210:22-8.
52. Brooks RA, Di Chiro G, Keller MR. Explanation of cerebral white--gray contrast in computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980;4:489-91.
53. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000;31:2163-7.
54. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1227-32.

55. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980;11:593-601.
56. O'Brien MD. Ischemic cerebral edema. A review. *Stroke* 1979;10:623-8.
57. Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH, Jr. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1982;13:339-46.
58. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
59. Inamasu J, Miyatake S, Suzuki M, et al. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation* 2010;81:534-8.
60. Scheel M, Storm C, Gentsch A, et al. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:23.
61. Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;82:1180-5.
62. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-53.
63. Choi SP, Park HK, Park KN, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J* 2008;25:666-9.
64. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:57.
65. O'Brien MD, Jordan MM, Waltz AG. Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier. Distributions of pertechnetate, albumin, sodium, and antipyrine in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. *Arch Neurol* 1974;30:461-5.
66. O'Brien MD, Waltz AG, Jordan MM. Ischemic cerebral edema. Distribution of water in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. *Arch Neurol* 1974;30:456-60.
67. Wu O, Batista LM, Lima FO, Vangel MG, Furie KL, Greer DM. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011;42:985-92.

68. Leithner C, Storm C, Hasper D, Ploner C. Prognosis for Brain Function Following Cardiopulmonary Resuscitation and Therapeutic Hypothermia. *Aktuelle Neurologie* 2012;39:145-54.
69. Buehl A. SPSS 20 Einfuehrung in die moderne Datenanalyse. 13., aktualisierte Aufl. ed. Muenchen u.a.: Pearson; 2012.
70. Storm C, Nee J, Krueger A, Schefold JC, Hasper D. 2-year survival of patients undergoing mild hypothermia treatment after ventricular fibrillation cardiac arrest is significantly improved compared to historical controls. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:2.
71. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
72. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
73. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-62.
74. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:524-9.
75. Wnent J, Seewald S, Heringlake M, et al. Choice of hospital after out-of-hospital cardiac arrest--a decision with far-reaching consequences: a study in a large German city. *Crit Care* 2012;16:R164.
76. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75-80.
77. Vukmir RB. Witnessed arrest, but not delayed bystander cardiopulmonary resuscitation improves prehospital cardiac arrest survival. *Emerg Med J* 2004;21:370-3.
78. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728-34.
79. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
80. Gentsch A, Storm C, Leithner C, et al. Outcome Prediction in Patients After Cardiac Arrest: A Simplified Method for Determination of Gray-White Matter Ratio in Cranial Computed Tomography. *Clin Neuroradiol* 2014

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Sonnenberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Gray-White-Matter Ratio als prognostischer Parameter nach kardiopulmonaler Reanimation und milder therapeutischer Hypothermie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn PD Dr. med. Christian Storm für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die sehr gute Betreuung während der gesamten Promotionsarbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Christian Storm für die Durchsicht der Dissertation und die konstruktiven Anregungen.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Michael Scheel (Institut für Radiologie der Charité am Campus Mitte) für die Einführung in die GWR-Bestimmung, die Überlassung von Räumlichkeiten und Geräten sowie die Durchsicht der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. Tim Schröder für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.