

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Genauigkeit prähospitaler Verdachtsdiagnosen bei
Patienten mit nicht-traumatischen Koma
The accuracy of prehospital initial diagnosis in patients
presenting with non-traumatic coma

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Lutz

aus Heilbronn-Neckargartach

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	S. 2
English Abstract.....	S. 4
1. Einleitung.....	S. 5
1.1. Definition Prähospitalphase.....	S. 5
1.2. Definition Koma.....	S. 6
1.2.1 Abgrenzung nahestehender Störungen.....	S. 7
1.3. Pathophysiologie des Komats.....	S. 8
1.4. Zur Relevanz der Prähospitalphase bei CUE.....	S. 10
1.5. Zum Umgang mit CUE in der Prähospitalphase.....	S. 13
1.6. CUE als diagnostisches Problem.....	S. 13
1.7. Fragestellung.....	S. 15
2. Methodik.....	S. 16
2.1. Datengewinnung und Vorbereitung.....	S. 16
2.1.1. Kategorisierung der Verdachtsdiagnosen.....	S. 17
2.1.2. Multiple Verdachtsdiagnosen.....	S. 18
2.1.3. Endgültige Diagnosen.....	S. 19
2.2. Subgruppen.....	S. 19
2.3. Untersuchte Variablen.....	S. 19
3. Ergebnisse.....	S. 22
4. Diskussion.....	S. 26
4.1. Bisherige Forschung zur Genauigkeit von Verdachtsdiagnosen.....	S. 29
4.2. Zur Definition des Komats.....	S. 31
4.3. Zur Kategorisierung der Diagnosen.....	S. 32
4.4. Zum Stand der prähospitalen Forschung.....	S. 34
4.5. Schlussfolgerungen.....	S. 36
5. detaillierte Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen.....	S. 38
Literaturverzeichnis.....	S. 39
Eidesstattliche Versicherung.....	S. 44
Auszug aus der Journal Summary List.....	S. 46
Publikation.....	S. 48
Lebenslauf.....	S. 57
Publikationsliste.....	S. 58
Danksagung.....	S. 59

Abstract

Die Notfallbehandlung von Patienten mit Koma unklarer Ätiologie (Coma of Unknown Etiology; CUE) stellt eine Herausforderung dar. Dies begründet sich durch die Vielzahl unterschiedlicher und potenziell tödlicher Erkrankungen, die CUE verursachen können und verschiedener Therapien bedürfen. Die ersten Schritte der Behandlung werden häufig durch die prähospital gestellte Verdachtsdiagnose bestimmt.

In dieser Arbeit wird die Genauigkeit und damit die diagnostische Wertigkeit der initialen Verdachtsdiagnose bei CUE-Patienten evaluiert. Alle Patienten mit CUE, die im Zeitraum von Mai 2013 bis Januar 2017 in der interdisziplinären Notaufnahme des Campus Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgestellt wurden, wurden prospektiv in diese Studie eingeschlossen. Die zu untersuchende Verdachtsdiagnose wurde aus den standardisierten Protokollen der prähospitalen Notfallversorger gewonnen. Sowohl die gewonnenen Verdachtsdiagnosen als auch die endgültigen Diagnosen wurden wie folgt kategorisiert: I) akute primäre ZNS-Läsionen, II) primäre ZNS-Erkrankungen ohne akute Läsion und III) sekundäre Komaursachen. Die so klassifizierten Diagnosen wurden im Hinblick auf die prozentuale Übereinstimmung und Cohen's Kappa verglichen. Zusätzlich wurden die klassifizierten Verdachts- und endgültigen Diagnosen als Mortalitätsprädiktoren mittels binärer logistischer Regression untersucht.

Die klassifizierte Verdachtsdiagnose und die endgültige Diagnose stimmten in 62% der 835 eingeschlossenen Patienten überein. Cohen's Kappa betrug $\kappa=0,415$ (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,361–0,469, $p<0,005$). Relevante Unterschiede in der Treffgenauigkeit zwischen Notfallsanitätern und Notärzten fanden sich nicht. Die klassifizierten Verdachtsdiagnosen waren nicht signifikant mit der Krankenhausmortalität in der binären logistischen Regression assoziiert (beispielsweise Kategorie I: Odd's Ratio (OR) 0,982, 95%-KI 0,518–1,836), wohingegen die gleichsam klassifizierte endgültige Diagnose mit der Mortalität assoziiert war (endgültige Kategorie I: OR 5,425, 95%-KI 3,409–8,633).

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass Verdachtsdiagnosen ein unzuverlässiges Werkzeug in der Aufarbeitung von CUE sind und sich nicht zur klinischen Entscheidungsfindung eignen, da sie weder die endgültige Diagnose vorhersagen noch die besonders kritisch erkrankten Patienten identifizieren können. Statt die Notfallbehandlung komatöser Patienten von einer Verdachtsdiagnose leiten zu lassen, sollten alle

CUE-Patienten eine standardisierte diagnostische Aufarbeitung erhalten, um Fehltriage und unnötig verzögerte Therapien zu vermeiden.

English Abstract

Management of patients with coma of unknown etiology (CUE) is a major challenge in most emergency departments (EDs). A wide variety of potentially fatal pathologies that require differential therapies can cause CUE. A suspected diagnosis issued by pre-hospital emergency care providers often drives the first approach to these patients. This study aims to determine the accuracy and hence, diagnostic value of the initial diagnostic hypothesis in patients with CUE.

Consecutive ED patients presenting with CUE between May 2013 and January 2017 in the interdisciplinary emergency department of the Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, were prospectively enrolled. Suspected diagnoses or working hypotheses were obtained from standardized reports given by prehospital emergency care providers, both paramedics and emergency physicians. Suspected and final diagnoses were classified into I) acute primary brain lesions, II) primary brain pathologies without acute lesions and III) pathologies that affected the brain secondarily. Suspected and final diagnosis were compared with percent agreement and Cohen's Kappa. Furthermore, the value of suspected and final diagnoses as predictors for mortality was tested with binary logistic regression models.

Overall, suspected and final diagnoses matched in 62% of 835 enrolled patients. Cohen's Kappa showed a value of $\kappa=.415$ (95% CI .361–.469, $p<.005$). There was no relevant difference in diagnostic accuracy between paramedics and physicians. Suspected diagnoses did not significantly interact with in-hospital mortality (e.g., suspected class I: OR .982, 95% CI .518–1.836) while final diagnoses interacted strongly (e.g., final class I: OR 5.425, 95% CI 3.409–8.633).

The results of this work show that in cases of CUE, the suspected diagnosis is unreliable, regardless of different pre-hospital care providers' qualifications. It is not an appropriate decision-making tool as it neither sufficiently predicts the final diagnosis nor reliably detects the especially high-risk comatose patients. To avoid the risk of mistriage and unnecessarily delayed therapy, this study advocates for a standardized diagnostic work-up for all CUE patients that should be solely triggered by the emergency symptom and not by any suspected diagnosis.

1. Einleitung

Die Verdachtsdiagnose ist ein zentrales Element ärztlichen Handelns und wird implizit oder explizit bei vielen Arzt-Patienten-Kontakten formuliert. Sie leitet Untersuchungsschritte, bestimmt mögliche Differenzialdiagnosen, wirkt sich auf die Dringlichkeit der weiteren Versorgung aus und dient der Kommunikation mit Patienten, Angehörigen und medizinischem Fachpersonal. Gleichzeitig sind Verdachtsdiagnosen zwangsläufig mit einer Unsicherheit behaftet.¹ Dies trifft umso mehr in der prähospitalen Notfallversorgung zu. In der Notfallmedizin werden heuristische Entscheidungshilfen wie die Verdachtsdiagnose und ihre potenzielle Fehleranfälligkeit breit diskutiert.² Die allgemein zutreffende Unsicherheit zeigt sich noch stärker bei akut komatösen Patienten. Auch hier wird regelmäßig das Werkzeug der Verdachtsdiagnose eingesetzt, um weitere Versorgungsschritte sowohl im Notfallkrankenhaus als auch bereits vor dem Eintreffen dort einzuleiten. Es stellt sich die Frage der Zuverlässigkeit und Treffsicherheit der prähospitalen Verdachtsdiagnose bei akut-komatösen Patienten.

1.1. Definition Prähospitalphase

Prähospital bezeichnet hier die Phase vom Absetzen eines Notrufs über die Entsendung und Notfallversorgung bis zur mit einem schriftlichen und mündlichen Bericht begleiteten Übergabe des Patienten an ein Krankenhaus. In der deutschsprachigen Literatur werden sowohl die Begriffe „prähospital“ als auch „präklinisch“ für diesen Zeitraum verwendet. „Prähospital“ ist jedoch eindeutiger und bezieht sich auf das Krankenhaus als Institution, wohingegen präklinisch aufgrund der vielen Bedeutungen nicht ausreichend präzise ist. Die Prähospitalphase ist wichtiger Teil der Rettungskette in der Versorgung akut erkrankter Patienten. Innerhalb der Rettungskette werden prähospital für die weitere Versorgung relevante Entscheidungen getroffen, wie beispielsweise welches Krankenhaus mit welchen Mitteln angefahren wird, ob ein Notarzt hinzuzuziehen ist oder ob eine Behandlung vor Ort ausreichend ist. In der Rettungskette ist jedes Element auf das vorherige angewiesen: Ohne Notruf kein Rettungsdienst, ohne Rettungsdienst kommt der Patient nicht in das Krankenhaus. Bei komatösen Patienten findet die Einbringung ausschließlich mit dem prähospitalen Rettungsdienst statt, ohne ihn ist die Versorgung dieser Patienten nicht denkbar.

1.2. Definition Koma

Das Koma ist eine Störung der Wachheit, bzw. das Fehlen von Wachheit. Wachheit oder auch Arousal ist eine notwendige Voraussetzung für das Gehirn, um weitere Aktivität aufzubauen.³ Wachheit selbst ist inhaltslos, aber mentale Aktivität kann nur auf Basis von Wachheit entstehen. Quantitatives Bewusstsein oder Vigilanz wird meist synonym verwendet.³ Wachheit ist ein graduelles Phänomen, was sich in den Abgrenzungen zu Somnolenz und Sopor darstellt. Somnolenz bezeichnet eine Störung der Wachheit, aus der der Patient für eine kurze Zeit erweckt werden kann, beim Sopor ist ein starker Stimulus notwendig, der zudem bei Ausbleiben sofort zu Verlust der Wachheit führt. Je weniger Wachheit, desto weniger Bewusstsein ist möglich. Jedoch führt gerade das Graduelle zu einer uneinheitlichen Verwendung der Begriffe.⁴

Koma wird dementsprechend ebenfalls in Details uneinheitlich definiert. Im Koma ist der Patient unerweckbar (im Gegensatz zum Schlaf oder leichteren Wachheitsstörungen), aber ungezielte unwillkürliche Reaktionen sind noch möglich. Dietrich et al. erlauben demgegenüber auch gezielte Abwehrbewegungen.⁵ Wijdicks weicht von der Bedingung geschlossener Augen^{3,6,7} ab: Die Lider können auf Schmerzreiz geöffnet werden, aber die Augen dürfen sich nicht zielgerichtet bewegen.⁸ Neben dem Fehlen von äußeren Anzeichen einer vorhandenen Wachheit, besteht eine Amnesie über den komatösen Zustand. Weil in die Definition auch nicht von außen erkennbare Vorgänge wie die Amnesie eingehen, ist Koma kein rein deskriptiver Begriff, sondern beschreibt einen Zustand des Gehirns ohne ätiologische Dimension. Stevens et al. und Christ et al. ergänzen die einfache Beschreibung um die Dynamik des Komats. Es kann plötzlich oder subakut entstehen⁴, aber ist selbst nur ein transienter Status, der in die Wiedererlangung der Wachheit und des Bewusstseins, in ein Syndrom der reaktionslosen Wachheit, den minimally conscious state oder den Hirntod übergeht.⁹ Gerade diese Transienz mit potenziellem Übergang in katastrophalere Zustände stellt die Notfallmedizin vor eine zentrale Herausforderung.

In der prähospitalen Notfallphase präsentiert sich das Koma meist als Koma unklarer Genese (Coma of Unknown Etiology, CUE), bei dem die Ursache nicht bekannt oder nicht eindeutig ist. Ausgenommen hiervon sind das offensichtliche Schädel-Hirn-Trauma und

der Herzkreislaufstillstand. Hier ist die Ursache des Komats direkt erkennbar und über die unmittelbar notwendigen nächsten Versorgungsschritte besteht kein Zweifel.

1.2.1 Abgrenzung nahestehender Störungen

Als Notfallversorger ist Wachsamkeit gegenüber Differenzialdiagnosen oder „Pseudokoma“, wie z.B. dem akinetischen Mutismus mit seiner spezifischen Therapie nötig. Zu komaähnlichen Phänomenen in der Prähospitalphase, die dem Betrachter wie ein Koma erscheinen können, gehört der o.g. akinetische Mutismus, das Locked-In-Syndrom und das psychogene Pseudokoma. Das Locked-In-Syndrom kann einem Koma von außen ähneln, jedoch sind Wachheit und Bewusstsein erhalten und gerade in der Notfallversorgung kann die noch teilintakte Okulomotorik übersehen werden. Der akinetische Mutismus ist dem Locked-In-Syndrom klinisch ähnlich. Der Patient ist wach, aber eine maximale Antriebsstörung verhindert eine von außen sichtbare Reaktion auf Reize. Die Augen sind geöffnet und ein in der Notfallversorgung in der Regel nicht zu bemerkender Schlaf-Wach-Zyklus ist vorhanden.⁶

Psychogenes Pseudokoma, dissoziative Störung oder funktionelles Koma¹⁰ werden synonym verwendet und bezeichnen einen Zustand der psychisch bedingten Desintegration kognitiver Teilfunktionen des Bewusstseins mit dem resultierenden Bild einer quantitativen Bewusstseinsstörung. Typisch sind hierbei eine auslösende Situation, das Fluktuieren des klinischen Bilds, aktives Gegenhalten (z.B. bei Lidöffnung durch den Untersucher), ein anderweitig normaler Untersuchungsbefund und psychiatrische Komorbiditäten.⁶

1.3 Pathophysiologie des Komats

Wachheit wird im Gehirn nicht in einem einzigen neuroanatomischen Gebiet, sondern einem Netzwerk generiert. Anteil daran haben Hirnstamm, kortikale, subkortikale und thalamische Areale mit komplexen Projektionen. Neben dem quantitativen Bewusstsein wird so auch der Schlaf-Wach-Rhythmus reguliert. Während für einzelne Ätiologien eines Komats die Pathophysiologie beschrieben ist, trifft dies für das übergeordnete Konzept der

Wachheitsstörung weniger zu.¹¹ Ob einer der zahlreichen molekularen, zellulären und makroskopischen Mechanismen hinreichend oder notwendig ist, ist nicht bekannt.

Wachheit wird durch das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) im Hirnstamm erbracht. Dies ist seit Experimenten an Katzen, denen eine gezielte Schädigung des Hirnstamms am pontomesenzephalen Übergang das Bewusstsein nahm, bekannt.^{12,13} Inzwischen wurde die Bedeutung des ARAS für die Wachheit auch in funktionellen Magnetresonanztomographie-Studien gezeigt.¹⁴ Wichtige Teilgebiete des ARAS sind im medianen Pons¹⁴, der *Formatio reticularis* und in weiteren Kerngebieten im Mesencephalon lokalisiert.³ Von diesen Gebieten ziehen Projektionen diffus in den Kortex, *Insula*, *Gyrus Cinguli*¹⁵, zum Thalamus und Hypothalamus, aber auch deszendierend ins Rückenmark. Schädigungen auf Höhe der *Medulla oblongata*, des ventralen oder lateralen Mesencephalon oder Pons führen also nicht unmittelbar zu Störungen des Bewusstseins. Der Thalamus ist an der Aufrechterhaltung der Wachheit beteiligt.¹⁶ Für Wachheit wichtige Kerngebiete des Hypothalamus projizieren diffus in den Kortex.³ Der Kortex kann aufgrund fehlender intrinsischer Aktivität keine Wachheit generieren und ist auf das ARAS angewiesen, aber er ist Voraussetzung für den Inhalt des Bewusstseins. Der Kortex ist dabei mit den tiefer liegenden Strukturen des Thalamus und des ARAS verbunden und kann so Einfluss auf die Wachheit nehmen.³

Eine zu einer schweren quantitativen Bewusstseinsstörung führende Läsion muss bilateral lokalisiert sein und den dorsalen Hirnstamm, Diencephalon und/oder Kortex in Struktur und/oder Funktion betreffen. Besonders vulnerabel ist hier insbesondere der Hirnstamm, da die ARAS-Strukturen unmittelbar paramedian liegen und es so leicht zu einer bilateralen Dysfunktion kommen kann. Beim CUE steht die primäre Schädigung im Vordergrund, obwohl die zeitversetzte sekundäre Schädigung mit metabolischen und zellulären Veränderungen und folgender Apoptose und anderen Mechanismen die Prognose mitbestimmen.¹⁷

Primär strukturelle Ursachen können infratentoriell die Anteile des ARAS direkt betreffen, also strategisch platziert sein, oder eine von supratentoriell ausgehende Wirkung auf das ARAS entfalten. Besonders relevant sind die dorsal paramedian gelegenen Gebiete am pontomesenzephalen Übergang. Blutungen des Hirnstamms gehen häufiger mit schwerer Bewusstseinsstörung einher als dies bei anderen intrazerebralen Blutungen der Fall

ist.¹⁸ Zu unterscheiden ist eine destruktive Läsion, die Hirnparenchym direkt schädigt von einer Kompressionsläsion. Destruktive Läsionen sind neben Blutungen auch andere Prozesse wie Infarkte, Abszesse, Inflammationen oder Nekrosen (z.B. bei der Wernicke-Enzephalopathie). Kompressive Läsionen sind durch pathologische Zunahme eines Volumens charakterisiert und beinhalten Blutungen, Neoplasien und Liquorzunahmen. Die Kompression beeinträchtigt das ARAS direkt oder indirekt über Verschiebung von Hirnparenchym bis zur Herniation.

Dies gilt auch für die Lokalisation: Supratentorielle Läsionen können kompressiv auch infratentoriell zur Wirkung kommen. Die supratentoriell verursachte schwere Bewusstseinsstörung kann durch Schädigungen des Dienzephalon mit Beeinträchtigung der hohen Konnektivität zwischen ARAS, Thalamus und Kortex ausgelöst werden. Damit eine strukturelle kortikale Läsion zur schweren Bewusstseinsstörung führt, muss diese den Kortex beidseits und großflächig beeinträchtigen.³ Dies geschieht z.B. über eine Dekompensation des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure; ICP), der nicht mehr über Mechanismen wie Liquorverschiebung kompensiert werden kann. Ein steigender intrakranieller Druck kann aber auch zur lokalen Kompression von ARAS-Anteilen führen, wenn sich die Mittellinie mit Verschiebung des Dienzephalon oder Mesenzephalon verlagert oder es zu Herniationen kommt. Herniationen können deszendierend transtentorial (uncal oder zentral), aber auch ascendierend transtentorial oder subfalzin auftreten. Zudem können Kleinhirnanteile in Form einer tonsilläre Herniation in Richtung des Foramen magnum verschoben werden und dort in Teilen einklemmen.

Verschiedene Ursachen können die Funktion des Kortex und des ARAS diffus beeinträchtigen. Diffus meint, dass die Schädigung nicht lokalisiert eintritt, sondern alle Strukturen betrifft. Die unzureichende Versorgung mit Glucose oder Sauerstoff kann zur diffusen Schädigung führen. Hierbei kommt es zur Störung des Ionengradienten mit folgender Depolarisation, der Freisetzung exzitatorischer Transmitter, mit einem intrazellulären Ca^{2+} -Überschuss und Aktivierung der Apoptose.³ Daneben stehen sekundäre Störungen wie oxidativer Stress, Mikrozirkulationsstörungen und Störungen der zerebral-vaskulären Autoregulation. Bei einer auf diese Weise verursachten Wachheitsstörung handelt es sich um einen Prozess auf mehreren Ebenen und mit unterschiedlicher Dynamik.¹⁹

Darüber hinaus können sowohl endogen als auch exogen toxische Substanzen und homöostatische Störungen wie z.B. eine Hyponatriämie die Funktion des Kortex und des ARAS beeinträchtigen, oft finden sich dann keine fokale-neurologischen Defizite.⁷ Mikrozirkulationsstörungen, wie sie bei einer Sepsis neben anderen Organen auch im Gehirn auftreten, oder eine zerebrale Inflammation mit Einfluss auf die cholinerge Transmission und durch inflammatorische Mediatoren bedingten Dysfunktion, können den Kortex diffus beeinträchtigen und zum Koma führen.⁶ Wenn diese Prozesse länger andauern, es z.B. zu einer anhaltenden globalen Hypoxie bei Herz-Kreislaufstillstand kommt, kann die zerebrale Dysfunktion in einen irreversiblen Zelluntergang übergehen.²⁰ Vasogene und zytotoxische Mechanismen führen ebenfalls zu einem zerebralen Ödem und können einen erhöhten intrakraniellen Druck, der in seltenen Fällen auch eine Herniation verursachen kann, zur Folge haben. Metabolische und andere diffuse Ätiologien können also nach der initialen ausgedehnten neuronalen Funktionsstörung sekundär ein strukturell verursachtes Koma auslösen. Die traumatische Hirnschädigung kann eine diffuse axonale Schädigung durch Scher- und Reißkräfte mit Freisetzung zytotoxischer Substanzen, dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und folgender sekundärer Schädigung verursachen. Neben einer diffus verursachten Bewusstseinsstörung kann eine traumatische Hirnschädigung jedoch auch Anteile des ARAS direkt schädigen.²¹

Ähnliche Läsionen können also über verschiedene Mechanismen zu Bewusstseinsstörungen führen und der gleiche Mechanismus kann unterschiedliche Ursachen haben. Eine ätiologische Bestimmung der Bewusstseinsstörung sollte also nicht den Mechanismus benennen, sondern den Auslöser des Effekts. Im Einzelnen ist es schwierig, hinreichende von notwendigen Läsionen und Mechanismen, die eine Wachheitsstörung verursachen zu unterscheiden.

1.4. Zur Relevanz der Prähospitalphase bei CUE

CUE ist kein seltenes Syndrom in der Notfallversorgung. Bei 1,5% der Patienten ohne offensichtliches Trauma, Herz-Kreislaufstillstand oder Atemstillstand in der Prähospitalphase findet sich eine hochgradige Störung der Wachheit und 26,6% aller Prähospitalpatienten litten zumindest an einer leichten Vigilanzstörung.²² Zu einem ähnlichen Ergebnis der Epidemiologie der schweren Bewusstseinsstörung kommt eine Untersuchung von

Kanich et al., hier waren etwa 1% der Patienten in der Notaufnahme komatös.²³ Bei einer epidemiologischen Untersuchung neurologischer Leitsymptome in der Notaufnahme entfielen 9% auf das Leitsymptom Vigilanzminderung, wobei nicht näher zwischen verschiedenen Schweregraden differenziert wurde.²⁴

Die Mortalität des CUE ist hoch. Die Mortalitätsrate über alle Ätiologien hinweg variiert je nach Studie von 25 bis 87%.²⁵ Auch ein Jahr nach einem Ereignis, das ein Koma verursacht hat, ist die Mortalität noch gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht.²⁶ Die Mortalität ist außerdem deutlich höher als beim Myokardinfarkt.²⁷ Ein niedriger prähospitaler Glasgow Coma Score ist generell ein starker Prädiktor für die Mortalität in den ersten sieben Tagen.²⁸ Patienten mit einer akuten Bewusstlosigkeit oder Herzstillstand haben die höchste 1-Jahresmortalität im Vergleich zu allen Patienten der prähospitalen Notfallversorgung.²⁹

Das Koma kann auch Ausdruck eines besonderen Schweregrads der ursächlichen Krankheit sein. Beispielsweise ist ein Bewusstseinsverlust beim Auftreten einer Subarachnoidalblutung mit einer höheren Mortalität in den ersten zwölf Monaten assoziiert.³⁰ Eine infratentoriell lokalisierte intrazerebrale Blutung geht öfter mit einem Koma und höherer Mortalität einher.³¹ Auch bei supratentoriellen thalamischen Blutungen, die mit Koma einhergehen, ist die Mortalität gegenüber Patienten mit erhaltener Wachheit erhöht.³² Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie mit Koma zeigt ebenfalls eine höhere Mortalität als eine Sepsis ohne Vigilanzstörung.³³

Die Verdachtsdiagnose und Arbeitshypothese des Notarztes oder Rettungsdienstes stellt die Weichen für die folgende klinische Behandlung bis hin zur Entscheidung über das anzufahrende Krankenhaus mit den dort bereitgestellten Ressourcen (z.B. Vorhandensein einer Neurochirurgie). Hierbei muss beispielsweise abgewogen werden, ob man eine längere Anfahrtszeit in das besser ausgestattete Krankenhaus in Kauf nimmt (siehe Abbildung 1). Auch das Rettungsmittel, beispielsweise ein Rettungshubschrauber zur rascheren Einbringung in ein Haus der Maximalversorgung, wird anhand von Verdachtsdiagnosen mitbestimmt. Notfallversorger sind mit der schwierigen Entscheidung über die korrekte Nutzung der Rettungsmittel und unterschiedliche Anfahrtszeiten zu verschiedenen ausgestatteten Krankenhäusern mit dem Ziel der schnellen und hinreichenden Versorgung der Patienten, konfrontiert. Es besteht die Gefahr, dass ein Patient nach initialer

Diagnostik doch zeitaufwendig in ein Krankenhaus mit erweiterten Möglichkeiten (z.B. Neurochirurgie) verlegt werden muss. Die Versorgungskette kann dann zu viele Glieder erhalten.

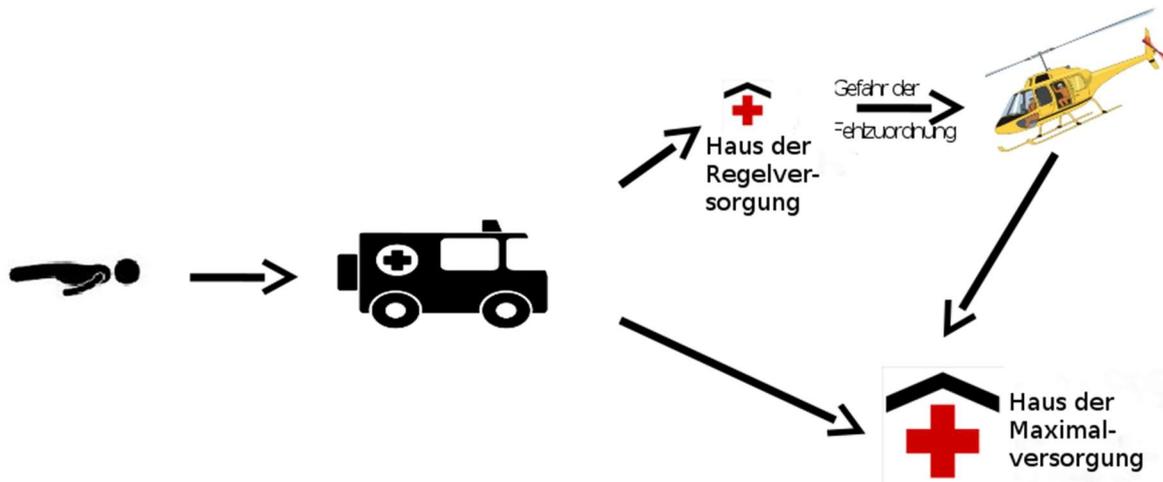


Abbildung 1: Graphische Darstellung der schwierigen Entscheidung über die angemessene Ressourcennutzung bei Patienten mit CUE

Problematisch ist beim CUE, dass die ursächliche Krankheit in unterschiedliche Fachbereiche fallen kann. Eine Eigenanamnese ist darüber hinaus nicht möglich und eine Fremdanamnese häufig nicht zu erhalten. Typische klinische Zeichen sind in der Akutphase nur schwer zu eruieren und nicht immer vorhanden. Mehrere gleichzeitige Komaklärende Pathologien können vorhanden sein. Das CUE als Leitsymptom stellt sich in der Prähospitalphase als diagnostisches Problem dar und erschwert so die weitere Versorgung.

Komatöse Patienten sind jedoch stark gefährdet, als Hochrisiko-Kollektiv anzusehen und profitieren von einer schnellen und idealen Behandlung. Je nach zugrundeliegender Ursache ist die zeitnahe Behandlung zeitkritischer Erkrankungen wie Meningoenzephalitis³⁴ oder ischämischem Schlaganfall³⁵ inklusive dem Basilarisarterienverschluss³⁶ von großer Bedeutung, da diese das Outcome maßgeblich beeinflusst. Bekannt ist, dass prähospitalen Interventionen wie die Mitteilung einer Verdachtsdiagnose den Aufenthalt in der Notaufnahme und die Dauer des Erstkontakts zwischen Patienten und Krankenhausarzt verringern.³⁸

1.5. Zum Umgang mit CUE in der Prähospitalphase

Für viele zeitkritische Krankheitsbilder finden sich geltende Empfehlungen zur Notfallversorgung, u.a. für schweres Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Sepsis oder Reanimation mit plötzlichem Kreislaufstillstand.³⁹ Aktuell existiert dem gegenüber jedoch kein allgemein akzeptiertes Schema, wie in der prähospitalen und frühen hospitalen Akutversorgung mit dem Syndrom Koma umzugehen ist. Meist wird ein schrittweiser und an einer nach Anamnese und körperlicher Untersuchung gebildeten Arbeitshypothese orientierter Gebrauch diagnostischer Mittel vorgeschlagen.^{4,8,9,40} Allgemeinere Empfehlungen zum Umgang mit „Altered Mental Status“ in der prähospitalen Phase wurden 2018 von Sanello et al. publiziert:⁴¹ Koma als stärkste Ausprägung einer Bewusstseinsstörung wird hier nicht explizit erwähnt. Ein großer Teil der Evidenz wurde von Studien aus der Notaufnahme auf die Prähospitalphase übertragen, jedoch entscheidet das Handeln und die Ersteinschätzung in der Prähospitalphase über die weitere Versorgung der Patienten.³⁹ Um das Koma festzustellen, gilt es neben der (Fremd-)Anamnese und der körperlichen Untersuchung die Reaktion auf externe Reize zu überprüfen. Dabei sollte ein supramaximaler Reiz gesetzt werden, um schnell und sicher eine Reaktion zu detektieren. Nur wenn hier kein Aufwachen zu bemerken ist, kann von einem Koma gesprochen werden. Ziel ist die rasche ätiologische Eingrenzung des Komats, um zielgerichtete Diagnostik anzuwenden und dann die korrekte Therapie beginnen zu können, beispielsweise eine Lysetherapie bei einem ischämischen Schlaganfall oder eine antiinfektive und antiinflammatorische Therapie bei septischer Enzephalopathie.

1.6. CUE als diagnostisches Problem

Das Syndrom Koma unterscheidet sich von anderen Syndromen und Symptomen durch seine Fülle an möglichen zugrundeliegenden Ätiologien, die in unterschiedlichen Organsystemen lokalisiert sein können, in einer auf Fremddangaben angewiesenen Anamnese und einer aufgrund der fehlenden Kooperation eingeschränkten Aussagekraft der körperlichen Untersuchung. Zusätzlich finden sich bei etwa 33% der anhaltend komatösen Patienten mehrere potenziell Koma-auslösende Pathologien, beispielsweise. epileptische Anfälle, respiratorische oder metabolisch-homöostatische Störungen.⁴²

Krankheiten mit hoher Mortalität gehen oft mit einem Koma einher. In Frage kommen beispielsweise eine Sepsis, intrakranielle Blutungen oder die hepatische Enzephalopathie. In den die Häufigkeit bestimmter Koma-erklärender Pathologien ermittelnden Untersuchungen zeigte sich eine hohe Varianz der Prävalenzen, Einschlusskriterien und der Methodologie, die einen direkten Vergleich schwierig machen.

Horsting et al. kommen in einer Meta-Analyse, in der jedoch auch sofort erkennbare Pathologien wie ein Herzstillstand einbezogen wurden, zu dem Schluss, dass als häufigste Ursachen die intrazerebrale Blutung, der ischämische Schlaganfall, die Subarachnoidalblutung, das posthypoxische Koma, Intoxikationen und metabolische Ereignisse vorkommen.²⁵ Demgegenüber zeigt sich bei Untersuchung einer großen Kohorte bei Patienten ausschließlich mit CUE folgendes Diagnosespektrum:

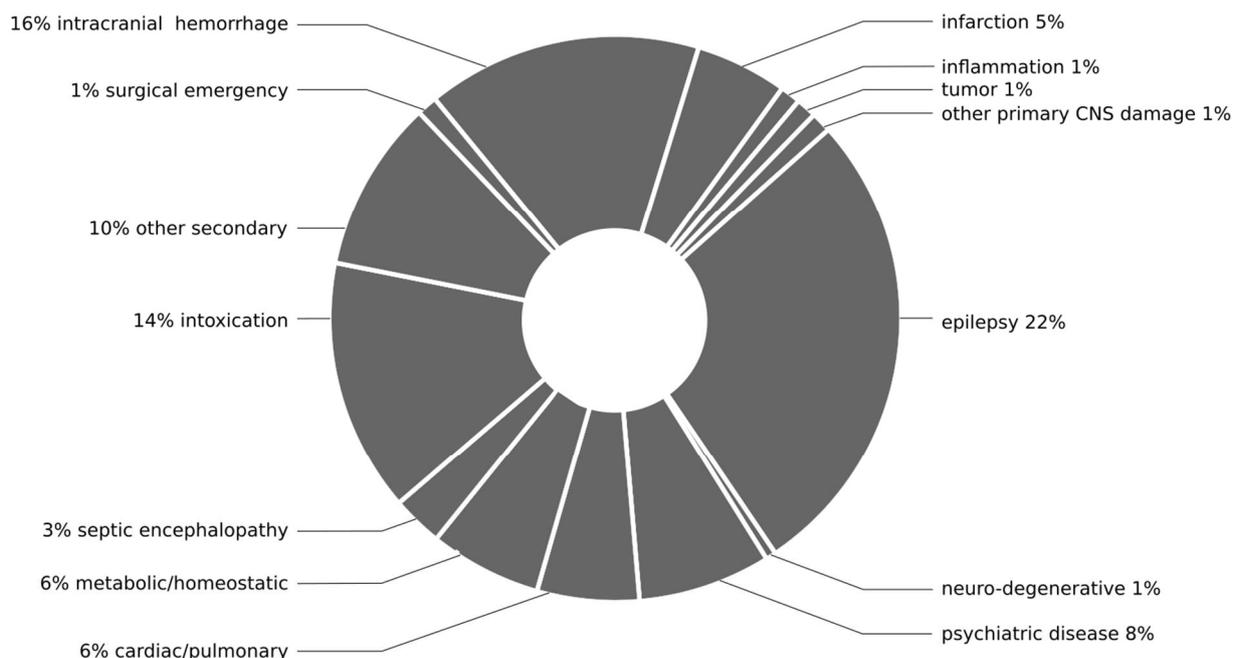


Abbildung 2: Verteilung der zugrundeliegenden Diagnose bei 1027 Patienten mit CUE⁴²

Einzelne Ätiologien, die zum Koma führen, lassen bereits in der Prähospitalphase eine Therapie zu. Hierzu gehört die Hypoglykämie, die durch eine intravenöse Glucose-Gabe,

ggf. mit Thiamin kombiniert, behandelt werden kann, um so irreversible Schäden abzuwenden. Ebenso kann ein Status epilepticus, der zu einer Bewusstlosigkeit führt, der Leitlinie folgend, therapiert werden. Eine Opioid- oder Benzodiazepin-Intoxikation kann antagonisiert werden.⁴³

Der schwierigen Diagnosefindung voran gilt es bei komatösen Patienten die Vitalfunktionen zu sichern. Die initiale Versorgung muss sich am Schema xABCDE (Exsanguination, Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure) orientieren. Zunächst müssen also insbesondere die Atemwege gesichert, die Atmung bzw. Beatmung stabilisiert und ein suffizienter Kreislauf hergestellt sein, bevor man sich der Ursache des Syndroms Koma widmen kann. Bernard et al. zeigten 2015, dass ein hoher Anteil der prähospitalen Intubationen mit Rapid Sequence Induction der australischen paramedics dem CUE zuzuschreiben ist.⁴⁴ Bei diesen liegt die In-Krankenhaus-Mortalität bei 31 % und ähnelt damit intubierten Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Trauma.⁴⁵

1.7. Fragestellung

Zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist es, die Zuverlässigkeit der prähospitalen Verdachtsdiagnose zu bestimmen.

An der genannten Verdachtsdiagnose orientiert sich oft die initiale Versorgung im Krankenhaus. Deswegen sollte hier die Genauigkeit der prähospitalen Verdachtsdiagnose beim Leitsymptom CUE untersucht werden. Zusätzlich wurde die Genauigkeit der Verdachtsdiagnosen von Notärzten und von Rettungssanitätern verglichen. Weiterhin wurde die Verteilung der Verdachtsdiagnosen in Relation zu den GCS-Werten bestimmt, um zu prüfen, ob Verdachtsdiagnosen vordringlich anhand des GCS gestellt werden. Des Weiteren wurde getestet, ob bestimmte Verdachtsdiagnosen eine hohe Mortalität des Patienten vorhersagen können, also die Verdachtsdiagnosen weniger genutzt werden, um die korrekte Diagnose zu ermitteln, sondern um den besonders kritisch kranken Patienten markieren zu können. Hieraus ableitend soll beurteilt werden, ob die prähospitalen Verdachtsdiagnose bei Patienten mit CUE zuverlässig genug ist, um zu entscheiden, in welches Krankenhaus der Patient gebracht wird, wie viel Zeit hierfür aufgebracht wird, wem er dort vorgestellt wird, welches Rettungsmittel eingesetzt wird und ob bereits prähospital eine Therapie begonnen werden kann.

2. Methodik

2.1. Datengewinnung und Vorbereitung

Für diese Arbeit wurde Koma als Unmöglichkeit verbal, über Bewegungen der Extremitäten oder des Kopfes oder mit Augen zu kommunizieren, definiert. Dies ermöglichte eine rasche und sichere Detektion stark bewusstseinsgestörter Patienten und schließt damit an Plum und Posners Definition an.⁴⁶

Die Verdachtsdiagnose bei CUE wurde aus den Einsatzprotokoll des Notarztes und des Rettungsdiensts erhoben. Hierzu wurden zwei Abschnitte der Protokolle herangezogen. Zum einen wird eine kurze Zusammenfassung des Einsatzes, meist mit Nennung der Verdachtsdiagnose, geschrieben und zum anderen werden häufige Verdachtsdiagnosen vorgeschlagen, die nur noch abgehakt werden müssen. Im Versuch die reale klinische Situation abzubilden wurden die beteiligten prähospitalen Notfallversorger über das Heranziehen ihrer Verdachtsdiagnosen vorab nicht informiert.

Abkürzungen wurden auf den Protokollen durch die prähospitalen Notfallversorger unklar und nicht einheitlich verwendet. Für die Auswertung wurde stets die allgemeinere Variante einer möglichen Abkürzung interpretiert, z.B. wurde eine ICB zu einer intracraniellen Blutung und nicht als intracerebrale Blutung verwendet. Die intrazerebrale Blutung gehört neben der Subdural-, Epidural- oder Subarachnoidalblutung zu den intrakraniellen Blutungen, unterscheidet sich jedoch in Ätiologie und Therapie (insbesondere hinsichtlich der operativen Versorgung). Falls der prähospitaler Versorger in der Einsatzzusammenfassung eindeutig kennzeichnet, dass er eine intrazerebrale Blutung vermutete, wurde diese als Verdachtsdiagnose angenommen.

In einem zweiten Schritt wurden Verdachtsdiagnosen gruppiert. Beispielsweise wurden die unterschiedlichen Hirninfarkte (Z.B. Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, Basilaristhrombose) der Gruppe der „Ischämien“ zugeordnet. Ähnlich wurde mit den unterschiedlich lokalisierten Blutungen vorgegangen, die alle der „intrakraniellen Blutung“ zugeordnet wurden. In der Diagnosegruppe der „primären ZNS-Infektion“ fand sich nur die Meningoenzephalitis. Erstdiagnose einer Raumforderung und ICP-Dekompression wurde der Diagnosegruppe der „Raumforderungen“ zugeordnet. Sowohl epileptische Anfälle als auch Status epilepticus wurde der Gruppe der „Epilepsien“ zugeordnet, falls diese nicht als akut-symptomatisch angesehen wurden. Ein dissoziatives Koma

blieb eine eigene Diagnosegruppe. Neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. die Lewy-Body-Demenz wurden der "degenerativ"-Gruppe zugeordnet. Die Aortendissektion und das akute Abdomen wurden als „chirurgisch“ gruppiert. Alle Intoxikationen wurden der „exogen-toxisch-Gruppe“ zugeordnet. Die „Sepsis“-Gruppe beinhaltet ausschließlich die Sepsis mit septischer Enzephalopathie. Die Gruppe mit den vielfältigsten Diagnosen war „metabolisch-homöostatisch“. Hier fanden sich Exsikkose, hämorrhagischer Schock, hepatische Enzephalopathie, hyperosmolares/ketoazidotisches Koma, Hypoglykämie, Hyponatriämie, urämisches Koma und die Hypothermie. „Kardial und pulmonal“ wurde zusammengefasst und beinhaltete die kardiogene Synkope, den kardiogenen Schock, der nicht primär durch einen Herzt-Kreislauf-Stillstand in Erscheinung getreten war und die primäre respiratorische Insuffizienz.

Es ergaben sich also 13 Gruppen: Blutung, Ischämie, primäre ZNS-Inflammation, raumfordernde Läsion, epileptisch, (neuro-)degenerativ, dissoziativ, kardial/pulmonal, metabolisch/homöostatisch, septische Enzephalopathie, Intoxikation, chirurgisch und unbekannte Ätiologie.

2.1.1. Kategorisierung der Verdachtsdiagnosen

Hiervon ausgehend wurden zur Vereinfachung, statistischen Auswertung und Übersichtlichkeit drei Diagnosekategorien entworfen:

- I. Die primäre ZNS-Schädigung mit akuter struktureller Läsion
- II. die primäre ZNS-Schädigung ohne akute strukturelle Läsion
- III. die sekundäre ZNS-Affektion.

Als vierte, ausschließlich bei den Verdachtsdiagnosen auftretende Kategorie trat die Kategorie des CUE ohne spezifizierte Diagnose auf. Entweder war keine Diagnose auf dem sonst ausgefüllten Protokoll zu finden oder es wurde explizit keine Verdachtsdiagnose gestellt und beispielsweise „unklares Koma“ durch den prähospitalen Versorger notiert.

2.1.2. Multiple Verdachtsdiagnosen

Es war zu erwarten, dass Notfallversorger mehrere mögliche Verdachtsdiagnosen angeben würden. Leider gibt es auf dem Notfallprotokoll keine vorgegebene Möglichkeit um Differenzialdiagnosen von gleichzeitigen Diagnosen zu unterscheiden, so dass bei der Angabe von mehr als einer Diagnose unklar blieb, ob und in welcher kausalen Beziehung diese zueinanderstehen sollen. Stellte ein Notfallversorger beispielsweise die Verdachtsdiagnosen epileptischer Anfall und ICB, blieb unklar, ob es sich um Differenzialdiagnosen handelte, ob ein epileptischer Anfall stattgefunden hatte und dieser als akut-symptomatisch bei möglicher ICB gewertet wurde, oder ob ein epileptischer Anfall stattgefunden hatte und dieser über einen Sturz eine traumatische intrakranielle Blutung verursacht hatte. Bei eindeutiger Beschreibung durch die Notfallversorger in der Einsatzzusammenfassung blieb dieses Problem aus.

Folgende Fälle multipler, kategorisierter Diagnosen sind vorstellbar: I und II, I und III, I und II und III, sowie II und III. Falls eine Verdachtsdiagnose aus der Kategorie der primären ZNS-Schädigung mit akuter struktureller Läsion gestellt wurde, wurde der Patient unabhängig weiterer Verdachtsdiagnosen in diese Kategorie eingeteilt. Bei Diagnosen aus Kategorie III und II wurde der Patient in Kategorie III eingeteilt. Daraus folgt, dass Patienten der Kategorie II zwangsläufig keine multiplen Verdachtsdiagnosen gestellt bekommen hatten. Alle drei Kategorien unterscheiden sich in den benötigten Mittel zur Diagnosestellung. Diagnosen aus Kategorie I werden mittels kranieller Bildgebung und Liquoranalyse diagnostiziert. Für Diagnosen aus Kategorie III wird eine breitere diagnostische Aufarbeitung mittels Laboranalysen und ggf. Bildgebung nötig. Diagnosen aus Kategorie II lassen sich insbesondere über Anamnese identifizieren. Aufgrund der unterschiedlichen klinisch-praktischen Herangehensweise und der unterschiedlichen Mortalität der drei Diagnosekategorien wurde diese abgestufte Hierarchie gewählt.²⁶

Diagnosen der Kategorie I sind mit der höchsten Mortalität behaftet, was eine rasche Unterscheidung zu den anderen Kategorien notwendig macht. Diagnosen der Kategorie III haben die zweithöchste Mortalität, was die Einteilung von Patienten mit mehreren Verdachtsdiagnosen aus Kategorie II und III in Verdachtsdiagnosen-Kategorie III begründet. Bei der Einteilung in die enger gefassten Diagnosegruppen wurde gegen eine Hierarchisierung entschieden, was die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung von Verdachts-

und endgültiger Diagnose erhöhte, da bei korrekter Verdachtsdiagnose die zusätzlich angegebenen Verdachtsdiagnosen nicht als falsch gewertet wurden, einzig die positive Übereinstimmung zählte. In dieser frequentistischen Betrachtung erhöhen mehrere Verdachtsdiagnosen also ungeachtet der von dem Notfallversorger in die Verdachtsdiagnose gelegten persönlichen Überzeugung die Genauigkeitsrate.

2.1.3. Endgültige Diagnosen

Nach Abschluss der stationären Versorgung wurden durch zwei unabhängige Fachärzte für Neurologie alle klinischen, laborchemischen und radiologischen, und ggf. auch autopsischen Informationen gesammelt und hieraus die Koma-erklärende Diagnose überprüft oder gestellt. Jeder Patient erhielt eine Koma-erklärende Hauptdiagnose, die genau wie die prähospitalen Verdachtsdiagnosen gruppiert und kategorisiert wurde.⁴²

2.2. Subgruppen

Zusätzlich wurden zwei Subgruppen in Bezug auf prozentuale Übereinstimmung und die unten genannte binäre logistische Regression untersucht. Zum einen wurde Fälle in Begleitung eines Notarztes bezüglich Genauigkeit der Verdachtsdiagnose und zum anderen Fälle, die nur von Notfallsanitätern versorgt wurden, untersucht. Die Subgruppenanalyse erfolgte, um eine mögliche Abhängigkeit der Genauigkeit durch unterschiedliche Ausbildungen zu erkennen.

2.3. Untersuchte Variablen

Untersuchte Variablen waren das Alter, das Geschlecht, die Krankenhausmortalität, der Glasgow Coma Score (GCS) bei Erstkontakt (siehe Tabelle 1), die gruppierte und kategorisierte Verdachtsdiagnose sowie die gleichsam gruppierte und kategorisierte endgültige Hauptdiagnose.

Bei fehlender Normalverteilung wurden Alter, Geschlecht und GCS als Median mit Interquartilenbereich angegeben. Eine Normalverteilung bei Alter und GCS war nicht zu erwarten, stattdessen war ist eine schiefe Verteilung hin zu höheren Alter und geringeren GCS wahrscheinlich. Auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft.

<i>Punkte- wert</i>	<i>Lid öffnen</i>	<i>Sprache</i>	<i>Motorische Antwort</i>
1	Keine Reaktion	Keine Reaktion	Keine Reaktion
2	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreiz
3	Auf Aufforderung	Inadäquate Antwort	Beugesynergismen auf Schmerzreiz
4	Spontan	Desorientiert	Ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz
5		Orientiert	Gezielte Abwerreaktion auf Schmerzreiz
6			Befolgt Aufforderungen

Tab. 1: Zusammensetzung des GCS

Die Übereinstimmung zwischen der Verdachts- und der endgültigen Diagnose wurde in Percent Agreement angegeben. Dies führt grundsätzlich zu einer Überbewertung der Übereinstimmung, weil aufgrund der Ratewahrscheinlichkeit eine gewisse Übereinstimmung zu erwarten ist (z.B. 33% bei drei verschiedenen Kategorien). Zur Ergänzung wurde deshalb die Übereinstimmung mit Cohen's Kappa angegeben. Cohen's Kappa findet häufig zur Quantifizierung einer Übereinstimmung zweier verschiedener Bewerter Verwendung und reicht von 0 (keine Übereinstimmung) zu 1 (volle Übereinstimmung).

Hierbei findet die Ratewahrscheinlichkeit keinen Eingang in Cohen's Kappa.⁴⁷ Die Verwendung von Cohen's Kappa ist bei den Diagnosegruppen nicht möglich, weil hier aufgrund der oben genannten fehlenden Hierarchisierung mehr Datenpunkte bei den Verdachtsdiagnosen als bei den endgültigen Diagnosen zu finden sind. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem GCS bei Erstkontakt und der Verdachtsdiagnose zu detektieren, wurde der χ^2 -Test durchgeführt, um die Verteilung als signifikant oder zufällig werten zu können. Falls ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen GCS-Werten vorliegen würde, würde der Cramér V-Korrelationskoeffizient bestimmt werden, der die Ausprägung des Effekts mit einem Bereich von 0 (keine Korrelation) bis 1 (starke Korrelation) ausdrückt. Ein Cramér V von 0 tritt bei Gleichverteilung innerhalb der untersuchten Gruppen auf, wohingegen ein Cramér V von 1 bei maximaler Ungleichverteilung auftritt (beispielsweise nur Diagnosen der Kategorie I mit einem GCS von 3, nur Diagnosen der Kategorie III mit einem GCS 4-5 und nur Diagnosen der Kategorie II mit einem GCS >5).⁴⁸

Zur Bestimmung der Assoziation zwischen den untersuchten Variablen und der Krankenhausmortalität wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Endpunkt war hier die Krankenhausmortalität. Bei der binären logistischen Regression wird ein Modell erstellt, um bei jedem Patientenfall die Krankenhausmortalität vorherzusagen. Eine hohe Multikollinearität innerhalb der erklärenden Variablen des Modells war nicht zu erwarten. Zur weiteren Analyse wird die Odds Ratio jeder signifikante Variable innerhalb des Modells mit ihrem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Odds Ratio bezieht sich in unserem Modell auf die Referenzvariable endgültige Diagnosekategorie III. Bei allen statistischen Tests galt ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant. IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM, USA) wurde zur Durchführung der Berechnungen benutzt.

3. Ergebnisse

Im Vergleich der in die 13 Diagnosegruppen eingeteilten Verdachtsdiagnosen zeigte sich lediglich eine Übereinstimmung von 39% zwischen den Verdachts- und endgültigen Diagnosen (332 von 835). Hiervon müssten 7,7% als Ratewahrscheinlichkeit abgezogen werden. Innerhalb der einzelnen Gruppen war die Übereinstimmung bei den Blutungen am höchsten, sie betrug 54% (siehe Tabelle 2).

In drei Diagnosegruppen fand sich eine Übereinstimmung von 0%: In den Gruppen der Erstdiagnose einer Raumforderung, des dissoziativen Komas und chirurgischer Notfälle. Zwar wurden Raumforderungen zehnmal, das dissoziative Koma einmal und chirurgische Notfälle viermal als Verdachtsdiagnose genannt, stimmten bei den jeweiligen Patienten dann jedoch nicht mit der endgültigen Diagnose überein.

Die Übereinstimmung bei einer ZNS-Infektion lag bei 5,5% (1 von 18). Bei der septischen Enzephalopathie lag die Übereinstimmung bei 6,9%. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei 835 Patienten insgesamt 933 Verdachtsdiagnosen aus den gegebenen 13 Diagnosegruppen genannt wurden. Die 98 zusätzlichen Differenzialdiagnosen begünstigen die Übereinstimmung.

final diagnosis group	hemorrhage	infarction	inflammatory	tumorous lesions	epilepsy	degenerative	dissociative	cardiac/pulmonary	metabolic/homeostatic	septic encephalopathy	intoxication	surgical emergency	no identified etiology	PRES	total
hemorrhage	121	51	4	9	59	2	6	12	40	6	29	1	5	1	346
infarction	61	38	3	4	37	1	3	22	15	5	14	4	6	1	214
inflammatory	1		1	1	1	1				1					6
tumorous lesions	4	1			3				2						10
epilepsy	11	1	2	2	80	2	7		2	1	8	1	1	1	119
degenerative						1									1
dissociative								1							1
cardiac/pulmonary	1		1		3		1	13	1		3				23
metabolic/homeostatic	2	1			2				12	4	1			1	23
septic encephalopathy			2		1			2		2	1				8
intoxication	4		1		4		2	2	1	2	64	1	1		82
surgical emergency								1	1	1	1				4
no diagnosis stated	19	6	4	1	9		5	5	8	7	31		1		96
total	224	98	18	17	199	7	24	57	83	29	152	7	14	4	933

Tab 2: Verteilung der Diagnosengruppen, in der X-Achse finden sich die Verdachtsdiagnosengruppen, in der Y-Achse die endgültigen Diagnosengruppen. Tabelle der Publikation entnommen.

Bei Vergleich der Diagnosekategorien zeigt sich eine höhere Übereinstimmung (siehe Abbildung 3). Hier stimmte in 62% der Fälle (460 von 739) die Zuordnung überein. Die Kategorie IV (CUE ohne spezifizierte Diagnose) wurde aufgrund des fehlenden logischen Äquivalents in den endgültigen Diagnosekategorien zur Beurteilung der Übereinstimmung nicht verwendet. Cohen's Kappa zeigte ein $\kappa=.415$ (95% KI .361–.469, $p<.005$), was einem moderaten Wert entspricht.⁴⁷

Es zeigte sich eine deutliche Überschätzung der Verdachtsdiagnosen aus Kategorie I: insgesamt wurden diese bei über der Hälfte aller 835 untersuchter Patienten angegeben (56%, $n=468$), hiervon stellten sich nur 248 (53%) als korrekt heraus. Zusätzlich wurden trotz dieser Überschätzung 19,5% der Patienten, die der endgültigen Diagnosekategorie I zugeordnet wurden, nicht als solche erkannt. In der Kategorie II war die Übereinstimmung höher, hier betrug sie 75% ($n=102$). Am höchsten war die Übereinstimmung in der Kategorie III mit 80% ($n=109$), nichtsdestotrotz zeigten sich bei 13 Patienten eine endgültige Diagnose der Kategorie I und bei 14 Patienten eine endgültige Diagnose der Kategorie II. Trotz der hohen Übereinstimmung wurden nur 36% der endgültigen Diagnosen der Kategorie III prähospital korrekt vermutet.

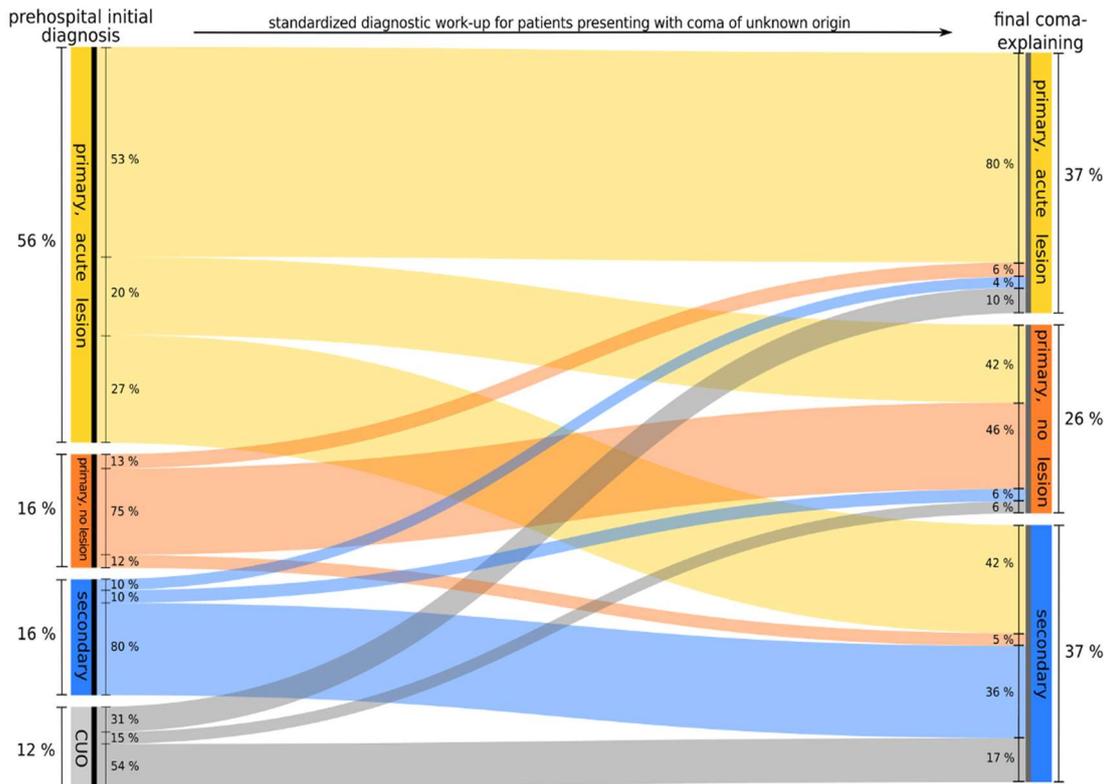


Abbildung 3: Flussdiagramm mit Darstellung der kategorisierten Verdachtsdiagnosen links und der endgültigen Diagnosekategorien rechts (siehe auch S. 52)

Die Subgruppenanalyse hinsichtlich der von Notärzten und Rettungssanitätern gestellten Verdachtsdiagnosen ergab, dass bei den 135 Fällen, die nur von Rettungssanitätern prähospital versorgt wurden, die prozentuale Übereinstimmung 43% betrug. Mit Auslassen von Kategorie IV stieg die Übereinstimmung auf 66%. Cohen's Kappa betrug $\kappa = 0,462$ (95% KI 0,384–0,540, $p < 0,005$).

Bei den 700 Fällen mit notärztlicher Verdachtsdiagnose betrug die Übereinstimmung 57%, bzw. ohne Kategorie IV 62%. Cohen's Kappa war geringfügig niedriger mit $\kappa = 0,404$ (95% KI 0,377–0,431, $p < 0,005$).

Innerhalb der GCS-Gruppen (3–5, 6–8 und >9) zeigte sich bei höheren GCS eine Zunahme der Patienten ohne Verdachtsdiagnose (von 8% über 12% auf 18%) bei Abnahme der Verdachtsdiagnosen aus Kategorie I (von 61% über 54% auf 49%). Die Nennung einer Verdachtsdiagnose aus Kategorie III blieb weitgehend gleich (von 18% über 14%

auf 15%). Verdachtsdiagnosen aus Kategorie II waren bei steigenden GCS häufiger anzutreffen (von 13% über 20% auf 18%). Die Unterschiede waren signifikant (χ^2 -test: $p=0,002$), wohingegen das Ausmaß der Unterschiede gering war (Cramér $V=0,111$, $p<0,005$).

Um festzustellen, ob eine Verdachtsdiagnose aus der Kategorie I einen besonders kritischen Patienten identifizieren konnte, wurden die Verdachtsdiagnosen in die binäre logistische Regression zur Bestimmung der Krankenhausmortalität eingeschlossen. Die anderen Variablen waren die endgültigen Diagnosekategorien, der GCS, das Alter und das Geschlecht. Das Modell zur Vorhersage der Mortalität hatte eine moderate Güte (Nagelkerke 0,358). Entscheidender war der Vergleich der einzelnen Anteile innerhalb des Modells. Ein niedriger GCS (GCS-Bins: OR 0,503 mit 95%-KI 0,387–0,654) und ein höheres Alter (Alter: OR 1,048 mit 95%-KI 1,034–1,061) gingen signifikant mit einer erhöhten Mortalität einher. Das Geschlecht war nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert. Alle vier Verdachtsdiagnosekategorien sind nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert, wohingegen die drei endgültigen Diagnosekategorien am stärksten mit der Mortalität korrelierten (Kategorie I: OR 5,425 mit 95%-KI 3,409–8,633; Kategorie II: OR 0,354 mit 95%-KI 0,163–0,77). Als Referenzvariable diente jeweils die Mortalität der endgültigen Diagnosekategorie III.

Es bestand insgesamt eine Krankenhausmortalität von 23,4%. Erhielt der Patient eine Verdachtsdiagnose aus der Kategorie der primären ZNS-Schädigung mit akuter Läsion (Kategorie I) betrug die Krankenhausmortalität 31,4%, wohingegen bei endgültiger Diagnose aus dieser Kategorie die Krankenhausmortalität bei 47,1% lag. Die Verdachtsdiagnose aus der Kategorie der primären ZNS-Schädigung ohne akute Läsion (Kategorie II) ging mit einer Krankenhausmortalität mit 8,9% einher, bei der endgültigen Diagnose betrug sie 5%. Patienten mit Verdachtsdiagnosen, die als sekundäre ZNS-Affektion in Kategorie III eingeordnet wurden, zeigten eine Mortalität von 12,5%. Die Krankenhausmortalität bei Patienten mit endgültiger Diagnose aus Kategorie III betrug 12,8%. Bei Patienten ohne spezifizierte Verdachtsdiagnose im Sinne eines CUE (Kategorie IV) zeigte sich eine Mortalität von 19,8%.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Genauigkeit und Nutzen von prähospitalen Verdachtsdiagnosen bei Coma of Unknown Etiology zu erfassen. Verdachtsdiagnosen bestimmen regelmäßig die initiale Versorgung dieser kritisch kranken Patienten. Die Genauigkeit ist bei der hier zugrunde gelegten Kategorisierung der Diagnosen in drei Kategorien mit 62% nicht ausreichend. Zum Vergleich: Für einen Point-Of-Care-Blutzuckertest, der eine zu hoch, zu niedrig oder normal konzentrierte Glucose im Blut feststellen soll, wären beispielsweise 38% fehlerhaft analysierte Proben keinesfalls akzeptabel. Bei dem in dieser Studie gefundenen Cohen's Kappa von $\kappa=0,415$ sind nur 17% der in drei Kategorien zusammengefassten prähospitalen Verdachtsdiagnosen als zuverlässig anzusehen.⁴⁹ Die Verdachtsdiagnose ist demnach nicht geeignet, um weitere Schritte in der Behandlung festzulegen und sollte nicht über die Rettungskette entscheiden.

Primäre ZNS-Pathologien mit akuter Schädigung (Kategorie I) sind in den Verdachtsdiagnosen überrepräsentiert. Diese Überschätzung ist keine Seltenheit.⁵⁰⁻⁵² Jedoch wurden 19,5% der Patienten, die tatsächlich eine Diagnose aus Kategorie I hatten, nicht als solche durch die Verdachtsdiagnose detektiert. Das setzt diese Patienten aufgrund der hohen Mortalität einem besonderen Risiko aus. Beispielsweise hätten diese Patienten aufgrund der unzureichenden Verdachtsdiagnose statt in eine Klinik mit interventioneller Neuroradiologie oder Neurochirurgie in eine kleinere Klinik ohne diese erweiterten Möglichkeiten gebracht werden können, sekundär verlegt werden müssen und wären somit erst verspätet oder gar bereits vergeblich einer entsprechenden Therapie zugeführt worden. Konkret könnte im klinischen Alltag der Fall auftreten, dass stecknadelkopfgroße Pupillen fälschlich einer Opioidintoxikation und nicht einem tatsächlich zugrundeliegenden Basilararterienverschluss mit pontiner Schädigung zugeschrieben werden, was letztlich zu einem relevanten Zeitverlust führen kann. Ohne die genau passende Verdachtsdiagnose eines Basilararterienverschlusses würde bei einem reinen Verdachtsdiagnosen-basierten Vorgehen möglicherweise auf eine Gefäßdarstellung verzichtet werden.

Bei Betrachtung der Verteilung der Verdachtsdiagnosekategorien je nach GCS fiel auf, dass bei niedrigeren GCS-Werten in der Auffindesituation vermehrt Diagnosen aus der Kategorie I vermutet wurden. Diese Häufung vermuteter akuter ZNS-Pathologien deutet

darauf hin, dass ein dem klinischen Bild nach schwerer erkrankter Patient zu einer Verdachtsdiagnose der Kategorie I führt. Dies könnte im Wissen über die Unsicherheit der Verdachtsdiagnose geschehen, um den kritisch kranken Patienten zu markieren und dem Krankenhaus so anzukündigen. Mit der Verdachtsdiagnose „ICB“ kann möglicherweise eine raschere diagnostische Aufarbeitung unter Bereithaltung einer akuten Bildgebung in der Notaufnahme durch die prähospitalen Notfallversorger bewirkt werden. Falls dies der Fall sein sollte, wäre zu erwarten, dass eine Verdachtsdiagnose aus Kategorie I mit einer höheren Mortalität assoziiert wäre, im Sinne der Detektion eines besonders bedrohten Patienten. Jedoch sind die prähospital gestellten Verdachtsdiagnosen nicht in der Lage, Hochprioritätspatienten zu detektieren. Neben der diagnostischen Ungenauigkeit identifiziert die Verdachtsdiagnose Patienten mit hoher Krankenhausmortalität nicht, wie die Analyse der binären logistischen Regression zeigte. Das Regressionsmodell in dieser Arbeit ist hinsichtlich GCS und Alter mit bereits publizierten Daten vereinbar.^{26,28} Die Verdachtsdiagnose ist also auch in diesem Teilgebiet im Nutzen eingeschränkt: Sie ist kein geeignetes Werkzeug den besonders kritisch erkrankten Patienten zu detektieren und anzukündigen.

Andere Diagnosen waren bei prähospitalen Verdachtsdiagnosen unterrepräsentiert, insbesondere infektiöse Ursachen eines akuten Komas wurden zu selten verdächtigt. Nur 5,5% der ZNS-Infektionen (1 von 18) wurden prähospital korrekt vermutet, dabei profitieren gerade diese Patienten von der Initiierung einer raschen Therapie. Gerade hier ist es von immenser Bedeutung, die zugrundeliegende Pathologie hinreichend zuverlässig zu detektieren. Beispielsweise kann eine infektiöse Genese in der klinischen Praxis übersehen werden, wenn ein epileptischer Anfall als erstmaliger, unprovoked Anfall mit postiktaler Vigilanzstörung gewertet wird, obwohl es sich tatsächlich um einen akut-symptomatischen Anfall bei einer Meningoenzephalitis handelt.

12% aller Patienten wurden ohne Verdachtsdiagnose als komatös angekündigt, z.B. mit dem Schlagwort „unklares Koma“. Überwiegend waren dies Patienten, die einen höheren GCS hatten und final eine Diagnose aus Kategorie III erhielten. Jedoch litten 31% der Patienten ohne Verdachtsdiagnose an einer primären ZNS-Pathologie mit akuter Läsion (trotz oben genannter Überschätzung). Notfallsanitäter stellten ebenfalls seltener eine spezifische Verdachtsdiagnose, bzw. ließen diese offen. Ob dies der Erkenntnis der Notwendigkeit einer umfassenden Abklärung unabhängig von einer genannten möglichen

Erkrankung bzw. Verdachtsdiagnose oder anderen Gründen wie beispielsweise dem Grad der Ausbildung geschuldet ist, kann nur vermutet werden. In Anbetracht der unzureichenden Übereinstimmung der Verdachtsdiagnosen mit den finalen Diagnosen erscheint eine Leitsymptom-basierte Vorankündigung jedoch eine geeignete Form.

Besonders präzise war die prähospitalen Verdachtsdiagnose bei intrakraniellen Blutungen mit 54%, was sich jedoch bereits auf oben genannte Überschätzung zurückführen lässt. Am zweit- und dritthöchsten war die Genauigkeit bei Intoxikationen mit 42% und Epilepsien mit 40%. Bezüglich der Intoxikationen spiegelt die relativ hohe Übereinstimmung möglicherweise die Bedeutung der Bewertung der Auffindsituation des Patienten (z.B. Alkohol, Medikamentenblister oder beiliegende Spritze zur Applikation intravenöser Drogen) durch den Rettungsdienst wider. Epileptische Anfälle sind ein offensichtliches Symptom, dennoch scheinen Notärzte und Notfallsanitäter hier korrekterweise nicht direkt von einem unprovokierten epileptischen Anfall auszugehen, sondern halten einen akut-symptomatischen Anfall bis zum Beweis des Gegenteils für möglich. Ferner kann in der prähospitalen Fremdanamnese offensichtlich bei einem Teil der Patienten eine zugrundeliegende Epilepsie erhoben werden, die die Wahrscheinlichkeit eines akut-symptomatischen Anfalls reduziert.

Dennoch reicht das Maß der Übereinstimmung auch in diesen Teilgebieten wahrscheinlich nicht aus, sicher andere Differentialdiagnosen auszuschließen und den Patienten in einem Krankenhaus mit eingeschränkten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten weiterbetreuen zu lassen. Natürlich kann eine schwere Alkoholintoxikation in der Regel von jeder allgemeinen Intensivstation therapiert werden, die prähospitalen Verdachtsdiagnose kann diese Patienten aber nicht mit ausreichender Sicherheit identifizieren. Eine Abklärung der zum Koma führenden Pathologie sollte daher in einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit neurologischer, neurochirurgischer und neuroradiologischer Fachkompetenz neben den erforderlichen internistischen Kapazitäten erfolgen.

In der Subgruppenanalyse wurden keine relevanten Unterschiede in den κ -Werten zwischen Notärzten und Notfallsanitätern gefunden. Es fiel auf, dass die Übereinstimmung der Verdachts- und endgültigen Diagnosen in der Gruppe der Notfallsanitäter höher war als in der Gruppe der Notärzte. Gleichzeitig war der Anteil der unklaren Bewusstseinsstö-

rung (Kategorie IV) wie oben genannt höher bei den Notfallsanitätern. Es ist davon auszugehen, dass Notfallsanitäter eher das Syndrom benennen als eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Die Subgruppenanalyse lässt den Schluss zu, dass nicht Training über die Genauigkeit der Verdachtsdiagnose entscheidet, sondern dass es in der Natur des Leitsymptoms CUE als nicht grundsätzlich unterscheidbarem Erscheinungsbild zahlreicher unterschiedlicher Erkrankungen liegt, dass eine korrekte Zuordnung zu häufig scheitert.

4.1. Bisherige Forschung zur Genauigkeit von Verdachtsdiagnosen

Bisher wurden die prähospital formulierten Verdachtsdiagnosen beim Notfall-Leitsymptom Koma nicht systematisch auf ihre Genauigkeit und damit diagnostische Wertigkeit untersucht.

In den bisher publizierten Studien ist die Genauigkeit prähospitaler Verdachtsdiagnosen hoch. Nach Einteilung in 17 Diagnosegruppen fanden Arntz et al. eine Übereinstimmung von Verdachts- und endgültiger Diagnose von 90% und in nur 3% der 2254 untersuchten notärztlichen Diagnosen wurde ein gravierender Irrtum detektiert.⁵⁸ Heuer et al. untersuchten 16 Jahre nach Arntz et al. 596 prähospitaler Diagnosen und fanden eine Übereinstimmung von 90,1% mit der Diagnose bei Entlassung. Die größte Fehlerrate fand sich hierin bei neurologischen Krankheitsbildern mit 18,5%.⁵⁴ Eine Studie untersuchte die korrekte Zuordnung zu einer internistischen oder chirurgischen Abklärung von "found down patients", also Patienten mit unklarer Ätiologie der Bewusstseinsstörung, die nicht auf Ansprache reagierten. Bei den 661 eingeschlossenen Patienten wurde in 17% der Fälle fälschlich eine chirurgische oder internistische Ätiologie vermutet, in weiteren 23% musste noch zusätzlich das jeweils andere Fachgebiet hinzugezogen werden.⁵⁵

Sporer et al. untersuchten die Genauigkeit von in der Rettungsstelle oder Notaufnahme gestellten Verdachtsdiagnosen bei Patienten mit einem GCS ≤ 14 . Es wurden elf Diagnosegruppen unterschieden (Ethanolintoxikation, epileptischer Anfall, cerebrovaskuläres Ereignis, kombinierte Intoxikation, Sepsis, sonstige metabolische Entgleisungen, Schädel-Hirn-Trauma, Kombination Schädel-Hirn-Trauma und Ethanolintoxikation, Benzodiazepinintoxikation, sonstige Intoxikation und Sonstiges). Die durchschnittliche Übereinstimmung betrug 60%.⁵⁶

Björkmann et. al. beschrieben bei 306 Patienten mit einem prähospitalen GCS ≤ 12 u.a. die Ätiologie der Bewusstseinsstörung. Die Ätiologie wurde in Intoxikation, epileptischer Anfall, Hypo- oder Hyperglykämie und Sonstiges unterteilt. Ein systematischer Vergleich zwischen prähospitaler und endgültiger Verdachtsdiagnose wurde nicht durchgeführt. Es wurden jedoch bei 239 Patienten die prähospital Verdachtsdiagnosegruppe und die endgültige Diagnosegruppe angegeben. Aus den angegebenen Zahlen lässt sich eine Übereinstimmung in 73,6% der Fälle in den vier genannten Gruppen berechnen.⁵⁷ Hierbei ist allerdings zu bemerken, dass Hypo- oder Hyperglykämien eigentlich nicht als Verdachtsdiagnose anzusehen sind, da sie mittels Point-Of-Care-Test bereits prähospital nachweisbar sind und somit bereits vor Ort als endgültige Diagnose bestätigen lassen. Die Übereinstimmung wäre demnach eher niedriger als 73,6%.

Ein direkter Vergleich der verschiedenen Arbeiten ist aufgrund der unterschiedlichen Methodik mit unterschiedlichen Einschlusskriterien, Diagnosegruppen und Studiendesigns nicht möglich. Im Gegensatz zu der hohen allgemeinen Übereinstimmung von 90% bei wachen Patienten, erscheint die Übereinstimmung bei Patienten mit eingeschränkter Vigilanz deutlich geringer.

In der hier dargestellten Arbeit fanden sich hingegen nur Übereinstimmungen von 62% bei Betrachtung der drei Diagnosekategorien (z.B. primäre ZNS-Pathologie mit akuter struktureller Schädigung) und 39% bei Betrachtung der 13 Diagnosegruppen (z.B. intrakranielle Blutung). Zu dieser Arbeit vergleichbare statistische Tests sind bei vorgenannten Arbeiten nicht erfolgt.

Als einen der Hauptgründe für die Unzuverlässigkeit der Verdachtsdiagnose bei CUE muss das weite Spektrum an verschiedenen möglichen Pathologien angesehen werden. Bei anderen Leitsymptomen finden sich deutlich weniger mögliche Differenzialdiagnosen. Zudem fanden sich bei CUE in 33% der Fälle bei anderer Untersuchung derselben Kohorte wie in dieser Arbeit neben einer hauptursächlichen Koma-auslösenden Pathologie zusätzliche Koma-erklärende Begleitpathologien, wie beispielsweise eine respiratorische Insuffizienz, eine Alkoholintoxikation bei traumatischem Subduralhämatom oder ein akut-symptomatischer epileptischer Anfall.⁴² Dies erschwert die korrekte Zuordnung weiter und sollte Notfallversorger selbst bei scheinbar offensichtlicher Diagnose veranlassen, wachsam zu bleiben und ein Krankenhaus der Maximalversorgung anzufahren.

4.2. Zur Definition des Komas

Wie zu Beginn geschildert, gibt es keine allgemeingültige Definition des Komas. Die verschiedenen Definitionen unterscheiden sich in Details und in Abhängigkeit der jeweils gewählten Perspektive. Für diese Arbeit wurde Koma als Unmöglichkeit verbal, über Bewegungen der Extremitäten oder des Kopfes oder mit Augen zu kommunizieren, definiert.

Mit dieser einfachen Definition wurden schwere quantitative Bewusstseinsstörungen und nahestehende Störungen mit dem im Notfallkontext vorherrschenden Erscheinungsbild Koma in diese Studie eingeschlossen. Durch die hier genutzte Definition sollte das sich den Notfallversorgern im klinischen Alltag stellende Problem der schweren Vigilanzstörung erfasst und analysiert werden. Die einfache Definition ermöglicht einen sicheren Einschluss aller höhergradig wachheitsgestörten Patienten (unter Inkaufnahme eines Mit-einschlusses von tatsächlich nicht komatösen, sondern komatös erscheinenden Patienten). Dies geschah ganz bewusst, um in dieser Arbeit die Realität abzubilden. Das eingangs geschilderte Pseudokoma, bzw. die dem Koma ähnelnden Störungen wurden damit ebenfalls als CUE erfasst. Diese Phänomene müssen in der Notfallversorgung bis zur sicheren Diagnose wie ein manifestes Koma behandelt werden, weil prähospital die Zeit für eine differenzierte klinische Untersuchung und Bewertung fehlt und das Risiko besteht, dass sich hinter der klinischen Erscheinung eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung verbirgt. Die genutzte Komadefinition enthält darüber hinaus keine weitere ätiologische oder analytische Dimension. Ihre Stärke liegt in der Einfachheit im klinischen Alltag.

Ein GCS Cut-Off, z.B. <9 wurde bewusst vermieden. Der auch in der Notfallversorgung am häufigsten verwendete Score zur Graduierung einer quantitativen Bewusstseinsstörung ist der GCS.^{3,6,7} Der GCS wird regelhaft verwendet, um ein Koma von leichteren Bewusstseinsstörungen abzugrenzen, die Tiefe der Wachheitsstörung quantitativ zu erfassen und in der Versorgungskette zu kommunizieren. Aufgrund seiner weitreichenden Verwendung und weil diese Studie von einem GCS-Cut-Off-Wert als Definitionskriterium des Komats abweicht, soll der GCS kurz diskutiert werden.

Der GCS wurde 1974 entwickelt, um das Schädel-Hirn-Trauma einheitlich numerisch zu beurteilen. Er ist zu einem wichtigen Beurteilungsinstrument in der klinischen Praxis und Forschung geworden und wird über sein ursprüngliches Einsatzgebiet hinaus genutzt.⁵⁸

Er setzt sich aus den drei Komponenten „motorische Reaktion“, „verbale Reaktion“ und dem „Öffnen der Augenlider“ zusammen (siehe Tabelle 1). Die Summe der vergebenen Punktwerte reicht von 3 (tief komatös) bis 15 (wach). Der GCS wird sowohl zur Beurteilung der Schwere einer traumatischen Hirnschädigung als auch für die Störung der Wachheit genutzt. Dies trägt zur Verwirrung bei, weil in Analogie Grenzwerte übernommen werden. Für die Beurteilung der Hirnschädigung wird ein Score ≤ 8 als schwere Hirnschädigung, ein Score zwischen 9–12 als moderate und ein 13–15 als leichte Schädigung ausgezeichnet.⁵⁸ Für die Beurteilung der Bewusstseinsstörung per se, also ohne ätiologischen Kontext, beginnt das Koma meist bei einem Score ≤ 8 .⁶ Davon abweichend ist der notärztliche Gebrauch in der Praxis. Mittels eines Fragebogens wurde die Verwendung des GCS als Messinstrument für Koma, Bewusstlosigkeit, Sopor und Somnolenz erfragt. Hier fand sich für das Koma ein Median von 6,5 GCS-Punkten mit einer Streuung von 3–9. Davon unterschieden wurde die Bewusstlosigkeit mit einem Median von 8 und einer Streuung von 3–14, obwohl die Begriffe synonym verwendet werden.⁵⁹ Neben der definitorischen Unschärfe der Grenzwerte in der Praxis kann auch die Erhebung der Punktwerte, u.a. bei Intubation oder Aphasie, fehleranfällig sein.^{4,60} Zudem besteht eine nicht zu vernachlässigende Inter-Observer-Variabilität.⁶¹ Der GCS kann auch in der Akutphase fluktuieren, was einen harten Cut-Off-Wert weniger zuverlässig macht, bzw. Patienten, die dennoch stark gefährdet sind, aus der Analyse ausschließen würde.⁴² Der GCS wurde natürlich bei allen Patienten in dieser Studie erfasst, aber aufgrund der geschilderten Probleme nicht als Definitionsmerkmal zur Feststellung eines Kommas herangezogen.

4.3. Zur Kategorisierung der Diagnosen

Die Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien machte eine integrierende Kategorisierung zugrundeliegender Pathophysiologien notwendig. Plum und Posner unterscheiden strukturelle Pathologien (z.B. intrakranielle Blutung oder Basilarisarterienverschluss) von metabolisch-diffusen Pathologien (z.B. Hypoglykämie oder Enzephalitis). Strukturelle Ursachen sollten der Annahme nach an klinischen Zeichen einer fokalen Schädigung (z.B. anhand einer einseitig erweiterten, nicht-reagiblen Pupille, die auf Kompression des parasympathischen Anteils des N. oculomotorius hinweist) erkennbar sein.³ Laut Plum und Posner wird nun eine Bildgebung und ggf. neurochirurgische Versorgung erforderlich.

Metabolisch-diffuse Ätiologien sind meist von einem längeren diagnostischen Ansatz geprägt. Diese Einteilung wird oft genutzt.^{9,62}

Ähnlich ist die Einteilung in primäre und sekundäre Komaursachen. Hier ist im Vergleich zu Plum und Posner die anatomische Lokalisation der Ätiologie entscheidender als das weitere klinische Vorgehen. Entzündliche, degenerative oder epileptische Ursachen werden der Kategorie „primär“ zugeordnet.⁶³ Primär und strukturell kann also nicht synonym verwendet werden.

Young unterscheidet die Ätiologien anhand ihrer Pathophysiologie: „Strukturell (direkte Schädigung oder Kompression von Zellen), metabolisch-toxisch (funktionelle Dysfunktion ohne lokalisierende Zeichen), systemische Infektion oder ZNS-Infektion (gestörte Mikrozirkulation oder Homöostase des Extrazellularraums, bzw. interstitielles oder zytotoxisches Ödem), Hyper- oder Hypothermie (Versagen der synaptischen Übertragung) und Trauma (diffuse axonale Schädigung oder direkte Schädigung)“.⁷ Ähnlich gehen auch Traub et al. und Hansen vor.^{6,64} Problematisch bei allen Einteilungen ist die Tatsache, dass es Überlappungen gibt und stellenweise nicht klar zwischen der ätiologischen oder pathophysiologischen Ursache und deren Dynamik abgegrenzt wird. Beispiel ist ein Hirnabszess im Rahmen einer septischen Streuung bei einer bakteriellen Endokarditis. Pathophysiologisch ursächlich für das Koma ist der Hirnabszess mit Drucksteigerung oder direkter Schädigung von ARAS-Anteilen, aber ätiologisch ist die Endokarditis die Ursache. Auch synergistische Effekte verschiedener Ätiologien werden durch eine Einteilung, bei der sich für eine Kategorie entschieden werden muss, verdeckt. Die Endokarditis kann beispielsweise neben dem Hirnabszess synergistisch eine septische Enzephalopathie auslösen.

Die Einteilung in dieser Arbeit orientiert sich an der Einteilung in primär und sekundär, teilt jedoch die primären ZNS-Schädigungen weiter in ZNS-Pathologien mit akut-struktureller Schädigung und ZNS-Pathologie ohne akute Schädigung auf. Als dritte Kategorie bleibt die sekundäre ZNS-Schädigung. Die erste Kategorie lässt sich von der zweiten und dritten Kategorie nach Bildgebung und Liquoranalyse abgrenzen. Die zweite und die dritte Kategorie lassen sich hauptsächlich durch (Fremd-)Anamnese und Labordaten voneinander unterscheiden.

Zudem ist die Mortalität bei primären ZNS-Pathologien mit akut-struktureller Schädigung deutlich höher als bei Patienten ohne strukturelle ZNS-Schädigung.²⁶ Eine primäre ZNS-Schädigung ohne akute strukturelle Läsion benötigt weniger Ressourcen im Krankenhaus, meist reicht eine allgemein-intensivmedizinische Behandlung⁴⁰, wohingegen für eine primäre ZNS-Schädigung mit akuter struktureller Läsion eine neurochirurgische und neuroradiologischer Abteilung und eine spezialisierte Neuro-Intensivmedizin vorgehalten werden sollte. Die weitere Aufteilung der primären ZNS-Pathologien ist also auch in der klinischen Praxis begründet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich gegen die Einteilung Youngs oder Hansens nach maßgeblich pathophysiologischen Gesichtspunkten entschieden, weil diese während des klinischen Aufenthalts nicht immer bestimmbar sind und häufig nur durch Autopsien detektiert werden können. Pathophysiologie ist häufig auch ein mehrdimensionaler, synergistischer Prozess, der von unterschiedlichen Ätiologien in demselben Maße angestoßen werden kann. Zudem sind die pathophysiologisch begründeten Kategorien Youngs oder Hansens für die weitere klinische Versorgung, insbesondere die weiterbehandelnde Fachdisziplin und notwendigen Ressourcen, weniger von Bedeutung. Die beiden pathophysiologischen Kategorien Hypothermie und metabolisch-homöostatisch profitieren beispielsweise von einer allgemein-intensivmedizinischen Behandlung, so dass die klinische Relevanz dieser Einteilung geringer ist.

4.4. Zum Stand der Forschung zur prähospitalen Notfallversorgung

Bereits vor über 20 Jahren wurde das „wissenschaftliche Vakuum“ in der prähospitalen Notfallversorgung bemängelt.⁶⁵ Callaham et al. verwiesen 1997 darauf, dass es mehr randomisierte kontrollierte Studien zu Urtikaria oder Akupunktur als über die prähospitalen Notfallversorgung gebe. Zwischenzeitlich sind auf diesen Mangel einige konsentrierte Forschungspläne veröffentlicht worden.⁶⁶⁻⁷¹ Den regionalen Unterschieden der prähospitalen Versorgung folgend wurden verschiedene Prioritäten bestimmt. Auch der Abstraktionsgrad der verschiedenen Empfehlungen unterscheidet sich. Die Themen beinhalten unter anderem eher Übergeordnetes wie die Entwicklung von Performance- und Out-

come-Maßstäben, Triage, aber auch spezifischere Themen wie prähospitaler Airway-Management, die Beurteilung akuter neurologischer Symptome und Zeichen oder die nasale Gabe von Analgetika.

Die Verknüpfung der prähospitalen Versorgung mit Outcome als häufig geäußelter Wunsch soll hier besondere Beachtung finden.⁶⁷ Fischer et al. haben in ihrem 2016 veröffentlichten Eckpunktepapier für die deutsche Notfallversorgung ebenfalls die Zusammenführung prähospitaler und klinischer Daten zur Versorgungsforschung als Zielsetzung erwähnt.³⁹ Eine explizite Erwähnung des CUE in der Prähospitalphase findet sich nicht. Trotz der Unterschiede in den jeweils zu bearbeitenden Fragestellungen besteht Konsens: Eine möglichst Evidenz-basierte Versorgung ist notwendig. Die Notfallversorgung als Ort der zeitkritischen Entscheidungen, schneller Praxis und schwieriger forschungsethischer Lage⁷² erschweren das Erreichen der angepeilten Ziele. Mit dieser Arbeit kann dazu beigetragen werden, die Akutversorgung akut-komatöser Patienten zu rationalisieren.

Dennoch unterliegen die Daten einigen Limitationen. Die Qualität der erhobenen Daten ist durch die Natur der Notfallversorgung eingeschränkt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die prähospitalen Notfallversorger beispielsweise eine Verdachtsdiagnose aus der vermeintlichen Notwendigkeit eine solche angeben zu müssen und weniger aus klinischen Überlegungen heraus angeben. In einem Krankenhaus der Maximalversorgung, in dem die hier präsentierten Originaldaten erhoben wurden, kann sich ein Inklusionsbias bemerkbar machen, z.B. mit einer Überrepräsentation unklarer Fälle, die aus der Perspektive des Notfallversorgers besser in ein Haus der Maximalversorgung gebracht werden sollten. Der Inklusionsbias kann auch zu einer Überrepräsentation vermuteter intrakranieller Blutungen führen, was sich auf das Vorhandensein einer Neurochirurgie zurückführen ließe. Die oben genannte Notwendigkeit der Kategorisierung der Komaverursachenden Diagnosen und die Definition des Komas sind zwar konstruiert, aber ausreichend in den klinischen Abläufen und Unterschieden begründet. Eine andere Kategorisierung mit einem anderen Fokus mag die Übereinstimmung bis zu einem gewissen Grad verschieben.

4.5. Schlussfolgerungen

Verdachtsdiagnosen sind in der generellen klinischen Praxis ein unverzichtbares Werkzeug im diagnostischen Prozess, aber nicht tauglich bei CUE das weitere Procedere zu bestimmen. Dabei muss gerade hier rasch die richtige Diagnose gestellt werden, um die korrekte Therapie initiieren zu können. CUE sollte als kritisches Syndrom Geltung mit einer raschen diagnostischen Aufarbeitung erfahren, die sich nicht auf Verdachtsdiagnosen verlassen sollte. Dies gilt sowohl für die innerklinische als auch für die prähospitale Notfallversorgung.

Notärzte sollten mit akut komatösen Patienten Kliniken der Maximalversorgung mit etablierten Versorgungsroutinen für akut komatöse Notfallpatienten anfahren und hierbei auch Zeitverluste in Kauf nehmen, da die prähospitale, auf Verdachtsdiagnosen basierende Zuordnung nicht hinreichend korrekt ist und die Gefahr einer zeitaufwendigen sekundären Verlegung bei fehlerhafter Zuordnung besteht. Die Rettungskette ist möglichst kurz zu halten. In einzelnen Fällen mag die Verdachtsdiagnose korrekt sein, aber selbst dann sollten mögliche weitere Koma-erklärende Pathologien nicht außer Acht gelassen werden. Das Koma sollte unabhängig von einer Verdachtsdiagnose als ein Notfallsyndrom mit hoher assoziierter Mortalität angesehen werden. Ein standardisiertes Vorgehen in der Akutversorgung sollte dabei stets erfolgen. Hierzu gehört ein integrativer diagnostischer Ansatz, der alle Befunde berücksichtigt, bevor eine Diagnose gestellt wird.

Der Verzicht auf eine Verdachtsdiagnose gibt den prähospitalen Notfallversorgern die Möglichkeit, sich voll auf die Vitalfunktionen des Patienten und die Sammlung möglichst vieler und oftmals entscheidender Hintergrundinformationen zu konzentrieren. Prähospitale Notfallversorger haben wie niemand sonst in der Versorgungskette die Möglichkeit, die Auffindesituation zu analysieren und so relevante anamnestische bzw. fremdanamnestische Informationen zu sammeln.

Aus den Ergebnissen dieser Studie ergeben sich weitere Forschungsfragen. Die hier gewonnenen Informationen sollten idealerweise in einer multizentrischen Studie überprüft werden. Darüber hinaus sollte eine vergleichende Studie zwischen einem am Leitsymptom orientierten und folgend standardisierten Vorgehen und einem Verdachtsdiagnosenbasierten Vorgehen im Hinblick auf das Outcome erfolgen, beispielsweise über eine randomisierte Verblindung des Krankenhaus-Personals gegenüber der Verdachtsdiagnose

und einem Vergleich des Outcomes. Dies müsste jedoch multizentrisch erfolgen, um zu verhindern, dass die innerhospitalen Notfallversorger sich bei jedem komatösen Notfallpatienten an dem dort genutzten standardisierten Vorgehen orientieren, sodass letztlich kein anderes Vorgehen zwischen Verdachtsdiagnose- und Syndrom-orientierten Vorgehen erkennbar wäre.

Letztlich stellt sich die Frage, ob aufgrund des nicht seltenen Notfall-Leitsymptoms CUE mit seiner hohen Mortalität an geeigneten Krankenhäusern der Maximalversorgung „Coma Units“ eingerichtet werden sollten, die von prähospitalen Notfallversorgern angefahren werden und an denen vergleichbar zu Stroke Units oder Chest Pain Units ein standardisiertes Vorgehen etabliert und geschultes Personal vorhanden ist.

5. Detaillierte Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen

Die Erarbeitung der Fragestellung und das grundlegende Konzept der Arbeit erfolgte durch mich und Mischa Braun (MB), Christoph Ploner (CP) und Wolf Schmidt (WS). Teile der Daten wurden von mir nicht primär erhoben, dies geschah durch die Notfallversorger, durch die Ärzte der Rettungsstelle sowie durch MB und WS. Die sekundäre Datenerhebung aus den Notarztprotokollen, inklusive Zusammenarbeit mit dem Archiv der Charité erfolgte selbstständig. Auch die anonymisierte Datenaufbereitung mit der Kategorisierung, dem Umgang mit multiplen Diagnosen und Eintragungen in eine Datenbank erfolgte selbstständig. Der Prozess der Gewinnung verwertbarer Verdachtsdiagnosen erfolgte selbstständig. In der konzeptionellen Erarbeitung wurde ich durch MB und WS unterstützt. Die notwendigen statistischen Tests wurden von mir vorgeschlagen und durchgeführt. Hierbei erfuhr ich Unterstützung durch eine qualifizierte statistische Beratung durch das Institut für Biometrie. Die Datenanalyse wurde von mir selbstständig durchgeführt. Die Grafiken und Tabellen wurden von mir selbstständig erstellt. Die Entwicklung der Hauptergebnisse und deren Bedeutung wurde von mir selbstständig durchgeführt. Das Manuskript des veröffentlichten Aufsatzes wurde von mir selbstständig erstellt. Der hier vorliegende Manteltext wurde von mir selbstständig geschrieben. In jedem der selbstständig durchgeführten Schritte konnte ich mich auf Unterstützung und konstruktive Kritik von MB, WS und CP verlassen

1. Kennedy AG. Managing uncertainty in diagnostic practice: Managing uncertainty in diagnostic practice. *J Eval Clin Pract* 2017;23(5):959–63.
2. Meindl-Fridez C, Breckwoldt J, Battegay E. Medizinische (Notfall-)Entscheidungen und wie man Fehler vermeidet. *Notf Rettungsmedizin* 2018;21(3):186–91.
3. Posner JB, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007.
4. Christ M, Popp S, Erbguth E. Algorithmen zur Abklärung von Bewusstseinsstörungen in der Notaufnahme. *Intensivmed Notfallmedizin* 2010;47(2):83–93.
5. Dietrich W, Erbguth F. Die ersten 24 Stunden – Der Patient mit Bewusstseinsstörung aus neurologischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(23):1253–8.
6. Hansen HC. Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien. Berlin u.a.: Springer; 2013.
7. Young GB. CHAPTER 11 - Coma. In: *The Neurology of Consciousness*. San Diego: Academic Press; 2009. p. 137–50.
8. Wijdicks EF. The bare essentials: coma. *Pr Neurol* 2010;10(1):51–60.
9. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med* 2006;34(1):31–41.
10. Ryznar E, Wilcox D. Functional Coma: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Psychosomatics* 2019;60(4):343–51.
11. Di Perri C, Stender J, Laureys S, Gosseries O. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy Behav* 2014;30:28–32.
12. Bremer F. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *Comptes Rendus Société Biol* 1935;118:1235–41.
13. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1(4):455–73.
14. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003;126(Pt 7):1524–36.
15. Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, Evrard HC, Laureys S, Edlow BL, Liu H, Saper CB, Pascual-Leone A, Fox MD, Geerling JC. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016;87(23):2427–34.
16. Llinas RR. Bursting of Thalamic Neurons and States of Vigilance. *J Neurophysiol* 2006;95(6):3297–308.
17. Horn M, Schlote W. Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;85(1):79–87.

18. Takeuchi S, Suzuki G, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yatsushige H, Shigeta K, Momose T, Wada K, Nawashiro H. Prognostic factors in patients with primary brainstem hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(6):732–5.
19. Elmer J, Callaway C. The Brain after Cardiac Arrest. *Semin Neurol* 2017;37(01):019–24.
20. Reis C, Akyol O, Araujo C, Huang L, Enkhjargal B, Malaguit J, Gospodarev V, Zhang J. Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):129.
21. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am* 2016;27(4):397–407.
22. Durant E, Sporer KA. Characteristics of patients with an abnormal glasgow coma scale score in the prehospital setting. *West J Emerg Med* 2011;12(1):30–6.
23. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, Carter CT. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002;20(7):613–7.
24. Royl G, Ploner CJ, Mockel M, Leithner C. [Neurological chief complaints in an emergency room]. *Nervenarzt* 2010;81(10):1226–30.
25. Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, van Klei WA, de Lange DW. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesth* 2015;15:65.
26. Forsberg S, Hojer J, Ludwigs U. Prognosis in patients presenting with non-traumatic coma. *J Emerg Med* 2012;42(3):249–53.
27. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010;362(23):2155–65.
28. Noergaard Bech CL, Brabrand M, Mikkelsen S, Lassen A. Patients in prehospital transport to the emergency department: a cohort study of risk factors for 7-day mortality. *Eur J Emerg Med* 2017;1.
29. Bøtker MT, Terkelsen CJ, Sørensen JN, Jepsen SB, Johnsen SP, Christensen EF, Andersen MS. Long-Term Mortality of Emergency Medical Services Patients. *Ann Emerg Med* 2017;70(3):366–73.e3.
30. Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt M, Agarwal S, Claassen J, Mayer SA. Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA Neurol* 2016;73(1):28.
31. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martinez JJ, Gonzalez-Cornejo S. Grading Scale for Prediction of Outcome in Primary Intracerebral Hemorrhages. *Stroke* 2007;38(5):1641–4.
32. Tokgoz S, Demirkaya S, Bek S, Kasikci T, Odabasi Z, Genc G, Yucel, M. Clinical Properties of Regional Thalamic Hemorrhages. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):1006–12.

33. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis: *Crit Care Med* 2009;37:S331–6.
34. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1162–9.
35. Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Diener H-C, Weimar, Christian, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Herausgegeben von der Kommission “Leitlinien” der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
36. Vergouwen M, Algra A, Pfefferkorn T, Weimar C, Rueckert CM, Thijs V, Kappelle LJ, Schonewille WJ. Time is Brain(stem) in Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 2012;43(11):3003–6.
37. Crudele A, Shah SO, Bar B. Decompressive Hemicraniectomy in Acute Neurological Diseases. *J Intensive Care Med* 2016;31(9):587–96.
38. Smyth M, Brace-McDonnell S, Perkins G. Impact of Prehospital Care on Outcomes in Sepsis: A Systematic Review. *West J Emerg Med* 2016;17(4):427–37.
39. Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H., Prückner S, Trentzsch H, Urban B. Eckpunktepapier 2016 zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik. *Notf Rettungsmedizin* 2016;19(5):387–95.
40. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EF. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet* 2014.
41. Sanello A, Gausche-Hill M, Mulkerin W, Sporer KA, Brown JF, Koenig KL, Rudnick EM, Salvucci AA, Gilbert GH. Altered Mental Status: Current Evidence-based Recommendations for Prehospital Care. *West J Emerg Med* 2018;19(3):527–41.
42. Schmidt WU, Ploner CJ, Lutz M, Möckel M, Lindner T, Braun M. Causes of brain dysfunction in acute coma: a cohort study of 1027 patients in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019.
43. Rosenow F. Status Epilepticus im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/079; 2012.
44. Bernard SA, Smith K, Porter R, Jones C, Gailey A, Cresswell B, Cudini D, Hill S, Moore B, St. Clair T. Paramedic rapid sequence intubation in patients with non-traumatic coma. *Emerg Med J* 2015;32(1):60–4.
45. Fouche PF, Jennings PA, Smith K, Boyle M, Blecher G, Knott J, Raji M, Rosengarten P, Augello MR, Bernard S. Survival in Out-of-hospital Rapid Sequence Intubation of Non-Traumatic Brain Pathologies. *Prehosp Emerg Care* 2017;1–9.
46. Braun M, Schmidt WU, Mockel M, Romer M, Ploner CJ, Lindner T. Coma of unknown origin in the emergency department: implementation of an in-house management routine. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24(1):61.

47. Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS. Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. *Psychol Bull* 1969;72(5):323–7.
48. Cramér H. *Mathematical methods of statistics*. Princeton: Princeton University Press; 1999.
49. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Medica* 2012;22(3):276–82.
50. Hansen LH, Mikkelsen S. Ischaemic Heart Disease: Accuracy of the Prehospital Diagnosis—A Retrospective Study. *Emerg Med Int* 2013;2013:1–5.
51. Moeller JJ, Kurniawan J, Gubitz GJ, Ross JA, Bhan V. Diagnostic accuracy of neurological problems in the emergency department. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2008;35(3):335–41.
52. Pope JV, Edlow JA. Avoiding Misdiagnosis in Patients with Neurological Emergencies. *Emerg Med Int* 2012;2012:1–10.
53. Arntz HR, Klatt S, Stern R, Willich SN, Beneker J. [Are emergency physicians' diagnoses accurate?]. *Anaesthesist* 1996;45(2):163–70.
54. Heuer JF, Gruschka D, Crozier TA, Bleckmann A, Plock E, Moerer O, Quintel M, Roesller M. Accuracy of prehospital diagnoses by emergency physicians: comparison with discharge diagnosis. *Eur J Emerg Med* 2012;19(5):292–6.
55. Howard BM, Kornblith LZ, Conroy AS, Burlew CC, Wagenaar A, Callcut RA, Cohen MJ. The found down patient: A Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79(6):976–82.
56. Sporer KA, Solares M, Durant EJ, Wang W, Wu AH, Rodriguez RM. Accuracy of the initial diagnosis among patients with an acutely altered mental status. *Emerg Med J* 2013;30(3):243–6.
57. Björkman J, Hallikainen J, Olkkola KT, Silfvast T. Epidemiology and aetiology of impaired level of consciousness in prehospital nontrauma patients in an urban setting: *Eur J Emerg Med* 2016;23(5):375–80.
58. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 8;13(8):844–54.
59. Stahl W, Woischneck D. Bewusstlosigkeit, Koma, Somnolenz, Stupor und Sopor: Wie werden diese Begriffe von Notfallmedizinern definiert und angewendet? *Notf Rettungsmedizin* 2012;15(5):416–22.
60. Green SM. Cheerio, Laddie! Bidding Farewell to the Glasgow Coma Scale. *Ann Emerg Med* 2011;58(5):427–30.
61. Fischer M, Ruegg S, Czaplinski, Strohmeier A, Lehmann A, Tschan F, Hunziker PR, Marsch SC. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14(2):R64.

62. Forsberg S, Hojer J, Ludwigs U, Nystrom H. Metabolic vs structural coma in the ED--an observational study. *Am J Emerg Med* 2012;30(9):1986–90.
63. Haupt WF, Rudolf J, Firsching R, Hansen HC, Henze T, Horn M, Müllges W. Akutversorgung bewusstloser Patienten in einer interdisziplinären Notaufnahme. *Intensivmed Notfallmedizin* 2005;42(5):457–67.
64. Traub SJ, Wijdicks EF. Initial Diagnosis and Management of Coma. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34(4):777–93.
65. Callahan M. Quantifying the scanty science of prehospital emergency care. *Ann Emerg Med* 1997;30(6):785–90.
66. Sayre MR, White LJ, Brown LH, McHenry SD. The National EMS Research Strategic Plan. *Prehosp Emerg Care* 2005;9(3):255–66.
67. Snooks H, Evans A, Wells B, Turner J, Hartley-Sharpe C. What are the highest priorities for research in emergency prehospital care? *Emerg Med J* 2009;26(8):549–50.
68. Fevang E, Lockey D, Thompson J, Lossius H, The Torpo Research Collaboration. The top five research priorities in physician-provided pre-hospital critical care: a consensus report from a European research collaboration. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19(1):57.
69. Jensen JL, Bigham BL, Blanchard IE, Brown R, Morrison LJ. The Canadian National EMS Research Agenda: a mixed methods consensus study. *CJEM* 2013;15(2):73–82.
70. van de Glind I, Berben S, Zeegers F, Bolt I, van Grunsven P, Vloet L. A national research agenda for pre-hospital emergency medical services in the Netherlands: a Delphi-study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet] 2016
71. Lockey DJ. Research questions in pre-hospital trauma care. *PLOS Med* 2017;14(7):e1002345.
72. Morrison CA, Horwitz IB, Carrick MM. Ethical and Legal Issues in Emergency Research: Barriers to Conducting Prospective Randomized Trials in an Emergency Setting. *J Surg Res* 2009;157(1):115–22.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian, Lutz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Genauigkeit prähospitaler Verdachtsdiagnosen bei Patienten mit nicht-traumatischen Koma - The accuracy of prehospital initial diagnosis in patients presenting with non-traumatic coma“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum 10.01.2021

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal

Publikation 1: Lutz, M., Möckel, M., Lindner, T., Ploner C.J., Braun M., Schmidt W.: The accuracy of initial diagnoses in coma: an observational study in 835 patients with non-traumatic disorder of consciousness. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 29, 15 (2021)

Beitrag im Einzelnen:

Die Erarbeitung der Fragestellung und das grundlegende Konzept der Arbeit erfolgte durch mich und MB, CP und WS. Die sekundäre Datenerhebung aus den Notarztprotokollen, inklusive Zusammenarbeit dem Archiv der Charité erfolgte selbstständig. Auch die Datenaufbereitung mit Eintragungen in die Datenbank erfolgte selbstständig. Der Prozess der Gewinnung verwertbarer Verdachtsdiagnosen erfolgte selbstständig. In der konzeptionellen Erarbeitung wurde ich durch MB und WS unterstützt. Die notwendigen statistischen Tests wurden von mir vorgeschlagen und durchgeführt. Hierbei erfuhr ich Unterstützung durch eine qualifizierte statistische Beratung. Die Datenanalyse wurde von mir selbstständig durchgeführt. Die Grafiken und Tabellen wurden von mir selbstständig erstellt. Die Entwicklung der Hauptergebnisse und deren Bedeutung wurde von mir selbstständig durchgeführt. Das Manuskript des veröffentlichten Aufsatzes wurde von mir selbstständig erstellt. In jedem der selbstständig durchgeführten Schritte konnte ich mich auf Feedback von MB, WS und CP verlassen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“EMERGENCY MEDICINE”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE	12,692	5.799	0.016700
2	RESUSCITATION	14,599	4.215	0.030200
3	World Journal of Emergency Surgery	1,483	4.100	0.002940
4	Emergencias	711	3.173	0.001010
5	Burns & Trauma	538	3.088	0.001320
6	ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE	9,597	3.064	0.012860
7	EMERGENCY MEDICINE JOURNAL	5,073	2.491	0.007040
8	Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation & Emergency Medicine	2,498	2.370	0.005790
9	Prehospital Emergency Care	2,358	2.290	0.004560
10	European Journal of Emergency Medicine	1,668	2.170	0.002380
11	European Journal of Trauma and Emergency Surgery	1,482	2.139	0.003390
12	INJURY INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	15,223	2.106	0.019990
13	AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE	9,294	1.911	0.016240
14	Western Journal of Emergency Medicine	2,206	1.807	0.006030
15	World Journal Of Emergency Medicine	554	1.743	0.001010
16	Canadian Journal of Emergency Medicine	1,361	1.656	0.002350
17	Emergency Medicine Australasia	1,626	1.609	0.003080

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	EMERGENCY MEDICINE CLINICS OF NORTH AMERICA	1,155	1.528	0.002000
19	BMC EMERGENCY MEDICINE	771	1.480	0.001540
20	Journal of Emergency Nursing	1,468	1.430	0.001370
21	Prehospital and Disaster Medicine	1,758	1.315	0.002380
22	JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE	5,838	1.224	0.008770
23	PEDIATRIC EMERGENCY CARE	3,966	1.170	0.004940
24	Emergency Medicine International	329	0.841	0.000530
25	UNFALLCHIRURG	1,311	0.677	0.001030
26	Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi- Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery	862	0.641	0.001050
27	Australasian Emergency Care	20	0.542	0.000030
28	Notarzt	97	0.460	0.000060
29	Notfall & Rettungsmedizin	363	0.439	0.000390
30	Signa Vitae	96	0.338	0.000160
31	Hong Kong Journal of Emergency Medicine	178	0.214	0.000260

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

ORIGINAL RESEARCH

Open Access



The accuracy of initial diagnoses in coma: an observational study in 835 patients with non-traumatic disorder of consciousness

Maximilian Lutz¹, Martin Möckel², Tobias Lindner², Christoph J. Ploner¹, Mischa Braun^{1,3†} and Wolf Ulrich Schmidt^{1,3*†} 

Abstract

Background: Management of patients with coma of unknown etiology (CUE) is a major challenge in most emergency departments (EDs). CUE is associated with a high mortality and a wide variety of pathologies that require differential therapies. A suspected diagnosis issued by pre-hospital emergency care providers often drives the first approach to these patients. We aim to determine the accuracy and value of the initial diagnostic hypothesis in patients with CUE.

Methods: Consecutive ED patients presenting with CUE were prospectively enrolled. We obtained the suspected diagnoses or working hypotheses from standardized reports given by prehospital emergency care providers, both paramedics and emergency physicians. Suspected and final diagnoses were classified into I) acute primary brain lesions, II) primary brain pathologies without acute lesions and III) pathologies that affected the brain secondarily. We compared suspected and final diagnosis with percent agreement and Cohen's Kappa including sub-group analyses for paramedics and physicians. Furthermore, we tested the value of suspected and final diagnoses as predictors for mortality with binary logistic regression models.

Results: Overall, suspected and final diagnoses matched in 62% of 835 enrolled patients. Cohen's Kappa showed a value of $\kappa = .415$ (95% CI .361–.469, $p < .005$). There was no relevant difference in diagnostic accuracy between paramedics and physicians. Suspected diagnoses did not significantly interact with in-hospital mortality (e.g., suspected class I: OR .982, 95% CI .518–1.836) while final diagnoses interacted strongly (e.g., final class I: OR 5.425, 95% CI 3.409–8.633).

(Continued on next page)

* Correspondence: wolf.schmidt@charite.de

† Mischa Braun and Wolf Ulrich Schmidt contributed equally to this work.

¹Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

³Center for Stroke Research, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Conclusion: In cases of CUE, the suspected diagnosis is unreliable, regardless of different pre-hospital care providers' qualifications. It is not an appropriate decision-making tool as it neither sufficiently predicts the final diagnosis nor detects the especially critical comatose patient. To avoid the risk of mistriage and unnecessarily delayed therapy, we advocate for a standardized diagnostic work-up for all CUE patients that should be triggered by the emergency symptom alone and not by any suspected diagnosis.

Keywords: Coma, Diagnostic errors, Diagnostic accuracy, Emergency medical services, Disorder of consciousness

Background

Emergency assessment of comatose patients, i.e., patients who do not present with an obvious cause such as cardiac arrest or traumatic brain injury, is a challenge both in the emergency department (ED) and in the prehospital setting. Up to 2% of all emergency patients present with coma of unknown etiology (CUE) [1, 2]. CUE differs from other emergency symptoms, as there is a vast number and diversity of underlying disorders, ranging from internal medicine to neurology and neurosurgery. Management of many of these disorders is highly time critical. Moreover, unconsciousness has proven to be a predictor for mortality and severity of the underlying pathology [3–6]. Thus, CUE requires an early and extensive diagnostic work-up leading to a reliable diagnosis and targeted treatment. During work-up, rapid differentiation between primary damage and secondary affection of the central nervous system (CNS) is a vital step since they require different hospital resources [7].

The assessment of the comatose patient begins in the prehospital phase and continues in the emergency department [8]. During first evaluation, emergency care providers frequently formulate – explicitly or implicitly – an initial diagnosis which often determines the first approach to the patient in the ED in order to benefit from a fast treatment [9, 10]. In CUE, the initial diagnosis often relies on sparse information, which may lead to errors and misdirect emergency management.

Two questions arise: First, are initial diagnoses in CUE sufficiently reliable? And second, if not, are initial diagnoses in CUE associated with any systematic flaws? The epidemiological and etiological description of patients with CUE in emergency settings is surprisingly scant [10, 11]. One study describes the epidemiology and initial diagnoses of prehospital patients with impaired consciousness, albeit without a systematic comparison of the initial diagnosis and the final diagnosis [12]. Another study examines the accuracy of the initial diagnosis in the more general population of patients in altered mental status [13]. To our knowledge, there is as yet no systematic study on the accuracy of initial diagnoses in patients with CUE.

Methods

In the present retrospective observational study, we report on the accuracy of initial diagnoses made by

prehospital emergency care providers in emergency patients presenting with CUE. Applying a standardized routine, we compared the pre-hospitally recorded initial diagnoses with the finally diagnosed CUE-explaining pathologies.

Setting

Charité Campus Virchow-Klinikum is a tertiary care university hospital located in the north-western city center of Berlin, Germany, caring for approximately 70.000 emergency patients per year. Around 4100 patients per year present with a neurological chief complaint [14], numbers continuously increasing. A public emergency medical services (EMS) agency (“Berliner Feuerwehr”) coordinates emergency prehospital care in Berlin. It deploys paramedics that may be accompanied by an emergency physician according to the suspected severity of the called-in emergencies. In Germany, paramedics (“Notfallsanitäter”) have completed a three-year training. Legally, they are not allowed to state a diagnosis, however they may formulate a working hypothesis or preliminary, suspected diagnosis to notify the emergency department. Furthermore, drug administration is legally restricted to physicians, however in cases of emergency, paramedics may perform some defined procedures (general delegation). The local EMS agency defines these standard procedures. Emergency physicians' education in Germany consists of 6 years in medical school, then at least two years of medical practice in hospital plus a dedicated emergency physician training and board certification.

Ethics

An ethics vote for the analysis of routinely acquired clinical data was obtained from the Ethics Committee of the Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/100/18: “Neurological leading symptoms in the Emergency Department”).

Patient enrolment

Between May 2013 and January 2017, we prospectively identified all emergency patients presenting with CUE to the ED ($n = 1027$). Comatose patients with severe head trauma/traumatic brain injury (TBI) or primary cardiac arrest were not enrolled. By definition, these pathologies

were considered obvious and unmistakable causes of coma and patients were treated along different and specific pathways. We determined unconsciousness by the inability to communicate verbally or by eye, head or limb movements, accompanied by Glasgow Coma Score (GCS) assessment [7]. Fully documented prehospital emergency care reports were available in 835 of 1027 patients from which we could obtain initial diagnoses/hypotheses. Figure 1 shows the composition of the study cohort and the distribution of final diagnoses [15].

Data preparation

Investigated variables were GCS at first contact with the comatose patient, type of emergency care provider (emergency physician or paramedic), categorized initial diagnosis (or working hypothesis, respectively), final diagnosis, in-hospital mortality, age and sex. GCS values were binned into three groups: GCS 3–5: low, 6–8: moderate and 9–12: high. We obtained GCS values and diagnoses/hypotheses from two sections in the standardized report forms used by prehospital emergency care providers. In the first section, emergency care providers put down a short summary (prose) in which they usually name the reasons for their diagnoses/hypotheses. Here, abbreviations were not always used clearly by emergency care providers, so we applied the common denominator (e.g., “ICH” was interpreted as *intracranial* haemorrhage rather than *intracerebral* haemorrhage). The second section provides a list of frequent and explicitly named diagnoses that may be ticked. Using the information

from both sections, we established 13 groups of initial diagnoses/hypotheses (e.g., cerebral haemorrhage or ischemia, intoxication, pulmonary disease) to compare these with the final diagnoses. We expected to have more initial diagnoses/hypotheses than final diagnoses, since prehospital care providers may have stated more than one suspected pathology or several differential diagnoses.

Furthermore, these groups of diagnoses/hypotheses were categorized by their patho-physiology into three main classes: I) primary CNS pathology with acute structural brain damage, II) primary CNS pathology without acute structural brain damage, III) acute secondary CNS affection. Comatose patients without any specified initial diagnosis/hypothesis (explicitly stated as unspecified by the emergency care provider) were labelled class IV. While Plum and Posner had categorized causes of coma into only two categories (primary or focal vs. secondary or diffuse) [7], we used a modified classification by splitting primarily CNS-related coma-explaining pathologies into primary causes with acute structural CNS damage (e.g. intracranial haemorrhage) and primary causes without acute CNS damage (e.g. epilepsy). A primary CNS pathology with acute structural brain damage (class I) is diagnosed by imaging and/or CSF-testing and may require an urgent invasive intervention. A detailed neurological assessment provides the basis for identifying class II diagnoses that usually require less specialized hospital resources. Secondary pathologies (class III) often require a combination of many diagnostic tools (history,

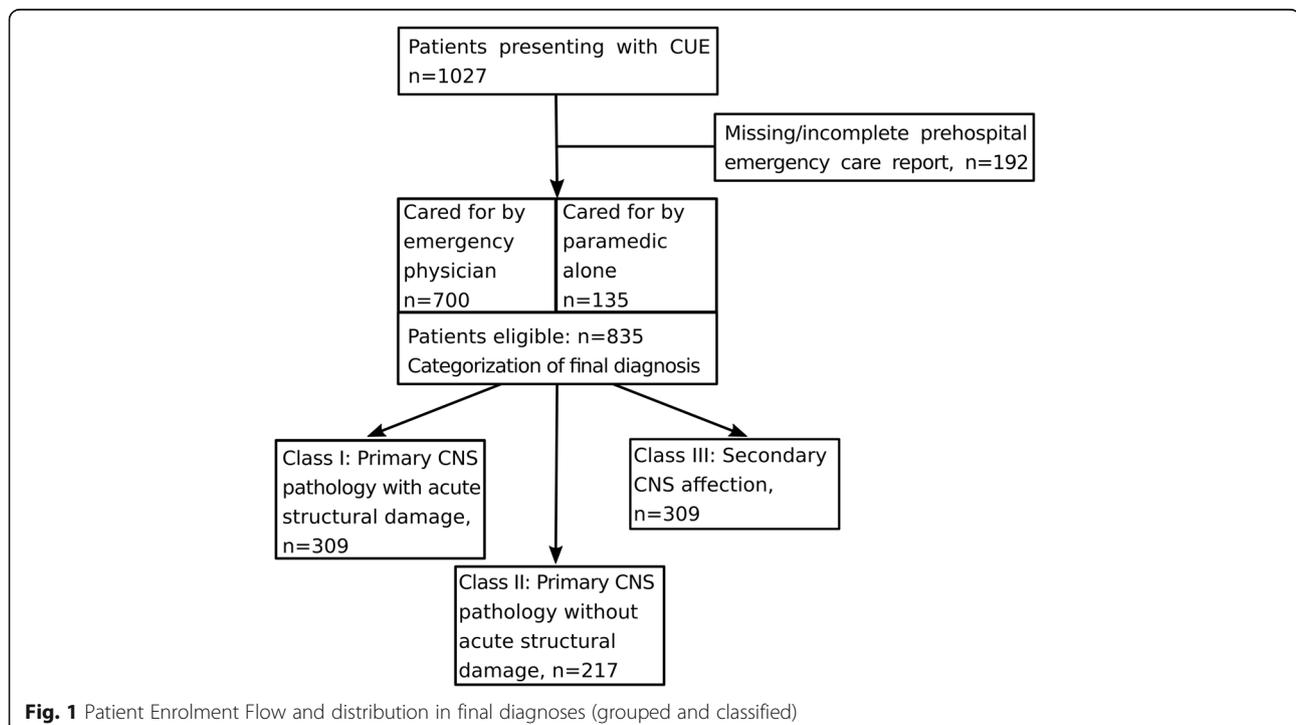


Fig. 1 Patient Enrolment Flow and distribution in final diagnoses (grouped and classified)

examination, ECG, laboratory, imaging) and a variety of mostly conservative treatment options.

By definition, patients were grouped into class I whenever prehospital care providers suspected an acute structural brain damage since classes of diagnoses differ in mortality [16] and final diagnoses from class I need to be excluded urgently.

Patients with epileptic seizures/epileptic states or post-ictal loss of consciousness were grouped into class II when there was no suspicion of acute structural brain damage or other triggers for acute-symptomatic seizures. Accordingly, class II included other primary CNS pathologies without suspicion of acute structural brain damage such as neuro-degenerative diseases or psychiatric disorders (e.g., “pseudo-coma” in dissociative or akinetic states). Class III was reserved for medical disorders, intoxication and rare surgical emergencies that affected the CNS secondarily [15].

Emergency care providers might have recorded more than one initial diagnosis/hypothesis without stating a causality between them. For example, an epileptic seizure could have been an acute-symptomatic seizure or the symptom of epilepsy. Whenever a pathology from class I was mentioned among multiple initial diagnoses/hypotheses, patients were grouped into class I. The remaining patients with more than one initial diagnosis/hypothesis were grouped into class III. Pathologies that do not explain coma were not considered (e.g., minor bone fractures).

Final diagnoses

In order to ascertain the final diagnoses underlying CUE in the study cohort, two board-certified physicians (MB, WS) had reviewed each patient’s clinical, laboratory, radiology and autopsy findings (if available) after discharge, death or transfer to a rehabilitation facility. One consensual main diagnosis had been allocated to each patient. Final diagnoses were classified similarly: I) primary CNS pathology with acute structural brain damage, II) primary CNS pathology without acute structural brain damage, III) acute secondary CNS affection [15].

Data analysis

Descriptive statistics and demographics are reported as medians and interquartile ranges. The match/mismatch between initial diagnoses/working hypotheses and final diagnoses is presented as ‘percent agreement’. To account for guessing and artificial inflation of percent agreement, we further tested with Cohen’s Kappa [17]. To be accurate using Cohen’s Kappa, we had to omit class IV (CUE without initial diagnosis/hypothesis). Differences in the spectrum of initial diagnoses between groups with different Glasgow coma scores were tested by χ^2 -test and Cramér V correlation coefficient (range, 0

[no correlation] to 1.00 [strong correlation]) [18]. Binary logistic regression was performed to investigate classes of initial diagnoses/working hypotheses, classes of final diagnoses, GCS-bins, age and sex as predictors for in-hospital mortality. Odds Ratios (OR) for each significant variable are reported with their 95% confidence interval (CI). A *p*-value below .05 was considered significant. We used IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM, USA) for data analysis.

Results

We could obtain initial diagnoses/hypotheses from completed prehospital emergency care reports in 835 emergency patients presenting with CUE (45% female, 55% male). Median age was 65 yrs., interquartile range (IQR) 47–75. Median GCS was 6 (IQR 3–8). Overall, 1217 initial diagnoses/hypotheses were stated. Three hundred-one out of 835 patients (36%) had more than one recorded initial diagnosis/hypothesis. Emergency physicians were called in for 700 patients (84%) while paramedics alone cared for 135 patients (16%).

Figure 2 shows the results of the comparison of categorized diagnoses/hypotheses. Four hundred sixty-eight patients (56%) were grouped into class I by their initial diagnoses/hypotheses. Slightly more than half of these patients matched the final class of diagnoses (match: 248 [53%]). However, 92 patients (20%) were class II at discharge and 128 (27%) were class III at discharge.

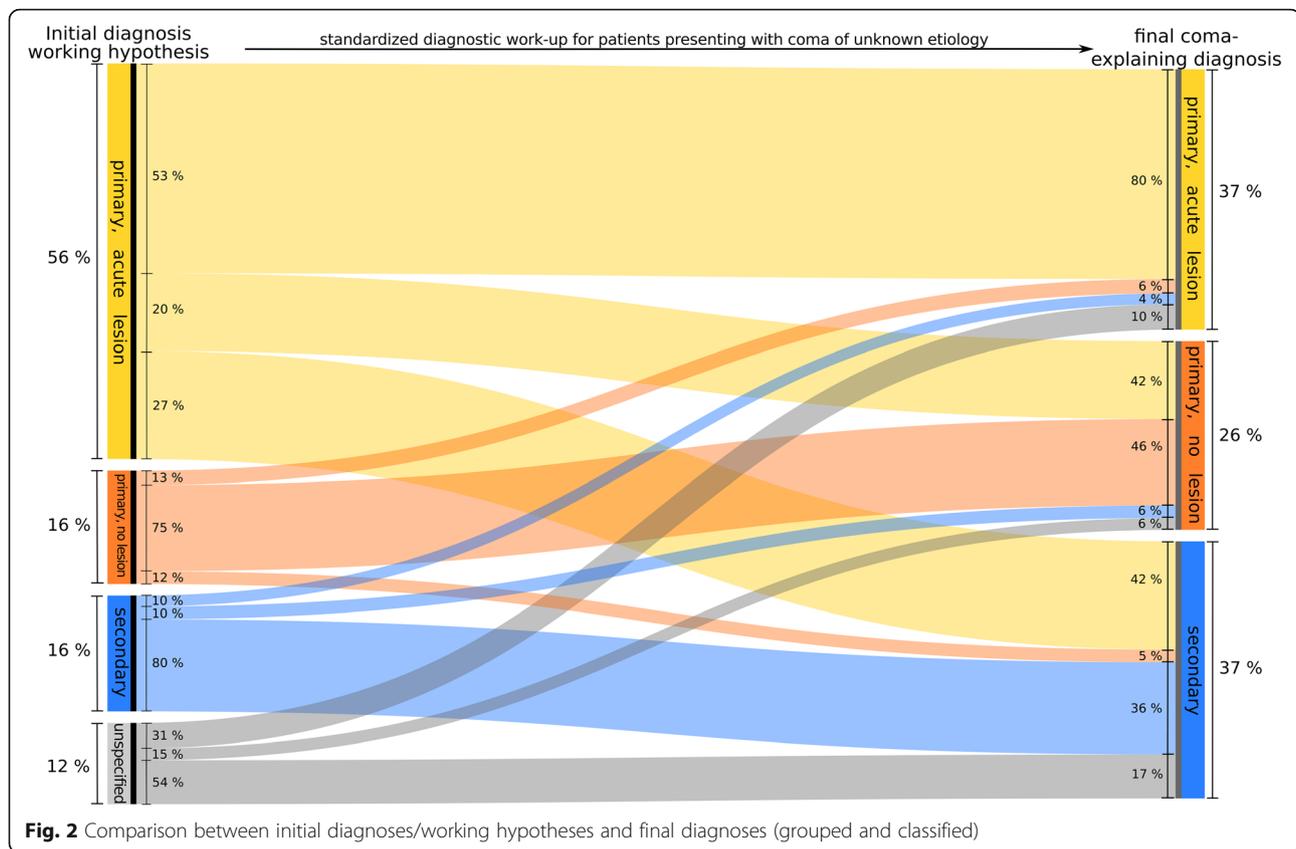
One hundred thirty-five patients (16.2%) had initial diagnosis/hypotheses from class II. One hundred and two of these (75%) matched the class of final diagnoses. However, 17 patients (13%) were class I at discharge and 16 (12%) were class III at discharge.

We found the highest match in initial diagnoses/hypotheses from class III (136 patients [16.3%]). Among these patients, 109 (80%) matched class III of final diagnoses. Final diagnoses of 13 patients (10%) were from class I while final diagnoses of 14 patients (10%) were from class II.

The remaining 96 patients (11.5%) were grouped into class IV (CUE without initial diagnosis/hypothesis). In these cases, final diagnoses were from class I in 30 patients (31%), from class II in 14 patients (15%) and from class III in 52 patients (54%).

Overall, class of initial diagnosis/hypothesis and class of final diagnosis matched in 460 patients (55%). Omitting class IV patients (as there is no logical equivalent in the classification of final diagnoses), the agreement was 62% (460 of 739 patients). Cohen’s Kappa showed a value of $\kappa = .415$ (95% CI .361–.469, *p* < .005).

In 135 patients who had been cared for by paramedics alone, we found an agreement of 43% (58 of 135 patients) between working hypotheses and final diagnoses. When leaving out class IV, agreement was at 66% (58 of



88 patients). Cohen's Kappa showed a value of $\kappa = .462$ (95% CI .384–.540, $p < .005$).

In 700 patients, emergency physicians had stated an initial diagnosis. Here, agreement between initial and final diagnosis class was at 57% (402 of 700 patients). Disregarding class IV, we found an agreement of 62% (402 of 651 patients). In these cases, Cohen's kappa was $\kappa = .404$ (95% CI .377–.431, $p < .005$).

Table 1 displays the comparison of grouped diagnoses/hypotheses in all cases. In 98 patients, emergency care providers stated more than one diagnosis/hypothesis. We found a percent agreement of 39% (332 matches in 835 patients).

Table 2 shows differences in the distribution of initial diagnoses/hypotheses in relation to binned GCS values. Differences were significant (χ^2 -test: $p = .002$). The extent of difference was weak (Cramér $V = .111$, $p < .005$).

Overall, in-hospital mortality was 23.4% ($n = 195$). The subgroup of patients with initial diagnoses/hypotheses from class I showed the highest mortality. Almost one third of these patients died in hospital (31.4%). Accordingly, in-hospital mortality was 8.9% in the subgroup of initial diagnoses/hypotheses from class II, 12.5% in subgroup of initial diagnoses/hypotheses from class III and 19.8% in subgroup of initial diagnoses/hypotheses from class IV. By contrast, final diagnoses were associated with in-hospital mortality rates of 47.1% (class I), 5%

(class II) and 12.8% (class III). Binary logistic regression showed higher GCS bins to be associated with lower in-hospital mortality (OR .503, 95% CI .387–.654). Older age was associated with higher in-hospital mortality (OR 1.048, 95% CI 1.034–1.061). The nominal variable sex did not significantly interact with in-hospital mortality (OR 1.135, 95% CI .773–1.668).

We investigated the association between class of initial diagnosis/hypotheses and mortality to see if the initial diagnosis/hypotheses might have identified critically ill patients disregarding the factual diagnosis. The four classes did not significantly interact with in-hospital mortality (Class I: OR .982, 95% CI .518–1.836; Class II: OR .932, 95% CI .326–2.211; Class III: 1.069, 95% CI .465–2.459, class IV was the reference variable). The class of final diagnosis was significantly associated with in-hospital mortality (class I: OR 5.425, 95% CI 3.409–8.633, class II: OR .354, 95% CI .163–.77, class III was the reference variable).

Regarding cases cared for by paramedics alone, only age (OR 1.128, 95% CI 1.048–1.214) and class I of final diagnoses (OR 12.383, 95% CI 1.772–86.525) did interact significantly with in-hospital mortality.

In the 700 cases accompanied by an emergency physician, class I of final diagnoses (OR 5.246, 95% CI 3.167–8.689), class II of final diagnoses (OR .339, 95% CI .149–.773), GCS bin (OR 0.53, 95% CI .402–.698) and

Table 1 Comparison between initial diagnoses/working hypotheses and final diagnoses (grouped and classified). Green cells indicate agreement

initial diagnosis group	final diagnosis group								
	hemorrhage	infarction/PRES	inflammatory	tumorous lesions	epilepsy	degenerative	dissociative	cardiac/pulmonary	metabolic/homeostatic
hemorrhage	121	52	4	9	59	2	6	12	40
infarction	61	39	3	4	37	1	3	22	15
inflammatory	1		1	1	1	1			
tumorous lesions	4	1			3				2
epilepsy	11	2	2	2	80	2	7		2
degenerative						1			
dissociative									1
cardiac/pulmonary	1		1		3		1	13	1
metabolic/homeostatic	2	2			2				12
septic encephalopathy			2		1			2	
intoxication	4		1		4		2	2	1
surgical emergency								1	1
no diagnosis stated	19	6	4	1	9		5	5	8
total	224	102	18	17	199	7	24	57	83

Comparison between initial and final groups of diagnosis. Green cells mark a correct agreement

age (OR 1.042, 95% CI 1.028–1.056) interacted significantly with mortality. Classes of initial diagnoses/hypotheses were not associated significantly with in-hospital mortality.

Discussion

The primary objective of this study was to evaluate the accuracy of initial diagnoses or working hypotheses in

Table 2 Distribution of initial diagnoses/working hypotheses in 835 patients (grouped and classified), ordered by GCS bins. Percent values in rows

GCS	number of patients				
	Class I	Class II	Class III	Class IV	Total
3–5	247 (61%)	53 (13%)	74 (18%)	34 (8%)	408
6–8	131 (54%)	49 (20%)	34 (14%)	29 (12%)	243
9–12	90 (49%)	33 (18%)	28 (15%)	33 (18%)	184

CUE given by prehospital emergency care providers, since these often set the course of management in this high-risk group. We could not detect a sufficient degree of accuracy between initial diagnoses/hypotheses and final diagnoses in a large cohort of emergency patients presenting with CUE. We performed a sub-group analysis to detect possible differences in diagnostic accuracy between different levels of emergency care (paramedics versus emergency physicians). Here, we did not find relevant differences as is expressed by similar κ -values and confidence intervals. When omitting class IV patients (CUE without initial diagnosis/hypothesis), percent agreement between initial diagnoses/hypotheses and final diagnoses was lower in the sub-group of emergency physicians than in the sub-group of paramedics. However, the proportion of class IV patients was higher in the paramedic group. Paramedics may have tended to flag uncertain cases simply as “comatose of unknown etiology” rather than providing a working hypothesis.

We believe this to be the most likely explanation for Cohen's Kappa being somewhat lower in the sub-group of emergency physicians. This sub-group analysis points out that the inability of initial diagnoses (or working hypotheses, respectively) to correctly predict the underlying causes of CUE is much rather related to the symptom per se than to differences in training and competence of emergency care providers.

To our knowledge, this is the first study on the accuracy of initial diagnoses/hypotheses in CUE patients. However, several studies investigated this topic in more general populations of emergency patients, regardless of their presenting complaint. In a study on 596 patients, Heuer et al. showed a match of 91% between initial pre-hospital diagnosis class and final diagnosis class [19]. Arntz et al. also investigated initial diagnosis accuracy and found a match of 90% in 2,254 patients, using 139 simplified diagnoses [20]. Sporer et al. reported on the accuracy of initial diagnoses made in the ED in patients with a GCS ≤ 14 [13]. Accordance between initial and final diagnosis ranged from 25 to 78% depending on the physician's confidence in his diagnosis. The mean accuracy was 60.2%.

In our study on CUE patients only, we found that in 39% percent of patients, initial diagnoses/hypotheses matched the group of final diagnoses (e.g., haemorrhage) while 62% of initial diagnoses/hypotheses matched the class of final diagnoses (e.g., primary CNS pathology with acute structural damage). There are several reasons to explain this less-than-desirable level of accuracy in our cohort. The main reason is the wide spectrum of different pathologies possibly causing the emergency symptom CUE. In other cardinal symptoms, reaching a higher accuracy may be much more likely because the presenting symptom may have fewer differential diagnoses (e.g., stroke). Second, the comatose patient's inability to give a history and participate in their examination impedes a correct diagnosis. This is also seen in the misriage of "found down patients" to an initially surgical or medical evaluation [21].

In our study, primary CNS pathologies with acute brain damage have been highly overestimated by pre-hospital care providers. Overestimation is not uncommon and is also seen in other emergencies [22–24]. A patient appearing severely ill seemingly encouraged formulating an initial diagnosis from class I. This may be seen in the association between low GCS values and a higher proportion of initial diagnoses/hypotheses from class I. However, GCS only quantifies the symptom and cannot detect the underlying pathology. Furthermore, around 19.5% of all patients in our study with an acute primary brain lesion were not flagged with the appropriate initial diagnosis or working hypotheses although acute primary brain lesions are less prevalent than suspected. Given

the highest mortality, this mismatch puts these patients at risk. We believe that overestimation in order to indicate a high priority patient, regardless of the factual diagnosis, can be a systematic flaw. Apparently, only a severe diagnosis obtains high priority, which leads emergency care providers to suspect severity. Emergency care providers are typically aware of the uncertainty [25] and want to initiate a fast work-up in the emergency department. However, initial diagnoses/hypotheses are no appropriate tool for detecting high priority patients, as seen in failure to predict in-hospital mortality by the initial diagnosis/hypothesis.

The symptom CUE in itself must be considered a life-threatening emergency, regardless of initially suspected diagnoses. As we could show, initial diagnoses or working hypotheses are both insufficient predictors of factual underlying diagnoses and they do not reliably detect high-priority patients, regardless of different care providers' qualifications. Thus, emergency work-up should not rely on any initial diagnosis or working hypothesis because these depend on diagnostic information that is hardly available in the early stages of management of a comatose patient. We therefore strongly advocate for a standardized diagnostic work-up for all CUE patients that should be triggered by the emergency symptom alone and not by any suspected diagnosis [26]. This work-up should take into account the wide range of possible coma-underlying pathologies. A standardized routine should always be completed – even when a certain coma-explaining pathology may be seemingly evident. Providing professional life support to these critically ill patients, pre-hospital emergency care providers should transfer these patients to specialist centres that have direct access to diagnostic and therapeutic facilities from all medical and surgical specialities required.

Limitations

Like all retrospective analyses, we relied on the quality of data recording which can be especially difficult in an emergency. The need to categorize, generalize and hierarchize the initial diagnoses recorded by emergency care providers requires a classification. Smaller classes are closer to the single diagnoses, however we tried to describe three clinically relevant, but broader classes. The dynamics in acute emergency disorders may result in patients presenting in different clinical states at different times [27]. The direction of this bias disadvantages the match between initial and final diagnosis. In our tertiary care centre in a city with a high density of hospitals, inclusion bias may provoke a shift to more severe disorders than in other hospitals. Emergency care providers might have brought in fewer apparently obvious cases which might also have disadvantaged the match between

initial and final diagnoses. Furthermore, results should ideally be reproduced in multicentric studies.

Conclusion

The initial diagnosis in CUE is unreliable and therefore an inappropriate decision-making tool, both for guiding the way to the correct diagnosis and for detecting the especially critical patient. Although initial diagnoses are invaluable in the general clinical routine, in CUE they are false friends: They may narrow down the broad spectrum of possible etiologies too early in the diagnostic process and lead to premature conclusions. However, finding the correct diagnoses is the bottleneck before starting time-critical therapies. Thus, emergency work-up of CUE should not rely on any initial diagnosis, rather every comatose patient should undergo a fast and thorough standard work-up.

Abbreviations

CNS: Central Nervous System; CUE: Coma of unknown Etiology; CSF: Cerebrospinal Fluid; ED: Emergency Department; EMS: Emergency Medical Service; GCS: Glasgow Coma Score; IQR: Interquartile Range; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Acknowledgements

The authors would like to thank all emergency physicians and paramedics caring for all emergency patients whose data were included in this study. Furthermore, the authors acknowledge the indispensable work of all personnel involved in the emergency department where this study originated.

Authors' contributions

ML contributed to the conception and design of the study, carried out the data analysis and interpretation and wrote the manuscript. CP contributed to the conception and design of the study and data interpretation. MS and WS substantially contributed to the conception and coordination of the study, data preparation and acquisition and contributed to writing the manuscript. MM and TL contributed to the conception and coordination of the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was funded by a research grant from Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Center for Stroke Research, granted to WS and MB. The funding body had no role in design of the study, collection, analysis and interpretation of data and in writing the manuscript. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The anonymized datasets analysed in this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

An ethics vote for the analysis of routinely acquired clinical data was obtained from the Ethics Committee of the Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/100/18: "Neurological leading symptoms in the Emergency Department").

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Author details

¹Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.

²Department of Emergency Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany. ³Center for Stroke Research, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany.

Received: 22 January 2020 Accepted: 13 December 2020

Published online: 12 January 2021

References

1. Durant E, Sporer KA. Characteristics of patients with an abnormal Glasgow coma scale score in the prehospital setting. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):30–6.
2. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, et al. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002;20(7):613–7.
3. Botker MT, Terkelsen CJ, Sorensen JN, Jepsen SB, Johnsen SP, Christensen EF, et al. Long-term mortality of emergency medical services patients. *Ann Emerg Med.* 2017;70(3):366–373 e3.
4. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA.* 1996;275(6):470–3.
5. Noergaard Bech CL, Brabrand M, Mikkelsen S, Lassen A. Patients in prehospital transport to the emergency department: a cohort study of risk factors for 7-day mortality. *Eur J Emerg Med.* 2018;25(5):341–7.
6. Suwatcharakoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, et al. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):28–35.
7. Posner JB, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. xiv, 401 p. p.
8. Cadena RS, Sarwal A. Emergency neurological life support: approach to the patient with coma. *Neurocrit Care.* 2017;27(Suppl 1):74–81.
9. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EF. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet.* 2014;384(9959):2064–76.
10. Sanello A, Gausche-Hill M, Mulkerin W, Sporer KA, Brown JF, Koenig KL, et al. Altered mental status: current evidence-based recommendations for Prehospital care. *West J Emerg Med.* 2018;19(3):527–41.
11. Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, van Klei WA, de Lange DW. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:65.
12. Bjorkman J, Hallikainen J, Olkkola KT, Silfvast T. Epidemiology and aetiology of impaired level of consciousness in prehospital nontrauma patients in an urban setting. *Eur J Emerg Med.* 2016;23(5):375–80.
13. Sporer KA, Solares M, Durant EJ, Wang W, Wu AH, Rodriguez RM. Accuracy of the initial diagnosis among patients with an acutely altered mental status. *Emerg Med J.* 2013;30(3):243–6.
14. Royl G, Ploner C, Möckel M, et al. Neurologische Leitsymptome in einer Notaufnahme. *Nervenarzt.* 2010;81:1226–30.
15. Schmidt WU, Ploner CJ, Lutz M, Mockel M, Lindner T, Braun M. Causes of brain dysfunction in acute coma: a cohort study of 1027 patients in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27(1):101.
16. Forsberg S, Hojer J, Ludwigs U. Prognosis in patients presenting with non-traumatic coma. *J Emerg Med.* 2012;42(3):249–53.
17. Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS. Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. *Psychol Bull.* 1969;72(5):323–7.
18. Cramér H. *Mathematical methods of statistics.* Princeton: Princeton University Press; 1999. xvi, 575 p. p.
19. Heuer JF, Gruschka D, Crozier TA, Bleckmann A, Plock E, Moerer O, et al. Accuracy of prehospital diagnoses by emergency physicians: comparison with discharge diagnosis. *Eur J Emerg Med.* 2012;19(5):292–6.
20. Arntz HR, Klatt S, Stern R, Willich SN, Beneker J. Are emergency physicians' diagnoses accurate? *Anaesthesist.* 1996;45(2):163–70.
21. Howard BM, Kornblith LZ, Conroy AS, Burlew CC, Wagenaar AE, Chouliaras K, et al. The found down patient: a Western trauma association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(6):976–82 discussion 82.

22. Hansen LH, Mikkelsen S. Ischaemic heart disease: accuracy of the prehospital diagnosis-a retrospective study. *Emerg Med Int.* 2013;2013:754269.
23. Moeller JJ, Kurniawan J, Gubitz GJ, Ross JA, Bhan V. Diagnostic accuracy of neurological problems in the emergency department. *Can J Neurol Sci.* 2008;35(3):335–41.
24. Pope JV, Edlow JA. Avoiding misdiagnosis in patients with neurological emergencies. *Emerg Med Int.* 2012;2012:949275.
25. Pelaccia T, Tardif J, Tribby E, Ammirati C, Bertrand C, Dory V, et al. How and when do expert emergency physicians generate and evaluate diagnostic hypotheses? A qualitative study using head-mounted video cued-recall interviews. *Ann Emerg Med.* 2014;64(6):575–85.
26. Braun M, Schmidt WU, Möckel M, et al. Coma of unknown origin in the emergency department: implementation of an in-house management routine. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:61.
27. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(1):172–5.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



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

Publikationsliste:

Schmidt, W.U., Ploner, C.J., Lutz, M., Möckel M., Lindner T., Braun M.: Causes of brain dysfunction in acute coma: a cohort study of 1027 patients in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 27, 101 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0669-4>

Braun, M., Schmidt, W.U., Lutz, M. Topka H., Ploner C.J.: Koma unklarer Genese – Versorgung in der Notaufnahme. *DGNeurologie* 3, 415–419 (2020).

<https://doi.org/10.1007/s42451-020-00206-5>

Schmidt, W.U., Lutz, M., Ploner, C.J., Braun M.: The diagnostic value of the neurological examination in coma of unknown etiology. *J Neurol* (2021).

<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10527-4>

Danksankung

Ich möchte zunächst meiner Arbeitsgruppe danken, insbesondere für das Vertrauen und die mir gewährte Autonomie von Christoph Ploner und den koffeinierten Debatten mit Wolf Schmidt und Mischa Braun-Schwerdtfeger. Meinen Eltern gebührt auch Dank, sie haben mir die Möglichkeit gewährt, mich frei als Wissenschaftler zu entfalten. Meiner Partnerin Jessica Schock ist für ihre unermüdliche Unterstützung zu danken. Den Mitarbeiter:innen im Krankenaktenarchiv der Charité möchte ich danken, sie haben über 1000 Akten für mich herausgesucht. Ebenso will ich den Notärzten und Notfallsanitätern, dem Team in der Notaufnahme für ihre Arbeit und Einsatz danken.