

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie,
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

„Der irreversible Hirnfunktionsausfall: Pathophysiologie und prognostische Applikation in der Neuro- Intensivmedizin“

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin
von
Herrn Dr. med. Farid Salih

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

Eingereicht: November 2023

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 10.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1 Der irreversible Hirnfunktionsausfall und Prognostik in der Neuro-Intensivmedizin	6
1.2 Neuromonitoring und Pathophysiologie des IHA	8
1.3 Akzeptanz des „Hirntodes“ in der Gesellschaft	12
1.4 Prognostische Bedeutung eines Komas nach sekundärer Hirnschädigung ohne IHA	12
1.5 Früherkennung Vakzin-induzierter Thrombozytopenien hilft schwere Hirnvenenthrombosen mit konsekutivem IHA zu vermeiden	14
1.6 Fragestellungen und Hypothesen	16
2. Eigene Forschungsarbeiten	14
2.1 Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck beim IHA	18
2.2 Irreversibler Hirnfunktionsausfall nach dekompressiver Hemikraniektomie: Inzidenz und pathophysiologische Mechanismen	26
2.3 Die Sicherheit des Apnoe-Tests im Rahmen der IHA-Feststellung: eine Studie zu invasivem Neuromonitoring und Blutgasanalysen	33
2.4 Der Verlust von CBF und CPP beim IHA: eine Studie mit der transkraniellen Duplex-Sonographie	41
2.5 Syndrom der unresponsiven Wachheit oder Koma nach Herz-Kreislaufstillstand	48
2.6 Vakzin-induzierte Thrombozytopenie mit schweren Kopfschmerzen	56
3. Diskussion	60
3.1 Pathophysiologie und Prognostizierbarkeit des IHA bei primärer Hirnschädigung	60
3.2 Andere invasive Neuro-Monitoringparameter beim IHA	63

3.3	Die Rolle des <i>critical closing pressure</i> für die Entwicklung des IHA	67
3.4	Pathophysiologie des IHA bei sekundärer Hirnschädigung	67
3.5	Koma und Syndrom der unresponsiven Wachheit sind mit schlechtem Outcome nach kardio-pulmonaler Reanimation verbunden	70
3.6	Die Beschreibung des prä-VITT-Syndroms und die Reduktion der VITT-assoziierten Letalität	71
3.7	Limitationen der eigenen Studien	73
3.8	Einblicke in die Pathophysiologie des IHA könnten die Akzeptanz Des Hirntod-Konzeptes fördern	74
4.	Zusammenfassung	76
	Literaturverzeichnis	78
	Danksagung, Erklärung	

Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

BGA	Blutgasanalyse
CBF	cerebral blood flow
COVID-19	Coronavirus infection disease 2019
CPP	cerebral perfusion pressure
CrCP	critical closing pressure
CT	Computertomographie
ECD	extrakranielle Doppler-/Duplex-Sonographie
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EEG	Elektroenzephalographie
EOLD	End-of-life decision
EVD	externe Ventrikeldrainagen
GWR	gray-white matter ratio
ICB	intrazerebrale Blutung
ICP	intracranial pressure
IHA	irreversibler Hirnfunktionsausfall
ITS	Intensivstation
MRT	Magnetresonanztomographie
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
NFI	Neurofilament-Leichtketten
p_{bt}O₂	O₂-brain tissue partial pressure
pCO₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PF4	Plättchenfaktor-4

pO₂	O₂-Partialdruck
SAB	Subarachnoidalblutung
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome corona virus type 2
SDH	Subduralhämatom
SSEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SHT	Schädelhirntrauma
TCD	transkranielle Doppler-/Duplex-Sonographie
TTS	Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
VITT	Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Der irreversible Hirnfunktionsausfall und Prognostik in der Neuro-Intensivmedizin

Die Entwicklung der modernen Intensivmedizin hat es möglich gemacht, den irreversiblen Hirnfunktionsausfall (IHA; sog. „Hirntod“) von schwersten Formen des Komas abzugrenzen und dabei als sicheres Todeskriterium zu etablieren [Rabinstein 2018; Edlow et al. 2014; Cavanna et al. 2010; Laureys 2005]. Die Grundzüge der IHA-Feststellung sind bereits 1968 im wegweisenden Report des *Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death* definiert worden [Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, 1968]. Sie umfassen das Vorliegen eines reaktionslosen Komas verbunden mit einem kompletten Ausfall der klinisch untersuchbaren Hirnstammfunktionen, inklusive der Spontanatmung. Zum Wesen des Hirntod-Konzeptes gehört ferner, dass der Hirnfunktionsausfall permanent, d.h. irreversibel, sein muss. Seit Veröffentlichung des Harvard-Reports (1968) sind diese Grundzüge in allen internationalen Guidelines zur IHA-Feststellung erhalten und gemäß neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ergänzt bzw. weiterentwickelt worden [Greer et al. 2020; Wahlster et al. 2015; Wijdsicks 2002]. Unter methodischen Gesichtspunkten fügt sich die IHA-Feststellung ein in die regelmäßigen Untersuchungen zur Prognoseeinschätzung bei lebensbedrohlichen Gehirnerkrankungen. Dabei ist die Prognostik einer akuten Gehirnschädigung im Vergleich zu Erkrankungen anderer Organsysteme eine der größten Herausforderungen in der Intensivmedizin [Fleming & Muehlschlegel 2023]. Dies begründet sich auch mit den ethischen Implikationen, die mit dem potentiellen Verlust von Selbstbestimmung und Autonomie der betroffenen Patient*innen einhergehen [Fischer et al. 2022; Mertens et al. 2022; Paretsky et al. 2022; Healey et al. 2020]. Abhängig von krankheits- und patientenbezogenen Faktoren kann das potentielle Syndromspektrum nach einer akuten schweren Gehirnschädigung von einer

Restitutio ad integrum über unterschiedliche neurologische und kognitive Beeinträchtigungsgrade wie dem *Syndrom des minimalen Bewusstseinsstadiums* (engl.: minimal conscious state) oder dem *Syndrom der unresponsiven Wachheit* bis hin zum IHA reichen [Cavanna et al. 2010; Laureys 2005]. Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte ist das methodische Instrumentarium, das in der Akutphase hilft die Prognostik vorzunehmen, deutlich gewachsen [Rajajee et al. 2023; Wartenberg et al. 2019]. Elektrophysiologische und radiologische Verfahren sowie das invasive Neuro-Monitoring haben die Möglichkeit eröffnet, frühzeitig Risiko-Patient*innen zu detektieren, die einen schweren neurologischen bzw. neuro-kognitiven Schädigungsgrad bis hin zum IHA erleiden. Die für den Klinikalltag ableitbare Folge ist es, frühzeitig die Indikation für eine Anpassung der intensivmedizinischen Therapieausrichtung zu prüfen, um eine nicht-zielführende Behandlung zu vermeiden. Dabei sind folgende Therapieausrichtungen möglich:

- 1.) bei antizipierbarem IHA \Rightarrow organprotektive Therapie
- 2.) bei schlechter Langzeitprognose ohne IHA \Rightarrow Therapiebegrenzung o. -rückzug
- 3.) bei guter oder offener Prognose \Rightarrow intensivmedizinische „Maximal“-Therapie

Die Anpassung an eine der o.g. Therapieausrichtungen beeinflusst den rationalen Einsatz intensivmedizinischer Ressourcen und sie definiert den Rahmen, in dem ethische Therapieentscheidungen (inklusive sog. end-of-life decisions, EOLD) in der Neuro-Intensivmedizin getroffen werden. Bereits die Konzeptionierung des Hirntodes als „neues“ Todeskriterium selbst wurde von den Mitgliedern des *Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death* 1968 mit ähnlichen Implikationen begründet:

„Our primary purpose is to define irreversible coma as a new criterion for death. [...] Improvements in resuscitative and supportive measures have led to increased efforts to save those who are desperately injured. Sometimes these efforts have only partial success so that the result is an individual whose heart continues to beat but whose brain is irreversibly damaged. The burden is great on patients who suffer permanent loss of intellect, on their families, on the hospitals, and on those in need of hospital beds already occupied by the comatose patients.”

Zitat: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, 1968 (JAMA Vol. 206; Vol. 6: Seite 85; Absatz 1]

1.2 Neuromonitoring und Pathophysiologie des IHA

Mit der hier vorgelegten Schrift werden eigene Forschungsarbeiten zusammengefasst, mit denen eine frühzeitige Identifizierung von Patient*innen mit potentieller IHA-Entwicklung sowie von Patient*innen mit schlechter - aber nicht infauster - Langzeitprognose bei akuter Gehirnschädigung optimiert werden soll. Aufgrund der detaillierten Analyse invasiver und nicht-invasiver Neuro-Monitoringparameter wie intrakraniell Druck (engl., intracranial pressure, ICP), zerebralem Perfusionsdruck (engl., cerebral perfusion pressure, CPP) sowie zerebralen Blutfluss (engl., cerebral blood flow, CBF) haben die Forschungsarbeiten zum IHA auch tiefere Einblicke in die Pathophysiologie des IHA ermöglicht [Salih et al. 2016; Salih et al. 2017; Salih et al. 2019, Hoffmann et al., 2022].

Der CPP stellt die maßgebliche physiologische Größe zur Aufrechterhaltung des CBF da. Der CPP ist ein kalkulierter Parameter und resultiert aus der Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck (engl., mean arterial pressure, MAP) und ICP:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Gemäß den aktuellen Richtlinien ist „mit der Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms (irreversibler Hirnfunktionsausfall) [...] naturwissenschaftlich-medizinisch der Tod des Menschen festgestellt“ [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2022]. Die Feststellung des IHA unterliegt einem 3-stufigen Verfahren:

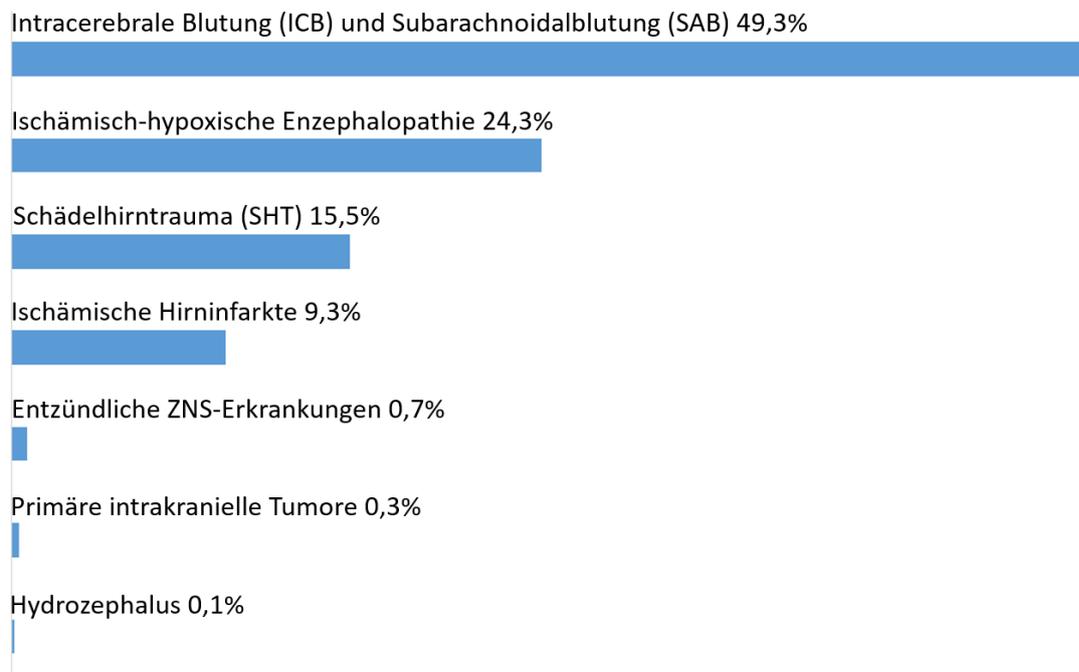
- 1.) Prüfung der Voraussetzungen
- 2.) Klinische Untersuchung des Hirnfunktionsausfalls (Koma, Hirnstammreflexie und Apnoe)
- 3.) Irreversibilitätsnachweis

Der Irreversibilitätsnachweis (Stufe 3) kann je nach Art und Lokalisation der Hirnschädigung entweder durch eine erneute klinische Untersuchung des Hirnfunktionsausfalls nach einer definierten Wartezeit (möglich bei primär supratentorieller oder sekundärer Hirnschädigung) oder durch eine apparative Zusatzuntersuchung durchgeführt werden. Zum apparativen Nachweis der Irreversibilität des Hirnfunktionsausfalls hat sich neben elektrophysiologischen Methoden (Elektroenzephalographie, EEG; akustisch oder somatosensibel evozierte Potentiale, SSEP) der radiologische Nachweis des zerebralen Perfusionsstillstandes mittels CT-Angiographie, extra- und transkranieller Doppler-/Duplexsonographie, Perfusionsszintigraphie und - unter bestimmten Bedingungen - auch der konventionellen Angiographie etabliert [Greer et al. 2020, Lewis et al. 2021, Wijdicks et al. 2010, Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2022]. Der radiologische Nachweis eines zerebralen Perfusionsstillstands demonstriert den pathophysiologischen Endzustand des IHA am eindrucklichsten, da ein irreversibel fehlender CBF unweigerlich zum Untergang aller Gehirnzellen führen muss. Gemäß der aktuell gültigen 5. Fortschreibung der Richtlinie zur

IHA-Feststellung sind beim „Nachweis des zerebralen Durchblutungsstillstandes [...] potentiell reversible Ursachen der klinischen Ausfallsymptome ausgeschlossen und es kann die Irreversibilität des Hirnfunktionsausfalls ohne Wartezeit und klinische Verlaufsuntersuchungen festgestellt werden.“ [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2022]. In einer jüngst von uns durchgeführten Analyse wird eine apparative Zusatzuntersuchung in Deutschland bei 81,8% im Rahmen der Feststellung des IHA angewandt [Hoffmann et al., 2023]. Dabei sind nach dem EEG (39,1%) die radiologischen Verfahren CT-Angiographie (23,2%) und Doppler-/Duplex-Sonographie (19,7%) die am häufigsten angewandten Methoden.

Zum IHA können sowohl primäre als auch sekundäre Gehirnschäden führen. Die häufigsten Erkrankungen, die zum IHA führen, zeigt folgende Graphik (Abbildung 1):

Abbildung 1: Erkrankungen, die zum IHA führen (nach Häufigkeit); Quelle: selbst erstellte Graphik basierend auf Zahlen der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) 2022



Vor allem für die primären Gehirnschädigungen hat sich in der spezialisierten Neuro-Intensivmedizin das erweiterte Monitoring mittels invasiver Messungen von ICP, CPP und auch zerebralem O₂-Partialdruck (engl., brain tissue O₂-partial pressure; p_{bt}O₂) etabliert [Salih et al. 2012, Veldeman et al. 2021, Rass et al. 2021, Lang et al. 2023, Rajagopalan & Sarwal 2023, Gouvêa Bogossian et al. 2022, 2023; Salih et al. 2022]. Als nicht-invasives Neuromonitoring-Verfahren findet die trans- und extrakranielle Doppler/Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße zur Messung des CBF breite Anwendung [Blanco & Abdo-Cuza 2018; Cardim et al. 2016, Caballero-Lozada et al. 2021, Fung et al. 2022, Lambeck et al. 2022]. Mit der transkraniellen B-Bild-Sonographie können darüber hinaus das Ausmaß intrakranieller Blutungen wie ICB oder Subduralhämatom (SDH), die Weite des Ventrikelsystems oder auch das Ausmaß einer Mittellinienverlagerung im Rahmen des bedside Neuromonitorings bestimmt werden.

Die Auswertung von ICP-, CPP- und CBF-Veränderungen erlaubt es, die pathophysiologischen Prozesse in der Entwicklung des IHA zu verstehen. Der Hauptfokus der hier zusammengefassten Studien war es zu ermitteln, ob für die Parameter des invasiven und nicht-invasivem Neuromonitorings Messbereiche identifiziert werden können, deren Über- oder Unterschreiten die Entwicklung eines IHA prognostizierbar macht [Salih et al., 2016; Salih et al. 2017; Salih et al. 2019, Hoffmann et al., 2022]. Die bis dato weitläufige Meinung in der Intensivmedizin war, dass der ICP so weit ansteigen muss, dass der CPP komplett erlischt (d.h., auf 0mmHg abfällt), bevor der CBF sistiert und damit der IHA eintritt. Die wenigen tierexperimentellen Daten zum IHA demonstrieren allerdings, dass die kritische zerebrale Ischämie-Schwelle während eines ICP-Anstiegs bereits bei einem CPP im noch positiven Bereich (<30mmHg) liegen kann. Frühe Indikatoren für die Entwicklung des IHA waren in

diesem CPP-Schwellenbereich ein Anstieg der Pyruvat/Laktat-Ratio über die Ischämie-Schwelle von 30 und ein kritischer Abfall des $p_{bt}O_2$ unter 10mmHg [Purins et al. 2012].

1.3 Akzeptanz des „Hirntodes“ in der Gesellschaft

Internationale Studien zur Akzeptanz des IHA („Hirntodes“) als sicheres Todeskriterium zeigen in vielen Gesellschaften relevante Wissens- und Informationsdefizite. Diese beziehen sich neben den rechtlichen Implikationen, die mit der IHA-Diagnose verbunden sind, vor allem auf die charakteristischen biologischen Kennzeichen des IHA [Shah et al. 2015]. Dabei fehlen oft Einblicke, wie sich der IHA von schweren Bewusstseinsstörungen wie Koma, Syndrom der unresponsiven Wachheit, Syndrom des minimalen Bewusstseinszustandes oder gar eines Locked-in-Syndroms abgrenzt. Als unmittelbare Folge bestehen weitverbreitete Unsicherheiten, wie umfassend der Funktionsausfall des Gehirns beim IHA wirklich ist und ob eine hirntote Person nicht doch ein gewisses Regenerationspotential haben könnte. Unsere hier zusammengefassten Studien zur Pathophysiologie des IHA sind auch von der Motivation geleitet, durch detailliertere Einblicke in seine pathophysiologischen Entstehungsmechanismen ein besseres Verständnis für die biologischen Fakten des IHA vermitteln zu können.

1.4 Prognostische Bedeutung eines Komats nach sekundärer Hirnschädigung ohne IHA

Von allen Patient*innen, die nach erfolgreicher kardio-pulmonaler Reanimation das Krankenhaus erreichen, erleiden zwischen 5-10% einen IHA [Sandroni et al. 2016]. Unter den Patient*innen, die im Rahmen der Reanimation auf eine extra-corporale Membran-Oxygenierung (ECMO) zur Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufes angewiesen sind, ist der Anteil der IHA-Fälle mit durchschnittlich 20-25% noch höher [Pozzi et al. 2016, Rouse et

al. 2015, Fagnoul et al. 2013, Avalli et al. 2012, Le Guen et al. 2011, Megarbane et al. 2011, Massetti et al. 2005, Thiagarajan et al. 2009]. Für jene Patient*innen, die keinen IHA entwickeln, aber trotzdem eine anhaltende schwere Bewusstseinsstörung aufweisen, haben sich für die Frühphase nach Reanimation (bis Tag 7) multimodale Prognose-Algorithmen entwickelt und Eingang in Leitlinien gefunden [Bender et al. 2018, Rajajee et al. 2023, Nolan et al. 2021]. Das Ziel dieser Prognose-Algorithmen ist es, noch in der Frühphase Patient*innen mit perspektivisch bleibenden schwersten neurologischen und kognitiven Dauerschäden von jenen mit offener Neuroprognose zu diskriminieren.

Die mittlerweile in unterschiedlichen internationalen Leitlinien veröffentlichten Prognose-Algorithmen basieren auf folgenden Parametern:

- a.) Klinischer Status: Vigilanzgrad, Hirnstammreflexe (Pupillen-/Kornealreflexe)
- b.) Elektrophysiologie: EEG, SSEP
- c.) Labor-Biomarker: Neuronen-spezifische Enolase (NSE), Neurofilament-Leichtketten (NFI)
- d.) Bildgebung: CT mit Bestimmung der gray-white matter ratio (GWR) und MRT

Trotz des immensen Zuwachses an Studien, die zu einer Validierung dieser Prognose-Algorithmen beigetragen haben, gelingt es in der Frühphase nicht immer, Patient*innen mit persistierend schwerer hypoxischer Enzephalopathie, die keinen IHA entwickelt haben, sicher von jenen mit besserer Prognose zu diskriminieren.

Das Ziel einer eigenen Studie war es zu ermitteln, welchen prädiktiven Wert die Persistenz eines Komas oder eines Syndroms der unresponsiven Wachheit (früher: apallisches Syndrom oder engl.: vegetative state) zum Ende der Behandlung in der Akutklinik für die Langzeit-Prognose nach Reanimation hat [Petzinka et al. 2018].

1.5 Früherkennung Vakzin-induzierter Thrombozytopenien hilft schwere Hirnvenen-thrombosen mit konsekutivem IHA zu vermeiden

Wenige Monate nach Zulassung der ersten Vakzine gegen SARS-CoV-2 traten im Frühjahr 2021 erste Todesfälle durch schwer verlaufende, post-vakzinale Thrombosen – v.a. Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) - auf [Long et al., 2021]. Als Ursache dieser spezifischen Impfkomplication wurde früh die Vakzin-induzierte Bildung von plättchenaktivierenden Antikörpern gegen den thrombozytären Plättchenfaktor-4 (PF-4) identifiziert [Greinacher et al. 2021, Scully et al. 2021, Schultz et al. 2021]. Damit weist diese Impfkomplication pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit der Heparin-induzierten Thrombozytopenie auf [Greinacher, 2015; Bauman et al. 2021]. Aufgrund ihres immunologischen Pathomechanismus wird die Erkrankung heute als Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet (Synonym der World Health Organization, WHO: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS). Als Folge einer komplexen pathophysiologischen Kaskade kommt es bei der VITT wenige Tage nach der Impfung mit einem adenoviralen, vektorbasierten Impfstoff zur anti-PF4-Antikörper-vermittelten Aktivierung von Thrombozyten und aufgrund ihrer Aggregation zu Thrombosen [Salih et al. 2022a]. Diese Thrombosen können sich prinzipiell überall im Körper bilden, klinisch relevant allerdings am häufigsten im Bereich der zerebralen Venen und Sinus, den Pulmonalarterien und den Venen des Splanchnicus-Gebiets. Labordiagnostisch wird die VITT neben dem Nachweis spezifischer anti-PF4-Antikörper von einer Thrombozytopenie und D-Dimer-Erhöhung begleitet. Die Behandlung erfolgt mit einer nicht-Heparin-basierten, therapeutischen Antikoagulation, i.v.-Immunglobulinen und ggf. Steroiden [WHO 2023]. Öffentliche Aufmerksamkeit erlangte die VITT durch die initial häufig letalen Verläufe. Die Letalität der ersten Fallserien betrug ca. 60% [van de Munckhof et al. 2021]. In der Regel

verstarben die Betroffenen an den intrakraniellen Komplikationen, die nicht selten bis hin zum IHA reichten [Tiwari et al. 2022]. Auch beim ersten Patienten, der in der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit einer VITT behandelt wurde, führte eine ausgedehnte ICB durch disseminierte SHVT trotz dekompensiver Hemikraniektomie zur Entwicklung eines IHA. Da sich dieser Patient bereits in den Tagen vor der Manifestation seiner letalen SHVT wiederholt mit dem Leitsymptom Kopfschmerz, der VITT-typischen Laborkonstellation aus Thrombozytopenie und D-Dimererhöhung, aber ohne radiologischen Nachweis einer SHVT in wiederholten CT-Angiographien in Notaufnahmen vorstellte, wurde postuliert, dass der VITT ein Prodromalstadium (sog. Prä-VITT Syndrom) vorausgehen könnte. Basierend auf den kasuistischen Erfahrungen mit diesem Indexpatienten wurde eine multizentrische Studie initiiert, mit der untersucht wurde, ob sich der Befund eines möglichen Prodromalstadiums der VITT bei anderen Patient*innen reproduzieren lässt und ob der frühe Beginn einer VITT-spezifischen Behandlung in diesem Prodromalstadium helfen kann, schwer verlaufende SHVT mit potentiell konsekutivem IHA zu verhindern [Salih et al. 2021, Salih et al 2022b].

1.6 Fragestellungen und Hypothesen

1. Die Grundfragen der Studien zum invasiven Neuro-Monitoring beim IHA waren, wie sich ICP und CPP in der Entwicklung des Hirnfunktionsausfalls entwickeln, ob diese Entwicklung interindividuell einheitlich erfolgt und ob bestimmte Messbereiche die Entwicklung eines IHA frühzeitig definieren [Salih et al., 2016; Salih et al. 2017; Hoffmann et al., 2022].
2. Basierend auf den Erkenntnissen unserer Pilot-Studie prüften wir mit zwei Folgestudien die Hypothese, dass die klinischen Kriterien des IHA und auch der radiologische Nachweis eines CBF-Verlustes beim Menschen bereits objektivierbar sind, bevor der CPP negative Werte erreicht [Salih et al. 2017; Hoffmann et al., 2022].
3. Die detaillierte Analyse von invasiven Neuro-Monitoring-Parametern und kardio-pulmonalen Parametern während des Apnoe-Testes im Rahmen der IHA-Feststellung zielte darauf ab, die bis dahin kaum mit pathophysiologischen Studien belegte Kritik zu entkräften, dass der Apnoe-Test neben hämodynamischen Komplikationen auch zu einer potentiellen terminalen neurologischen Schädigung von Patient*innen führt, für die die akute Prognose eines IHA zwar begründet, aber eben noch nicht gesichert ist [Salih et al. 2019].
4. Mit einer klinischen Beobachtungsstudie an Patient*innen mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation, die keinen IHA entwickelten, wurde die Fragestellung untersucht, welchen prädiktiven Stellenwert eine zum Ende der

Akutphase persistierende schwere Bewusstseinsstörung für das klinische Langzeitoutcome hat [Petzinka et al. 2018].

5. Im Kontext der unbehandelt häufig in den IHA mündenden VITT nach Vektorbasierter COVID-19-Vakzinierung wurde untersucht, ob a.) dieser Erkrankung ein Prodromalstadium vorausgeht, in dem b.) eine frühe spezifische Behandlung helfen kann, letal verlaufende SHVT zu verhindern [Salih et al., 2021].

2. Eigene Forschungsarbeiten

2.1 Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck beim IHA

Salih F, Holtkamp M, Brandt SA, Hoffmann O, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F, Vajkoczy P, Wolf S. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death. J Crit Care 2016;34:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.03.009>

Mit dieser Pilot-Studie wurden systematisch die Standard-Parameter des invasiven Neuromonitoring, ICP und CPP, während der Entwicklung des IHA analysiert. Ziel war es zu überprüfen, ob die Pathophysiologie des IHA von einem so kritischen Anstieg des ICP gekennzeichnet ist, dass ein vollständiger Verlust des CPP und damit ein Sistieren des CBF resultiert.

In einer retrospektiven Analyse wurden ICP und CPP von 32 Patient*innen (16-79 Jahre, n=16 Frauen) der interdisziplinären Neuro-Intensivstation an der Charité ausgewertet, bei denen zuvor der IHA festgestellt worden war. Die dem IHA zugrundeliegenden Ätiologien entsprachen dem üblichen Diagnosespektrum einer neurologisch-neurochirurgischen Intensivstation und damit primären Hirnschädigungen: SAB (n= 12), SHT (n=8), spontane ICB (n=4), maligner Hirninfarkt (n=4), Meningitis/Meningoenzephalitis (n=3) und Gehirntumor (n=1). Die fortlaufenden Daten des invasiven Neuromonitoring wurden dem elektronischen Patientendatenmanagementsystem (COPRA) entnommen und die individuellen Verläufe vom Zeitpunkt der ITS-Aufnahme bis zur IHA-Feststellung analysiert.

Zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung war der ICP bei allen 32 Patient*innen deutlich erhöht (mean 95.5 ± 9.8 mmHg; Normwert: <20mmHg). In der Mehrzahl der Fälle (n=28; entspricht

87,5%) hatte der CPP zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung negative Werte erreicht (-8.2 ± 6.5 mmHg). Bei vier Patient*innen (12.5%) blieb der CPP zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung allerdings im positiven Bereich und erreichte nie negative Werte (niedrigste CPP-Werte 4-18mmHg). Diese Beobachtung wurde mit dem Modell des sog. *critical closing pressure* (CrCP) assoziiert. Der CrCP definiert ein individuelles CPP-Niveau, bei dessen Unterschreiten es zu einem Kollaps hirnersorgender Gefäße und damit zu einem zerebralen Perfusionsstillstand (Sistieren des CBF) kommt. Das Modell des CrCP bildete eine der Grundlagen für weitere eigene Forschungsarbeiten, die u.a. untersuchten, ob die klinischen, radiologischen und elektroenzephalographischen Kriterien eines IHA erfüllt sein können, wenn der CPP noch positive Werte aufweist.

Mit dieser Pilotstudie konnte gezeigt, dass der IHA durch eine deutliche Reduktion des CPP gekennzeichnet ist und damit ein Verlust der zerebralen Perfusion als wesentlicher pathophysiologischer Schritt der IHA-Entwicklung induziert wird.

Seiten 20-25:

Salih F, Holtkamp M, Brandt SA, Hoffmann O, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F, Vajkoczy P, Wolf S. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death. J Crit Care 2016;34:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.03.009>

2.2 Irreversibler Hirnfunktionsausfall nach dekompressiver Hemikraniektomie: Inzidenz und pathophysiologische Mechanismen

Salih F, Finger T, Vajkoczy P, Wolf S. Brain death after decompressive craniectomy: Incidence and pathophysiological mechanisms. J Crit Care 2017;39:205-208.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.025>

„Bei großen offenen Schädel-Hirn-Verletzungen, Dekompressions-Kraniektomien und vereinzelt bei sekundären Hirnschädigungen kommt es, wenn der intrakranielle Druck nicht über den mittleren arteriellen Druck ansteigen kann, nicht zu einem zerebralen Zirkulationsstillstand.“ Zitat: 5. Fortschreibung der Richtlinie zur Feststellung des Irreversiblen Hirnfunktionsausfalls; Anm. 9, S. 9 [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2022]

Basierend auf dieser Anmerkung aus den Richtlinien zur Feststellung des IHA und den Ergebnissen unserer Pilot-Studie zu ICP und CPP bei der Entwicklung des IHA [Salih et al. 2016] untersuchten wir mit dieser Folge-Studie die Annahme, dass bei ausgeprägten Integritätsstörungen der Schädelkalotte, wie sie z.B. im Rahmen eines SHT mit multiplen knöchernen Frakturen oder bei operativen Entfernungen der Schädelkalotte auftreten, nicht zu einer ausreichend kritischen ICP-Erhöhung oder gar einer IHA-Entwicklung kommen kann.

Aus einer Datenbank aller an der Klinik für Neurochirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin seit 2010 durchgeführten dekompressiven Hemikraniektomien (n=164) wurde nach Patient*innen gesucht, bei denen im post-operativen Verlauf ein IHA festgestellt wurde. Für diese Patient*innen sollten ICP- und CPP-Werte vor der Entwicklung des IHA sowie die

Befunde aus radiologischen Zusatzverfahren zum Irreversibilitätsnachweis im Rahmen der IHA-Feststellung ausgewertet werden.

Von n=164 Patient*innen mit einer dekompressiven Hemikraniektomie erfüllten im weiteren post-operativen Verlauf 12 Patient*innen die Richtlinien-konformen Kriterien eines IHA (Alter: 16-70 Jahre, 5 Frauen). Dies entspricht einer Inzidenz von 7,3% für die Entwicklung eines IHA nach dekompressiver Hemikraniektomie. Die mittlere Latenz zwischen dekompressiver Hemikraniektomie und IHA-Feststellung betrug mit knapp drei Tage (69,9h). Der ICP erreichte bis zur IHA-Feststellung Werte von $95,9 \pm 16,1$ mmHg (Normwerte <20 mmHg). Der gemittelte CPP fiel auf negative Werte von $-9,9$ mm Hg ($\pm 11,2$) ab. Bei allen Patient*innen, bei denen zum Irreversibilitätsnachweis eine radiologische Zusatzuntersuchung durchgeführt wurde (n=5), konnte der zerebrale Perfusionsstillstand, d.h. ein Sistieren des CBF, bestätigt werden.

Mit dieser Studie konnte demonstriert werden, dass auch bei Patient*innen mit ausgedehnter Integritätsstörung der Schädelkalotte a.) die Entwicklung eines IHA möglich ist und b.) dieser pathophysiologisch auf einer relevanten CPP-Reduktion mit konsekutivem Sistieren des CBF beruht.

Auch in dieser Studie wurde bei zwei Patienten die Beobachtung aus der Pilot-Studie reproduziert, dass der CPP-Abfall bis zur IHA-Feststellung keine negativen Werte erreichen muss. In beiden Fällen betrugten die niedrigsten CPP-Werte vor der IHA-Feststellung 2 bzw. 5mmHg. Zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung selbst wiesen sogar sechs Patient*innen positive CPP-Werte auf (4-14mmHg). Bei drei dieser Patient*innen wurden radiologische Verfahren zum Irreversibilitätsnachweis eingesetzt (CT-Angiographie n=1, Perfusionsszintigraphie n=1, kombiniert CT-Angiographie und trans-/extrakranielle

Doppler/Duplex-Sonographie n=1). Trotz der positiven CPP-Werte konnte bei diesen Patient*innen ein zerebraler Perfusionsstillstand demonstriert werden.

Schlussfolgerung: Auch im seltenen Fall einer IHA-Entwicklung nach dekompressiver Hemikraniektomie kann der sog. *critical closing pressure* (CrCP) im Bereich positiver CPP-Werte liegen.

Seiten 29-32

Salih F, Finger T, Vajkoczy P, Wolf S. Brain death after decompressive craniectomy: Incidence and pathophysiological mechanisms. J Crit Care 2017;39:205-208.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.025>

2.3 Die Sicherheit des Apnoe-Testes im Rahmen der IHA-Feststellung: eine Studie zu invasivem Neuromonitoring und Blutgasanalysen

Salih F, Hoffmann O, Brandt SA, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F, Rocco A, Wolf S. Safety of apnea testing for the diagnosis of brain death: a comprehensive study on neuromonitoring data and blood gas analysis. Eur J Neurol. 2019;26:887-892.

<https://doi.org/10.1111/ene.13903>

Der sog. Apnoe-Test ist obligatorischer Bestandteil der klinischen IHA-Feststellung (2. Stufe). Mit ihm wird der Ausfall der Spontanatmung bewiesen. Dies ist während des Apnoe-Tests der Fall, wenn bei einem arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck (pCO₂) ausgehend von einem normokapnischen Ausgangsniveau (temperaturkorrigiert: 35-45mmHg) bis zu einem pCO₂ >60mmHg keine Spontanatmung einsetzt [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2022]. Auf Basis pathophysiologischer Erwägungen wurde der AT in der Vergangenheit besonders mit Blick auf zwei Aspekte kritisch kommentiert [Tibballs 2010; Joffe et al. 2010]:

- 1.) Während der Apnoe-Phase könne es zu schweren Regulationsstörungen der kardialen/hämodynamischen Funktionsparameter kommen.
- 2.) Mit dem beabsichtigten Anstieg des pCO₂ könnte es zu einem terminalen ICP-Anstieg kommen, der selbst einen Verlust des CPP und damit einen zerebralen Perfusionsstillstand induziert.

Bei n=34 Patientinnen und Patienten, bei denen der IHA festgestellt wurde, wurden ICP, CPP, MAD sowie Parameter aus der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) zu drei Zeitpunkten analysiert:

- a.) unmittelbar vor dem Apnoe-Test
- b.) während des Apnoe-Tests
- c.) unmittelbar nach dem Apnoe-Test

Der Vergleich der ICP- und CPP-Werte zu diesen drei Messpunkten zeigte keine Unterschiede. Der ICP vor dem Apnoe-Test war $87,9 \pm 17,7$ mmHg (mean \pm SD), während des Apnoe-Tests $89,9 \pm 17,2$ mmHg und nach dem Apnoe-Test $86,9 \pm 15,2$ mmHg ($p=0.9$). Der CPP vor dem Apnoe-Test war $-6,9 \pm 12,8$ mmHg, während des Apnoe-Tests -7.1 ± 13.7 mmHg und nach dem Apnoe-Test -8.6 ± 13.0 mmHg ($p= 0.98$). Auch der MAD blieb vor, während und nach dem Apnoe-Test unverändert. Der arterielle Sauerstoff-Partialdruck (pO_2) sank wie zu erwarten während des Apnoe-Test ab, blieb allerdings auch zum Ende des Apnoe-Test >100 mmHg, ohne eine Hypoxämie zu induzieren.

Auch in dieser Studie zeigten n=10 Patient*innen einen positiven CPP vor bzw. während des Apnoe-Tests. Auch bei diesen Patient*innen führte die Durchführung des Apnoe-Tests nicht zu einem ICP-Anstieg.

Schlussfolgerung: die Richtlinien-konforme Durchführung des Apnoe-Tests hat keine komplikativen Auswirkungen auf die kardio-pulmonale, hämodynamische Funktion oder Parameter des invasiven Neuromonitorings. Der fehlende ICP-Anstieg bei Patient*innen mit positivem CPP während des Apnoe-Tests signalisiert, dass diese Patient*innen bereits den *critical closing pressure* (CrCP) unterschritten haben.

Seiten 35-40

Salih F, Hoffmann O, Brandt SA, Masuhr F, Schreiber S, Weissinger F, Rocco A, Wolf S. *Safety of apnea testing for the diagnosis of brain death: a comprehensive study on neuromonitoring data and blood gas analysis. Eur J Neurol. 2019;26:887-892.*

<https://doi.org/10.1111/ene.13903>

2.4 Der Verlust von CBF und CPP beim IHA: eine Studie mit der transkraniellen Duplex-Sonographie

Hoffmann O, Tempel H, Wolf S, Gratopp A, **Salih F**. Loss of cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in brain death: A transcranial Duplex ultrasonography study. *J Crit Care* 2022;71:154091. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154091>

In den drei bisher dargestellten Studien (2.1-2.3) konnte gezeigt werden, dass die richtlinienkonformen Kriterien des IHA bei einigen Patient*innen bereits bei positiven CPP-Werten eintreten können. Mit dieser jüngsten Studie sollte direkt untersucht werden, ab welchem CPP-Niveau ein Verlust des CBF und damit ein zerebraler Perfusionsstillstand bei der Entwicklung eines IHA eintritt. Basierend auf den ersten drei Studien unserer Arbeitsgruppe zu diesem Thema war die grundlegende Hypothese, dass der Verlust des CBF und damit der individuelle *critical closing pressure* (CrCP) bereits bei positiven CPP-Werten demonstriert werden kann. Als Methode des CBF-Direktnachweises wurde die transkranielle Duplex-Sonographie (TCD) der intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße genutzt.

Bei n=14 Patient*innen mit Entwicklung eines IHA wurden sequentiell durchgeführte TCD-Messungen und die Untersuchungsergebnisse klinischer Parameter des IHA (Koma, Hirnstammareflexie und Apnoe) mit steigendem ICP und fallendem CPP ausgewertet. Bei der großen Mehrheit (n=12 bzw. 85,7%) war der CPP im positiven Bereich, als die klinischen IHA-Kriterien erfüllt waren und die TCD-Messungen einen Verlust des CBF demonstrierten. Zum Zeitpunkt der klinischen IHA-Manifestation lag der gemittelte CPP bei 10mmHg (range 0-20mmHg). Zum Zeitpunkt des CBF-Verlustes lag der gemittelte CPP bei 7,5mmHg (5-15mmHg).

Mit dieser TCD-basierten Studie erfolgte der Direktnachweis, dass der *critical closing pressure* (CrCP) bereits dann erreicht sein kann, wenn der CPP noch positiv ist. Der für den Eintritt des IHA pathophysiologisch maßgebliche zerebrale Perfusionsstillstand ist damit nicht zwingend erst bei einem kompletten Verlust des CPP zu erwarten. Die TCD-Untersuchung eignet sich neben der regelmäßigen klinisch-neurologischen Statuserhebung als bedside-Methode Risikopatient*innen für die Entwicklung eines IHA zu identifizieren.

Seiten 43-47

*Hoffmann O, Tempel H, Wolf S, Gratopp A, **Salih F.** Loss of cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in brain death: A transcranial Duplex ultrasonography study. J Crit Care 2022;71:154091. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154091>*

2.5 Syndrom der unresponsiven Wachheit oder Koma nach Herz-Kreislaufstillstand

Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ, Salih F, Ploner CJ, Storm C, Nee J, Leithner C.

Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest-A long-term follow-up study.

Resuscitation 2018;131:121-127. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.007>

Das Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, welchen prädiktiven Wert die Persistenz eines Komas oder eines Syndroms der unresponsiven Wachheit zum Ende der Behandlung in der Akutphase für die Langzeit-Prognose nach Reanimation hat.

Aus einer prospektiv geführten Datenbank, in der Befunde von Patient*innen nach Herz-/Kreislaufstillstand dokumentiert werden, wurden n=89 Patient*innen identifiziert, die zum des Akut-Aufenthaltes ein Koma oder ein Syndrom der unresponsiven Wachheit aufwiesen.

Im Rahmen einer Follow-up-Befragung erfolgte eine Kategorisierung des jeweiligen klinischen Status anhand der revidierten Coma Recovery Scale (CRS-R). Zusätzlich erfolgte eine erneute Auswertung der paraklinischen Prognoseparameter SSEP, EEG, GWR/CT und NSE. Das Follow-up war für 63 von 89 Patient*innen (70,8%) erfolgreich. Die mittlere ITS-Behandlungsdauer betrug 27 Tage. Eine klinisch-neurologische Besserung bis zum Zeitpunkt des Follow-up trat bei lediglich 2 der 63 Patient*innen auf (3,2%). Eine der beiden Patient*innen mit einem sehr guten funktionellen Langzeitoutcome wies in der Akutphase einen therapierefraktären Status epilepticus mit prolongiertem Sedierungsbedarf auf. Unter den übrigen 61 Patient*innen war der Anteil ungünstiger prognostischer Parameter moderat erhöht (NSE >90 µg/l: 42%, SSEP <0.3 µV: 49%, highly malignant EEG: 35%, GWR <1.10: 22%).

Seiten 49-55

*Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ, **Salih F**, Ploner CJ, Storm C, Nee J, Leithner C.*

Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest-A long-term follow-up study.

Resuscitation 2018;131:121-127. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.007>

2.6 Vakzin-induzierte Thrombozytopenie mit schweren Kopfschmerzen

Salih F, Schönborn L, Kohler S, Franke C, Möckel M, Dörner T, Bauknecht HC, Pille C, Graw JA, Alonso A, Pelz J, Schneider H, Bayas A, Christ M, Kuramatsu JB, Thiele T, Greinacher A, Endres M. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. N Engl J Med 2021;385:2103-2105. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112974>

Die Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) ist eine schwere - unbehandelt häufig letale - Komplikation vektorbasierter COVID-19-Impfstoffe (ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca und Ad26.COV2.S/Johnson & Johnson–Janssen). In diesem Artikel beschreiben wir erstmals ein Prodromalstadium der VITT („prä-VITT Syndrom“), in dem bereits hohe Titer von anti-PF4-Antikörpern sowie eine Thrombozytopenie und D-Dimer-Erhöhung nachweisbar sind, ohne dass sich die charakteristischen Thrombosen nachweisen lassen.

Elf Patient*innen stellten sich 5-18 Tage nach COVID-19 Impfung mit Vaxzevria® (AstraZeneca) mit starken Kopfschmerzen vor. Alle Patient*innen erfüllten die Laborkriterien einer VITT. Allerdings war bei keinem während der Erstvorstellung eine SHVT nachweisbar. Von den n=7 Patient*innen, die <5d nach Kopfschmerzbeginn einer VITT-spezifischen Therapie unterzogen wurden, entwickelte keiner eine Thrombose. Bei den n=4 übrigen Patient*innen erfolgte erst 6-9d nach Kopfschmerzbeginn eine Therapie mit therapeutischer Antikoagulation. Drei dieser Pat. entwickelten schwere intrakranielle Blutungen, in zwei Fällen mit Nachweis einer ausgedehnten SHVT, wovon ein Patient im IHA verstarb; zwei Pat. entwickelten Lungenarterienembolien.

Durch die erstmalige Beschreibung eines prä-VITT-Syndroms können potentiell letale Impfkomplicationen durch vektorbasierte COVID-19-Vakzine frühzeitig entdeckt und verhindert werden.

Seiten 57-59

Salih F, Schönborn L, Kohler S, Franke C, Möckel M, Dörner T, Bauknecht HC, Pille C, Graw JA, Alonso A, Pelz J, Schneider H, Bayas A, Christ M, Kuramatsu JB, Thiele T, Greinacher A, Endres M. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. N Engl J Med 2021;385:2103-2105.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2112974>

3. Diskussion

Die hier zusammengefassten Forschungsarbeiten thematisieren unterschiedliche Aspekte der Neuro-Prognostik. Dabei wurde zum einen der prognostische Wert schwerster Bewusstseinsstörung (Koma und Syndrom der unresponsiven Wachheit) zum Ende der Akutbehandlung nach Reanimation für das neurologische Langzeitoutcome untersucht. Zum anderen erfolgte eine Serie von Studien, mit der die frühe Erkennung von Risiko-Patient*innen für die Entwicklung eines IHA anhand multimodaler Neuro-Monitoringparameter optimiert werden sollte. Die Auswertung dieser multimodalen Neuro-Monitoringparameter erlaubte es zudem, tiefere Einblicke in die Pathophysiologie der IHA-Entwicklung zu gewinnen. Abschließend wurde für eine initial häufig in den IHA mündende thrombotische Komplikation vektorbasierter COVID-19-Vakzine aufgezeigt, wie eine frühe Identifizierung von Risiko-Patient*innen dazu beitragen kann, letale Verläufe zu verhindern.

3.1 Pathophysiologie und Prognostizierbarkeit des IHA bei primärer Hirnschädigung

Mit den unter 2.1-2.4 aufgeführten Studien konnte anhand invasiver (ICP und CPP) und nicht-invasiver Neuro-Monitoringparameter (CBF-Messungen mittels TCD) charakterisiert werden, dass die pathophysiologische Grundlage der IHA-Entwicklung der Verlust der zerebralen Perfusion ist [Salih et al. 2016; Salih et al. 2017; Salih et al. 2019, Hoffmann et al., 2022]. In unseren Studien wurden Patient*innen mit primärer Hirnschädigung eingeschlossen (d.h., SAB, ICB, SDH, SHT, maligne Hirninfarkte und Meningoenzephalitiden). Für diese Gruppe gilt, dass die ICP-Erhöhung in der Entwicklung des IHA ein Niveau erreicht, bei dem der CPP unter eine kritische Schwelle abfällt. Entgegen weitläufiger Annahmen

zeigen unsere Arbeiten, dass die Entwicklung des IHA bereits abgeschlossen sein kann, wenn der CPP noch im positiven Bereich ist. Dies konnte zunächst für 12,5% der untersuchten Patient*innen in einer retrospektiven Pilot-Studie (n=32) gezeigt werden [Salih et al., 2016]. In einer prospektiven, multimodalen Untersuchung, bei der CBF-Messungen mittels TCD mit Daten aus invasivem Neuromonitoring (ICP/ CPP) und der klinisch-neurologischen Stuserhebung korreliert wurden, konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung der klinischen IHA-Zeichen (Koma, Ausfall der Hirnstammreflexe und Spontanatmung) und auch der zerebrale Perfusionsstillstand im Bereich positiver CPP-Werten weitaus häufiger auftritt, als in der Pilot-Studie beobachtet (87,5% vs. 12,5%)[Salih et al., 2016; 2022]. Die Diskrepanz zur Pilot-Studie, in der deutlich weniger Patient*innen positive CPP-Werte zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung aufwiesen, ist erklärbar durch das retrospektive Design, mit dem die Pilot-Studie durchgeführt wurde. In dieser Studie war der Bezugspunkt für die Datenanalyse der Zeitpunkt der IHA-Feststellung. Mit der IHA-Feststellung wiederum wird aber nicht der Zeitpunkt des IHA-Eintritts diagnostiziert, sondern es wird objektiviert, dass die Kriterien des IHA bereits vollständig eingetreten sind bzw. der Prozess der IHA-Entwicklung bereits abgeschlossen ist. Der Zeitpunkt des IHA-Eintritts liegt somit regelhaft in der Vergangenheit. Folglich entgeht einer retrospektiven Datenanalyse das engere Zeitfenster, in dem der kritische Abfall des CPP unmittelbar zum CBF-Ausfall und zum Verlust der klinischen Hirnfunktionen führt. In unserer prospektiven Studie zu CBF-Messungen mittels TCD konnte dieses Zeitfenster genauer eingegrenzt und damit die spezifischen Veränderungen von ICP, CPP und CBF analysiert werden [Hoffmann et al. 2022]. Während der IHA-Entwicklung lag der mittlere CPP zum Zeitpunkt der klinischen IHA-Manifestation dabei bei 10mmHg (range: 0-20mmHg). Ähnlich war zum Zeitpunkt des CBF-Verlustes der mittlere CPP 7,5mmHg (5-15mmHg). Dieser Befund deutete sich auch in vorherigen Studien anderer Arbeitsgruppen

an. In einer Studie zu ICP- und CPP-Verläufen während des Apnoe-Tests von Roth et al. (2015) lagen die gemittelten CPP-Werte mit 13.5 ± 20.7 mmHg im deutlich positiven Bereich. Hinweise, in welchem Bereich die CPP-Werte nach Abschluss der IHA-Feststellung (Stufe 3) lagen, wurden in der betreffenden Studie zwar nicht gezeigt, allerdings ist davon auszugehen, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der eingeschlossenen Fälle, die Indikation zur IHA-Feststellung - und damit für die Durchführung des Apnoe-Tests - erst zu einem Zeitpunkt gestellt wurde, zu dem die Entwicklung der IHA-Manifestation nach allen klinischen und paraklinischen Indikatoren abgeschlossen war. Somit unterstützen die Ergebnisse dieser vorherigen Arbeit unseren Befund, dass der CPP unmittelbar nach Eintritt des IHA überwiegend im Bereich positiver Werte liegt.

Das prospektive Design beider Studien hat möglicherweise den Nebeneffekt gehabt, frühzeitiger zu erkennen, dass die Indikation zur Initiierung einer IHA-Diagnostik bei den eingeschlossenen Patient*innen medizinisch begründet ist. Jenseits eines Studienprotokolls wäre dies potentiell erst später identifiziert worden. Somit wäre dieser mit dem Studiendesign assoziierte Nebeneffekt gleichzeitig Grundlage für eine der wesentlichen Schlussfolgerungen unserer Untersuchungen zur Pathophysiologie des IHA:

Die kritische Indikationsprüfung für eine IHA-Diagnostik sollte nicht erst bei einem vollständigen Verlust des CPP erfolgen.

Die Tatsache, dass der pathophysiologische Prozess der IHA-Entwicklung mit der IHA-Feststellung abgeschlossen ist, erklärt auch, warum unsere Untersuchungen von invasiven Neuromonitoring-Parametern und hämodynamischen Parametern während des Apnoe-Testes keine signifikanten Veränderungen von ICP und CPP ergaben. Die Stabilität von ICP und CPP während des Apnoe-Testes basiert auf dem bereits zuvor eingetretenen Stillstand des CBF. Während der Anstieg des paCO_2 im Gefäßsystem der extrakraniellen

Körperabschnitte zu einer Vasodilatation führt, unterbleibt dies im intrakraniellen Gefäßsystem, da der Abfall des CPP unter den sog. *critical closing pressure* (CrCP) bereits zu einem Kollaps der hirnersorgenden Gefäße geführt hat [Varsos et al. 2013, Varsos et al. 2014a]. Dadurch bleibt in dieser Phase auch ein relevanter Anstieg des ICP aus, der sonst durch ein größeres intrakranielles Blutvolumen bei Dilatation der intrakraniellen Gefäße eingetreten wäre.

3.2 Andere invasive Neuro-Monitoringparameter beim IHA

Die Veränderungen von ICP, CPP und CBF während der IHA-Entwicklung beeinflussen weitere invasiv messbare Neuromonitoring-Parameter (siehe Abbildung 1: *multimodales Neuromonitoring bei einem Patienten mit letaler ICB vor IHA-Eintritt*). Anwendung in der neuro-intensivmedizinischen Routine finden die Ableitung des zerebralen O₂-Partialdruckes (brain tissue O₂ partial pressure, p_{bt}O₂) sowie der intrakraniellen Temperatur. Üblicherweise liegt die intrakranielle Temperatur ca. 0,5° Celsius über der Körperkerntemperatur. Mit dem Abfall des CPP und der Reduktion des CBF kommt es bereits mehrere Stunden vor dem IHA-Eintritt zu einer Dissoziation von intrakranieller Temperatur und Körperkern-Temperatur. Dabei fällt die intrakranielle Temperatur unter die Körperkern-Temperatur ab. In einer Studie von Fountas et al. (2003) trat diese Temperatur-Dissoziation bereits 2-7 Stunden vor einem in den IHA mündenden CPP-Abfall <40mmHg ein. Als invasiver Neuromonitoring-Parameter kann die Temperatur-Dissoziation individuell einer der ersten Indikatoren für die potentielle Entwicklung eines IHA sein.

Neben dem intrakraniellen Temperaturabfall führt die Reduktion des CBF während der Entwicklung des IHA auch zu einem progredienten Verlust der zerebralen O₂-Versorgung. Messungen des p_{bt}O₂ bei Patient*innen, die einen IHA entwickeln, zeigen einen irreversiblen

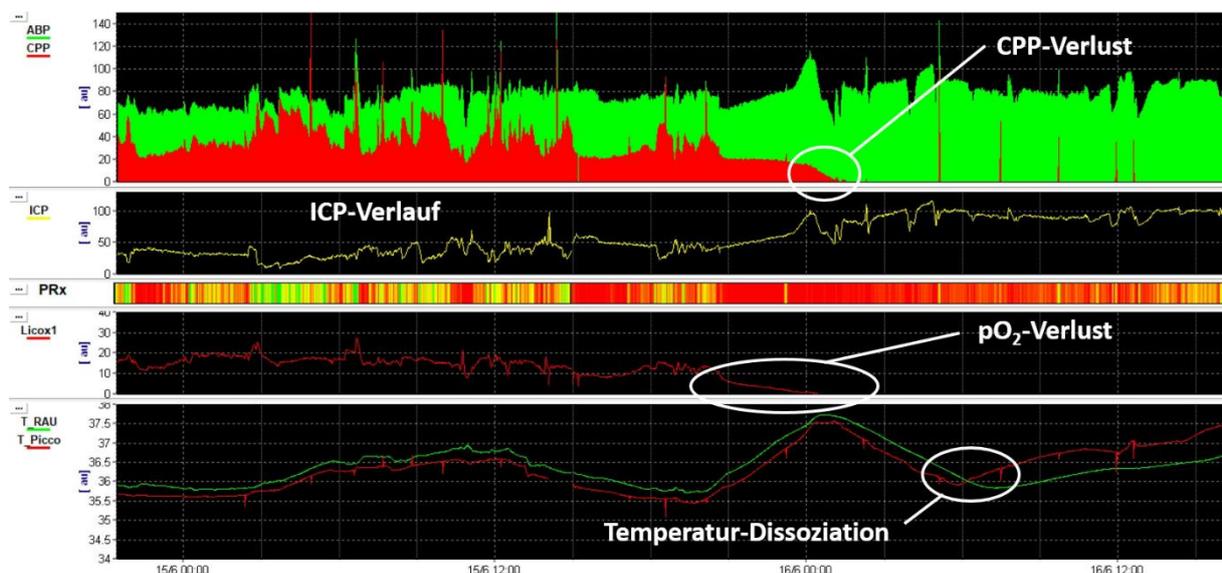
Abfall des $p_{bt}O_2$ auf 0 mmHg [Figaji & Kent 2010, Smith et al. 2007, Palmer & Bader 2005, Roth et al. 2015]. Die bislang systematischste Untersuchung zum $p_{bt}O_2$ -Verlauf beim IHA wurde von Palmer & Bader (2005) durchgeführt. Von insgesamt 72 Patient*innen, die ein $p_{bt}O_2$ -Monitoring erhielten, entwickelten 11 Patient*innen einen IHA. Von diesen hatten acht Patient*innen eine primäre Hirnschädigung, während die übrigen drei Patient*innen eine sekundäre Hirnschädigung (globale Hypoxie i.R. eines Herz-Kreislaufstillstandes) oder eine kombiniert primäre und sekundäre Hirnschädigung hatten – wie z.B. ein Patient mit einem SHT/Polytrauma nach Verkehrsunfall und einer mutmaßlich hypoxischen Enzephalopathie nach Thoraxtrauma-bedingten Herz-Kreislaufstillstand. Unabhängig von der Art der Hirnschädigung zeigten alle 11 Patient*innen zum Zeitpunkt der IHA-Feststellung einen $p_{bt}O_2$ -Wert von 0 mmHg. Auch in der Studie von Roth et al. (2015) zum invasivem Neuromonitoring während des Apnoe-Tests erfolgte bei einem der eingeschlossenen Patienten ein $p_{bt}O_2$ -Monitoring. Auch dieser Patient zeigte zum Zeitpunkt des Apnoe-Tests und somit während der IHA-Diagnostik einen $p_{bt}O_2$ -Wert von 0 mmHg.

Die Ursache des $p_{bt}O_2$ -Verlustes bei Patient*innen mit sekundären Hirnschaden ist mutmaßlich durch einen kritisch langen passageren CPP-Verlust während des Herz-Kreislaufstillstandes begründet. Der mit dem passageren CPP-Verlust einhergehende CBF-Stillstand induziert einen generalisierten O_2 -Mangel des Gehirngewebes. In der Folge entwickelt sich ein zytotoxisches Hirnödem und auf zellulärer Ebene eine Apoptose mit ausbleibender $p_{bt}O_2$ -Aufnahme. Geht dem IHA ein primärer Hirnschaden voraus, induziert der anhaltende CBF-Stillstand den $p_{bt}O_2$ -Abfall auf 0 mmHg. Im Unterschied zu Patient*innen, bei denen der $p_{bt}O_2$ nur transient auf 0 mmHg fällt, reagiert der $p_{bt}O_2$ bei Patient*innen im IHA nicht auf die sog. „Sauerstoff-Challenge“ (d.h., Anheben der O_2 -Fraktion am Beatmungsgerät auf 1.0 bzw. 100%) [Smith et al. 2007]. Ob die klinischen,

elektrophysiologischen und radiologischen Kriterien des IHA analog zum CPP auch schon bei $p_{bt}O_2$ -Werte im niedrigen positiven Bereich eingetreten sein können, ist in den bisherigen Studien nicht untersucht worden.

Abbildung 2: multimodales Neuromonitoring bei einem Patienten vor IHA-Eintritt

Die Abbildung zeigt die Veränderung multimodaler Neuromonitoring-Parameter im Verlauf der IHA-Entwicklung bei einem 66-jährigen Patienten nach einer großen ICB. Im oberen, ersten Bildabschnitt illustriert der rote Graphikanteil den Verlust des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP). Im zweiten Bildabschnitt zeigt die gelbe Kurve den progredienten Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), der bei Patient*innen mit primärer Hirnschädigung - wie in diesem Fall – den kritischen Abfall des CPP hervorruft. Im vierten Bildabschnitt zeigt die rote Kurve den Verlauf der $p_{bt}O_2$ -Messung („Licox1®“ - Sonde). Die $p_{bt}O_2$ -Verlauf erreicht bereits vor dem CPP Werte von 0mmHg. Im unteren Bildabschnitt (rechts) ist die Temperatur-Dissoziation bei der Entwicklung des IHA illustriert. Der intrakranielle Temperaturverlauf ist hier grün („T_RAU“) und die Körperkern-Temperatur rot (T_Picco) dargestellt. Zum Zeitpunkt der Temperatur-Dissoziation fällt die intrakranielle Temperaturkurve (grün) unter jene der Körperkern-Temperatur (rot). *Quelle: Screenshot einer eigenen Originalableitung, durchgeführt mit dem ICM+ Neuromonitoring Programm.*



Im klinischen Alltag werden unterschiedliche Monitoring-Parameter bei schwerstkranken Patient*innen mit akuten Gehirnschädigungen herangezogen, um eine Risikostratifizierung für die Entwicklung eines IHA durchzuführen. Die meisten Parameter werden dabei diskontinuierlich in unterschiedlich langen zeitlichen Intervallen erhoben. Hierzu zählen die klinisch-neurologische Untersuchung mit Graduierung der Bewusstseinsstörung und die Beurteilung der Hirnstammreflexe, die Durchführung von radiologischen CBF-Messungen (meist ECD/TCD und CT-Kopf mit CT-Angiographie) und elektrophysiologische Untersuchungen (EEG und SEP u.a.). Im Gegensatz dazu erlaubt die invasive Messung von ICP, CPP und auch des $p_{bt}O_2$ ein kontinuierliches Monitoring. Daher stehen die invasiven Neuromonitoring-Parameter neben klinischen Warnzeichen (z.B. weite, lichtstarre Pupillen) auch im Fokus bei der Identifizierung von Risiko-Patient*innen für die Entwicklung eines IHA. Die hier vorgelegten Studien zeigen, dass diese Risiko-Stratifizierung bereits früher einsetzen sollte, als bislang angenommen. Ähnlich wie im tierexperimentellen „Hirntod“-Modell liegt die kritische Schwelle für den Verlust des CBF gemäß unseren Untersuchungen bereits bei CPP-Werten im noch deutlich positiven Bereich; am häufigsten zwischen 5-10mmHg [Salih et al., 2016; Salih et al. 2017, Hoffmann et al. 2022]. Mit dieser Erkenntnis ist es möglich, früher die Voraussetzungen für die IHA-Feststellung (Stufe 1) zu prüfen, Anpassungen des Therapierahmens vorzunehmen (\Rightarrow organprotektive Therapie) und ethische Aspekte wie die individuelle Einstellung zu Fragen einer etwaigen Organspende im Rahmen von Angehörigengesprächen zu adressieren.

3.3 Die Rolle des *critical closing pressure* für die Entwicklung des IHA

Der Verlust des CBF bei niedrigen aber noch positiven CPP-Werten kann mit dem Modell des sog. *critical closing pressure* (CrCP) erklärt werden [Varsos et al. 2013, Varsos et al. 2014a]. Der CrCP resultiert aus der Summe von ICP und der Gefäßwandspannung in den hirnersorgenden Arterien. Der CrCP entspricht jenem arteriellen Blutdruck, bei dessen Unterschreiten kleine hirnersorgende Gefäße kollabieren und der CBF in der Folge sistiert. Bei Untersuchungen von Patient*innen mit einem akuten SHT zeigte sich, dass die arterielle Gefäßwandspannung positiv mit dem CPP korreliert [Varsos et al. 2014b, Moraes et al. 2021]. Fällt der CPP auf 0mmHg entspricht der CrCP dem ICP. Wenn der CPP im positiven Bereich liegt, führt ein steigender ICP auch zu einer Zunahme des CrCP. Obwohl ein fallender CPP auch zu einer Senkung der arteriellen Gefäßwandspannung führt, kann eine gewisse Restspannung der hirnersorgenden Arterienwände verbleiben, so dass der CrCP über den ICP ansteigt. Wenn sich der ICP dann dem MAD nähert, wird ein Punkt erreicht, an dem der CPP noch positiv ist und der CrCP den MAD übersteigt und somit zu einem Zusammenbruch des CBF (d.h., zerebralen Perfusionsstillstandes) führt [Varsos et al. 2013, Varsos et al., 2014a].

3.4 Pathophysiologie des IHA bei sekundärer Hirnschädigung

Für Patient*innen mit sekundärer Hirnschädigung (i.d.R. hypoxische Enzephalopathie nach kardio-pulmonaler Reanimation) sind mutmaßlich ähnliche pathophysiologische Grundlagen wie bei primärer Hirnschädigung für die IHA-Entwicklung maßgeblich. Da sich für diese Patient*innen-Gruppe das invasive Neuromonitoring in der klinischen Routine bisher nicht

etabliert hat, wurden Patient*innen mit sekundärer Hirnschädigung nicht in unsere Studien eingeschlossen. Wesentliche Gründe für das bislang nur begrenzt angewandte invasive Neuromonitoring nach sekundärer Hirnschädigung sind zum einen das potentielle iatrogene Blutungsrisiko durch Implantation intrakranieller Sonden und Drainagen (externe Ventrikeldrainagen, EVD), da bei einem Großteil der Patient*innen nach Krankenhausaufnahme zur Ursachen-Abklärung Koronarangiographien inkl. Angioplastien mit dann notwendiger therapeutischer Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregation durchgeführt werden. Zum anderen besteht eine restriktive Haltung gegenüber der Implantation intrakranieller Sonden (ICP-Parenchymsonden oder EVD) unter der Annahme, dass eine etwaige ICP-Erhöhung bedingt durch ein globales zytotoxisches Ödem nach Herz-/Kreislaufstillstand ohnehin (*per se*) mit einer schlechten neurologischen und neurokognitiven Prognose verbunden ist.

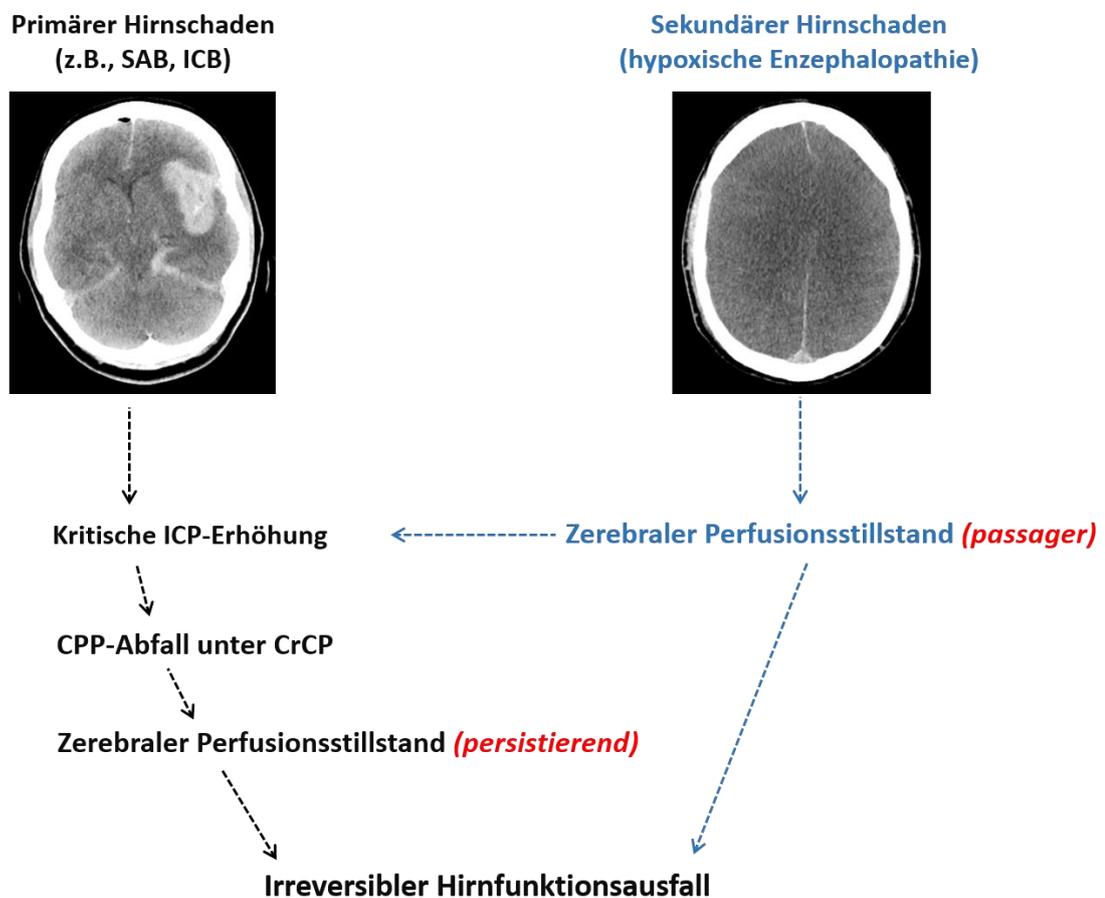
Kasuistische Berichte anderer Autor*innen zeigen, dass die IHA-Kriterien beim sekundären Hirnschaden bereits bei physiologischen CPP-Werten erfüllt sein können. In der Studie von Palmer & Bader (2005) betraf dies zumindest zwei der drei Patient*innen mit einem sekundären Hirnschaden, bei denen in der Folge der IHA nachgewiesen wurde. Bei diesen Patient*innen ist offensichtlich bereits der initiale - noch passagere – CBF-Verlust während des Herz-Kreislaufstillstandes ausreichend, um über die globale ischämische Zellschädigung einen irreversiblen Funktionsausfall von Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm hervorzurufen. Bei anderen Patient*innen mit einem sekundären Hirnschaden führt die passagere Ischämie des Gehirns zu einem diffusen zytotoxischen Hirnödeme, welches über einen verzögert eintretenden sekundären Anstieg des ICP zu einem terminalen CPP-Verlust - analog zu primären Hirnschädigungen - und konsekutivem IHA führt.

Zusammengefasst kann die IHA-Entwicklung bei Patient*innen mit hypoxischer Enzephalopathie nach Reanimation somit auf zwei unterschiedlich angeordneten pathophysiologischen Kaskaden basieren (siehe Abbildung 2: *Pathophysiologie der IHA-Entwicklung*).

Abbildung 2: Pathophysiologie der IHA-Entwicklung

Die Abbildung zeigt schematisch die pathophysiologische Kaskade, wie sich der IHA nach primären (schwarz, linke Bildhälfte) und sekundären Hirnschäden entwickelt (blau, rechte Bildhälfte), Erläuterungen siehe Text. Die CCT-Beispiele illustrieren eine kombinierte SAB und ICB als primären Hirnschaden und eine hypoxische Enzephalopathie als sekundären Hirnschaden.

Quelle: selbst erstellte Abbildung.



3.5 Koma und Syndrom der unresponsiven Wachheit sind mit schlechtem Outcome nach kardio-pulmonaler Reanimation verbunden

Von besonderer Relevanz ist die Neuroprognostik für komatöse Patient*innen nach kardio-pulmonaler Reanimation. Auch wenn sich in den letzten Jahren zunehmend Evidenz für eine gute Validität multimodaler Prognose-Algorithmen generieren ließ, mit denen die frühe Identifizierung von Patient*innen mit sicher bis wahrscheinlich schlechter Langzeitprognose möglich ist, bleibt für einen Teil klinisch initial schwer betroffener Patient*innen eine prognostische Unsicherheit. Diese Unsicherheit betrifft jene Patient*innen, die trotz eines anhaltenden Komas in der Akutphase weder die Kriterien für einen IHA noch für ein sicher prognostizierbares permanentes Syndrom der unresponsiven Wachheit erfüllen. In unserer Studie zum Stellenwert eines anhaltenden Komas nach Reanimation zum Ende der Akutbehandlung zeigte sich, dass mit sehr wenigen Ausnahmen die Persistenz der schweren Bewusstseinsstörung zu diesem Zeitpunkt mit hoher Sensitivität eine schlechte neurologische Langzeitprognose anzeigt [Petzinka et al. 2018]. Lediglich 2 der 63 eingeschlossenen Patient*innen, für die eine Follow-up Erhebung möglich war, zeigten eine Besserung im Langzeitverlauf. Eine Ursache für den seltenen Befund einer verzögerten neurologischen bzw. kognitiven Besserung nach initial anhaltend schwerer Bewusstseinsstörung kann die Notwendigkeit einer prolongierten Analgosedierung durch Sekundärkomplikationen in der Akutphase sein. In unserer Studie betraf dies eine Patient*in mit frühen Myoklonien und akut-symptomatischen epileptischen Anfällen, für die phasenweise eine Burst-Suppression-Narkose notwendig wurde. Andere Gründe können sich nach der Reanimation manifestierende nosokomiale Infektionen mit septischem Schock und Multiorganversagen darstellen [Heybati et al. 2022, Abdelazeem et al. 2021, Evans et al.

2021]. In einer nachträglichen Kontrolle der Befunde aus der multimodalen Zusatzdiagnostik in unserer Studie zeigte sich, dass unter den Patient*innen mit schlechtem Langzeitverlauf (n=61) der Anteil jener mit physiologischen Normalbefunden sehr gering war: NSE im Referenzbereich (5%), kortikale SSEP-Amplituden > 2,5µV (3%), kontinuierlich reagible EEG-Grundaktivität (2%) [Petzinka et al. 2018]. Messungen von CBF-Parametern waren nicht Bestandteil der Studie.

3.6 Die Beschreibung des prä-VITT-Syndroms und die Reduktion der VITT-assoziierten Letalität

Im Zuge der erstmaligen Beschreibung des Prä-VITT-Syndroms als Prodromalstadium der VITT gelang es nachzuweisen, dass die frühe Identifizierung von Risikopatient*innen und ihre umgehende Behandlung helfen kann, die Bildung schwerer, häufig letaler Thrombosen zu vermeiden [Salih et al. 2021]. Von elf Patient*innen, die die Kriterien eines prä-VITT-Syndroms erfüllten, blieben sieben Patient*innen ohne Thrombose. Verglichen mit jenen vier Patient*innen, die nach der Prä-VITT-Phase das Vollbild einer VITT mit Thrombosen entwickelten, wurden die sieben Patient*innen ohne VITT früher behandelt. Dabei umfasste die Behandlung den leitliniengerechten Einsatz einer nicht-Heparin-basierten, therapeutischen Antikoagulation sowie den Einsatz von i.v.-Immunglobulinen [WHO 2023]. In unserem nachfolgenden Review über alle weiteren bis Anfang 2022 publizierten Fälle eines Prä-VITT-Syndroms wurden 19 Fälle zusammengefasst, von denen wiederum sieben Patient*innen eine weitere Progression zur VITT zeigten, die übrigen 12 Patient*innen blieben ohne Thrombosen [Salih et al. 2022a]. Auch hier konnte der Befund reproduziert werden, dass eine verzögerte Behandlung mit der Progression zur VITT assoziiert ist. Das

Intervall zwischen Symptombeginn (in >90% in Form von Kopfschmerz) und Beginn einer VITT-spezifischen Therapie (therapeutische Antikoagulation, i.v.-Immunglobuline, ggf. Steroide) bei jenen Patient*innen, die eine VITT entwickelten, betrug im Median 5d (range 1-8d). Bei Patient*innen ohne Progression zu VITT war dieses Intervall signifikant kürzer und betrug lediglich 2d (0–5d; $p = 0.033$). Bezogen auf den Start einer therapeutischen Antikoagulation war dieser Unterschied noch deutlicher. Hier betrug das Intervall im Median 2d verglichen mit 7d bei den Patient*innen, die eine VITT entwickelten (range 0–7d vs. 3–9d; $P = 0.01$). Die therapeutische Antikoagulation führte trotz der niedrigen Thrombozytenzahlen bei keinem der publizierten Fälle zu intra- oder extrakraniellen Blutungskomplikation.

Ähnlich wie der Indexpatient unserer eigenen Studie erlagen in den ersten Fallserien bis zu 60% der Betroffenen ihren intrakraniellen Blutungskomplikationen, die mitunter auch in den IHA mündeten [van de Munckhof et al. 2021, Sánchez van Kammen et al. 2021, Tiwari et al. 2022]. Schon früh nahm in der Folge die WHO neben anderen Fachgesellschaften das Prä-VITT-Syndrom in ihre Guidelines zum Management der VITT (bzw. TTS) mit auf [WHO 2023]. Seitdem wird eine VITT-spezifische Behandlung nicht erst empfohlen, wenn manifeste Thrombosen nachweisbar sind. Die hohe Letalität in den ersten Fallserien konnte im Laufe des Jahres 2021 deutlich - auf etwas mehr als 20% - gesenkt werden [van de Munckhof et al. 2021]. Folgende Faktoren dürften hierzu einen Beitrag geleistet haben:

- a.) Die rasche Aufklärung der immunologischen Ätiopathogenese (Vakzin-induzierte, plättchenaktivierende PF4-Antikörper) [Greinacher et al. 2021, Scully et al. 2021, Schultz et al. 2021]
- b.) Die Etablierung zielgerichteter Therapieansätze (therapeutische Antikoagulation und i.v.-Immunglobuline, ggf. Steroide) [Greinacher et al. 2021, WHO 2023]

- c.) Die Identifizierung des Prodromalstadiums (Prä-VITT-Syndrom), dessen Behandlung die Thrombose-Bildung verhindern kann [Salih et al. 2021, 2022a]

3.7 Limitationen der eigenen Studien

Eine gemeinsame Limitation der hier zusammengefassten Studien zur Pathophysiologie des IHA liegt in der retrospektiven Analyse. Mit Ausnahme der Studie zur CBF-Messung mittels TCD (Hoffmann et al., 2022) war es so nicht möglich, einen exakten cut-off für jene ICP- und CPP-Schwellen zu definieren, ab deren Über- bzw. Unterschreiten die Entwicklung des IHA unvermeidbar ist. Allerdings sind klinischen Studien zur Pathophysiologie der IHA-Entwicklung maßgeblich von einer retrospektiven Datenanalyse abhängig. Der Anteil der Patient*innen auf einer Intensivstation, die einen IHA entwickeln, ist prinzipiell sehr gering. Auch in speziell neuro-intensivmedizinischen Patientenkollektiven versterben die Mehrheit der Patient*innen nicht aufgrund eines IHA, sondern aufgrund prognostisch ungünstiger Langzeitverläufe mit konsekutiver Therapielimitierung. Auf der anderen Seite sind selbst bei schwerstem zerebralen Schädigungsgrad die ersten Therapiemaßnahmen in der Regel darauf ausgerichtet, sekundäre Komplikationen (*secondary brain injury*) zu vermeiden. Dazu gehört ganz maßgeblich auch die Kontrolle invasiver Neuromonitoring-Parameter wie ICP und die Aufrechterhaltung eines CPP. Erst wenn die hierfür etablierten Stufen-Maßnahmen versagen, kann es zur IHA-Entwicklung kommen. Ein dann ad-hoc durchzuführender Studieneinfluss erscheint nicht ohne weiteres praktikabel. Ein vorheriger, großzügiger Einschluss von ITS-Patient*innen in Studien, die Fragen zur IHA-Entwicklung adressieren, ist dann möglicherweise auch unter ethischen Gesichtspunkten nicht ganz einfach zu begründen, weil eine Beeinflussung von lebenserhaltenden Therapiemaßnahmen aus Studiengründen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Daher hielten wir es in unserer Arbeitsgruppe für angemessener, retrospektive Analysen der ohnehin erhobenen Monitoring-Daten durchzuführen. Da die hier zusammengefassten Studienergebnisse nun Schwellenbereiche für ICP- und CPP-Verläufe mit potentieller IHA-

Entwicklung eingrenzen konnten, helfen unsere Arbeiten möglicherweise in Zukunft auch prospektive Studien besser begründen zu können.

3.8 Einblicke in die Pathophysiologie könnten die Akzeptanz des Hirntod-Konzeptes fördern

Fragen zur Akzeptanz des IHA als Äquivalent des menschlichen Todes waren seit der Einführung des Hirntod-Konzeptes ab 1968 auf ethischer, medizinischer und juristischer Ebene Gegenstand mehrerer empirischer Studien, Reviews und View-Points [Beecher 1968; Jonas 1987; Müller 2010, Shah et al. 2015]. In einem Review, in dem 43 Studien mit insgesamt 18.603 Teilnehmenden ausgewertet wurden, zeigte sich, dass das Wissen in der Gesellschaft um wesentliche Kernaspekte des Hirntod-Konzeptes begrenzt ist. Diese Kernaspekte betreffen in erster Linie: 1.) die biologisch-wissenschaftlichen Fakten des Hirntod-Konzeptes (d.h., der irreversible Hirnfunktionsausfall) und 2.) die juristische Bedeutung des IHA („Hirntod“ gleich Tod) [Shah et al. 2015]. In einer systematischen Befragung unter Familienangehörigen von Patient*innen in Australien und Neuseeland, bei denen der IHA festgestellt wurde, hatten gerade einmal 20,3% ein angemessenes Wissen um die biologischen Charakteristika des Hirntod-Konzeptes [Pearson et al. 1995a]. Ein gleich hoher Anteil gab an, vom medizinischen Personal nur unzureichend über die biologischen Charakteristika des IHA aufgeklärt worden zu sein. Eine Mehrheit von 55% gab wiederum an, die Illustration von radiologischen oder elektrophysiologischen Untersuchungsbefunden würde helfen die Hintergründe des IHA besser zu verstehen. Mehr als ein Drittel (36%) der Befragten bestätigte nach festgestelltem IHA, weiter Zweifel zu haben, ob der bzw. die hirntote Angehörige „wirklich tot“ sei. Zum Vergleich ergab die Befragung von

Anästhesiolog*innen und Intensivmediziner*innen (zusammen n=293), dass 97,3% auf Basis ihrer Einblicke in die biologischen und medizinischen Grundlagen das Hirntod-Konzept für gut begründet und auch die methodischen Verfahren zur IHA-Feststellung für adäquat halten [Pearson et al. 1995b]. Vor allem jenseits medizinischer Fachkreise besteht also of ein Informationsdefizit, wie sich der Hirntod von schweren Bewusstseinsstörungen wie Koma, Syndrom der unresponsiven Wachheit, Syndrom des minimalen Bewusstseinszustandes oder gar eines Locked-in-Syndroms abgrenzt. Dadurch bestehen weitverbreitet Unsicherheiten, wie umfassend der Funktionsausfall des Gehirns beim Hirntod wirklich ist und ob eine hirntote Person nicht doch ein gewisses Regenerationspotential haben könnte. Die Ursachen für die Skepsis und Unsicherheit in der Gesellschaft, die sich mit dem Hirntod-Konzept begründen, könnten durch eine besser verständliche Illustration seiner medizinisch-wissenschaftlichen Grundlagen reduziert werden. Hierzu können die Ergebnisse der hier zusammengefassten Arbeiten zum Neuromonitoring beim IHA und die Analyse seiner pathophysiologischen Zusammenhänge einen Beitrag leisten. Der pathophysiologische Grundsatz, nachdem ein Organ, das nicht mehr durchblutet wird, irreversibel ohne Funktion bleibt, ist durch die hier vorgestellten Forschungsergebnisse schlüssig nachzuvollziehen:

„An organ, brain or other, that no longer functions and has no possibility of functioning again is for all practical purposes dead.”

Zitat: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School, 1968 (JAMA Vol. 206;

Vol. 6: Seite 85; Absatz 4]

4. Zusammenfassung

Die Einschätzung einer neurologischen Langzeit-Prognose flankiert die intensivmedizinische Behandlung nach schweren Gehirnschädigungen bereits in der Akutphase. Dabei können Einblicke in die pathophysiologischen Prozesse der IHA-Entwicklung helfen, Risiko-Patient*innen zu identifizieren, für die der Therapierahmen rechtzeitig auf eine organerhaltende Therapie fokussiert werden sollte. Die hierzu zusammengefassten Arbeiten illustrieren, dass der IHA pathophysiologisch auf einem zerebralen Perfusionsstillstand basiert. Bei primärer Hirnschädigung tritt dieser durch eine kritische CPP-Reduktion als Folge einer progredienten ICP-Erhöhung ein. Für den intensivmedizinischen Alltag erscheint von besonderer Relevanz, dass die klinischen Zeichen des IHA (Koma, Hirnstammreflexie und Apnoe) und der radiologische Nachweis eines CBF-Verlustes in einer Mehrzahl der Fälle bereits im Bereich niedrig-positiver CPP-Werte zu beobachten sind. Erklärbar ist dies durch ein Unterschreiten des sog. CrCP, was bei noch positiven CPP-Werten zu einem Zusammenbruch der Wandspannung hirnersorgender Arterien führen kann. Auch bei desintegrierter Schädelkalotte, wie z.B. nach dekompressiver Hemikraniektomie, ist dieses pathophysiologische Prinzip nachzuweisen. Der für die Feststellung des IHA obligate Apnoe-Test führt in der Regel zu keiner weiteren Veränderung von ICP und CPP oder mit ihr verbundenen hämodynamischen Komplikationen, da der Prozess des terminalen CPP-Verlustes mit der Manifestation der klinischen IHA-Indikatoren abgeschlossen ist.

Patient*innen, die im Rahmen einer hypoxischen Enzephalopathie nach Herz-/Kreislaufstillstand keinen IHA entwickeln, aber zum Ende der Akutphase im Stadium Koma oder im Syndrom der unresponsiven Wachheit bleiben, haben bei Ausschluss von Confoundern eine ungünstige neurologische Langzeitprognose. Die Arbeiten zur Identifizierung und

Charakterisierung des Prä-VITT-Syndroms illustrieren, wie ein neues Krankheitsbild mit zunächst sehr schlechter Neuroprognose - mit schweren klinischen Verläufen bis hin zum IHA - Forschungsaktivitäten fördert, um die Prognose zu verbessern.

Die hier zusammengefassten Studien leisten einen Beitrag für das übergeordnete Ziel der frühen Neuro-Prognostik, rechtzeitig Risiko-Patient*innen zu identifizieren, für die entweder die volle Ausschöpfung verfügbarer intensivmedizinischer Maßnahmen medizinisch und ethisch sinnvoll ist oder eine Anpassung von Therapiekonzepten aufgrund einer sicher schlechten Prognose indiziert ist.

Literaturverzeichnis

- Abdelazeem B, Malik B, Mohamed MMG et al. Meta-analysis comparing dexmedetomidine versus standard of care for sedation in patients with sepsis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2021;35:184-189. doi: 10.1080/08998280.2021.1997063. PMID: 35261447
- Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. A definition of irreversible coma. *JAMA* 1968;205:337-40. PMID: 594976
- Avalli L, Maggioni E, Formica F et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation* 2012;83:579–583. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.10.013 38.
- Bauman MMJ, Naylor RM, Wijdicks EF. HIT in the head: a systematic review of cerebral venous sinus thrombosis in classical and autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:952-961. doi: 10.1007/s11239-021-02484-6. PMID: 34089462.
- Beecher HK. Ethical problems created by the hopelessly unconscious patient. *N Engl J Med* 1968;278:1425-30. doi: 10.1056/NEJM196806272782605. PMID: 5652626.
- Bender A et al. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter. 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.06.2023)
- Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound* 2018;21:1. <https://doi.org/10.1007/s40477-018-0282-9>. PMID: 29429015
- Caballero-Lozada AF, Nanwani KL, Pavón F et al. Clinical applications of ultrasonography in neurocritically ill patients. *J Intensive Care Med* 2021;36:627–34. <https://doi.org/10.1177/0885066620905796>. PMID: 32153247
- Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M et al. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? *Neurocrit Care* 2016; 25: 473-491.
- Cavanna AE, Cavanna SL, Servo S, Monaco F. The neural correlates of impaired consciousness in coma and unresponsive states. *Discov Med* 2010;9:431-8. PMID: 20515611
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Stabstelle Statistik: „Todesursachen der Organspender“ 2022; www.dso.de/DSO-Infografiken/Todesursachen; vom 15.06.2023
- Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EF. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet* 2014;384:2064-76. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62184-4. PMID: 24767707.

- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021;49: e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
- Fagnoul D, Taccone FS, Belhaj A et al. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1519–1524. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.06.016 39.
- Figaji AA, Kent SJ. Brain tissue oxygenation in children diagnosed with brain death. *Neurocrit Care* 2010;12:56-61. doi: 10.1007/s12028-009-9298-5. PMID: 19847675.
- Fischer D, Edlow BL, Giacino JT, Greer DM. Neuroprognostication: a conceptual framework. *Nat Rev Neurol* 2022;18:419-427. doi: 10.1038/s41582-022-00644-7. PMID: 35352033
- Fleming V, Muehlschlegel S. Neuroprognostication. *Crit Care Clin* 2023;39:139-152. doi: 10.1016/j.ccc.2022.06.005. PMID: 36333028
- Fountas KN, Kapsalaki EZ, Feltes CH et al. Disassociation between intracranial and systemic temperatures as an early sign of brain death. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:87-89. doi: 10.1097/00008506-200304000-00004. PMID: 12657992
- Fung C, Heiland DH, Reitmeir R et al. Ultrasound Perfusion Imaging for the Detection of Cerebral Hypoperfusion After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2022;37:149-159. doi: 10.1007/s12028-022-01460-z. PMID: 35211837.
- Gouvea Bogossian E, Diosdado A, Barrit S et al. The Impact of Invasive Brain Oxygen Pressure Guided Therapy on the Outcome of Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care* 2022;37:779-789. doi: 10.1007/s12028-022-01613-0. PMID: 36180764.
- Gouvea Bogossian E, Battaglini D, Fratino S et al. The Role of Brain Tissue Oxygenation Monitoring in the Management of Subarachnoid Hemorrhage: A Scoping Review. *Neurocrit Care* 2023. doi: 10.1007/s12028-023-01680-x. PMID: 36802011.
- Greer DM, Shemie SD, Lewis A et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA* 2020;324:1078-1097. doi: 10.1001/jama.2020.11586. PMID: 32761206
- Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910. PMID: 26176382.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33835769.
- Healey A, Leeies M, Hrymak C et al. CAEP Position Statement - Management of devastating brain injuries in the emergency department: Enhancing neuroprognostication and

- maintaining the opportunity for organ and tissue donation. *CJEM* 2020;22:658-660. doi: 10.1017/cem.2020.357.
- Heybati K, Zhou F, Ali S et al. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* 2022;129:515-526. doi: 10.1016/j.bja.2022.06.020. PMID: 35961815.
- Hoffmann O, Salih F, Masuhr F. Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls in Deutschland – Umsetzung der Richtlinie der Bundesärztekammer [Diagnosis of brain death in Germany-Implementation of the guidelines of the German Medical Association]. *Nervenarzt* 2023. doi: 10.1007/s00115-023-01520-5. Epub ahead of print. PMID: 37462719.
- Hoffmann O, Tempel H, Wolf S, Gratopp A, Salih F. Loss of cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in brain death: A transcranial Duplex ultrasonography study. *J Crit Care* 2022;71:154091. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154091. PMID: 35714454.
- Joffe AR, Anton NR, Duff JP. The apnea test: rationale, confounders, and criticism. *J Child Neurol*. 2010 Nov;25(11):1435-43. doi: 10.1177/0883073810369380. Epub 2010 May 10. PMID: 20460247.
- Jonas H. Gehirntod und menschliche Organbank: Zur pragmatischen Umdefinierung des Todes (Seiten: 219-241); aus: Technik, Medizin und Ethik. Frankfurt a.M., Suhrkamp Verlag, 1987.
- Lang SS, Rahman R, Kumar N et al.. Invasive Neuromonitoring Modalities in the Pediatric Population. *Neurocrit Care* 2023;38:470-485. doi: 10.1007/s12028-023-01684-7. PMID: 36890340.
- Laureys S. Science and society: death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:899-909. doi: 10.1038/nrn1789. PMID: 16261182
- Lambeck J, Strecker C, Niesen WD, Bardutzky J. Exclusive color-coded duplex sonography of extracranial vessels reliably confirms brain death: A prospective study. *Front Neurol* 2022;13:992511. doi: 10.3389/fneur.2022.992511. PMID: 36212655
- Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R29. doi:10.1186/cc9976 41.
- Lewis A, Liebman J, Kreiger-Benson E et al. Ancillary Testing for Determination of Death by Neurologic Criteria Around the World. *Neurocrit Care* 2021;34:473-484. doi: 10.1007/s12028-020-01039-6. PMID: 32648194.
- Long B, Bridwell R, Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am J Emerg Med* 2021;49:58-61. doi:10.1016/j.ajem.2021.05.054. PMID: 34062319

- Masseti M, Tasle M, Le Page O et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178–183. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.095 42.
- Megarbane B, Deye N, Aout M et al. Usefulness of routine laboratory parameters in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation* 2011;82:1154–1161. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.05.007 44.
- Mertens M, King OC, van Putten MJAM, Boenink M. Can we learn from hidden mistakes? Self-fulfilling prophecy and responsible neuroprognostic innovation. *J Med Ethics* 2022;48:922-928. doi: 10.1136/medethics-2020-106636. PMID: 34253620
- Moraes L, Yelicich B, Noble M et al. Impacts of a Pressure Challenge on Cerebral Critical Closing Pressure and Effective Cerebral Perfusion Pressure in Patients with Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl* 2021;131:11-16. doi: 10.1007/978-3-030-59436-7_3. PMID: 33839809.
- Müller S. Revival der Hirntod-Debatte: Funktionelle Bildgebung für die Hirntod-Diagnostik. *Ethik Med* 2010;22:5–17. DOI 10.1007/s00481-009-0044-
- Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation* 2021;161:220-269. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.012. PMID: 33773827.
- Palmer S, Bader MK. Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care* 2005;2:17-22. doi: 10.1385/NCC:2:1:017. PMID: 16174963.
- Paretsky MS, Albert S, Giacino JT. Ethical Guidance for Neuroprognostication in Disorders of Consciousness. *Neurology* 2022;98:701-702. doi: 10.1212/WNL.0000000000200574. PMID: 35277443
- Pearson IY, Bazeley P, Spencer-Plane T, Chapman JR, Robertson P. A survey of families of brain dead patients: their experiences, attitudes to organ donation and transplantation. *Anaesth Intensive Care* 1995a;23:88-95. doi: 10.1177/0310057X9502300116. PMID: 7778754.
- Pearson IY, Zurynski Y. A survey of personal and professional attitudes of intensivists to organ donation and transplantation. *Anaesth Intensive Care* 1995b;23:68-74. doi: 10.1177/0310057X9502300113. PMID: 7778751.
- Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ, Salih F et al. Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest-A long-term follow-up study. *Resuscitation* 2018;131:121-127. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.007. PMID: 29990580
- Pozzi M, Koffel C, Armoiry X et al. Extracorporeal life support for refractory outof-hospital cardiac arrest: should we still fight for? A single-centre, 5-year experience. *Int J Cardiol* 2016,204:70–76. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.165 45.

- Purins K, Enblad P, Wiklund L, Lewén A. Brain Tissue Oxygenation and Cerebral Perfusion Pressure Thresholds of Ischemia in a Standardized Pig Brain Death Model. *Neurocrit Care* 2012;16:462–469. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9675-3>
- Rabinstein AA. Coma and Brain Death. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:1708-1731. doi: 10.1212/CON.0000000000000666.
- Rajagopalan S, Sarwal A. Neuromonitoring in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2023;51:525-542. doi: 10.1097/CCM.0000000000005809.. PMID: 36794946.
- Rajajee V, Muehlschlegel S, Wartenberg KE et al. Guidelines for Neuroprognostication in Comatose Adult Survivors of Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2023. doi: 10.1007/s12028-023-01688-3. PMID: 36949360.
- Rass V, Kofler M, Beer R, Helbok R. Invasive neuromonitoring and neurological intensive care unit management in life-threatening central nervous system infections. *Curr Opin Neurol* 2021;34:447-455. doi: 10.1097/WCO.0000000000000945. PMID: 33935217.
- Roth C, Deinsberger W, Kleffmann J, Ferbert A. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure during apnoea testing for the diagnosis of brain death - an observational study. *Eur J Neurol* 2015;22:1208-14. doi: 10.1111/ene.12727. PMID: 25950493.
- Rousse N, Robin E, Juthier F et al. Extracorporeal life support in out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Artif Organs* 2015. doi:10.1111/aor.12655 46.
- Salih F, Rosenthal C, Wolf S. Intracranial hypertension in various brain diseases - Specific therapy and outcome. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47:50-5; doi: 10.1055/s-0032-1301381. PMID: 22286941.
- Salih F, Holtkamp M, Brandt SA et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death. *J Crit Care* 2016;34:1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.03.009.. PMID: 27288600.
- Salih F, Finger T, Vajkoczy P, Wolf S. Brain death after decompressive craniectomy: Incidence and pathophysiological mechanisms. *J Crit Care* 2017;39:205-208. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.02.025. PMID: 28254437.
- Salih F, Hoffmann O, Brandt SA et al. Safety of apnea testing for the diagnosis of brain death: a comprehensive study on neuromonitoring data and blood gas analysis. *Eur J Neurol* 2019;26:887-892. doi: 10.1111/ene.13903. PMID: 30624008.
- Salih F, Becker A, Andrees N, Tempel H. Update on Intensive Care Unit Management of Stroke. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2022;57:222-229. doi: 10.1055/a-1374-1932. PMID: 35320844.
- Salih F, Schönborn L, Kohler S et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *N Engl J Med* 2021;385:2103-2105. doi: 10.1056/NEJMc2112974. PMID: 34525282.

- Salih F, Kohler S, Schönborn L et al. Early recognition and treatment of pre-VITT syndrome after adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination may prevent from thrombotic complications: review of published cases and clinical pathway. *Eur Heart J Open* 2022a;2:oeac036. doi: 10.1093/ehjopen/oeac036. PMID: 35919343
- Salih F, Schönborn L, Endres M, Greinacher A. Immunvermittelte Sinus- und Hirnvenenthrombosen: VITT und prä-VITT als Modellerkrankung. *Aktuelle Rheumatologie* 2022b;6:490-502.
- Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *JAMA Neurol* 2021;78:1314-1323. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3619. PMID: 34581763.
- Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1661-1671. doi: 10.1007/s00134-016-4549-3. PMID: 27699457.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. PMID: 33835768.
- Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. PMID: 33861525.
- Shah SK, Kasper K, Miller FG. A narrative review of the empirical evidence on public attitudes on brain death and vital organ transplantation: the need for better data to inform policy. *J Med Ethics* 2015;41:291-6. doi: 10.1136/medethics-2013-101930. PMID: 24769621.
- Smith ML, Counelis GJ, Maloney-Wilensky E et al. Brain tissue oxygen tension in clinical brain death: a case series. *Neurol Res* 2007;29:755-9. doi: 10.1179/016164107X208121. PMID: 17592680.
- Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;87:778-785. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.12.079
- Tibballs J. A critique of the apneic oxygenation test for the diagnosis of "brain death". *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:475-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181ce75dd. PMID: 20068502.
- Tiwari AM, Zirpe KG, Gurav SK et al. Case of Suspected SARS-CoV-2 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Dilemma for Organ Donation. *Indian J Crit Care Med* 2022;26:514-517. doi:10.5005/jp-journals-10071-24184. PMID: 35656057.

- van de Munckhof A, Krzywicka K, Aguiar de Sousa D et al. Declining mortality of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after SARS-CoV-2 vaccination. *Eur J Neurol* 2022;29:339-344. doi: 10.1111/ene.15113. PMID: 34536256.
- Varsos GV, Richards H, Kasprowicz M et al. Critical closing pressure determined with a model of cerebrovascular impedance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:235–43
- Varsos GV, Richards HK, Kasprowicz M et al. Cessation of diastolic cerebral blood flow velocity: the role of critical closing pressure. *Neurocrit Care* 2014a;20:40–8.
- Varsos GV, Budohoski KP, Koliass AG et al. Relationship of vascular wall tension and autoregulation following traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014b;21:266–274
- Veldeman M, Albanna W, Weiss M et al.. Invasive Multimodal Neuromonitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Stroke* 2021;52:3624-3632. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034633. PMID: 34304602
- Wahlster S, Wijdicks EF, Patel PV et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology* 2015;84:1870-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001540. PMID: 25854866; PMCID: PMC4433464
- Wartenberg KE, Hwang DY, Haeusler KG et al. Gap Analysis Regarding Prognostication in Neurocritical Care: A Joint Statement from the German Neurocritical Care Society and the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2019;31:231-244. doi: 10.1007/s12028-019-00769-6. PMID: 31368059
- Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20-5. doi: 10.1212/wnl.58.1.20. PMID: 11781400
- Wijdicks EF, Varelas P, Gronseth G, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1911-1918. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e242a8
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Fünfte Fortschreibung 2022. DOI: 10.3238/arztebl.2022.rl_hirnfunktionsausfall_02
- World Health Organization (2023). Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366678>.

Danksagung

Ich danke Mina, Ava und Noam. Ihr seid mein Licht, meine Freude, Liebe und Inspiration.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

21.11.2023

.....
Datum

.....
Unterschrift