

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

DISSERTATION

Die duplexsonographische Analyse des globalen zerebralen  
Blutflusses nach kardiopulmonaler Reanimation  
– ein neuer hämodynamischer Parameter und seine  
prognostische Bedeutung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Reitemeier

aus Göttingen

Datum der Promotion: 14.02.2014

Für  
Ohana  
Diéquisom  
und  
S.L.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ABSTRAKT</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiologie des Herzstillstandes</b>	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>Pathomechanismen der zerebralen Hypoxie</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Therapie der zerebralen Hypoxie nach einem Herzstillstand</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Untersuchungen zur Einschätzung der neurologischen Prognose nach einem Herzstillstand</b>	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Bestimmung des globalen zerebralen Blutflusses</b>	<b>15</b>
<b>2.6</b>	<b>Transkranielle Duplexsonographie</b>	<b>16</b>
<b>2.7</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>METHODEN</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>19</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Allgemeines Management der Patienten auf der Intensivstation</b>	<b>19</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Erhebung der klinischen Daten</b>	<b>20</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Erhebung der paraklinischen Daten</b>	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Ultraschalluntersuchung</b>	<b>22</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Extrakranielle Duplexsonographie</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1.1</b>	<i>Arteria carotis interna</i>	<b>23</b>
<b>3.2.1.2</b>	<i>Arteria vertebralis</i>	<b>23</b>
<b>3.2.1.3</b>	<i>Blutvolumenfluss</i>	<b>24</b>
<b>3.2.1.4</b>	<i>Globaler zerebraler Blutfluss</i>	<b>25</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Transkranielle Duplexsonographie</b>	<b>26</b>
<b>3.2.2.1</b>	<i>Arteria cerebri media</i>	<b>26</b>
<b>3.2.2.2</b>	<i>Vena basalis Rosenthal</i>	<b>27</b>
<b>3.2.2.3</b>	<i>Mittlere Blutflussgeschwindigkeit</i>	<b>29</b>
<b>3.2.2.4</b>	<i>Pulsatilitätsindex</i>	<b>29</b>
<b>3.3</b>	<b>Statistische Auswertungen</b>	<b>30</b>

<b>4</b>	<b>ANATOMIE DER UNTERSUCHTEN GEFÄSSE</b>	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>Arteria carotis interna</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>Arteria vertebralis</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>Arteria cerebri media</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Vena basalis Rosenthal</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>36</b>
5.1.1	Klinische Daten	36
5.1.2	Outcome der Patienten	36
5.1.3	Initialer kardialer Rhythmus, Zeit bis zu der Reanimation und Reanimationsdauer	37
<b>5.2</b>	<b>Duplexsonographische Messungen</b>	<b>40</b>
5.2.1	Extrakranielle Duplexsonographie	40
5.2.1.1	<i>Beziehung zwischen dem globalen zerebralen Blutfluss und dem Outcome</i>	42
5.2.1.2	<i>Zerebrale Hypoperfusion und Hyperperfusion</i>	43
5.2.1.3	<i>Globaler zerebraler Blutfluss und Vitalparameter</i>	45
5.2.2	Transkranielle Duplexsonographie	47
5.2.2.1	<i>Arteria cerebri media</i>	47
5.2.2.2	<i>Vena basalis Rosenthal</i>	52
<b>5.3</b>	<b>Paraklinische Daten</b>	<b>55</b>
5.3.1	Somatosensorisch evozierte Potenziale	55
5.3.2	Neuronenspezifische Enolase	55
5.3.3	Elektroenzephalogramm	57
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>59</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Bewertung der Methode als bedside-Verfahren</b>	<b>59</b>
<b>6.2</b>	<b>Die zerebrale Hämodynamik nach Herzstillstand</b>	<b>59</b>
6.2.1	Extrakranielle Flussparameter	59
6.2.2	Intrakranielle Flussparameter	61
<b>6.3</b>	<b>Die zerebrale Hämodynamik und das Outcome</b>	<b>63</b>

<b>6.4</b>	<b>Weitere Einflussfaktoren auf den zerebralen Blutfluss</b>	<b>66</b>
6.4.1	Patientenalter	66
6.4.2	Mittlerer intraarterieller Blutdruck	67
6.4.3	Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO <sub>2</sub> )	68
6.4.4	Hämoglobinkonzentration	68
6.4.5	Katecholamine	68
<b>6.5</b>	<b>Weitere Einflussfaktoren auf die intrakranielle Hämodynamik</b>	<b>69</b>
6.5.1	Mittlerer intraarterieller Blutdruck	69
6.5.2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO <sub>2</sub> )	70
<b>6.6</b>	<b>Einfluss des initialen Rhythmus im Elektrokardiogramm und der Zeit bis zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs auf das Outcome</b>	<b>70</b>
6.6.1	Erster abgeleiteter Rhythmus im Elektrokardiogramm	70
6.6.2	Zeit zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs	71
<b>6.7</b>	<b>Etablierte klinische und apparative Methoden zur prognostischen Einschätzung nach dem Herzstillstand</b>	<b>72</b>
6.7.1	Somatosensorisch evozierte Potenziale und Outcome	72
6.7.2	Neuronenspezifische Enolase und Outcome	74
6.7.3	Elektroenzephalogramm und Outcome	75
<b>6.8</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>84</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>97</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>98</b>
	<b>PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>100</b>
	<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>101</b>

## 1 ABSTRAKT

### **Die duplexsonographische Analyse des globalen zerebralen Blutflusses nach kardiopulmonaler Reanimation – ein neuer hämodynamischer Parameter und seine prognostische Bedeutung**

*Einleitung:* Der Herzstillstand (cardiac arrest = CA) hat trotz erfolgreicher Reanimation häufig eine schlechte Prognose. Unterschiedliche diagnostische Verfahren sind etabliert, um das Outcome der Patienten zu prognostizieren. Ihre Sensitivität ist mitunter gering, zudem ist der Effekt der therapeutischen Hypothermie (TH) noch unzulänglich bekannt. Die duplexsonographische Untersuchung der zerebralen Perfusion könnte zusätzliche Informationen bezüglich der Ausmaße der neuronalen Schädigung bieten.

Ziel der Arbeit war die Analyse der Veränderungen der zerebralen Hämodynamik in der Akutphase nach CA und ihrer Korrelation mit dem Outcome der Patienten.

*Methoden:* In die Studie wurden 54 Patienten (17 – 85 Jahre, im Mittel  $63 \pm 17$  Jahre) eingeschlossen. Alle Patienten erhielten nach CA und erfolgreicher Reanimation für 24 Stunden TH. Serielle duplexsonographische Messungen des globalen zerebralen Blutflusses (CBF) sowie der intrakraniellen Blutflussgeschwindigkeiten der Arteria cerebri media (MCA) und Vena basalis Rosenthal und Pulsatilitätsindices der MCA wurden innerhalb der ersten 10 Tage nach der Reanimation durchgeführt. Das klinische Outcome wurde nach den Glasgow – Pittsburgh Outcome Scale of Cerebral Performance Categories (CPC) bewertet. Die Ergebnisse der etablierten diagnostischen Parameter (somatosensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus (SSEP), Elektroenzephalogramm (EEG) und Neuronenspezifische Enolase (NSE) wurden aufgezeichnet.

*Ergebnisse:* Bei 53 Patienten waren die Messungen erfolgreich. Der CBF differierte zwischen 210 und 1100 ml/min. 24 Patienten (45%) erreichten ein gutes Outcome. Der CBF und die intrakraniellen Blutflussparameter korrelierten nicht mit dem Outcome. Weder eine zerebrale Hypo- noch Hyperperfusion waren mit einem schlechten Outcome assoziiert. Alle Patienten mit einem fehlenden kortikalen Potenzial (N20) im SSEP verstarben.

*Schlussfolgerung:* Die zerebrale Perfusion nach CA variiert stark. Weder eine deutliche Hypo- noch Hyperperfusion scheinen ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome zu sein. Die Duplexsonographie ist zur Beurteilung der zerebralen

Hämodynamik nach einem CA geeignet, aber von geringem prognostischen Wert. Das SSEP war von den untersuchten der reliabelste Prädiktor für ein schlechtes Outcome.

### **Duplex sonographic analysis of the global cerebral blood flow after cardiopulmonary resuscitation – a new hemodynamic parameter and its prognostic value**

*Introduction:* Despite successful reanimation, cardiac arrest (CA) has often a poor clinical prognosis. Different diagnostic tools are established to predict patients' outcome. However, their sensitivity remains low. Furthermore, the effect of therapeutical hypothermia (TH) is only partly known. Assessment of cerebral perfusion by duplex ultrasound might provide additional information regarding the extent of neuronal damage.

The aim of the study was to analyse the changes of the cerebral hemodynamics in the acute stage after CA and its correlation with patients' outcome.

*Methods:* 54 patients (17 – 85 years, mean age:  $63 \pm 17$  years) were enrolled. All received TH for 24 hours after CA and reanimation. Serial measurements of global cerebral blood flow (CBF) as well as intracranial blood flow velocities of the middle cerebral artery (MCA) and the basal vein of Rosenthal and pulsatility indices of MCA were performed within the first 10 days using duplex ultrasound. Clinical outcome was measured using the Glasgow – Pittsburgh Outcome Scale of Cerebral Performance Categories (CPC). The results of the established diagnostic tools (median nerve somatosensory evoked potentials (SSEP), electroencephalogram (EEG) and neuron-specific enolase (NSE)) were recorded.

*Results:* Measurements were successful in 53 patients. CBF values differed between 210 and 1100 ml/min. 24 patients (45%) attained a good outcome. No correlation between CBF or intracranial blood flow characteristics and outcome was found. Neither cerebral hypo- nor hyperperfusion was associated with a fatal outcome. All patients with an absent cortical response (N20) in SSEP died.

*Conclusion:* Cerebral perfusion varies widely after CA. Neither hypo- nor hyperperfusion seem to be an independent risk factor for poor outcome. Duplex ultrasound is suitable to evaluate cerebral hemodynamics after CA but probably of limited prognostic value. Out of the diagnostic tools assessed in this study, SSEP was the most reliable predictor for a poor outcome.

## 2 EINLEITUNG

Der hypoxische Hirnschaden nach einem Herzstillstand (cardiac arrest = CA) ist aufgrund der hohen Inzidenz, des großen Therapieaufwands und vergleichsweise begrenzten Behandlungserfolgs vor allem der neurologischen Defizite ein bedeutendes Thema der Notfallmedizin. Insbesondere die Prognosefähigkeit für ein gutes Outcome ist limitiert. Im Folgenden werden die Epidemiologie, Pathophysiologie, Therapie, sowie etablierte Methoden zur frühzeitigen Prognoseeinschätzung zusammengefasst. Im Anschluss werden die Hypothesen der Arbeit zu dem möglichen Nutzen des duplexsonographischen Monitoring der zerebralen Hämodynamik nach einem CA entwickelt.

### 2.1 Epidemiologie des Herzstillstandes

Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems gehören in Deutschland mit etwa 30% zu den häufigsten Todesursachen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Todesursachen Stand 2011). Im Jahre 2011 lag die Letalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Bundesrepublik bei 418,5 pro 100 000 Einwohnern (Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbeziffern Stand 2011).

Die Akuttherapie des CA ist die kardiopulmonale Reanimation (CPR). Etwa die Hälfte der Patienten erlangt im Falle eines CA nach der CPR wieder eine spontane Kreislauffunktion (Böttiger et al. 1999, Peberdy et al. 2003). Vor dem Erreichen des Krankenhauses verstirbt ungefähr ein Drittel der Patienten mit einem CA (out of hospital cardiac arrest = OHCA) und nur 14% werden lebend entlassen (Böttiger et al. 1999). Die Langzeit-Überlebensrate eines OHCA (7,6%) ist geringer als die eines CA innerhalb des Krankenhauses (17%; in-hospital cardiac arrest = IHCA) (Peberdy et al. 2003, Sasson et al. 2010). Zwei aktuellen Studien zufolge haben die meisten Überlebenden unabhängig von IHCA oder OHCA ein sehr gutes bis gutes Outcome (Glasgow-Pittsburgh Outcome Scale of Cerebral Performance Categories (CPC) 1 – 2) (Böttiger et al. 1999, Peberdy et al. 2003), nur ca. ein Achtel hat eine schwere zerebrale Behinderung und 4% verbleiben im vegetativen Status (Peberdy et al. 2003). Trotzdem leidet die Hälfte der überlebenden Patienten an persistierenden kognitiven Defiziten, wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, kombiniert mit motorischen Defiziten (Pußwald et al. 2000, van Alem et al. 2004, Schneider et al. 2009). Knapp 50% der Patienten mit schlechtem Outcome nach einem CA hat eine in der Bildgebung sichtbare



zerebrale Schädigung infolge der Hypoxie (Laver et al. 2004, Schneider et al. 2009). Die hypoxische Hirnschädigung ist bei OHCA-Patienten für gut zwei Drittel und bei IHCA-Patienten für knapp ein Viertel der Todesfälle verantwortlich (Laver et al. 2004). Die führende Todesursache bei Patienten mit IHCA ist das multiple Organversagen (Laver et al. 2004).

### **2.2 Pathomechanismen der zerebralen Hypoxie**

Durch den CA entsteht eine globale Ischämie und folglich Hypoxie, durch die bereits nach ungefähr 10 Sekunden die Sauerstoffvorräte aufgebraucht sind und Bewusstlosigkeit eintritt (Rossen et al. 1943, Siesjö 1981, Safar 1988). Das Hirn hat eine sehr geringe Toleranzgrenze für Energie- und Sauerstoffmangel, so dass nach 15-minütiger globaler Ischämie 95% des Hirngewebes zerstört sind (Ames et al. 1968). Im metabolischen Bereich kommt es zu zahlreichen komplexen Veränderungen. Hervorzuheben sind: (a) eine anoxische Depolarisierung mit sofortigem Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe des Neuron, aufgrund dessen eine Aufhebung des Ruhemembranpotenzials und somit vor allem Kaliumausstrom und Natrium-, Chlorid- und Calciumeinstrom, (b) Störung des Energiehaushalts der Zelle mit Verlust von Adenosintriphosphat (ATP), folglich entstehen Azidose, Zellschädigungen und Ödeme, (c) Glutamatfreisetzung mit Aktivierung von destruierenden Enzymen, wie Lipasen, Proteasen und Nukleasen, die die Zellen ebenso zerstören wie (d) die unter Hypoxie entstandenen freien Radikale und das Stickstoffmonoxid (NO) (Siesjö 1981, Siesjö 1988, Safar 1988, Hachimi-Idrissi et al. 2004, Busl und Greer 2010). Diese Kaskaden leiten Nekrose, Apoptose oder Autophagozytose ein (Hossmann et al. 2001). Außerdem sind funktionelle Veränderungen an der Zelle zu beobachten: (a) Durch calciuminduzierte Schäden an den Mitochondrien entstehen weitere Energieverluste, da kein ATP mehr produziert werden kann, (b) das Zytoskelett ist nicht mehr intakt, demzufolge kann die Zellstruktur nicht aufrecht erhalten werden und (c) der Glutamatrezeptor wird aktiviert und Hitzeschockproteine und Immediate Early Genes (IEG) gebildet (Van Reempts 1984, Kiessling et al. 1993, Busl und Greer 2010).

Durch die anschließende Reperfusion und Reoxygenierung kommt es zu weiteren Schäden (Safar 1988, Holzer 2010). Die dadurch ausgelösten Pathomechanismen werden als Postreanimationssyndrom (Postresuscitation Syndrome) zusammengefasst

(Negovsky 1988, Safar 1988) und beinhalten (a) Perfusionsstörungen, (b) hauptsächlich durch Calcium, Eisen und freie Radikale getriggerte, organschädigende Kaskaden, (c) Autointoxikation durch extrazerebrales Organversagen und (d) Imbalance der systemischen Hämodynamik und rheologischen Eigenschaften des Blutes durch die vorangegangene Stase sowie Azidose und Hyperkapnie.

### **2.3 Therapie der zerebralen Hypoxie nach einem Herzstillstand**

Nach erfolgreicher CPR wird im Krankenhaus schnellstmöglich die therapeutische Hypothermie (TH) eingeleitet. Die multifaktorielle neuroprotektive Wirkung der Behandlung mit TH nach globaler Hypoxie konnte in verschiedenen klinischen Studien belegt werden (Bernard et al. 2002, The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002, Oddo et al. 2006). Die TH beeinflusst die oben genannten schädigenden Pathomechanismen positiv, verbessert damit die Überlebensrate und fördert die Wiederherstellung neurologischer Funktionen komatöser Patienten nach dem CA (Bernard et al. 2002, The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002). Die genauen Wirkungsweisen der TH sind bisher nicht in allen Details erforscht. Patienten mit TH haben ein eindeutig besseres Outcome als Patienten ohne TH (Bernard et al. 2002, The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002, Tiainen et al. 2003, Oddo et al. 2006). Deshalb empfiehlt das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) seit 2004 die TH als Behandlungsstandard nach CA (Jacobs et al. 2004). Inzwischen hat sie sich als Routineverfahren in den meisten Zentren etabliert. Laut aktueller Richtlinien der American Heart Association (AHA) stellt die TH neben der intensivmedizinischen Basistherapie die einzige spezifische Behandlungsoption dar, welche die Prognose nach einem CA verbessert (Peberdy et al. 2010).

### **2.4 Untersuchungen zur Einschätzung der neurologischen Prognose nach einem Herzstillstand**

Die Bedeutung einer möglichst frühen und sicheren prognostischen Einschätzung der Patienten ist offensichtlich: Sie erleichtert die Entscheidung bezüglich therapeutischer Fragestellungen und verhilft den Angehörigen zu einem klareren Bild über den Zustand und den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung des Betroffenen. Lange vor der Ära der

TH etablierten sich verschiedene klinische und apparative Prädiktoren im Hinblick auf die zu erwartende Prognose.

Die verlässlichsten Prädiktoren für ein schlechtes Outcome, die Eingang in die klinische Routine gefunden haben, sind klinisch-neurologische Zeichen (Auftreten eines myoklonischen Status epilepticus in den ersten 24 Stunden, fehlende Pupillenreaktion, fehlender Kornealreflex und keine motorische Antwort auf Schmerzreize nach 3 Tagen) (Levy et al. 1985, Wijdicks et al. 2006), ein Anstieg der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Serum auf über 33 µg/l an Tag 1 bis 3 (Fogel et al. 1997, Zandbergen et al. 2006 a) und das beidseitige Ausbleiben der kortikalen Antwort (N20) des somatosensorisch evozierten Potenzials des Nervus medianus (Medianus-SSEP) (Zandbergen et al. 1998, Zandbergen et al. 2006 a, Zandbergen et al. 2006 b, Wijdicks et al. 2006). Zu den Routineverfahren gehört außerdem das EEG, welches beim Auftreten bestimmter, exakt definierter Veränderungen ebenfalls mit sehr hoher diagnostischer Sicherheit ein schlechtes Outcome voraussagt (Wijdicks et al. 2006).

Darüber hinaus gibt es weitere Methoden, die bei einer wahrscheinlich geringeren prognostischen Aussagekraft zum Teil wesentlich aufwändiger, teurer oder weniger verfügbar sind und bisher nur eingeschränkten Eingang in die klinische Routine gefunden haben: Biochemische Marker wie das S-100B-Protein und bildgebende Verfahren (Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Einzelphotonen-Emissions-CT (SPECT)) (Wijdicks et al. 2006, Zandbergen et al. 2006 a, Oddo und Rossetti 2011).

Nicht auszuschließen und Gegenstand aktueller Forschung ist die Möglichkeit, dass die bisher etablierten Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome durch den Einfluss der TH modifiziert werden müssen (Wijdicks et al. 2006, Rossetti et al. 2010 a, Oddo und Rossetti 2011).

In unserer Klinik gehören die wiederholte klinisch-neurologische Untersuchung, die Durchführung apparativer Verfahren, wie Medianus-SSEP und EEG, sowie die Bestimmung der NSE im Serum zu klar definierten Zeitpunkten zu den Standarduntersuchungen bei allen Patienten nach dem CA. Insofern werden diese Methoden im Folgenden detaillierter dargestellt.

### *Klinisch-neurologische Untersuchung*

Vor Einführung der TH galten der myoklonische Status epilepticus in den ersten 24 Stunden, eine fehlende Pupillenreaktion auf Licht oder ein fehlender Kornealreflex sowie keine motorische Funktion unabhängig voneinander jeweils am 3. Tag nach dem CA als die zuverlässigsten Parameter zur Einschätzung des Outcomes (Wijdicks und Young 1994, Zandbergen et al. 1998, Wijdicks et al. 2006). Umgekehrt wiesen eine Pupillenreaktion auf Licht und vorhandene motorische Antwort nur bei einem kleineren Teil der Patienten auf ein gutes Outcome hin (Levy et al. 1985). Die für die TH erforderliche Sedierung und Muskelrelaxation erschwert jedoch eine klinische Beurteilung der Patienten, so dass es besonders bei den motorischen Tests zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (Cronberg et al. 2011, Oddo und Rossetti 2011, Samaniego et al. 2011). Erst nach diesem Behandlungsabschnitt kann die klinische Untersuchung prognostisch richtig eingeschätzt werden.

Wenige mit TH behandelte Patienten zeigten in den ersten drei Tagen keine motorische Antwort auf Schmerzreiz, obwohl sie ein gutes Outcome hatten (Al Thenayan et al. 2008, Rossetti et al. 2010 a, Samaniego et al. 2011). Auch fehlende Hirnstammreflexe (Pupillenreflex, Kornealreflex, Oculocephalreflex) sowie das Auftreten spontaner oder stimulussensitiver Myoklonien schlossen ein gutes Outcome bei Patienten, die mit TH behandelt wurden, nicht völlig aus (Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Samaniego et al. 2011, Daubin et al. 2011). Metaanalysen zufolge erlaubte die klinisch-neurologische Untersuchung nur bei weniger als der Hälfte aller Patienten frühzeitig die Vorhersage einer guten Prognose (Oddo und Rossetti 2011).

### *Somatosensorisch evozierte Potenziale*

Eine beidseits fehlende N20 24 – 72 Stunden nach einem CA erbrachte in nahezu allen Studien eine hundertprozentige Sicherheit für die Vorhersage eines schlechten Outcomes (American Heart Association 2005, Wijdicks et al. 2006, Zandbergen et al. 2006 a, Zandbergen et al. 2006 b, Peperdy 2010, Rothstein 2010). Die TH beeinträchtigt den prognostischen Wert des Medianus-SSEP offensichtlich nicht, da in Untersuchungen mehrheitlich eine ebenso zuverlässige Voraussage wie unter Normothermie möglich war (Tiainen et al. 2005, Bouwes et al. 2009, Fugate et al. 2010, Lee et al. 2010, Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Oddo und Rossetti 2011). Lediglich in einer Studie fand sich ein Patient, der trotz fehlender N20 ein gutes neurologisches Outcome hatte (Leithner et al. 2010).

### *Neuronenspezifische Enolase*

Die NSE ist ein intrazelluläres Enzym mit einer Molekularmasse von 78-kDa, das in Neuronen und anderen Zellen neuroektodermalen Ursprungs vorkommt (Schmechel et al. 1978). Sie wird als biochemischer Marker verwendet, dessen Bestimmung im Serum eine Möglichkeit zur frühen Prognose bei Patienten mit hypoxisch-ischämischem Hirnschaden bietet (Prange 1994, Fogel et al. 1997, Shinozaki et al. 2009, Rana et al. 2011).

Eine NSE im Serum von  $>33 \mu\text{g/l}$  im Zeitraum von 24 – 72 Stunden nach einem CA war in Untersuchungen an Patienten, die nicht mit TH behandelt wurden, immer mit einem schlechten Outcome assoziiert (Zandbergen et al. 2006 a). Inwieweit dieser Grenzwert der NSE bei mit TH behandelten Patienten noch eine sichere Prognose erlaubt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Von einigen Autoren wurde der ursprüngliche Grenzwert von  $33 \mu\text{g/l}$  angezweifelt (Fugate et al. 2010) oder nach oben korrigiert ( $78,9 - 97 \mu\text{g/l}$ ) (Reisinger et al. 2007, Steffen et al. 2010, Daubin et al. 2011). Andere Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die NSE unter TH niedriger sei als unter Normothermie, dass aber in jedem Fall eine Assoziation zwischen einem Abfall der NSE an Tag 2 nach dem CA und einem guten Outcome bestand (Tiainen et al. 2003). In weiteren Studien erlaubte auch unter TH ein Grenzwert von  $33 \mu\text{g/l}$  bzw.  $28 \mu\text{g/l}$  frühzeitig die sichere Vorhersage eines schlechten Outcomes (Oksanen et al. 2009, Rundgren et al. 2009).

### *Elektroenzephalogramm*

Eine durchgehend sehr niedrig amplitudige Grundaktivität ( $<20 \mu\text{V}$ ) und ein Burst-suppression-Muster in den ersten 3 Tagen nach Reanimation sind nach den Richtlinien der American Academy of Neurology (AAN) von 2006 ohne TH ein relativ sicheres Indiz für eine schlechte Prognose (Wijdicks et al. 2006).

Unter TH werden im Gegensatz zur Normothermie vermehrt Sedativa benötigt, die das EEG verändern und damit dessen prognostische Aussagekraft vor allem in der Frühphase nach der Reanimation stark beeinflussen können (Blume 2006, San-juan et al. 2010). Deshalb wird dem EEG unter Analgosedierung kein ausreichend hoher prognostischer Wert eingeräumt.

Unter Normothermie und ohne Sedativaeinfluss wiesen Status epilepticus, Burst-Suppression-Muster, generalisierte Suppression und nicht-reaktives EEG allein, und vor allem in Kombination, äußerst reliabel auf ein schlechtes Outcome hin (Wennervirta et al. 2009, Fugate et al. 2010, Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Rundgren et

al. 2010). Umgekehrt konnte ein EEG nach TH, welches die genannten negativen Prädiktoren nicht aufwies, in den meisten Fällen ein gutes Outcome vorhersagen (Kawai et al. 2011).

### *Bildgebende Verfahren*

Die Datenlage ist diesbezüglich unzureichend, jedoch gibt es einzelne vielversprechende Ergebnisse, die durch weitere Studien noch bestätigt werden müssen. Im zerebralen CT waren in einer Studie hypodense Areale im Bereich der Basalganglien 3 Tage nach dem CA sehr eng mit einem schlechten Outcome assoziiert (Wu et al. 2011).

Ein zusätzliches MRT verdoppelte die Sensitivität der alleinigen klinisch-neurologischen Untersuchung für ein gutes Outcome in einer Studie (Oddo und Rossetti 2011). Veränderungen in der diffusionsgewichteten MRT (diffusion weighted imaging = DWI) in der Frühphase (Els et al. 2004, Wu et al. 2009) sowie diffuse, persistierende Veränderungen und ein spätes zytotoxisches Hirnödem wiesen auf ein schlechtes Outcome hin (Greer et al. 2011).

Zum PET liegen bisher keine Daten vor, die einen Einsatz im klinischen Alltag rechtfertigen könnten (Schafsmaa 2003).

### *Zusammenfassung der Methoden*

Die klinisch routinemäßig angewandten Methoden können insgesamt relativ zuverlässig ein schlechtes Behandlungsergebnis prognostizieren, haben jedoch mitunter Defizite in der Vorhersage eines guten Outcomes. Verfahren, die zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine zuverlässige Prognose erlauben, sind für die weitere Therapie von enormer Bedeutung.

Die Kombination von verschiedenen Prädiktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit, ein schlechtes Outcome vorab reliabel einzuschätzen (Rossetti et al. 2010 a). Deshalb sollte ein multimodaler Ansatz aus klinisch-neurologischer Untersuchung, Medianus-SSEP, NSE, EEG und MRT für eine verlässliche Vorhersage des Outcomes von Patienten nach CA und TH gewählt werden (Oddo und Rossetti 2011).

### 2.5 Bestimmung des globalen zerebralen Blutflusses

Die bisher zur Diagnostik nach einem CA etablierten Methoden beurteilen die neuronale Integrität oder einen Zellschaden. Theoretische und praktische Überlegungen führen zu der Annahme, dass die zerebrale Perfusion Einfluss auf die Prognose haben könnte (Beckstead et al. 1978, Buunk et al. 2000, Lemiale et al. 2008, Álvarez-Fernández et al. 2009, Álvarez-Fernández et al. 2010, Álvarez-Fernández 2011). Bisher stellt diese keine diagnostische Größe dar und es gibt vergleichsweise wenige Studien zu dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) von Patienten nach einem CA.

Seit den Vierziger Jahren wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung der zerebralen Perfusion entwickelt, wie die Hämodilutionsmethode mit Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O) (Kety und Schmidt 1945), Krypton<sup>85</sup> (Lassen und Munck 1955) oder Xenon<sup>133</sup> (Glass und Harper 1963), das Xenon-CT, verschiedene MRT-Sequenzen, PET und SPECT, die verlässliche und akkurate Messungen des regionalen CBF erbringen (Soustiel et al. 2003).

Mittels Xenon-CT wurde in den ersten Stunden nach dem CA eine Hypoperfusion gefolgt von einer zunehmenden Hyperperfusion in den ersten 2 bis 3 Tagen beobachtet (Beckstead et al. 1978). In dieser Studie wurde kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen globaler zerebraler Hypoperfusion und einem schlechten Outcome gefunden (Beckstead et al. 1978). In PET-Scans an aufgrund eines CA reanimierten Patienten wurden in der ersten Woche generell niedrige globale CBF-Werte gemessen, jedoch lieferten sie keinen eindeutigen Indikator für das Outcome und keine Verbesserung der Prognosefindung (Edgren et al. 2003, Schaafsma et al. 2003).

Bis auf das Xenon-CT sind diese Methoden nicht bettseitig anwendbar, deshalb nur schwer in den klinischen Alltag zu integrieren und somit von geringer klinischer Relevanz.

#### *Extrakranielle Duplexsonographie*

Der Ultraschall ist eine nicht invasive, bettseitig durchzuführende und nebenwirkungsfreie Methode mit hoher Interobserver-Reliabilität und ist ideal geeignet für serielle Untersuchungen an kritisch kranken Patienten (Schöning et al. 1994, Schöning und Scheel 1996). Die Analyse des globalen CBF mittels extrakranieller Duplexsonographie wurde erstmals 1994 beschrieben (Schöning et al. 1994) und durch

zahlreiche Studien in den darauffolgenden Jahren als reliable Methode bestätigt (Schöning und Scheel 1996, Scheel et al. 2000, Dörfler et al. 2000, Doepp et al. 2003). Der Normalwert des CBF beträgt bei gesunden Erwachsenen 533 – 832 ml/min (Schöning et al. 1994, Dörfler et al. 2000, Scheel et al. 2000, Doepp et al. 2003). Der globale CBF ist bei Kindern mit 6,5 Jahren am höchsten und reduziert sich physiologisch mit zunehmendem Alter (Schöning und Hartig 1996, Dörfler et al. 2000, Scheel et al. 2000). Es besteht kein Unterschied des CBF zwischen den Geschlechtern (Schöning und Hartig 1996, Scheel et al. 2000).

Bei Patienten mit traumatischem Hirnschaden konnte mittels extrakranieller farbkodierter Duplexsonographie ein Cut-off-Wert für schlechtes Outcome festgestellt werden: Alle Patienten mit einem CBF <100 ml/min verstarben in der Studie (Schöning et al. 2005). Der Nachweis eines Grenzwertes für ein schlechtes Outcome bei dieser Patientengruppe lässt vermuten, dass es für Patienten mit einem CA ebenfalls einen Cut-off-Wert geben könnte.

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die den globalen CBF mittels Ultraschall zur Prognoseeinschätzung nach dem CA untersucht.

## 2.6 Transkranielle Duplexsonographie

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ist seit Mitte der Neunziger Jahre als Standardverfahren zur Hirntoddiagnostik in den Leitlinien der Bundesärztekammer (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998) und in denen der AAN etabliert (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 1995).

Seit 1982 besteht generell die Möglichkeit, mittels TCD intrakraniell Blutflussgeschwindigkeiten zu detektieren, zunächst in der Arteria cerebri media (MCA), später in weiteren zerebralen Arterien und Venen (Aaslid et al. 1982, Valdueza et al. 1995). Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD) misst wie die TCD reliabel die Blutflussgeschwindigkeit (BFG) und Blutflussrichtung in den großen Hirnbasisarterien sowie einigen intrakraniellen Venen und Sinus. Aufgrund des zusätzlichen Schnittbildes durch das Hirngewebe und damit der Orientierung an anatomischen Strukturen gelingt die Zuordnung der Gefäße und ihres Verlaufs zuverlässiger (Schöning et al. 1993, Stolz et al. 1999). Mittels TCCD können Aussagen



über eine intrazerebrale Hypo- bzw. Hyperperfusion, Stenosen, arteriovenöse Malformationen und den Hirndruck getroffen werden.

Die TCCD und die TCD sind in der Diagnostik nach einem CA bisher nicht anerkannt, allerdings gibt es kaum experimentelle Anwendungen in diesem Bereich.

Anhand von TCD-Untersuchungen in der MCA nach Reanimation konnten zeitabhängige Unterschiede der zerebralen Perfusion beobachtet werden. Initial scheint die BFG in der MCA relativ niedrig und der Pulsatilitätsindex (PI) erhöht zu sein, nach 12 – 24 Stunden jedoch steigt die BFG bei gleichzeitig fallendem PI an (Buunk et al. 1996, Iida et al. 1997). Fallserien deuten darauf hin, dass eine niedrige BFG bei gleichzeitig erhöhtem PI 3 Tage nach CA mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert sein könnten (Lemiale et al. 2008, Álvarez-Fernández et al. 2010).

Bislang wurden zerebrale Venen nach einem CA nicht mittels Ultraschall untersucht.

In sonographischen Studien nach traumatischer Subarachnoidalblutung (SAB) schien das Outcome bei denjenigen Patienten besser zu sein, die neben einem signifikanten arteriellen Anstieg der BFG auch eine Flusszunahme in der Vena basalis Rosenthal (BVR) aufwiesen (Mursch et al. 2001, Mursch et al. 2002).

## 2.7 Fragestellung

Aus der dargestellten Übersicht ergaben sich für uns die folgenden Fragen.

1. Sind extra- und transkranielle Ultraschalluntersuchungen an reanimierten Patienten in der Akutphase nach dem CA auf der Intensivstation (ITS) mit einem vertretbaren Aufwand durchführbar?
2. Lassen sich charakteristische Verläufe der zerebralen Hämodynamik in der Akutphase nach einem CA durch serielle Messungen extra- und intrakranieller Flussparameter feststellen und gibt es Unterschiede während und nach der TH?
3. Inwiefern bestimmen hämodynamische Veränderungen wie zerebrale Hypo- oder Hyperperfusion die Prognose?
4. Lässt sich gegebenenfalls ein Cut-off-Wert des CBF benennen, der eine infauste Prognose nach einem CA sicher vorhersagt?
5. Welchen Stellenwert könnte der Ultraschall im Kontext der etablierten diagnostischen Verfahren zur frühestmöglichen sicheren Bewertung der Prognose einnehmen?

Diese Fragen sollten anhand von duplexsonographischen Untersuchungen des CBF, der BFG der MCA und BVR, sowie des PI der MCA bei Patienten nach einem CA auf der ITS geklärt werden. Außerdem wurden die Ergebnisse der Ultraschallmessungen mit denen etablierter Prognosefaktoren verglichen.

### 3 METHODEN

#### 3.1 Patienten

##### 3.1.1 Allgemeines Management der Patienten auf der Intensivstation

Sämtliche Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Messungen in Behandlung auf der internistischen ITS der Charité. Die Zeit bis zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufes (return of spontaneous circulation (ROSC)) wurde erfasst. Diese definiert sich aus der Addition der Reanimationsdauer mit der Zeitspanne zwischen dem Einsetzen des Kreislaufstillstandes bzw. dem Eingang des Notrufs und dem Reanimationsbeginn. Die gesamte Studienpopulation wurde auf der internistischen ITS initial mit temporärer TH behandelt. Dafür erhielten die Patienten bei Aufnahme eine Infusion mit 4°C kalter Kochsalzlösung (1000 – 1500 ml im Bolus) und wurden mithilfe von gezieltem Temperaturmanagement durch das Kühlsystem Arctic Sun von Medivance innerhalb von 180 bis 240 Minuten auf eine Körperkerntemperatur (KT) von 33°C gekühlt. Der Arctic Sun regelt die Patiententemperatur über den Rumpf und Oberschenkel bedeckende Gekissen, durch die Wasser zirkuliert, dessen Temperatur über einen Patienten-Temperatur-Feedback-Kreislauf angepasst wird. Die KT von 33°C wurde für 24 Stunden beibehalten, woran sich eine langsame Aufwärmphase anschloss, bei der die KT mit einer Temperaturerhöhung von 0,25°C pro Stunde im Durchschnitt in weiteren 16 Stunden wieder auf Normaltemperatur angehoben wurde. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Analgosedierung mit Midazolam (0,125 mg/kg/h) und Fentanyl (0,002 mg/kg/h) mit einer bedarfsgerechten Dosisanpassung. Zur Vermeidung des Kältezitterns (Shivering) erhielten die Patienten wiederholt Pancuronium (0,1 mg/kg) zur Muskelrelaxation. Nach Abschluss der TH wurde die Sedierung an Tag 3 nach dem CA beendet und ein Entwöhnungsversuch vom Respirator (Weaning) initiiert. Der neurologische Status und die Glasgow Coma Scale (GCS) eines jeden Patienten wurden bei der Aufnahme erhoben. Im Verlauf wurde der Status 3 Mal am Tag von dem diensthabenden Internisten aktualisiert, indem er die Narkosetiefe durch Ansprechen, Berührung und Schmerzreiz beurteilte und den Pupillen- und Kornealreflex überprüfte. Zudem erfolgte eine Untersuchung durch einen erfahrenen neurologischen Facharzt an Tag 4 nach der Reanimation, das heißt mindestens 24 Stunden nach dem planmäßigen Beenden der Sedierung. Dieser Untersuchung folgten je nach individuellen klinischen Gegebenheiten bis zu 2 weitere.

### 3.1.2 Erhebung der klinischen Daten

Im Zeitraum von Mai 2009 bis November 2010 wurden insgesamt 54 Patienten untersucht. Einschlusskriterien für die Studie waren eine erfolgreiche CPR nach einem CA und eine Oxygenierung von  $\text{SaO}_2 > 85\%$  nach der Reanimation. Als Ausschlusskriterien galten Koma vor der Reanimation und hämodynamisch relevante Stenosen der hirnversorgenden Arterien, die während der ersten Ultraschalluntersuchung detektiert wurden.

Der erste kardiale Rhythmus im Elektrokardiogramm (EKG) wurde den Patientenakten entnommen.

Das neurologische Outcome wurde zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten anhand der international gebräuchlichen Glasgow-Pittsburgh Outcome Scale of Cerebral Performance Categories (CPC) (Cummins et al. 1991, Rana et al. 2011) durch die behandelnden Ärzte der ITS erhoben. Diese fünfstufige Skala (Tabelle 1) wurde zur Einschätzung des Ausmaßes der zerebralen hypoxischen Schädigung bei Patienten nach einem CA entworfen (Cummins et al. 1991, Wennervirta et al. 2009, Rana et al. 2011). Anhand des CPC wurden von uns Gruppen gebildet, die zur besseren Vergleichbarkeit mit bereits vorhandenen Studien dienen. Bezüglich ihres Outcomes haben wir die Patienten basierend auf der Mehrzahl der in der Literatur gefundenen Angaben, dichotomisiert: Ein CPC von 1 und 2 wurde als gutes Outcome und einer von 3 bis 5 als schlechtes Outcome gewertet (Madl et al. 2000, Bauer et al. 2003, Tiainen et al. 2003, Tiainen et al. 2005, Prohl et al. 2007, Reisinger et al. 2007, Derwall et al. 2009, Yanagawa et al. 2009, Rossetti et al. 2009, Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Steffen et al. 2010, Rana et al. 2011).

## Methoden

CPC 1	Gute zerebrale Performance. Arbeitsfähigkeit und normale Lebensführung erhalten.
CPC 2	Mittlere zerebrale Einschränkung. Ausreichende zerebrale Funktion für Teilzeitarbeit in einer geschützten Umgebung oder unabhängige Tätigkeiten im täglichen Leben.
CPC 3	Starke zerebrale Einschränkungen. Abhängigkeit von Anderen für tägliche Hilfe aufgrund von beeinträchtigter Hirnfunktion.
CPC 4	Koma, vegetativer Status.
CPC 5	Tod, Hirntod oder Tod nach anderen Kriterien

**Tabelle 1** Kategorien der Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CPC).

Eine persönliche Aufklärung der Angehörigen über die Studie erfolgte nach Möglichkeit bereits zum Zeitpunkt der ersten Ultraschalluntersuchung, ansonsten im Zeitraum bis zur zweiten Untersuchung. Dabei wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Untersuchungen wurden zuvor von der lokalen Ethikkommission der Charité bewilligt.

### 3.1.3 Erhebung der paraklinischen Daten

Zu jedem Zeitpunkt der duplexsonographischen Messungen wurden SaO<sub>2</sub>, Herzfrequenz (HF), mittlerer intraarterieller Blutdruck (MAP) sowie die KT direkt am Überwachungsmonitor abgelesen. Die Verwendung von Sedativa und Katecholaminen zum Messzeitpunkt wurde ebenfalls dokumentiert.

Anhand der aktuellen Blutgasanalyse (BGA), die auf der ITS ein- bis zweistündlich abgenommen wurde, dokumentierten wir die aktuellen Werte für pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, Hämoglobin, Natrium und Blutglukose des Patienten. Außerdem wurde der Wert der NSE im Serum am dritten Tag nach der Reanimation bestimmt.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher NSE-Grenzwerte, deren Überschreiten in der Literatur als verlässlicher Indikator für eine schlechte Prognose beschrieben wird, definierten wir 2 Grenzwerte: 33 µg/l (AHA 2005) und 80 µg/l (Reisinger et al. 2007, Steffen et al. 2010). Für beide Grenzwerte wurden, bezogen auf das Gesamtkollektiv, die sogenannte „false positive rate“ (FPR) und die „false discovery rate“ (FDR) bestimmt (Definition siehe 2.3).

Die folgenden apparativen Zusatzuntersuchungen wurden zu vordefinierten Zeitpunkten bei allen Patienten im Rahmen der neurologischen Standarddiagnostik nach Reanimation auf der ITS von medizinisch technischen Assistentinnen (MTA) durchgeführt, von dafür ausgebildeten Neurologen befundet und für die vorliegende Arbeit ausgewertet:

1. Medianus-SSEPs zwischen 24 und 48 Stunden nach der Reanimation, bei pathologischem Ergebnis gegebenenfalls ein weiteres SSEP. Zur Beurteilung des Outcomes wurden die Ergebnisse in 2 Gruppen eingeteilt: I. mit und II. ohne N20. Das Fehlen des N20-Potenzials wurde als Indikator für ein schlechtes Outcome aufgefasst.
2. EEG-Ableitungen zwischen Tag 1 und 4 nach Reanimation am komatösen, sedierten Patienten sowie 7 Tage nach dem ersten EEG ohne den Einfluss von Sedativa. Ausschließlich das zweite EEG wurde speziell auf die folgenden Charakteristika hin untersucht, die nach derzeitigem Wissensstand mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert sind: I. Status epilepticus, II. Burst-Suppression-Muster, III. Sehr niedrig amplitudiges EEG, IV. Nicht-reaktives EEG. Das Auftreten einer dieser Veränderungen im EEG wurde als Indikator für ein schlechtes Outcome gewertet.

Die FPR und FDR wurden für das untersuchte Patientenkollektiv im Hinblick auf ein schlechtes neurologisches Outcome bei einer fehlenden N20 im Medianus-SSEP sowie bei Auftreten der genannten pathologischen EEG-Muster bestimmt.

### **3.2 Ultraschalluntersuchung**

Die Untersuchung wurde mit dem farbkodierten Duplexgerät Powervision 6000 von Toshiba bettseitig am auf dem Rücken liegenden Patienten durchgeführt. Es wurden 3 Zeitpunkte für die seriellen Ultraschallmessungen festgelegt: I. 0 – 48 Stunden, II. 3 – 5 Tage und III. 6 – 10 Tage nach dem Indexereignis. Der Untersuchungsgang war bei allen Patienten gleich und beinhaltete die beidseitige Beurteilung der Arteria carotis interna (ICA), Arteria vertebralis (VA), MCA und BVR.

Hämodynamisch relevante Stenosen der untersuchten extra- oder intrakraniellen Arterien wurden anhand etablierter direkter und indirekter Ultraschallkriterien unter

Einbeziehung der Gefäßmorphologie, Strömungsstörungen und Blutflussgeschwindigkeiten ausgeschlossen. Arteriosklerotische Wandveränderungen im Bereich der Karotiden wurden dokumentiert und stellten kein Ausschlusskriterium dar, solange eine zuverlässige Messung des Blutflussvolumens gewährleistet blieb.

### **3.2.1 Extrakranielle Duplexsonographie**

#### **3.2.1.1 Arteria carotis interna**

Für die sonographische Beurteilung wurde die ICA jeder Seite in der Pars cervicalis zunächst im Longitudinalschnittbild als hoch auflösendes zweidimensionales Schnittbild durch das Gewebe (B-Bild) dargestellt (Abbildung 1). Dazu wurde die lineare 7,5 MHz Sonde von mediolateral auf dem Hals des Patienten positioniert, dessen Kopf um 25 – 40° passiv zur Gegenseite gewendet wurde, und zunächst die Arteria carotis communis (CCA) bis zur Karotisbifurkation verfolgt. An dieser Stelle kann die Arteria carotis externa (ECA) von der ICA anhand der Gefäßmorphologie, des Strömungsprofils, etwaiger Gefäßabgänge und manueller Oszillation von Endästen der ECA differenziert werden. Anschließend erfolgte die Beurteilung des Karotisbulbus und der weiter distal gelegenen Gefäßabschnitte der ICA. Zu Beginn der Messung wurde durch Vergrößerung der betreffenden Region ein B-Bild gewählt, um die Gefäßwandbeschaffenheit zu beurteilen. Die Messung selbst erfolgte 1 bis 2 cm kranial des Bulbus in einem über mindestens 1,5 cm gerade verlaufenden Abschnitt des Gefäßes, in dem ein laminares Strömungsprofil bestand.

#### **3.2.1.2 Arteria vertebralis**

Die duplexsonographische Beurteilung beider VA erfolgte nach gleichem Prinzip in der Pars transversaria, auch als V2-Segment bezeichnet, die in Höhe des vierten bis sechsten Halswirbelkörpers zwischen 2 Querfortsätzen liegt. Hierfür wurde die lineare 7,5 MHz Sonde von frontal, lateral des Larynx, auf dem Hals des Patienten positioniert. Der Kopf befand sich leicht nach dorsal rekliniert in Mittelstellung oder maximal bis 10° zur Gegenseite geneigt. Da die VA im Vergleich zur ICA tiefer im Gewebe liegt, wurde zur suffizienten Beurteilung des Strömungsprofils die sogenannte Pulsrepetitionsfrequenz am Ultraschallgerät in individuell unterschiedlichem Ausmaß verringert. Die Empfindlichkeit (gain) des Farbsignals wurde ebenfalls individuell optimiert (Widder und Görtler 2004) (Abbildung 1).

### 3.2.1.3 Blutvolumenfluss

Der Blutvolumenfluss (BVF) innerhalb eines Gefäßes ist definiert als das Produkt aus der Gefäß-Querschnittsfläche und der intensitätsgemittelten Strömungsgeschwindigkeit. Der BVF der großen hirnversorgenden Arterien (ICA und VA) ließ sich im Halsbereich duplexsonographisch in 2 Teilschritten zuverlässig ermitteln (Schöning et al. 1994):

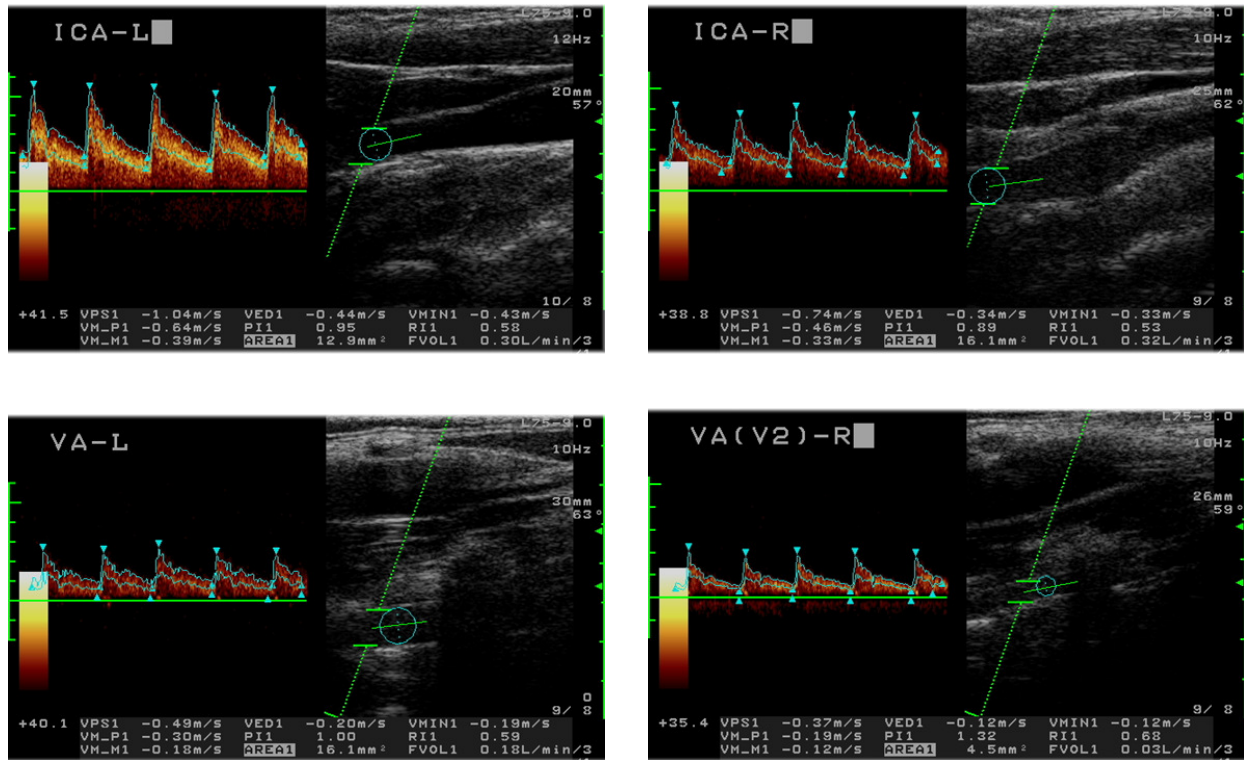
Das Gefäß (ICA bzw. VA) wurde im einfachen B-Bild des Duplexgerätes in sagittaler Ausrichtung (Längsschnitt) dargestellt. Wichtig war dabei eine scharfe Abgrenzung beider Gefäßränder vom umliegenden Gewebe. Die manuelle Berechnung des Durchmessers erfolgte in der Höhe des Gefäßes, die für die anschließende Beurteilung der BFG (siehe 3.2.2.3) geeignet erschien. Das Duplexgerät kalkulierte unter der Annahme eines kreisrunden Gefäßes aus dem Durchmesser ( $d$ ) die Querschnittsfläche ( $F$ ) anhand der Formel  $F = (d/2)^2 \cdot \pi$ .

Anschließend erfolgte an derselben Stelle des Gefäßes die Berechnung der BFG. Das sogenannte Messvolumen (sample volume) des Ultraschallstrahls wurde dafür über den gesamten Gefäßquerschnitt gelegt, um sowohl die schnelleren Strömungsanteile in der Mitte des Gefäßes, als auch die langsameren Flussanteile an den Rändern vollständig zu erfassen. Um eine korrekte Winkelkorrektur zwischen der Richtung des Ultraschallstrahls und des Blutflusses zu gewährleisten, musste die Messung dabei an einem Punkt erfolgen, an dem über mindestens 15 mm ein gerader Gefäßverlauf mit laminarer Strömung bestand. Die Winkelkorrektur durfte für eine korrekte Berechnung der BFG  $65^\circ$  nicht überschreiten. Im Anschluss daran wurde bei ausreichend gutem Signal-Rausch-Verhältnis eine artefaktfreie Hüllkurve über mindestens 3 Zyklen der Doppler-Strömungskurve gelegt (Abbildung 1). Dadurch wurden automatisch neben der systolischen ( $V_{\text{sys}}$ ) und enddiastolischen ( $V_{\text{ed}}$ ) BFG auch der Mittelwert des jeweiligen Strömungsmaximums über dem Herzzyklus ( $V_{\text{mean}}$ ) und der intensitätsgewichtete Mittelwert der Flussgeschwindigkeit innerhalb des Messzeitraums ( $V_{\text{avg}}$ ) vom Ultraschallgerät errechnet. Der  $V_{\text{avg}}$ -Wert berücksichtigte also die unterschiedlichen BFG der einzelnen Strömungsanteile und war von daher der Parameter, mit dem der BVF errechnet wurde.

Der BVF [ml/min] ließ sich durch eine Funktion des Ultraschallgerätes aus dem Produkt des Gefäßquerschnitts [ $\text{cm}^2$ ] und der  $V_{\text{avg}}$  (cm/sec) berechnen:  $\text{BVF} = F \cdot V_{\text{avg}}$ . Um mögliche Messfehler zu verringern, erfolgten für jedes Gefäß mindestens 2



Berechnungen des BVF. Bei deutlichen Differenzen zwischen den ersten beiden Messungen (>20 ml/min) führten wir eine dritte Berechnung durch. Aus den einzelnen Messergebnissen wurde der Mittelwert für die folgende Kalkulation des CBF berechnet.



**Abbildung 1** Ultraschallbasierte Messung des globalen zerebralen Blutflusses anhand der Bestimmung des Blutvolumenflusses in den Arteriae carotis internae und Arteriae vertebrales

Beispiel eines Patienten mit einem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) von 830 ml/min. VPS1: systolische Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{sys}$ ); VM-P1: intensitätsgemittelte mittlere Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{mean}$ ); VM-M1: intensitätsgewichteter Mittelwert der Flussgeschwindigkeiten innerhalb des Messzeitraums ( $V_{avg}$ ); VED1: Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit; PI1: Pulsatilitätsindex (PI); AREA1: Querschnittsfläche des Gefäßes; VMIN1: Minimale Blutflussgeschwindigkeit; RI1: Resistance-Index (RI); FVOL1: Blutvolumenfluss (BVF).

Oben: Arteria carotis interna (ICA): BVF entspricht in der rechten ICA 320 ml/min (rechte Seite) und in der linken ICA 300 ml/min (linke Seite).

Unten: Arteria vertebralis (VA): BVF entspricht in der rechten VA 30 ml/min (rechte Seite) und in der linken VA 180 ml/min (linke Seite).

### 3.2.1.4 Globaler zerebraler Blutfluss

Der CBF ist als Summe des BVF beider ICAs und VAs definiert (Schöning et al. 1994, Scheel et al. 2000, Dörfler et al. 2000) und wird ebenfalls in der Einheit ml/min

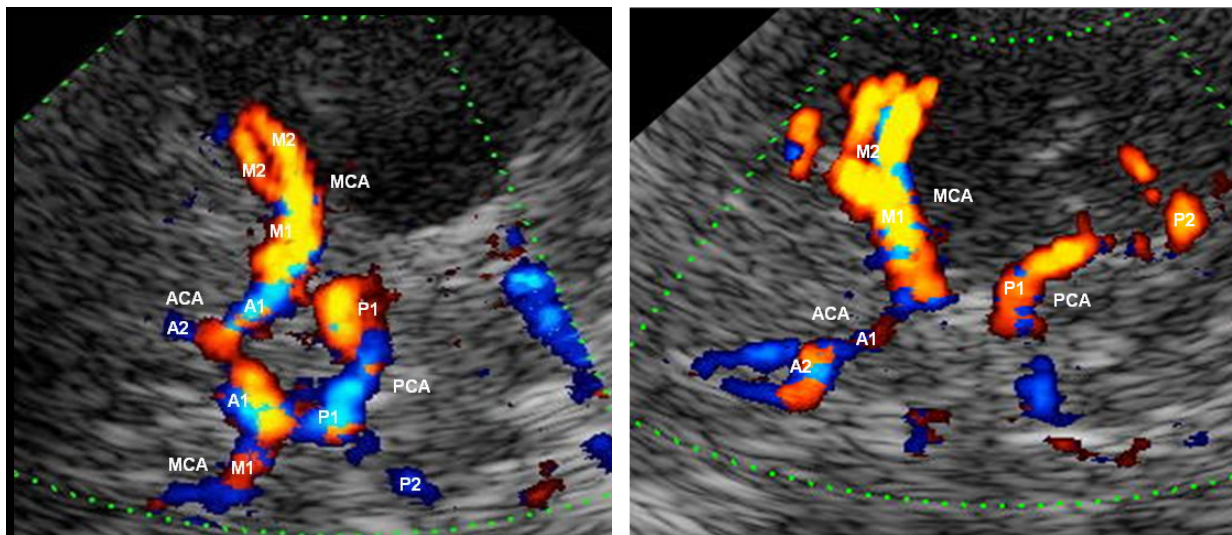
ausgedrückt. Eine zerebrale Normoperfusion wurde anhand einer historischen Kontrollgruppe (Doepp et al. 2003) von 29 altersgematchten gesunden Probanden, die mit dem gleichen Duplexgerät (Toshiba, Powervision 6000) unter Normokapnie (endtidales CO<sub>2</sub>: 40 mmHg) untersucht wurden, definiert: Der CBF in diesem Kollektiv betrug  $707 \pm 91$  ml/min. CBF-Werte oberhalb und unterhalb der doppelten Standardabweichung wurden als Hyperperfusion (>889 ml/min) bzw. Hypoperfusion (<525 ml/min) definiert.

### 3.2.2 Transkranielle Duplexsonographie

#### 3.2.2.1 *Arteria cerebri media*

Die transkranielle Untersuchung erfolgte generell mit einem speziellen Trapez-Schallkopf niedriger Ultraschallfrequenz (2,5 MHz), wodurch eine ausreichende Penetration des Ultraschalls durch die Schädelkalotte bei gleichzeitig ausreichender Auflösung in aller Regel gewährleistet ist (Widder und Görtler 2004). Die Sonde wurde zur Beurteilung der jeweils ipsilateralen MCA über einem temporalen Schallfenster direkt über dem Arcus zygomaticus (Aaslid et al. 1982), vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel, positioniert. An dieser Stelle ist der ohnehin dünne Knochen der Temporalregion am dünnsten (transtemporales Knochenfenster). Als äußerer Orientierungspunkt für die Ausrichtung des Schallstrahls diene das kontralaterale Jochbein (Widder und Görtler 2004). Das Ultraschallfenster wurde auf 10 cm Eindringtiefe eingestellt und für die spätere Beurteilung der MCA axial in der mesenzephalen Schallebene ausgerichtet (Zipper und Stolz 2002). Zunächst wurden die Parenchymstrukturen, wie das Mittelhirn, die basalen Zisternen, das Keilbein und die Fissura lateralis im B-Bild dargestellt. Daraufhin wurden die Hirnbasisarterien im intensitätsgewichteten Farbmodus (Powermode) abgebildet (Abbildung 2). Die Insonation der MCA erfolgte in ihrem Hauptsegment (M1-Segment), das zwischen dem Karotis-T und der Aufteilung in die M2-Äste gelegen ist. Die Untersuchungstiefe betrug zwischen 45 und 70 mm. Die Flussrichtung der MCA ist in diesem Segment per definitionem auf die Sonde zu (Zipper und Stolz 2002). Auf eine Winkelkorrektur wurde aufgrund der niedrigen Abweichung des Gefäßverlaufs im M1-Segment vom Schallstrahl (<30°) verzichtet. Bei sehr niedrigen Schallwinkeln (<30°) ist die Abweichung der ermittelten BFG von der tatsächlichen BFG bei Messungen ohne Winkelkorrektur vernachlässigbar gering. Generell sollte eine Winkelkorrektur

ausschließlich bei einem geraden Gefäßverlauf über mindestens 1,5 cm vorgenommen werden (Schöning und Walter 1992, Zipper und Stolz 2002), der jedoch, insbesondere bei älteren Patienten, nicht ausnahmslos vorhanden ist. Zudem wurde durch den Verzicht auf eine Winkelkorrektur die Vergleichbarkeit der Messwerte bei den seriellen Untersuchungen erhöht. Wie bei den extrakraniellen Ultraschallmessungen wurde nun eine artefaktfreie Hüllkurve über mindestens 3 Zyklen der Strömungskurve gelegt. Wenn das Signal-Rausch-Verhältnis nicht ausreichend gut war, wurde die Kurve manuell eingezeichnet. Die Messungen erfolgten an der Stelle der höchsten BFG innerhalb des M1-Segmentes. Anhand der Hüllkurve errechnete das Ultraschallgerät automatisch die Werte  $V_{sys}$ ,  $V_{ed}$ ,  $V_{mean}$  und  $V_{avg}$  sowie den PI (siehe 3.2.2.4).



**Abbildung 2 Darstellung der Arteria cerebri media in der mesenzephalen Ebene**

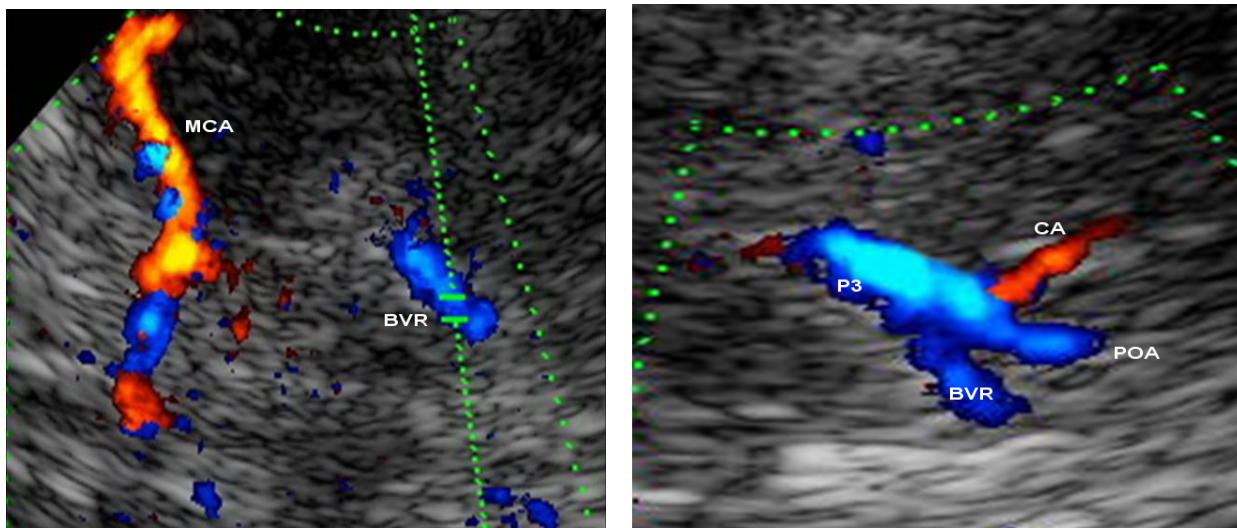
Links: Mediabifurkation; Rechts: Mediatrifurkation.

MCA: Arteria cerebri media, M1: M1-Segment der MCA, M2: M2-Segment der MCA, ACA: Arteria cerebri anterior, A1: A1-Segment der ACA, A2: A2-Segment der ACA, PCA: Arteria cerebri posterior, P1: P1-Segment der PCA, P2: P2-Segment der PCA.

### 3.2.2.2 Vena basalis Rosenthal

Die BVR wurde sonografisch mit derselben 2,5 Mhz Sonde durch das gleiche transtemporale Schallfenster wie die MCA untersucht (Valdueza et al. 1995, Stolz et al. 1999). Die farbcodierte Darstellung der Vene im Duplexbild erfolgte im sogenannten intensitätsgewichteten Power-Mode, gegebenenfalls wurde dabei die Pulsrepetitionsfrequenz reduziert (Stolz 2008). Zunächst wurde im B-Bild axial die

mesenzephalen Schallebene mit einer Eindringtiefe von 16 cm eingestellt. Nach Optimierung der Darstellung des Mesenzephalons und der umliegenden basalen Zisternen wurde die BVR in ihrem distalen Anteil zusammen mit der Arteria cerebri posterior (PCA) im P2-Segment im Farb-Duplex-Mode dargestellt (Abbildung 3). Aufgrund der engen anatomischen Beziehung und derselben Flussrichtung (von der Sonde weg) (Stolz et al. 1999), ließen sich dabei beide Gefäße in aller Regel nicht sicher voneinander abgrenzen. Erst mit Hilfe des Doppler-Mode ließ sich die BVR isoliert anhand ihrer charakteristischen Strömungskurve darstellen. Dabei wurde durch dezente Sondenbewegungen und gleichzeitige Minimierung des sample volume der Ultraschall auf die Vene fokussiert, um in Abgrenzung zur unmittelbar benachbarten PCA eine artefaktfreie Strömungskurve der BVR aufzuzeichnen. Der Beschallungswinkel zum Gefäß war in diesem Segment klein ( $<30^\circ$ ), sodass auf eine Winkelkorrektur verzichtet wurde. Die deutlich niedrigere Pulsatilität und BFG sowie das charakteristische windartige akustische Flussignal der BVR ermöglichten die sichere Differenzierung von der PCA (Valdueza et al. 1996, Abilleira et al. 1999).



**Abbildung 3 Darstellung der Vena basalis Rosenthal in der mesenzephalen Ebene**

Links: Die Vena basalis Rosenthal (BVR) im Kontext zu der Arteria cerebri media (MCA).

Rechts: Darstellung der Vena basalis Rosenthal (BVR) gemeinsam mit den anatomisch benachbarten Ästen der Arteria cerebri posterior (PCA); P3: P3-Segment der PCA, CA: Arteria calcarina (P4-Segment) und POA: Arteria parietooccipitalis (Ast der PCA).

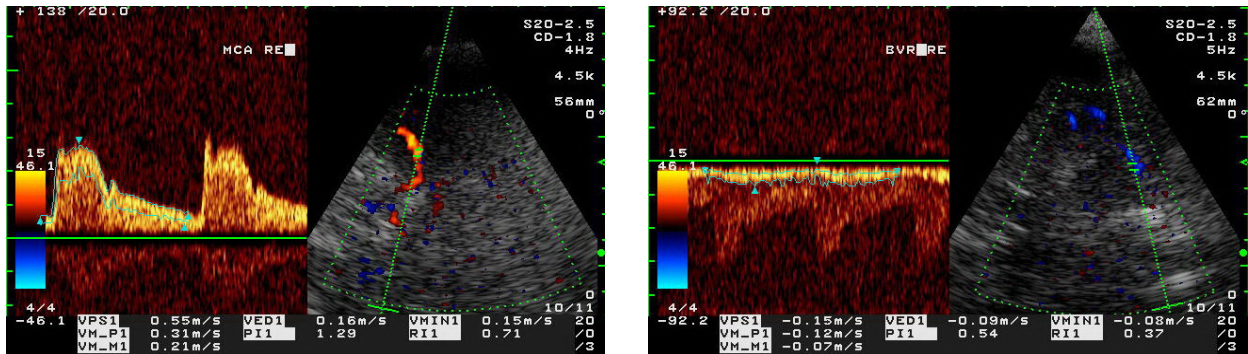
### **3.2.2.3 Mittlere Blutflussgeschwindigkeit**

Das Dopplerfrequenzspektrum wurde wie bei der extrakraniellen Duplexsonographie aufgezeichnet (Abbildung 4). Analog dazu wurde eine Hüllkurve über mindestens 2 Herzzyklen gelegt, mittels der das Ultraschallgerät automatisch  $V_{\text{sys}}$ ,  $V_{\text{ed}}$  und  $V_{\text{mean}}$  [ $V_{\text{mean}} = (V_{\text{sys}} + 2V_{\text{ed}}) \cdot \frac{1}{3}$ ] errechnete. Normwerte der BFG in der MCA umfassen einen relativ großen Bereich:  $V_{\text{sys}}$  der MCA 80 – 120 cm/sec,  $V_{\text{ed}}$  40 – 55 cm/sec (Zipper und Stolz 2002).

Bei der BVR wurde in einzelnen Fällen, wenn eine klare Abgrenzung von dem Schallsignal der PCA nicht gelang oder das Signal-Rausch-Verhältnis zu schlecht war, die Hüllkurve manuell nachgezeichnet (Abbildung 4). Normwerte der  $V_{\text{sys}}$  sind  $12,2 \pm 3,8$  cm/sec und der  $V_{\text{ed}}$   $8,7 \pm 2,8$  bei einem Winkel von  $0^\circ$  (Stolz et al. 1999). Für die  $V_{\text{mean}}$  der BVR gelten Werte von  $10,1 \pm 2,3$  cm/sec als normal (Valdueza et al. 1996). Für die weitere statistische Bearbeitung der Daten wurden ausschließlich der  $V_{\text{mean}}$ -Wert der MCA und der BVR sowie der PI der MCA verwendet.

### **3.2.2.4 Pulsatilitätsindex**

Der von Gosling und King 1971 als Indikator einer Stenose eingeführte PI wird nach Anlegen einer Hüllkurve über das Strömungsprofil ebenfalls automatisch von der Computersoftware berechnet. Die Gleichung lautet  $PI = (V_{\text{sys}} - V_{\text{ed}}) / V_{\text{mean}}$  (Gosling et al. 1971). Der PI hat keine Einheit und liegt im M1-Segment der MCA physiologisch zwischen 0,5 und 1. Er ist unabhängig von dem Winkel zwischen Ultraschallsonde und Gefäß, der BFG und der Geschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe (Gosling und King 1974). Der Anstieg des PI weist auf einen erhöhten peripheren Widerstand im Gefäßbett hin, der durch periphere Gefäßengstellungen, nachgeschaltete Stenosen, einen erhöhten ICP oder eine zerebrale Mikroangiopathie verursacht sein kann (Widder und Görtler 2004). Auch eine Aortenklappeninsuffizienz kann zu einem erhöhten PI führen (Widder und Görtler 2004). Ein erniedrigter PI findet sich bei vermindertem peripherem Widerstand, wie es beispielsweise poststenotisch, bei maximal dilatierten Widerstandsgefäßen oder bei arteriovenösen Malformationen mit Shunts der Fall ist, so wie bei zerebraler Hyperperfusion und Aortenklappenstenose (Widder und Görtler 2004).



**Abbildung 4 Transkranielle Duplexsonographie der Arteria cerebri media und Vena basalis Rosenthal**

VPS1: systolische Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{\text{sys}}$ ); VM-P1: intensitätsgemittelte mittlere Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ); VM-M1: intensitätsgewichteter Mittelwert der Flussgeschwindigkeiten innerhalb des Messzeitraums ( $V_{\text{avg}}$ ); VED1: Enddiasolische Blutflussgeschwindigkeit; PI1: Pulsatilitätsindex (PI); VMIN1: Minimale Blutflussgeschwindigkeit; RI1: Resistance-Index (RI).

links: rechte Arteria cerebri media (MCA) mit einer mittleren Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) von 31 cm/sec und einem Pulsatilitätsindex (PI) von 1,29.

rechts: rechte Vena basalis Rosenthal (BVR) mit einer mittleren Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) von 12 cm/sec.

### 3.3 Statistische Auswertungen

Die Datenarchivierung erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2003. Nach Beendigung der Datenerhebung wurde die Excel-Tabelle in PASW Statistics 18 eingelesen und im Second-look-Verfahren überprüft.

Für die statistische Auswertung des durch die Untersuchungen erhaltenen Datenmaterials wurde PASW Statistics 18 verwendet. Mit diesem Programm wurden für einzelne Datenreihen der Mittelwert (MW) und die einfache Standardabweichung (SD) berechnet. Die Vergleiche zwischen 2 nach den jeweiligen vordefinierten Merkmalskriterien aufgeteilten Gruppen wurden für I. normalverteilte Daten mit dem t-Test, für II. nicht-normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test unter Annahme unterschiedlicher Varianzen und einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  durchgeführt.

Korrelationsanalysen erfolgten für I. normalverteilte Daten durch Pearson's correlation (bei 2 Gruppen) und ANOVA (bei >2 Gruppen), für II. nicht-normalverteilte Daten durch Spearman correlation (bei 2 Gruppen) und nichtparametrischer Varianzanalyse für unabhängige Zusammenhänge (Kruskal-Wallis-Test) (bei >2 Gruppen).

Bivariate Korrelationsanalysen erfolgten I. zwischen CBF und Patientenalter, MAP, pCO<sub>2</sub>, Vmean und PI der MCA sowie Vmean der BVR, II. zwischen Vmean der MCA und Alter, MAP sowie pCO<sub>2</sub>, III. zwischen dem PI der MCA und Alter, MAP sowie pCO<sub>2</sub> und IV. zwischen Vmean der BVR und Alter, MAP sowie pCO<sub>2</sub>.

Mittels Chi<sup>2</sup>-Test wurde die Abhängigkeit des Geschlechts, des initialen kardialen Rhythmus, der Normo-, der Hypo- und der Hyperperfusion von dem Outcome berechnet.

Der prädiktive Wert eines zu erwartenden schlechten Outcomes wurde für die folgenden Befunde ermittelt: CBF (Hypoperfusion, Hyperperfusion), NSE (>33 µg/l und >80 µg/l), fehlende N20 im SSEP, pathologisches EEG (eins oder mehrere der nachstehenden Kriterien: Status epilepticus, Burst-Suppression-Muster, sehr niedrig amplitudiges EEG, nicht-reaktives EEG). Als Messgröße dienten dabei die FPR und FDR.

Die FPR ist definiert als (Anzahl der falsch Positiven) / (Anzahl der falsch Positiven + Anzahl der richtig Negativen) bzw. (Anzahl der fälschlich als schlecht prognostizierten Patienten) / (Anzahl aller Patienten mit gutem Outcome) und entspricht 1 – Spezifität.

Die FDR ist definiert als (Anzahl der falsch Positiven) / (Anzahl der falsch Positiven + Anzahl der richtig Positiven) bzw. (Anzahl der fälschlich als schlecht prognostizierten) / (Anzahl aller schlecht prognostizierten Patienten), also 1 – positiver prädiktiver Wert.

Die Boxplots wurden mit PASW Statistics 18 erstellt.

Graphische Regressionsanalysen erfolgten mittels Microsoft Office Excel 2003.

## 4 ANATOMIE DER UNTERSUCHTEN GEFÄSSE

### 4.1 Arteria carotis interna

Die paarige CCA teilt sich auf Höhe des dritten bis fünften Halswirbels an der sogenannten Bifurkation in ihre Endäste, die ECA und ICA, auf. Diese ist bei Kindern weiter kranial gelegen als bei Erwachsenen und sinkt durch Gefäßveränderungen mit zunehmendem Alter oft weiter ab (Huber et al. 1979). Die Karotisbifurkation stellt beim Erwachsenen eine Gefäßdilatation dar (Sinus oder Bulbus caroticus), die auf beide Äste oder nur auf die ICA übergreifen kann (Huber et al. 1979, Benninghoff und Dreckhahn 2004). Der Durchmesser der ICA ist in der Regel symmetrisch und beträgt im Bulbus ca. 9 mm, weiter distal im zervikalen Abschnitt 5 mm und intrakraniell 3 mm (Widder und Görtler 2004). Ungefähr 65 – 75% des gesamten CBF fließt durch beide ICAs, die den Lobus frontalis, Lobus parietalis und Teile des Lobus temporalis versorgen (Benninghoff und Dreckhahn 2004).

Die ICA wird in 4 Abschnitte eingeteilt: Pars cervicalis, petrosa, cavernosa und cerebralis. In der Pars cervicalis verjüngt sich die ICA nach kranial und steigt meist dorsolateral der ECA im Spatium lateropharyngeum parallel und medial zu der V. jugularis, im Idealfall fast gradlinig, zur Schädelbasis auf, ohne Gefäßäste abzugeben (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Elongationen insbesondere mit zunehmendem Alter sind in diesem Bereich häufig. Unmittelbar vor dem Eintritt in den Canalis caroticus krümmt sich die ICA konvex nach medial und liegt in diesem Abschnitt medial der V. jugularis interna (Huber et al. 1979).

Pars petrosa: Die ICA tritt im Canalis caroticus durch das Felsenbein in den Schädel ein (vertikaler Anteil). Im weiteren Verlauf bildet die Arterie das Karotisknie, indem sie sich nach vorne medial umbiegt (horizontaler Anteil). Pars cavernosa: Sie läuft weiter im Sulcus caroticus durch den Sinus cavernosus an der Seitenfläche des Corpus ossis sphenoidalis und bildet einen kurvenartigen Abschnitt, den Karotissiphon (Huber et al. 1979). Unmittelbar nach dem Duradurchtritt beginnt die Pars cerebralis: Der erste große Ast ist die A. ophthalmica, die subdural meistens (zu 83%) direkt nach dem Austritt aus dem Sinus cavernosus abgeht (Huber et al. 1979), zunächst mit dem N. opticus zur Orbita zieht und im Verlauf in die durale Scheide des N. opticus eintritt (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Die A. ophthalmica ist als einziger größerer Gefäßast der ICA nicht an der Hirnperfusion beteiligt.



Die ICA verläuft weiter nach kranial und gibt als zweiten Ast die A. communicans posterior ab, die eine Verbindung zur PCA darstellt und aus der kleine penetrierende Äste unter anderem zum Thalamus abgehen. In bis zu 22% der Fälle ist die A. communicans posterior einseitig und in bis zu 16% beidseitig hypoplastisch oder gar nicht angelegt, so dass zusammen in 38% eine Hypofunktionalität besteht (Hoksbergen et al. 2000). Bei einem einseitigen (ca. 10%) oder beidseitigen (ca. 1%) sogenannten embryonalen Versorgungstyp der PCA geht diese anstelle einer A. communicans posterior direkt aus der ICA ab. In diesen Fällen besteht keine oder nur eine rudimentäre Verbindung der PCA zur A. basilaris (BA). Als dritter relevanter Ast der ICA geht 2 – 4 mm weiter kranial die A. choroidea anterior ab (Widder und Görtler 2004), die Strukturen des Endhirns (Anteile der entorhinalen Region, Amygdala, Nucleus caudatus, Pallidum), gegebenenfalls Teile des Mittelhirns (Crura cerebri, Substantia nigra), Teile des Thalamus und des Tractus opticus sowie das Corpus geniculatum laterale versorgt (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Schließlich gabelt sich die ICA in Höhe des Processus clinoides anterior am Circulus Willisii in zwei Endäste: die MCA und die A. cerebri anterior (ACA). Diese Teilungsstelle ist das sogenannte Karotis-T.

### 4.2 Arteria vertebralis

Die VA geht beidseits als erster und stärkster Ast aus der A. subclavia hervor (Huber et al. 1979). Die VA beinhalten ein Viertel bis ein Drittel des CBF und versorgen den Hirnstamm, Kleinhirn, Okzipitallappen und weite Teile der Basis des Schläfenlappens. Die VA ist im Seitenvergleich häufiger links als rechts kaliberstärker und kräftiger perfundiert (Huber et al. 1979), so zeigt die rechte VA auf Höhe der Bandscheibe zwischen C2 und C3 einen mittleren äußeren Durchmesser von 3,88 mm, die linke hingegen von 4,3 mm (Lang und Kessler 1991).

Die VA zieht dorsal des M. scalenus anterior nach dorsokranial, tritt meist auf Höhe des sechsten Halswirbels in die Foramina der Processus transversales ein und verläuft, begleitet von den oft paarigen oder plexusartig angelegten Vv. vertebrales, unter Abgabe einer variablen Zahl von Muskelästen bis zum Atlas (Huber et al. 1979). Hier bildet sie die Atlasschlinge und gelangt durch das Foramen magnum in die Schädelkalotte. Die paarige A. inferior posterior cerebelli (PICA) geht als erster großer Ast am Oberrand der Medulla oblongata ab und versorgt kaudale Kleinhirnanteile, Teile der Medulla oblongata und den Plexus choroideus des vierten Ventrikels (Widder und

Görtler 2004). Auf Höhe des Sulcus pontomedullaris erfolgt in der Regel die Vereinigung beider VA zur BA, die im Mittel einen Innendurchmesser von 1,7 mm (0,91 – 2,88 mm) aufweist und an der Ventralfläche der Pons aufwärts verläuft (Lang et al. 1987, Benninghoff und Dreckhahn 2004). Die BA gibt als ersten großen Ast die paarig angelegte A. inferior anterior cerebelli (AICA), die kaudale Kleinhirnanteile, die laterale Medulla oblongata und die Pons versorgt, sowie zahlreiche Rami ad pontem (penetrierende Brückenarterien) ab. Auf der Höhe der Fossa interpeduncularis zweigt der zweite große Ast, die paarige A. cerebelli superior, ab, die durch die Cisterna ambiens um die Pedunculi cerebri zur Dorsalfläche des Kleinhirns gelangt (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Anschließend gabelt sich die BA 0,1 bis 1,5 cm kranial vom Dorsum sellae in die beiden Endäste, die PCA (Huber et al. 1979, Widder und Görtler 2004).

### **4.3 Arteria cerebri media**

Die MCA ist die kaliberstärkste Hirnbasisarterie (Huber et al. 1979). Der Hauptstamm (M1-Segment) verläuft in Verlängerung der ICA nach anterolateral, annähernd parallel zur Ala minor ossis sphenoidalis (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Auf ihrem Verlauf zum Sulcus lateralis gibt sie über der Substantia perforata die Aa. lenticulostriatae laterales zu den Basalganglien und der vorderen Hälfte der Capsula interna ab (Huber et al. 1979, Benninghoff und Dreckhahn 2004). Dieser Abschnitt wird dopplersonographisch und angiographisch als M1-Segment bezeichnet (Widder und Görtler 2004) und ist 16 mm (5 – 30 mm) lang, bei einem Kaliber von durchschnittlich 2,7 mm (1,5 – 3,5 mm) (Huber et al. 1979, Lang und Dehling 1980). Am unteren Inselrand zweigt sich das M1-Segment in 2 (20%), 3 (30%) bzw. 4 (16%) Hauptäste auf (M2-Äste, Pars insularis), denen Äste zur Inselrinde, Claustrum und Capsula externa entspringen (Benninghoff und Dreckhahn 2004). Vorwiegend operculär kommt es zu weiteren Aufzweigungen (M3-Äste, Pars opercularis). Die Endäste versorgen als Rami corticales (M4-Äste, Pars corticalis) die Seitenfläche des Lobus frontalis, temporalis und parietalis, große Teile der Zentralregion und den Temporalpol, darüber hinaus die Substantia alba bis zu den Seitenventrikeln sowie den mittleren Teil der Sehstrahlung (Kahle und Frotscher 2005).

### 4.4 Vena basalis Rosenthal

Die BVR entsteht im Bereich der Substantia perforata aus der Vereinigung der den mediobasalen Frontallappen drainierenden Vv. anteriores cerebri mit den die Inselregion drainierenden Vv. media profundae cerebri und den Vv. striatae inferiores (Huber et al. 1979, Benninghoff und Dreckhahn 2004). Die paarig angelegte BVR ist mit einem Durchmesser von 1,7 mm (0,91 – 2,88 mm) die prominenteste basale Hirnvene (Lang et al. 1987). Es gibt so gut wie keine Hypoplasien, Atresien oder signifikanten Seitenunterschiede der BVR und ihr Verlauf ist interindividuell extrem konstant. Deshalb ist sie sehr gut dopplersonographisch zu untersuchen und zu 90 bis 97% nachweisbar (Valdueza et al. 1996, Baumgartner et al. 1997, Stolz et al. 1999), bei unter 40-Jährigen sogar zu 96 – 100%, bei über 60-Jährigen hingegen nur zu 85 – 86% (Baumgartner et al. 1997, Stolz et al. 1999). Die dopplersonographischen Untersuchungen der BVR liefern reliable Werte der BFG. Zudem bleibt der Durchmesser abgesehen von extremer Hypo- oder Hyperkapnie unter pathologischen Bedingungen (moderate Hyper- und Hypokapnie, ICP-Anstieg) konstant, wodurch Veränderungen der BFG direkt Änderungen der Perfusion (des BFV) widerspiegeln. Vor allem in ihrem mittleren Segment ist die BVR mit einem Durchmesser von 2 – 3 mm zu 95% in Form und Verlauf konstant (Huber et al. 1979, Ono et al. 1984). Zwischen Hirnstamm und Hemisphäre zieht sie um das Mittelhirn herum und formiert mit den anderen basalen Hirnvenen (V. cerebri anterior, V. cerebri media profunda, V. cerebri interna und V. galena) einen Venenzirkel (Huber et al. 1979, Valdueza et al. 1995, Valdueza et al. 1996). Am medialen Rand des Tractus opticus verläuft die BVR parallel zur PCA um das Mesencephalon und zieht seitlich des Pedunculus cerebri in der Cisterna ambiens bis zum Trigonum habenulare. Die BVR erhält Zuflüsse aus dem Temporallappen, Hippocampus, Thalamus und Mittelhirn bevor sie direkt oder über die paarige V. cerebri interna in die unpaarige V. cerebri magna Galeni mündet (Huber et al. 1979, Ono et al. 1984, Benninghoff und Dreckhahn 2004, Widder und Görtler 2004). Darüber hinaus kann die BVR direkt in den Sinus rectus einmünden, der durch die V. cerebri magna Galeni und den Sinus sagittalis inferior gebildet wird und am Confluens sinuum mit dem Sinus sagittalis superior zusammenfließt. Von hier aus wird das venöse Blut überwiegend über den rechten und linken Sinus transversus in die paarig angelegten Sinus sigmoidei und schließlich in die Vv. jugulares internae abgeleitet (Benninghoff und Dreckhahn 2004).

### 5 ERGEBNISSE

#### 5.1 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden 54 Patienten (17 Frauen, 37 Männer) untersucht. Bei einem Patienten waren die Untersuchungsbedingungen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und eingeschränkten Beweglichkeit des Halses zusätzlich zu der Position des liegenden Jugulariskatheter so schlecht, dass keine suffiziente Bestimmung des CBF möglich war. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich demnach auf eine Gesamtzahl von 53 Patienten (17 Frauen, 36 Männer).

##### 5.1.1 Klinische Daten

Die erste Messung fand bei 28 Patienten unter TH (4 – 28 Stunden nach dem CA), bei 16 in der Aufwärmphase (28 – 44 Stunden nach dem CA) und bei 9 normothermen Patienten (>44 Stunden nach dem CA) statt. Zum Zeitpunkt der ersten Messung waren 49 Patienten sediert. Bei der zweiten erhielten 9 und bei der dritten Messung 3 Patienten eine Sedierung.

Das Alter der Patienten variierte zwischen 17 und 89 Jahren (MW  $\pm$  SD: 63  $\pm$  17; Median: 66). Die Patienten mit gutem Outcome (CPC 1 – 2) waren im Mittel 59 Jahre alt (SD: 18; Median: 60), die mit schlechtem Outcome (CPC 3 – 5) 67 Jahre (SD: 16; Median: 72) ( $p = 0,1$ ). Das Alter unterschied sich nicht signifikant in den CPC-Gruppen ( $p = 0,13$ ). Patienten mit CPC 1 waren im Mittel 55 Jahre und Patienten mit CPC 5 70 Jahre alt. Dieser Unterschied war bezogen auf diese beiden Untergruppen signifikant ( $p = 0,02$ ).

MAP, HF, KT, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, Hämoglobin, Natrium und Blutglukose unterschieden sich in den Outcomegruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht signifikant voneinander.

##### 5.1.2 Outcome der Patienten

Bei der Entlassung von der ITS zeigten 24 der untersuchten Patienten (45%) ein gutes und 29 (55%) ein schlechtes neurologisches Outcome. Im Beobachtungszeitraum verstarben 21 Patienten (40%).

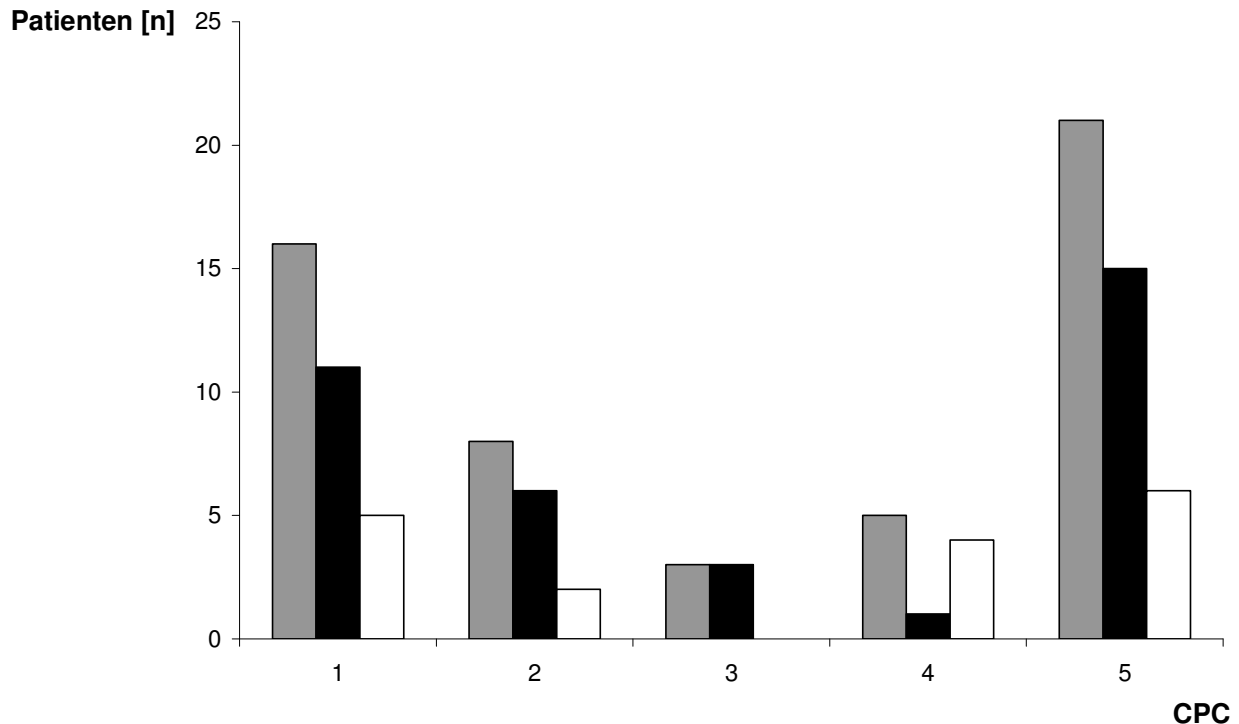
Sieben Frauen (41%) und 17 Männer (47%) erreichten ein gutes, 10 Frauen (59%) und 19 Männer (53%) ein schlechtes Outcome. Es gab keinen geschlechtsbezogenen

---

## Ergebnisse

---

Unterschied ( $p = 0,8$ ). Die Anzahl der Patienten bezogen auf die einzelnen CPC-Kategorien ist graphisch in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5** Die Anzahl aller Patienten (grau), der Männer (schwarz) und der Frauen (weiß) klassifiziert nach der Cerebral Performance Categories (CPC) Skala.

### 5.1.3 Initialer kardialer Rhythmus, Zeit bis zu der Reanimation und Reanimationsdauer

Der initial vorliegende, pathologische kardiale Rhythmus ließ sich bei 50 Patienten ermitteln. KF wurde bei 23, PEA bei 10 und Asystolie bei 17 Patienten festgestellt (Tabelle 1). Es fand sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten mit Asystolie ( $67 \pm 17$  Jahre), mit KF ( $63 \pm 16$  Jahre) und mit PEA ( $65 \pm 16$  Jahre) ( $p = 0,6$ ). Von den 21 Patienten mit gutem Outcome wiesen initial 14 ein KF (67%), 4 eine PEA (19%) und 3 eine Asystolie (14%) auf; von den 29 Patienten mit schlechtem Behandlungsergebnis hatten dagegen 9 ein KF (31%), 6 eine PEA (21%) und 14 eine Asystolie (48%) (Tabelle 1). KF war mit einer besseren Prognose assoziiert als Asystolie ( $p = 0,03$ ).

Die Zeit bis ROSC wurde bei 48 Patienten ermittelt.

## Ergebnisse

Die Zeit zwischen Kreislaufstillstand bis zu dem Beginn der Reanimation reichte von 0 bis 20 Minuten und betrug im Median 4 Minuten (1. Quartil: 0,5 Minuten; 3. Quartil: 5 Minuten). Ebenso zeigte die Reanimationsdauer mit 1 bis 60 Minuten (Median: 10 Minuten; 1. Quartil: 5,25 Minuten; 3. Quartil: 20 Minuten) eine große Varianz. Die ROSC-Zeit betrug zwischen 1 und 60 Minuten (Median: 17 Minuten; 1. Quartil: 9,25 Minuten; 3. Quartil: 28,75 Minuten) (Tabelle 1). Sie unterschied sich bei den Patienten mit gutem (Median: 17 Minuten; 1. Quartil: 11,25 Minuten; 3. Quartil: 30 Minuten) nicht signifikant ( $p = 0,793$ ) von denen mit schlechtem Outcome (Median: 16,5 Minuten; 1. Quartil: 8 Minuten; 3. Quartil: 25 Minuten) (Tabelle 1). 12 Patienten hatten eine Zeit bis ROSC >25 Minuten, davon erreichten 6 ein gutes und 6 ein schlechtes Outcome.

	gesamt	CPC 1 – 2	CPC 3 – 5
<b>Patienten [n]</b>	53	24	29
<b>Männliche Patienten [n]</b>	36	17	19
<b>Weibliche Patienten [n]</b>	17	7	10
<b>Kammerflimmern [n]</b>	23	14	9
<b>Pulslose elektrische Aktivität [n]</b>	10	4	6
<b>Asystolie [n]</b>	17	3	14
<b>Zeit bis ROSC* [min]</b>	17	17	16,5

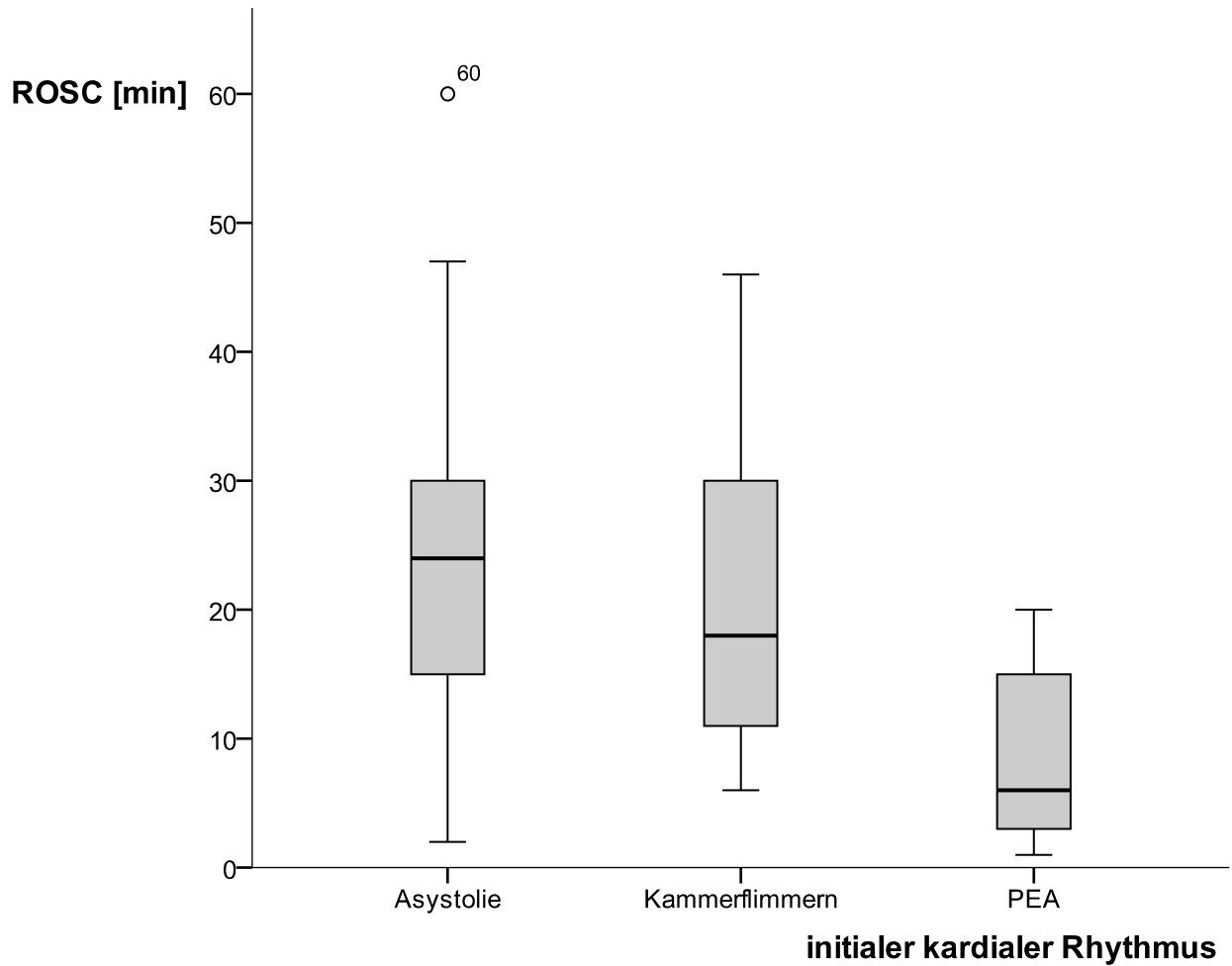
**Tabelle 1** Demographische und notärztliche Daten klassifiziert nach gutem (CPC 1 – 2) und schlechtem (CPC 3 – 5) Outcome. Angaben in Anzahl [n] bzw. Median in Minuten [min]. \*Zeit bis Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs (ROSC).

Die Reanimationsdauer der Patienten mit PEA war signifikant kürzer als bei denen mit Asystolie ( $p = 0,004$ ) und KF ( $p = 0,02$ ). Zwischen Asystolie und KF gab es keinen Unterschied ( $p = 0,42$ ).

Die Zeit bis ROSC unterschied sich bei Patienten mit PEA signifikant von denen mit Asystolie ( $p = 0,002$ ) und KF ( $p = 0,003$ ). Asystolie und KF differierten nicht ( $p = 0,36$ ) in der Zeit bis ROSC (Abbildung 6).

Die Zeit bis zum Einsetzen der Reanimationsmaßnahmen, die Reanimationsdauer und die ROSC-Zeit sind getrennt je nach initialem Rhythmus im EKG in Tabelle 2 dargestellt.

## Ergebnisse



**Abbildung 6** Boxplotdarstellung der Zeit bis zur Herstellung eines suffizienten Kreislaufs (ROSC) bei Asystolie, Kammerflimmern und pulsloser elektrischer Aktivität (PEA).

	<b>Asystolie</b>	<b>KF</b>	<b>PEA</b>	<b>p</b>
<b>Zeit bis Reanimation</b>	4	4	1,5	0,105
<b>Reanimationsdauer</b>	15	12	4,5	0,011
<b>Zeit bis ROSC</b>	24	19	6,0	0,003

**Tabelle 2** Zeit bis Reanimation, Reanimationsdauer und Zeit bis zur Herstellung eines suffizienten Kreislaufs (ROSC) bei Asystolie, Kammerflimmern (KF) und pulsloser elektrischer Aktivität (PEA). Angegeben sind die Mediane [min] und das Signifikanzniveau (p-Werte der nichtparametrischen Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den Patienten mit Asystolie, KF und PEA).

### 5.2 Duplexsonographische Messungen

Insgesamt konnten die Befunde von 98 Messungen ausgewertet werden.

Bei 28 Patienten gelang es, die erste Ultraschalluntersuchung innerhalb von 24 Stunden nach dem CA durchzuführen.

Die Gründe, dass nicht alle Patienten innerhalb von 24 Stunden untersucht werden konnten, lagen in erster Linie an den begrenzten personellen Ressourcen, seltener an der zu späten Mitteilung über einen potentiellen Studienpatienten vonseiten der internistischen ITS. Die Anzahl der Messungen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung werden in Tabelle 3 dargestellt.

Drei Messungen konnten bei 11, zwei bei 23 und eine bei 19 Patienten vorgenommen werden. Somit fanden von den geplanten 159 Untersuchungen 61 nicht statt. Die Gründe, dass nicht bei allen 53 Patienten 3 Messungen durchgeführt wurden, waren der frühe Tod von 17 Patienten, schnell wiedererlangtes Bewusstsein mit vorzeitiger Entlassung in 2 Fällen, zu schlechte Untersuchungsbedingungen im Verlauf nach erster erfolgreicher Messung bei 2 Patienten und wiederum die eingeschränkte Verfügbarkeit der Untersucher.

Untersuchungen zum ersten Messzeitpunkt (0 – 48 Stunden) erfolgten bei 44 Patienten, zum zweiten (3 – 5 Tage) bei 31 Patienten und zum dritten (6 – 10 Tage) bei 23 Patienten. Bei 2 Patienten (CPC 4 bzw. 5) konnte zum zweiten Messzeitpunkt aufgrund schlechter Schallbedingungen im Gegensatz zum ersten kein CBF bestimmt werden. Auf eine dritte Messung wurde in beiden Fällen verzichtet. Die Auswertungen des CBF beziehen sich zum zweiten Messzeitpunkt deshalb auf eine Anzahl von 29 Patienten.

#### 5.2.1 Extrakranielle Duplexsonographie

Die gemessenen CBF-Werte lagen zwischen 210 und 1100 ml/min. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation wurden im Verlauf keine signifikanten Veränderungen des CBF festgestellt. Es bestand zu keinem Zeitpunkt eine generelle Hypo- oder Hyperperfusion.

Der Vergleich des CBF zwischen den 3 vordefinierten Messzeiträumen ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,2$ ).

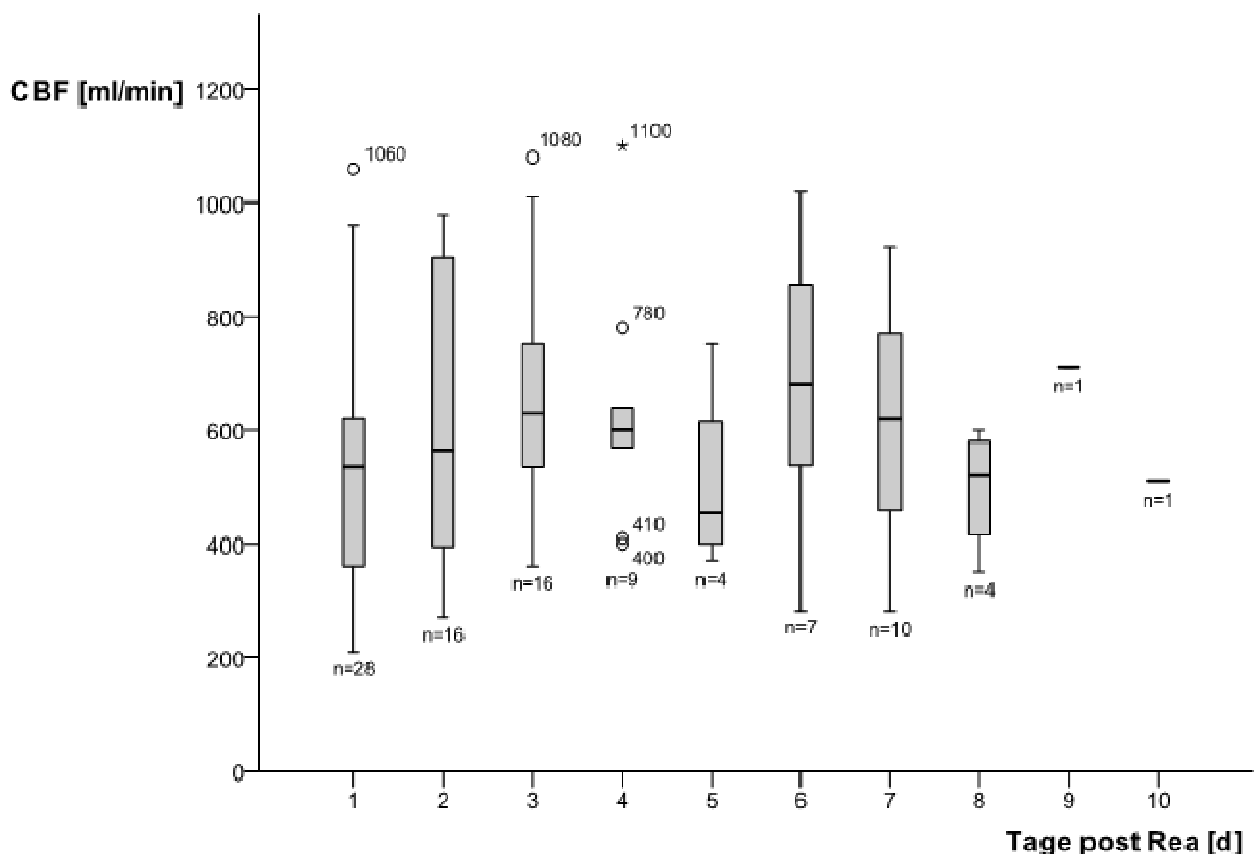


## Ergebnisse

Die Ergebnisse der seriellen Messungen des CBF werden in Tabelle 3 und Abbildung 7 dargestellt.

CBF	1. Messzeitpunkt		2. Messzeitpunkt		3. Messzeitpunkt	
	CBF [ml/min]	n	CBF [ml/min]	n	CBF [ml/min]	n
MW ± SD	559 ± 240	44	636 ± 203	29	616 ± 209	23
Median	535	44	600	29	565	23
MIN – MAX	210 – 1060	44	360 – 1100	29	280 – 1020	23

**Tabelle 3** Mittelwerte, Standardabweichungen (MW ± SD), Mediane, minimale und maximale (MIN – MAX) Werte des globalen zerebralen Blutflusses (CBF) in [ml/min] und Anzahl der Messungen [n] zu den verschiedenen Messzeitpunkten.



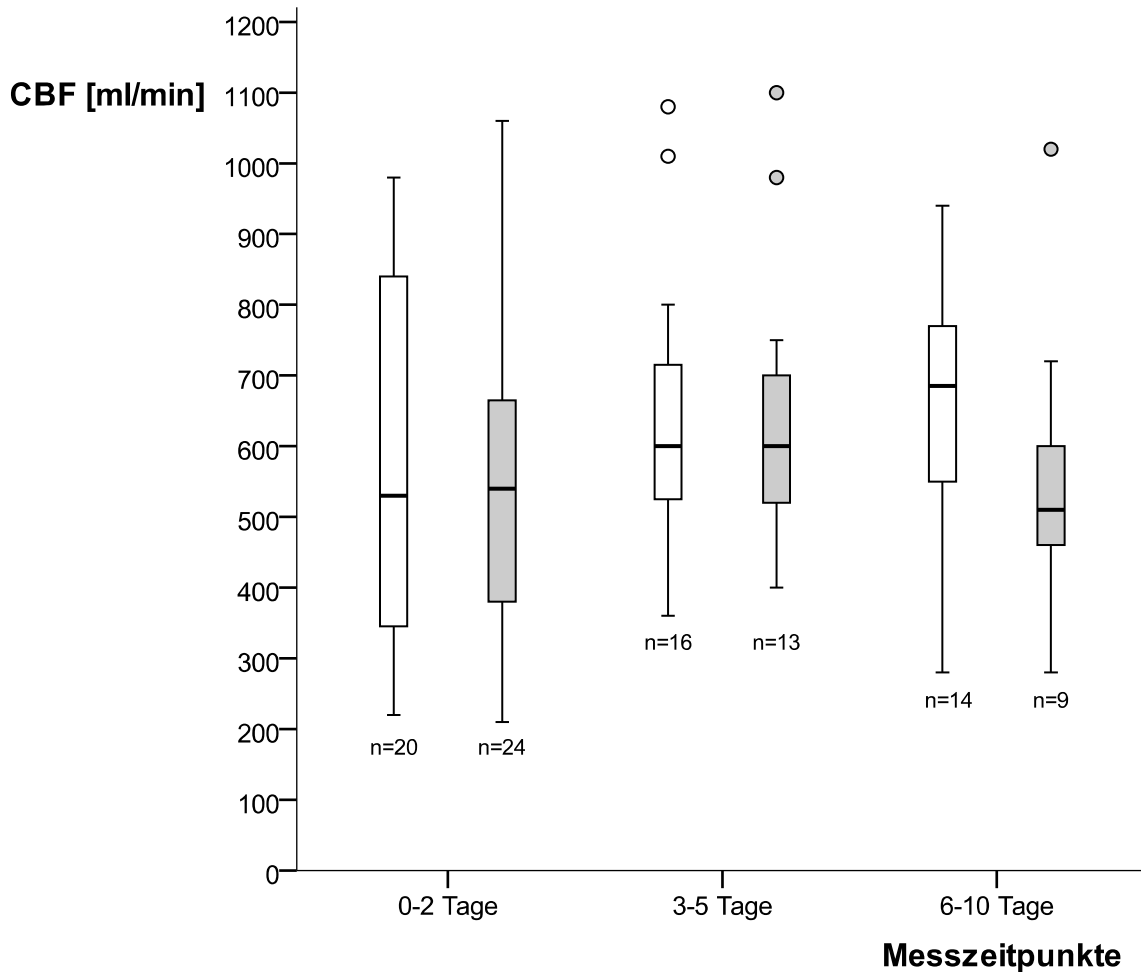
**Abbildung 7** Globaler zerebraler Blutfluss (CBF) an Tag 1 – 10. Jeder Boxplot enthält Median, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum [ml/min] sowie die Anzahl der Messungen [n], zusätzlich Ausreißerwerte an Tag 1, 3 und 4.

**5.2.1.1 Beziehung zwischen dem globalen zerebralen Blutfluss und dem Outcome**

Vergleicht man die CBF-Werte zwischen den unterschiedlichen CPC-Kategorien getrennt für jeden einzelnen der 3 definierten Messzeitpunkte, so finden sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4). Zwischen dem CBF der Patienten mit gutem bzw. schlechtem Outcome gibt es zu den vordefinierten Messzeitpunkten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied: Zum ersten Messzeitpunkt hatten Patienten mit gutem Behandlungsergebnis durchschnittliche CBF-Werte von  $571 \pm 260$  ml/min, Patienten mit schlechtem Outcome  $549 \pm 227$  ml/min ( $p = 0,91$ ). Zum zweiten Messzeitpunkt betrug der CBF bei gutem Outcome  $633 \pm 202$  ml/min, bei schlechtem Outcome  $640 \pm 212$  ml/min ( $p = 0,98$ ); zum dritten Messzeitpunkt wurden Werte von  $658 \pm 200$  ml/min bei gutem und  $550 \pm 216$  ml/min ( $p = 0,14$ ) bei schlechtem Outcome gemessen (Abbildung 8).

	<b>CBF [ml/min]</b>					
	<b>1. Messzeitpunkt</b>		<b>2. Messzeitpunkt</b>		<b>3. Messzeitpunkt</b>	
	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	n
<b>Insgesamt</b>	559 $\pm$ 240	44	636 $\pm$ 203	29	616 $\pm$ 209	23
<b>CPC 1</b>	619 $\pm$ 282	14	636 $\pm$ 199	11	685 $\pm$ 220	8
<b>CPC 2</b>	460 $\pm$ 173	6	628 $\pm$ 234	5	623 $\pm$ 183	6
<b>CPC 3</b>	600	2	680 $\pm$ 14	2	720	1
<b>CPC 4</b>	590 $\pm$ 336	4	790 $\pm$ 292	3	510	1
<b>CPC 5</b>	534 $\pm$ 221	18	574 $\pm$ 194	8	531 $\pm$ 238	7
<b>p*</b>	0,73		0,54		0,4	

**Tabelle 4** Globaler zerebraler Blutfluss (CBF) (MW und SD [ml/min]) und Patientenzahlen [n] der einzelnen Outcomegruppen (CPC 1 – 5) getrennt nach Messzeitpunkten (erster: 0 – 2 Tage, zweiter: 3 – 5 Tage, dritter: 6 – 10 Tage). \* p-Werte der nichtparametrischen Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den CPC-Kategorien.



**Abbildung 8** Globaler zerebraler Blutfluss (CBF) der Patienten mit gutem (weiß) und schlechtem (grau) Outcome zu den vordefinierten Messzeitpunkten (1.: 0 – 2, 2.: 3 – 5, 3.: 6 – 10 Tage nach CA). Pro Boxplot sind Median, erste und dritte Quartile, Minimum und Maximum [ml/min] sowie die Anzahl der Messungen [n] aufgezeigt, am zweiten und dritten Messzeitpunkt zusätzlich Ausreißerwerte. Signifikanzniveaus zwischen den Outcomegruppen: erster Messzeitpunkt  $p = 0,91$ , zweiter Messzeitpunkt  $p = 0,98$ , dritter Messzeitpunkt  $p = 0,14$ .

### 5.2.1.2 Zerebrale Hypoperfusion und Hyperperfusion

Zum ersten Messzeitpunkt zeigten 22 Patienten (50%) eine Hypoperfusion, davon hatten 12 ein schlechtes Outcome (Tabelle 5). In der Untersuchung zum zweiten und dritten Messzeitpunkt wurde bei jeweils 8 Patienten (28% bzw. 35%) eine Hypoperfusion festgestellt, davon hatten 4 bzw. 6 einen schlechten Behandlungserfolg. Die beiden Patienten mit dem niedrigsten gemessenen CBF (210 ml/min) in der ersten Messung verstarben. Ein Patient mit einem initialen CBF von 220 ml/min (2. Messung: 360 ml/min, 3. Messung: 280 ml/min) erreichte ein exzellentes Outcome (CPC 1), ein

## Ergebnisse

weiterer Patient mit einem initialen CBF von 270 ml/min wurde am vierten Tag (CBF: 640 ml/min) ohne neurologisches Defizit entlassen (CPC 1).

Eine passagere Hyperperfusion wurde initial bei 8 Patienten (18%) festgestellt, von denen 3 nicht aus dem Koma erwachten (Tabelle 5). In der zweiten und dritten Messung wiesen jeweils 4 Patienten (14 bzw. 17%) eine Hyperperfusion auf, von denen 2 bzw. 1 ein schlechtes Outcome hatten.

Der Patient mit dem höchsten CBF (1100 ml/min) erreichte einen CPC 4, der Patient mit dem zweithöchsten CBF (1080 ml/min) einen CPC von 1.

Keiner der drei Patienten mit einem CPC von 3 zeigte eine Hyper- oder Hypoperfusion. Hypo- bzw. Hyperperfusion als Merkmal einer schlechten Prognose waren mit einer FPR von 50% bzw. 33% und einer FDR von 45% bzw. 63% verbunden.

Diese Werte sind im Vergleich zu etablierten Prognostikinstrumenten in Tabelle 14 dargestellt.

Die CBF-Werte aller Patienten unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant von denen einer altersgematchten Kontrollgruppe (1. p = 0,52, 2. p = 0,41, 3. p = 0,42). Auch die CBF-Werte der beiden Outcomegruppen differierten nicht von denen der Kontrollgruppe (CPC 1 – 2: 1. p = 0,33, 2. p = 0,39, 3. p = 0,37; CPC 3 – 5: 1. p = 0,41, 2. p = 0,37, 3. p = 0,41).

	Normoperfusion	Hypoperfusion	Hyperperfusion
<b>Patienten gesamt (%)</b>	14 (32)	22 (50)	8 (18)
<b>CPC 1 (%)</b>	4 (9)	5 (11)	5 (11)
<b>CPC 2 (%)</b>	1 (2)	5 (11)	0
<b>CPC 3 (%)</b>	2 (5)	0	0
<b>CPC 4 (%)</b>	1 (2)	2 (5)	1 (2)
<b>CPC 5 (%)</b>	6 (14)	10 (23)	2 (5)

**Tabelle 5** Outcome der Patienten gegliedert nach Normoperfusion (525 – 889 ml/min), Hypoperfusion (< 525 ml/min) und Hyperperfusion (> 889 ml/min) zum Zeitpunkt der ersten Messung des globalen zerebralen Blutflusses (CBF).

### 5.2.1.3 Globaler zerebraler Blutfluss und Vitalparameter

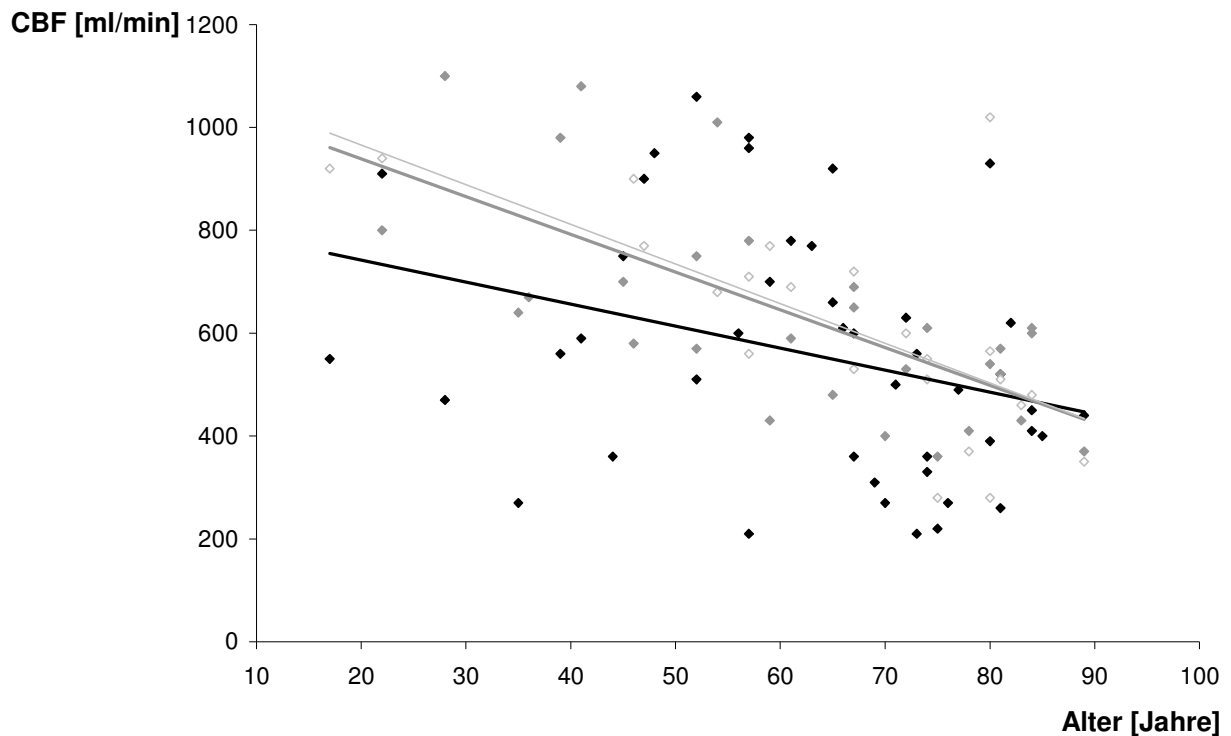
Zu allen 3 Messzeitpunkten bestand eine negative Korrelation zwischen dem CBF und dem Alter (Abbildung 9).

CBF und MAP korrelierten bei Patienten mit schlechtem ( $p = 0,004$ ), nicht jedoch mit gutem Outcome ( $p = 0,4$ ) (Abbildung 10).

CBF und  $p\text{CO}_2$ -Werte waren weder bei den Patienten mit schlechtem ( $p = 0,6$ ) noch mit gutem Behandlungsergebnis ( $p = 0,5$ ) miteinander assoziiert (Abbildung 11).

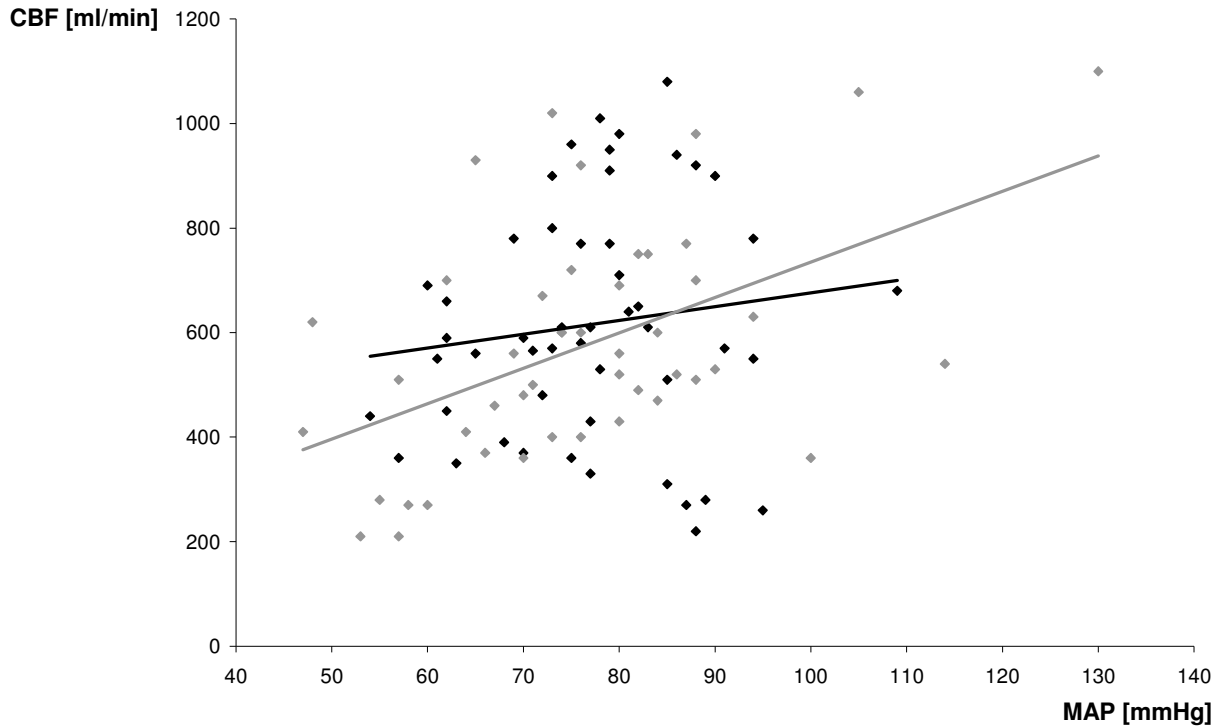
Zu keinem Messzeitpunkt korrelierte der Hämoglobingehalt des Blutes mit dem CBF.

Der CBF der Patienten, die Katecholamine bekamen, unterschied sich nicht von dem derjenigen, die keine benötigten.

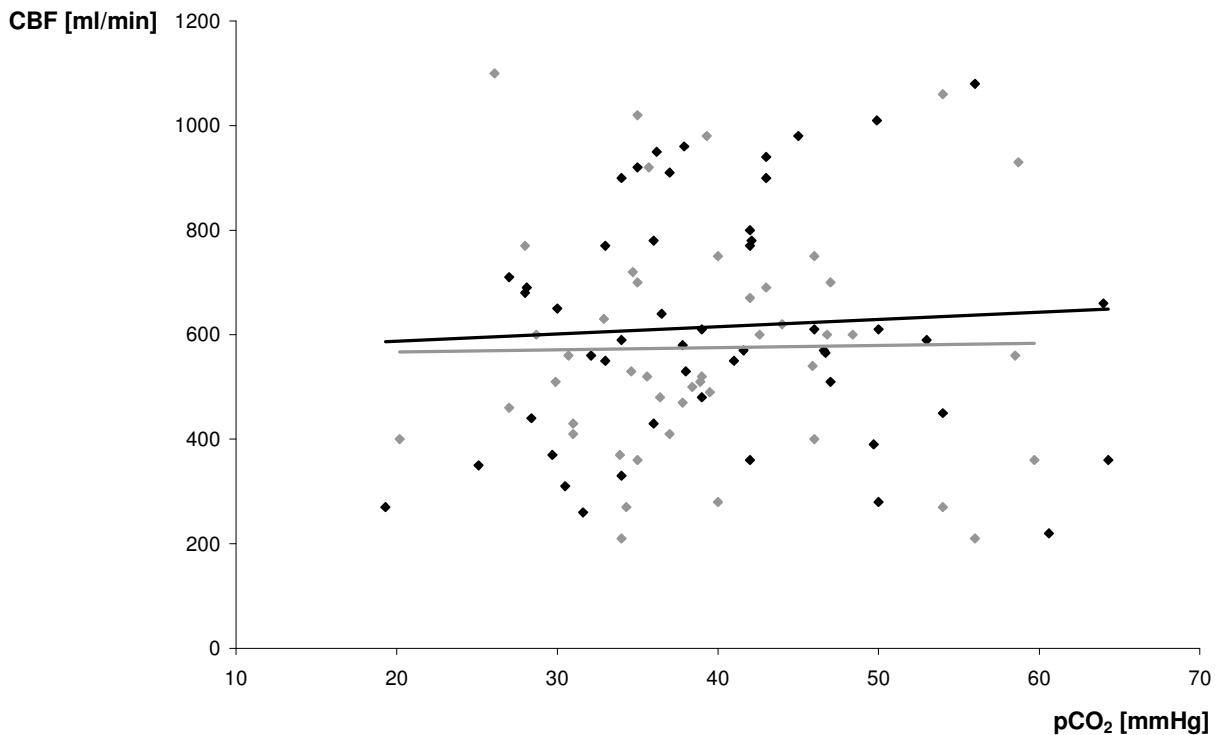


**Abbildung 9** Zusammenhang zwischen dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) [ml/min] und Patientenalter [Jahre] zum Zeitpunkt der ersten (schwarz;  $p = 0,016$ ), zweiten (grau;  $p < 0,0001$ ) und dritten Messung (hellgrau;  $p < 0,0001$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 10** Korrelation zwischen dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) [ml/min] und intraarteriellem Mitteldruck (MAP [mmHg]) der Patienten mit gutem (schwarz;  $p = 0,4$ ) und schlechtem Outcome (grau;  $p = 0,004$ ).



**Abbildung 11** Zusammenhang zwischen dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) [ml/min] und dem pCO<sub>2</sub> [mmHg] der Patienten mit gutem (schwarz;  $p = 0,5$ ) und schlechtem Outcome (grau;  $p = 0,6$ ).

### 5.2.2 Transkranielle Duplexsonographie

Die Untersuchung der MCA und der BVR war bei 41 Patienten beidseits möglich. Fünf Patienten wiesen beidseits ein so schlechtes transtemporales Schallfenster auf, dass keine Gefäßdetektion möglich war. Bei 5 bzw. 6 Patienten gelang die Darstellung der BVR bzw. MCA nur einseitig und bei einem Patienten ließ sich nur die MCA beidseits untersuchen.

Die Flussgeschwindigkeiten in der MCA und BVR zu allen Messzeitpunkten sind, nach CPC-Kriterien geordnet, in Tabelle 6 und 8 aufgeführt.

#### 5.2.2.1 Arteria cerebri media

Die mittlere BFG in der MCA war bei Patienten mit schlechter Prognose tendenziell höher (rechts:  $57 \pm 21$  cm/sec, links:  $56 \pm 20$  cm/sec) als bei guter Prognose (rechts:  $48 \pm 20$  cm/sec, links:  $48 \pm 21$  cm/sec). Zum zweiten Messzeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied der BFG der MCA zwischen den Outcomegruppen ( $p = 0,006$ ; erster und dritter Messzeitpunkt:  $p = 0,06$  bzw.  $p = 0,6$ ; Tabelle 6).

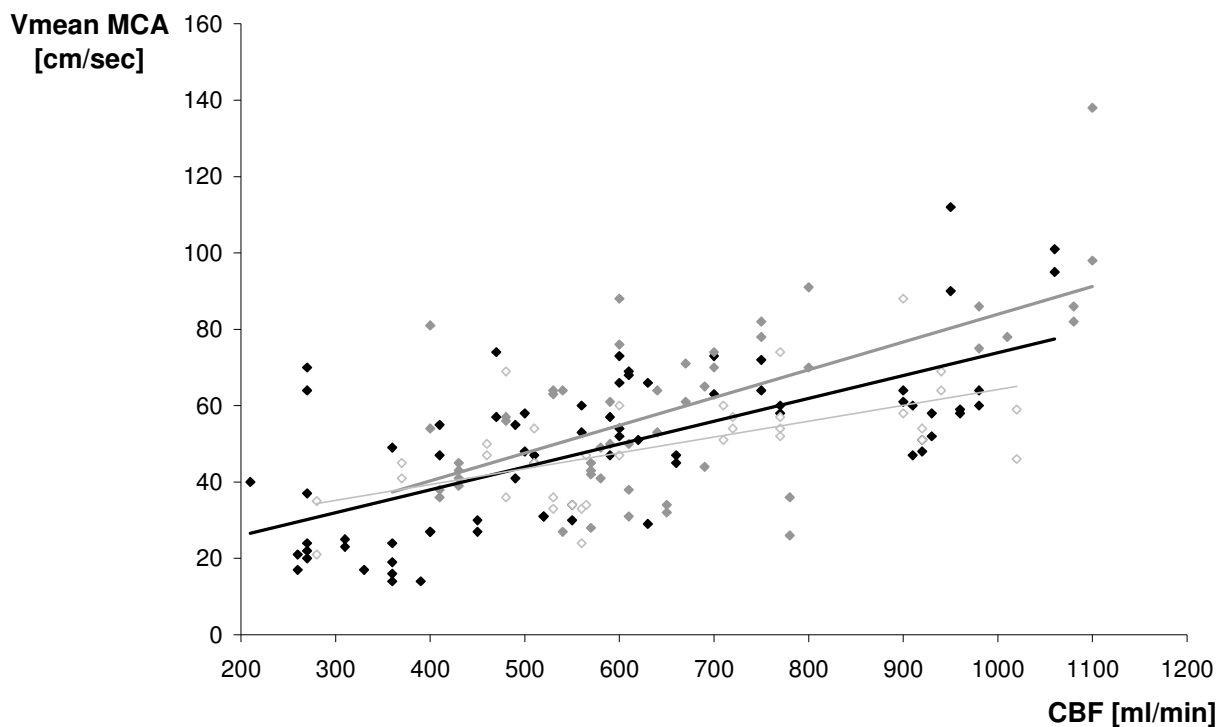
Der CBF korrelierte zu allen Messzeitpunkten mit dem Vmean der rechten bzw. linken MCA ( $p < 0,0001$ ; Abbildung 12).

Die mittlere BFG unterschied sich nicht zwischen den 3 Messzeitpunkten. Es bestand zum ersten Zeitpunkt ein Zusammenhang zwischen der BFG und dem  $p\text{CO}_2$  in der Gesamtgruppe ( $p = 0,023$ ) und bei den Patienten mit schlechtem Outcome ( $p = 0,031$ ), nicht aber bei Patienten mit gutem Outcome. Nur zum dritten Messzeitpunkt korrelierte die BFG mit dem MAP sowohl bei Patienten mit gutem als auch mit schlechtem Outcome (CPC 1 – 2:  $p = 0,018$ ; CPC 3 – 5:  $p = 0,008$ ). Das Alter stand bei jeder Messung in Beziehung mit der BFG (1.:  $p = 0,002$ , 2.  $p = 0,003$ , 3.  $p = 0,023$ ).

## Ergebnisse

	Vmean der MCA					
	1. Messzeitpunkt		2. Messzeitpunkt		3. Messzeitpunkt	
	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n
<b>Insgesamt</b>	49 ± 21	73	59 ± 22	52	50 ± 14	35
<b>CPC 1 – 2</b>	45 ± 23	32	51 ± 18	26	51 ± 16	19
<b>CPC 3 – 5</b>	53 ± 19	41	68 ± 23	26	48 ± 11	16
<b>p*</b>	0,06		0,01		0,6	

**Tabelle 6** Mittlere Flussgeschwindigkeiten (Vmean [cm/sec]) der rechten und linken A. cerebri media (MCA) zu allen 3 Messzeitpunkten, insgesamt und unterteilt in gutes (CPC 1 – 2) und schlechtes (CPC 3 – 5) Outcome. Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichungen (MW ± SD), sowie die Anzahl der untersuchten Gefäße [n]. \*p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Outcomegruppen.



**Abbildung 12** Beziehung zwischen der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Vmean) der Arteria cerebri media (MCA) beidseits und dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) zu den 3 verschiedenen Messzeitpunkten (1. schwarz, 2. grau, 3. hellgrau; zu jedem Zeitpunkt  $p < 0,0001$ ).



### *Pulsatilitätsindex der Arteria cerebri media*

Der PI der MCA (PI-MCA) lag zum ersten Messzeitpunkt zwischen 0,51 und 2,6 (Median rechts: 1,08; links: 1,07). Ausschließlich zum ersten Messzeitpunkt war der PI in der Gruppe mit gutem Outcome signifikant höher ( $p = 0,005$ ) (Tabelle 7). Pathologische PI-Werte  $>1$  hatten insgesamt mehr Patienten mit gutem (rechts 28, links: 30 Patienten) als mit schlechtem Outcome (rechts: 22, links: 21 Patienten). PI-Werte  $<0,5$  wurden bei keinem Patienten gemessen.

Betrachtete man alle Patienten gemeinsam, dann bestand zu jedem Messzeitpunkt eine negative Korrelation zwischen dem CBF und dem PI-MCA (1.:  $p = 0,009$ ; 2.:  $p = 0,001$ ; 3.:  $p = 0,01$ ). Diese Korrelation war bei den Patienten mit gutem Outcome zum ersten und zweiten Messzeitpunkt (1.:  $p < 0,0001$  (Abbildung 13); 2.:  $p = 0,004$ ; 3.:  $p = 0,6$ ), bei denen mit schlechtem Outcome zum zweiten und dritten Messzeitpunkt vorhanden (1.:  $p = 0,2$  (Abbildung 13); 2.:  $p = 0,009$ ; 3.:  $p < 0,0001$ ).

Der PI der MCA aller Patienten korrelierte zum ersten und dritten Messzeitpunkt negativ mit dem  $p\text{CO}_2$  (1.:  $p = 0,044$  (Abbildung 14); 2.:  $p = 0,19$ ; 3.:  $p = 0,014$ ). Ausschließlich in der Gruppe mit gutem Outcome war zum dritten Messzeitpunkt die Korrelation mit dem  $p\text{CO}_2$  signifikant ( $p = 0,03$ ), zu den weiteren Messungen und bei den Patienten mit schlechtem Outcome existierte diesbezüglich keine Beziehung.

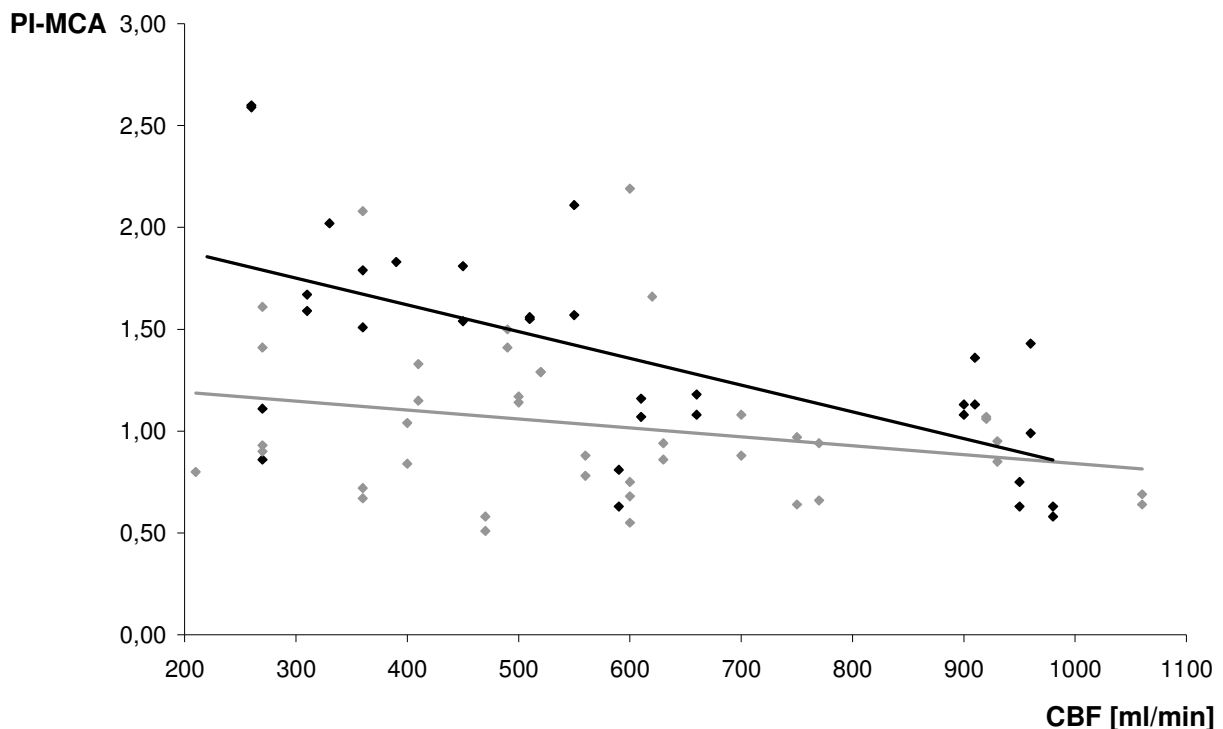
Zwischen dem PI-MCA und dem Alter lag in der gesamten Patientengruppe ein signifikanter Zusammenhang für den ersten und zweiten Messzeitpunkt vor (1.  $p = 0,004$ ; 2.  $p < 0,001$ ; 3.  $p = 0,2$ ; Abbildung 15).

In der Gesamtgruppe korrelierten der MAP und der PI-MCA zum dritten Messzeitpunkt negativ ( $p = 0,009$ ). In der Gruppe mit schlechtem Outcome bestand zum ersten und dritten Messzeitpunkt (1.:  $p = 0,034$ ; 2.:  $p = 0,871$ ; 3.:  $p = 0,017$ ) eine Beziehung zwischen dem MAP und dem PI-MCA, in der Gruppe mit gutem Outcome war diese zu keinem Messzeitpunkt vorhanden (Abbildung 16).

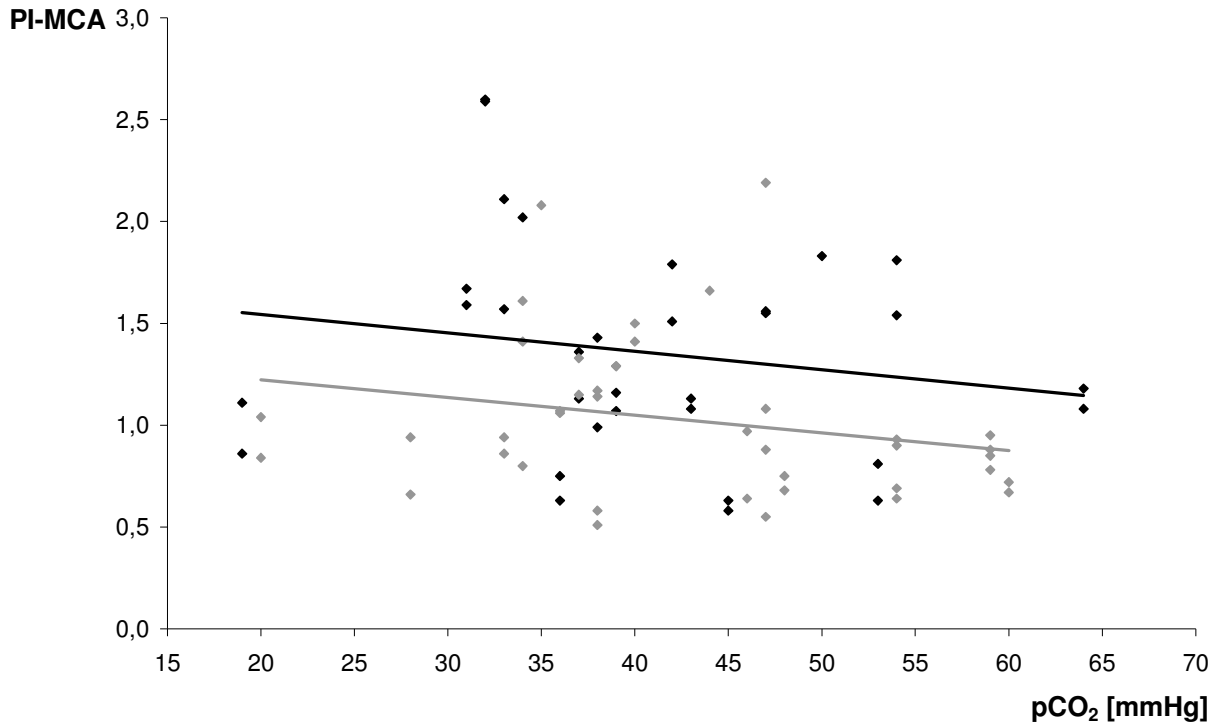
## Ergebnisse

	PI der MCA					
	1. Messzeitpunkt		2. Messzeitpunkt		3. Messzeitpunkt	
	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n
<b>Insgesamt</b>	1,2 ± 0,5	73	1,2 ± 0,4	50	1,3 ± 0,3	33
<b>CPC 1 – 2</b>	1,4 ± 0,5	32	1,2 ± 0,3	26	1,2 ± 0,2	18
<b>CPC 3 – 5</b>	1,0 ± 0,4	41	1,2 ± 0,5	24	1,4 ± 0,4	15
<b>p*</b>	0,005		0,36		0,12	

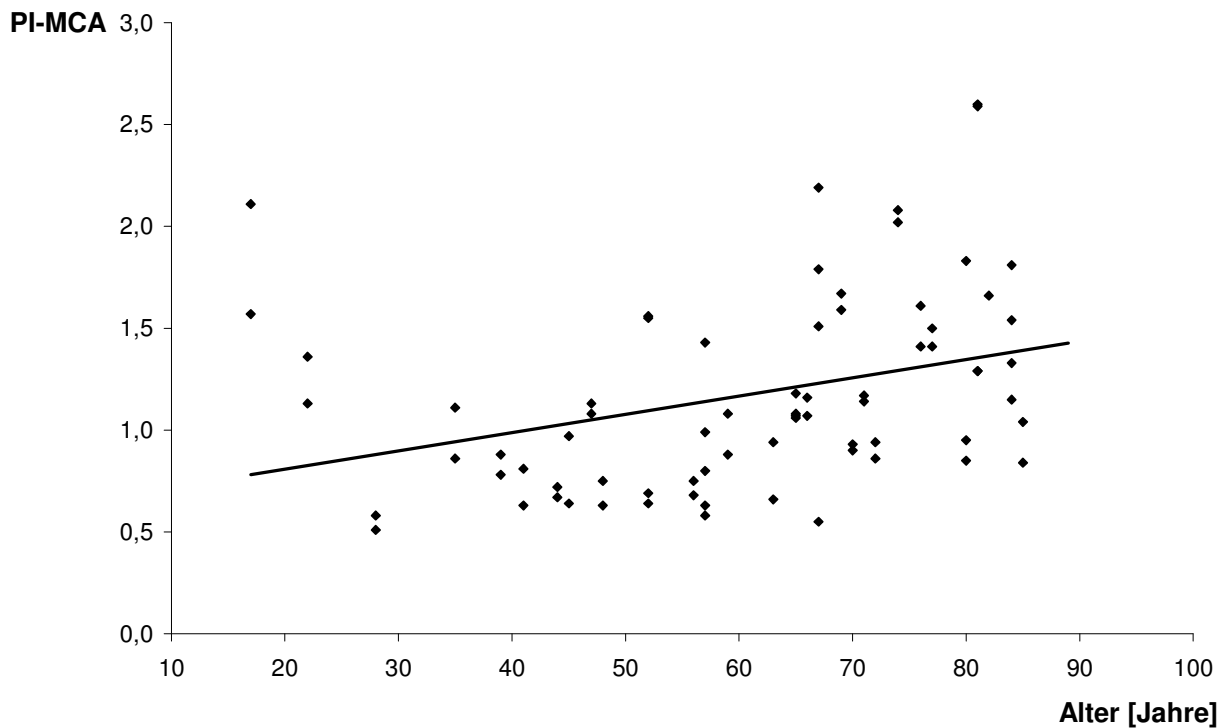
**Tabelle 7** Mittelwert und Standardabweichung (MW ± SD) des Pulsatilitätsindex (PI) der rechten und linken A. cerebri media (MCA) zu allen Messzeitpunkten und Anzahl der untersuchten Gefäße [n] insgesamt und unterteilt in gutes (CPC 1 – 2) und schlechtes (CPC 3 – 5) Outcome. \* p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Outcomegruppen.



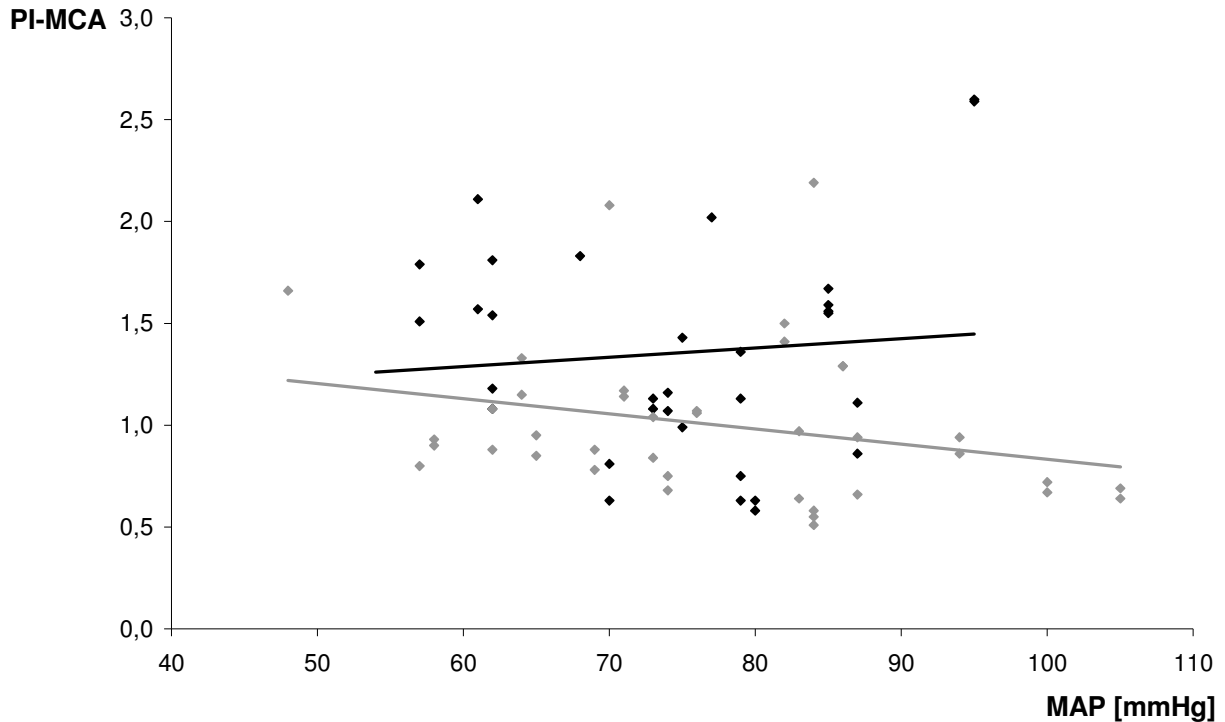
**Abbildung 13** Beziehung zwischen dem Pulsatilitätsindex der Arteria cerebri media (PI-MCA) und dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) [ml/min] zum ersten Messzeitpunkt (schwarz: CPC 1 – 2 ( $p < 0,0001$ ); grau: CPC 3 – 5 ( $p = 0,19$ )).



**Abbildung 14** Zusammenhang zwischen dem CO<sub>2</sub>-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) und dem Pulsatilitätsindex der MCA (PI-MCA) bei Patienten mit gutem (schwarz; p = 0,222) und schlechtem (grau; p = 0,078) Outcome zum ersten Messzeitpunkt.



**Abbildung 15** Zusammenhang zwischen dem Alter [Jahre] und dem Pulsatilitätsindex der Arteria cerebri media (PI-MCA) zum ersten Messzeitpunkt (p = 0,004).



**Abbildung 16** Zusammenhang zwischen dem mittleren intraarteriellen Blutdruck (MAP) und dem Pulsatilitätsindex der Arteria cerebri media (PI-MCA) in der Gruppe der Patienten mit gutem (schwarz;  $p = 0,7$ ) und schlechtem (grau;  $p = 0,03$ ) Outcome zum ersten Messzeitpunkt.

### 5.2.2.2 Vena basalis Rosenthal

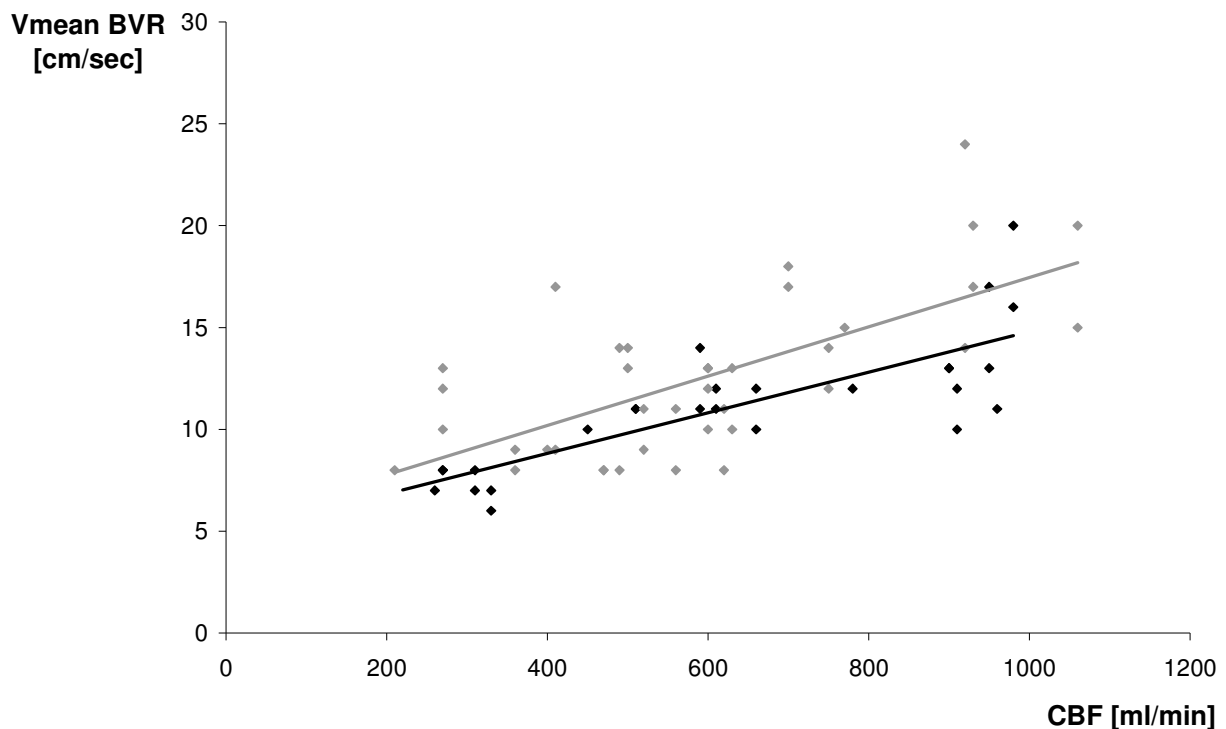
Die mittlere BFG der rechten bzw. linken BVR betrug bei Patienten mit schlechtem Outcome im Mittel jeweils  $13 \pm 4$  cm/sec, bei gutem Behandlungsergebnis in der rechten BVR  $12 \pm 4$  cm/sec und in der linken  $12 \pm 3$  cm/sec. Die durchschnittlichen BFG zum ersten Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 8 dargestellt. Die mittlere BFG beider BVR unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant zwischen gutem und schlechtem Outcome. Die Vmean der BVR korrelierte zum ersten Messzeitpunkt mit dem CBF ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 17).

Zum ersten Messzeitpunkt gab es einen Zusammenhang zwischen Vmean der BVR und  $p\text{CO}_2$  bei Patienten mit gutem Behandlungsergebnis ( $p = 0,002$ ) (Abbildung 18). Ansonsten ergab sich unabhängig vom Outcome keine Korrelation mit dem Alter, dem MAP oder dem  $p\text{CO}_2$ .

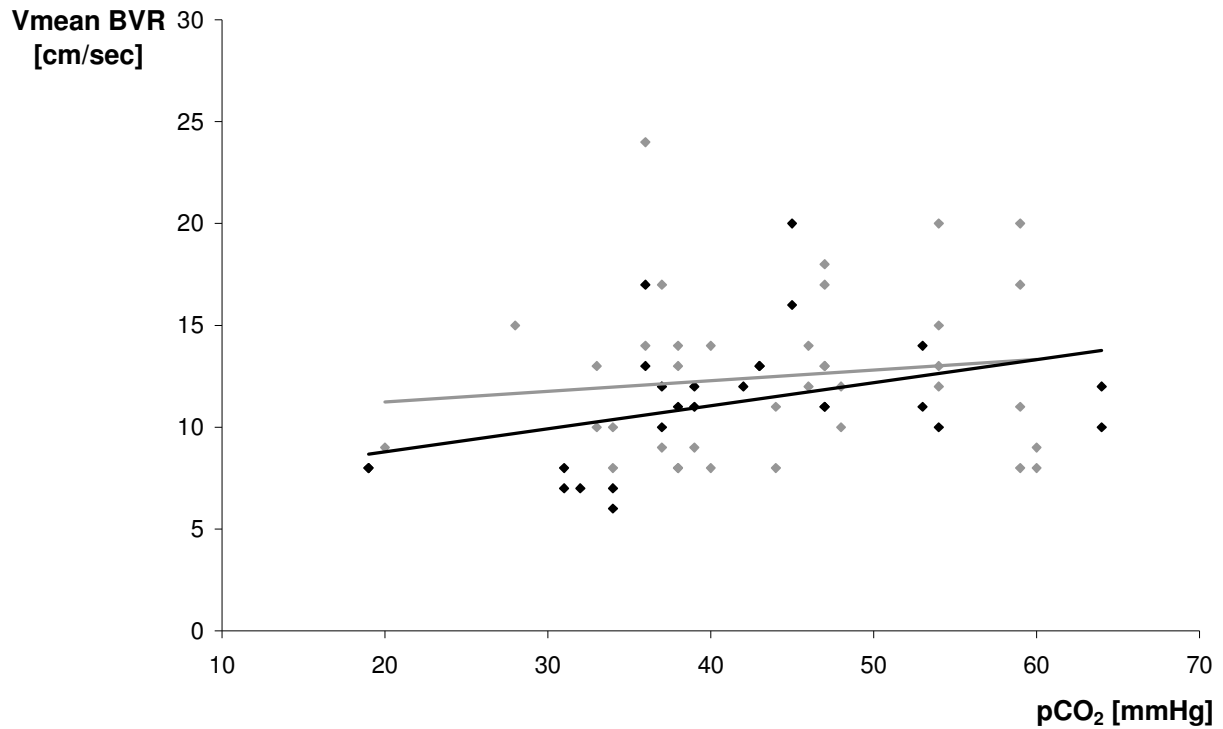
## Ergebnisse

	Vmean der BVR					
	1. Messzeitpunkt		2. Messzeitpunkt		3. Messzeitpunkt	
	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n
<b>Insgesamt</b>	12 ± 4	66	13 ± 3	46	13 ± 3	31
<b>CPC 1 – 2</b>	10 ± 4	28	13 ± 3	23	12 ± 3	19
<b>CPC 3 – 5</b>	13 ± 4	38	14 ± 3	23	14 ± 4	12
<b>p*</b>	0,07		0,20		0,58	

**Tabelle 8** Mittlere Flussgeschwindigkeiten (Vmean [cm/sec]) der rechten und linken V. basalis Rosenthal (BVR) zu den Untersuchungszeitpunkten, unterteilt in Patientengruppen mit gutem (CPC 1 – 2) und schlechtem (CPC 3 – 5) Outcome. Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichungen (MW ± SD) sowie die Anzahl der untersuchten Gefäße [n]. \* p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Outcomegruppen.



**Abbildung 17** Beziehung zwischen der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Vmean [cm/sec]) in der Vena basalis Rosenthal (BVR) und dem globalen zerebralen Blutfluss (CBF) [ml/min] zum ersten Messzeitpunkt bei den Patienten mit gutem (schwarz) und schlechtem Outcome (grau) (beide  $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 18** Beziehung zwischen der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Vmean [cm/sec]) in der Vena basalis Rosenthal (BVR) und dem pCO<sub>2</sub> [mmHg] zum ersten Messzeitpunkt bei den Patienten mit gutem (schwarz; p = 0,002) und schlechtem (grau; p = 0,5) Outcome.

### **5.3 Paraklinische Daten**

#### **5.3.1 Somatosensorisch evozierte Potenziale**

Bei 50 Patienten wurde ein Medianus-SSEP an Tag 3 durchgeführt. Alle 13 Patienten ohne N20 hatten ein schlechtes Outcome. Bei 37 Patienten konnte eine N20 abgeleitet werden; von ihnen erreichten 22 ein gutes und 15 ein schlechtes Outcome. Damit besaß eine beidseits fehlende N20 im Hinblick auf ein schlechtes Outcome eine FPR und FDR von 0% (Tabelle 14).

	<b>Keine N20 vorhanden</b>	<b>N20 vorhanden</b>
<b>Insgesamt</b>	13	37
<b>CPC 1 – 2</b>	0	22
<b>CPC 3 – 5</b>	13	15

**Tabelle 10** Anzahl der Patienten mit somatosensorisch evozierten Potenzialen des Nervus medianus (Medianus-SSEP) mit kortikaler Antwort (N20 vorhanden) und ohne kortikale Antwort (keine N20 vorhanden) insgesamt und abhängig vom Outcome (gut: CPC 1 – 2, schlecht: CPC 3 – 5) dargestellt.

#### **5.3.2 Neuronenspezifische Enolase**

NSE-Werte wurden bei 43 Patienten ermittelt. Die Werte bewegten sich zwischen 7,2 und 388 µg/l. Der höchste Wert, den ein Patient mit gutem Outcome (CPC 1) vorwies, war 107 µg/l, der niedrigste eines Patienten mit schlechtem Outcome (CPC 5) betrug 17,6 µg/l (Tabelle 11). Die NSE unterschied sich in der Gruppe mit gutem Outcome signifikant von der mit schlechtem ( $p = 0,0001$ ). Eine Boxplotdarstellung veranschaulicht die Mediane, das erste und dritte Quartil sowie Minima und Maxima (Abbildung 19).

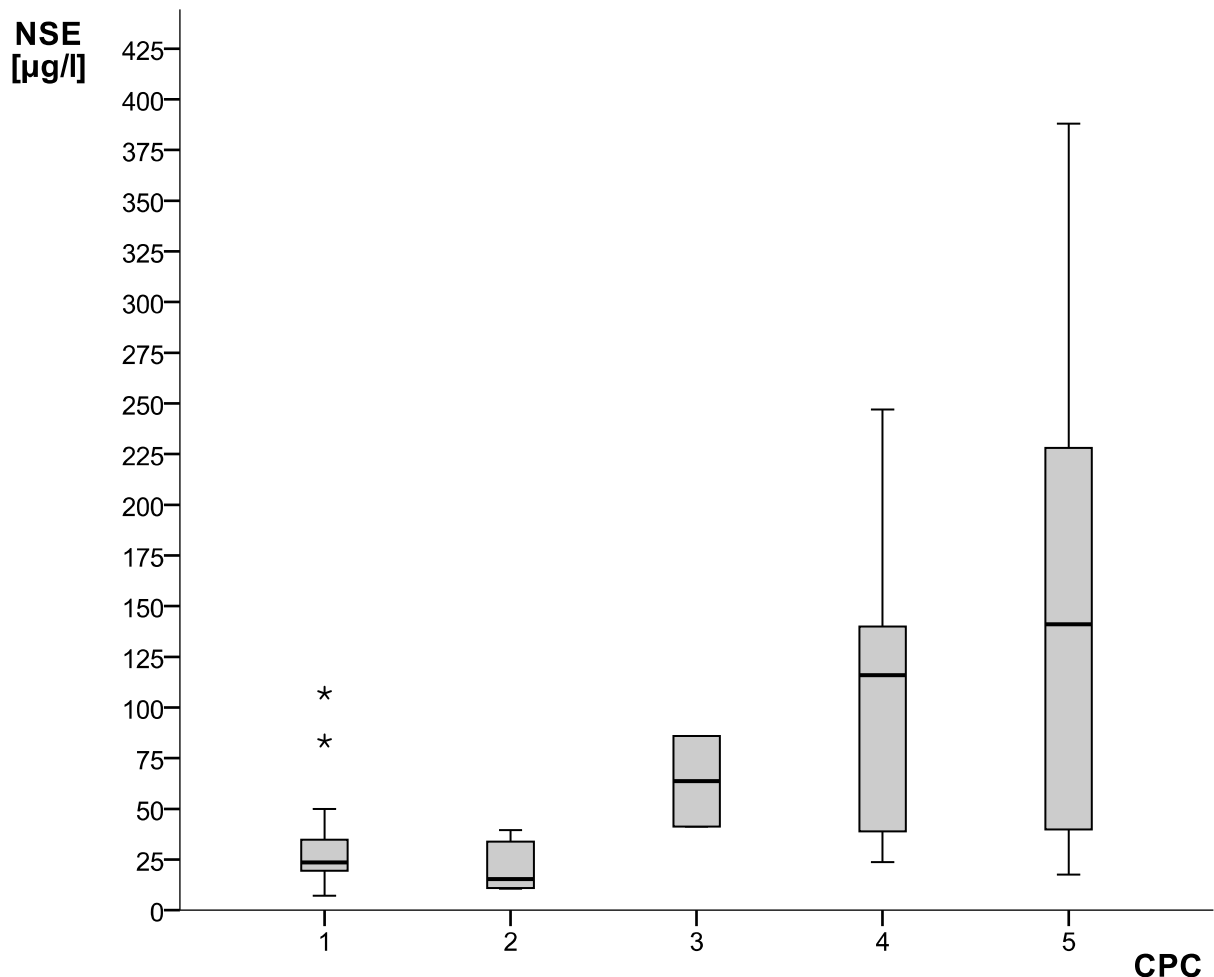
Bei 24 Patienten wurden Werte  $>33$  µg/l gemessen. Sechs dieser Patienten hatten ein gutes, 18 ein schlechtes Outcome (Tabelle 12). Eine NSE  $>33$  µg/l als Cut-off-Wert für ein schlechtes Outcome besaß eine FPR von 29% und FDR von 25% (Tabelle 14).

Bei 16 Patienten lag die NSE über 80 µg/l. Von denen erreichten 2 ein gutes und 13 ein schlechtes Behandlungsergebnis (Tabelle 12). Aus einer NSE  $>80$  µg/l als Cut-off-Wert für ein schlechtes Outcome resultierte eine FPR von 10% und FDR von 13% (Tabelle 14).

## Ergebnisse

	NSE				
	Median	1. Quartil	3. Quartil	MIN – MAX	n
<b>Insgesamt</b>	38,9	20,0	118,3	7,2 – 388	43
<b>CPC 1 – 2</b>	22,2	13,3	37,2	7,2 – 107	21
<b>CPC 3 – 5</b>	117,2	38,7	220,5	17,6 – 388	22
<b>p*</b>	0,0001				

**Tabelle 11** Werte der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) (Mediane, 1. und 3. Quartil, Minima und Maxima, [ $\mu\text{g/l}$ ]) innerhalb der einzelnen nach ihrem Outcome (gut: CPC 1 – 2, schlecht: CPC 3 – 5) eingeteilten Patientengruppen [n]. \* p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Outcomegruppen.



**Abbildung 19** Boxplot der Werte der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) kategorisiert nach den Cerebral Performance Categories (CPC). Dargestellt sind Mediane, erstes und drittes Quartil, Minima und Maxima [ $\mu\text{g/l}$ ] sowie 2 Ausreißerwerte in der CPC-Kategorie 1 ( $p = 0,003$ ).



## Ergebnisse

Outcome	NSE >80 µg/l	NSE <80 µg/l	NSE >33 µg/l	NSE <33 µg/l
<b>Insgesamt</b>	15	28	24	19
<b>CPC 1 – 2</b>	2	19	6	15
<b>CPC 3 – 5</b>	13	9	18	4

**Tabelle 12** Anzahl der Patienten mit einem guten (CPC 1 – 2) und schlechten (CPC 3 – 5) Outcome mit Werten der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) oberhalb (>) und unterhalb (<) von 80 bzw. 33 µg/l.

### 5.3.3 Elektroenzephalogramm

EEG-Ableitungen erfolgten bei 44 Patienten. Von 34 Patienten wurden mindestens 2 EEG geschrieben. Ausschließlich die zweite EEG-Messung (8 – 13 Tage nach der Reanimation) ging in die Auswertungen ein. Kein Patient zeigte einen Status epilepticus, 8 Patienten ein Burst-Suppression-Muster, 16 Patienten ein extrem niedrig amplitudiges EEG und 15 Patienten ein nicht-reaktives EEG. In Tabelle 13 sind die Anzahl der Patienten mit den definierten EEG Mustern in Abhängigkeit von ihrem Outcome dargestellt.

Ein Burst-Suppression-Muster als Merkmal einer schlechten Prognose besaß eine FPR von 6% und eine FDR von 13%. Das sehr niedrig amplitudige EEG hatte eine FPR von 39% und eine FDR von 44% und das nicht-reaktive EEG eine FPR von 17% und eine FDR von 20%. Diese Ergebnisse sind im Vergleich mit den FPR und FDR der Hypo- bzw. Hyperperfusion, des Medianus-SSEP und der NSE in Tabelle 14 dargestellt.

	Status epilepticus	Burst-Suppression	Niedrig amplitudiges EEG	Nicht-reaktives EEG
<b>Insgesamt</b>	0	8	16	15
<b>CPC 1 – 2</b>	0	1	7	3
<b>CPC 3 – 5</b>	0	7	9	12

**Tabelle 13** Anzahl der Patienten mit einem guten (CPC 1 – 2) und schlechten (CPC 3 – 5) Outcome in Abhängigkeit verschiedener pathologischer Muster im Elektroenzephalogramm (EEG) 8 – 13 Tage nach der Reanimation.

## Ergebnisse

---

	FPR [%]	FDR [%]
<b>Hypoperfusion (&lt;525 ml/min)</b>	50	45
<b>Hyperperfusion (&gt;889 ml/min)</b>	33	63
<b>Medianus-SSEP</b>	0	0
<b>NSE &gt; 80 µg/l</b>	10	13
<b>NSE &gt; 33 µg/l</b>	29	25
<b>Burst-Suppression-Muster</b>	6	13
<b>Sehr niedrig amplitudiges EEG</b>	39	44
<b>Nicht-reaktives EEG</b>	17	20

**Tabelle 14** Zuverlässigkeit verschiedener Befunde als Hinweis auf eine schlechte Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation.

Messzeitpunkte: Globaler zerebraler Blutfluss (CBF) 0 – 48 Stunden, somatosensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus (Medianus-SSEP) 24 – 48 Stunden, Neuronenspezifische Enolase (NSE) am 3. Tag, Elektroenzephalogramm (EEG) 8 – 13 Tage nach der Reanimation.

## 6 DISKUSSION

### 6.1 Allgemeine Bewertung der Methode als bedside-Verfahren

Bei 53 von 54 untersuchten Patienten war die duplexsonographische Messung des CBF unter intensivmedizinischen Bedingungen in der Akutphase nach dem CA während und nach der TH problemlos realisierbar. Die Drop-out-Rate von 1,9% belegt den Wert dieser Methode als praktikables bedside-Verfahren.

Bei der transkraniellen Untersuchung lag die Drop-out-Rate bei 22,6%. Der Grund dafür war ein insuffizientes transtemporales Schallfenster, das ausschließlich bei älteren Patienten und eher bei Frauen als bei Männern vorhanden war. In der Literatur wird transtemporal eine Nicht-Identifikationsrate der Gefäße von 15% beschrieben (Zipper und Stolz 2002). Vor allem bei weiblichen Patienten entsteht durch ossäre Veränderungen der Temporalschuppe mit zunehmendem Alter ein schlechtes Knochenfenster (Zipper und Stolz 2002). Die Ultraschalluntersuchungen nahmen mit maximal 30 Minuten geringe zeitliche Ressourcen in Anspruch und ermöglichten die zeitgleiche Durchführung anderer ITS-Maßnahmen am Patienten.

### 6.2 Die zerebrale Hämodynamik nach Herzstillstand

#### 6.2.1 Extrakranielle Flussparameter

Interessanterweise scheint die zerebrale Perfusion in den ersten 24 Stunden nach der Reanimation mit gemessenen CBF-Werten zwischen 210 und 1060 ml/min in hohem Maße heterogen zu sein.

Zu keinem Zeitpunkt konnte regelmäßig eine Hypo- oder Hyperperfusion festgestellt werden. Dies widerspricht Untersuchungen mit dem XeCT nach einem CA, bei denen eine frühe Hypoperfusion (2 – 6 Stunden nach CA) gefolgt von einer Hyperperfusion beobachtet wurde (Beckstead et al. 1978). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Edgren et al., die in seriellen PET-Untersuchungen am ersten Tag nach einem CA generell niedrige CBF-Werte maßen (Edgren et al. 2003). Unsere Messungen fanden frühestens 5 Stunden nach dem CA statt und erfassten möglicherweise eine sehr frühe Hyper- bzw. Hypoperfusionsphase nicht.

In beiden Gruppen war der CBF zu allen 3 Messzeitpunkten niedriger als der einer laboreigenen gesunden altersgematchten Kontrollgruppe (Doepp et al. 2003). Der Unterschied war jedoch zu keinem Zeitpunkt, weder in der Gesamtgruppe noch in den Outcomegruppen, signifikant. Insofern liegt in unserem Kollektiv scheinbar zu jedem Messzeitpunkt überwiegend eine zerebrale Normoperfusion vor. Die altersgematchte Gruppe war allerdings nur ungefähr halb so groß wie die der Studienpatienten, so dass eine Beeinflussung der Werte aufgrund der Gruppengröße nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Die ursprüngliche Kontrollgruppe ( $n = 44$ ) war ungefähr so groß wie unsere Patientengruppe, die Personen aber im Durchschnitt deutlich jünger ( $45 \pm 19$  vs.  $63 \pm 17$  Jahre). Da eine negative Korrelation zwischen CBF und Alter besteht (Schöning und Hartig 1996, Dörfler et al. 2000, Scheel et al. 2000, Doepp et al. 2003), haben wir das Alter der Kontrollgruppe angepasst, was sie nahezu halbierte ( $n = 29$ ).

In der Literatur ist eine Reduktion des CBF infolge dämpfender Effekte der TH auf den zerebralen Metabolismus beschrieben (Marion et al. 1997, Bernard et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein Trend in diese Richtung, denn der mittlere CBF war am ersten Tag geringer als am zweiten. Womöglich war die Gruppe zu klein, um einen signifikanten Unterschied zu erreichen. Zudem fehlen Vergleichswerte der Patienten vor dem CA. Eine äquivalente Studie mit Patienten ohne TH als Kontrolle erscheint aufgrund des nachgewiesenen therapeutischen Nutzens der TH als obsolet (Bernhard et al. 2002, Peperdy et al. 2010, Arrich et al. 2010).

Die Sedativa, die bei allen TH-Patienten während des ersten Messzeitpunktes verabreicht wurden, bewirken möglicherweise einen weiteren reduzierenden Effekt auf den CBF (Mathew und Wilson 1991, Ravussin und Strebel 1995, Werner 1995). Konkrete Angaben über das Ausmaß dieses Effektes können aufgrund der fehlenden Adjustierung für zahlreiche Kofaktoren, die den CBF beeinflussen (z.B. die TH) sowie des fehlenden Vergleichs zum CBF vor dem CA nicht gemacht werden.

### 6.2.2 Intrakranielle Flussparameter

#### *Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media*

Die deutliche Korrelation zwischen der Vmean in der MCA und dem CBF belegt, dass die BFG der MCA die zerebrale Perfusion widerspiegelt. Im Umkehrschluss spielen anscheinend andere Ursachen einer Flussbeschleunigung in der MCA wie Vasospasmen oder lokale Stenosen im untersuchten Kollektiv eine untergeordnete Rolle.

Die Vmean der MCA war über den Untersuchungszeitraum konstant. Patienten ohne TH hatten innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem CA, verglichen mit denen einer gesunden Kontrollgruppe, niedrigere Vmean-Werte der MCA (Buunk et al. 1996, Sundgreen et al. 2001). Übereinstimmend wird in der Literatur unter TH eine niedrigere BFG beschrieben, die nach Beendigung der TH signifikant ansteigt (Lemiale et al. 2008, Bisschops et al. 2010, Bisschops et al. 2012). Solche temperatur- oder zeitabhängigen Veränderungen beobachteten wir nicht, möglicherweise aufgrund der großen Zeitspanne der ersten Messung und dem daraus folgenden heterogenen zeitlichen Bezug zur Aufwärmphase.

#### *Pulsatilitätsindex in der Arteria cerebri media*

In unserer Studie zeigte der PI-MCA keine Veränderungen im Verlauf. In der Literatur ist ein Abfall des PI-MCA in den ersten 72 Stunden parallel zum Anstieg der diastolischen BFG und der Vmean nach dem CA beschrieben (Buunk et al. 1996, Lemiale et al. 2008, Bisschops et al. 2010). Eine Erhöhung des PI während der TH könnte als Indiz für einen erhöhten zerebrovaskulären Widerstand in den ersten 24 Stunden nach dem CA angesehen werden (Bisschops et al. 2010). In einer Studie mit 72-stündiger TH sank der PI nicht ab und blieb auch nach der Erwärmung relativ konstant (Bisschops et al. 2012).

Wir beobachteten eine starke negative Korrelation zwischen CBF und PI-MCA. Ein hoher PI bedeutet einen hohen peripheren Widerstand, mit dem ein Perfusionsabfall einhergeht (Seevers und Waters 1931, Widder und Görtler 2004). Die von uns festgestellte Korrelation könnte durch Änderungen des pCO<sub>2</sub> hervorgerufen worden sein. Beispielsweise führt eine Hyperventilation als therapeutische und prophylaktische Senkung des ICP über eine Engstellung der zerebralen Widerstandsgefäße zu einem

Anstieg des PI und gleichzeitig zu einer gewünschten Reduktion des CBF (Yundt und Diringer 1997). Andererseits kann auch das Vorliegen eines erhöhten ICP, z.B. aufgrund eines posthypoxischen Ödems, in Kombination mit einer gestörten Autoregulation diese Korrelation erklären: Ein Anstieg des ICP hat dann eine Zunahme des zerebrovaskulären Widerstands zur Folge, wodurch der PI ansteigt und der CBF abfällt (Lassen 1959). Außerdem reduziert ein erhöhter ICP den zerebralen Perfusionsdruck ( $CPP = MAP - ICP$ ) und erzeugt dadurch einen Abfall der  $V_{mean}$  (Klingelhöfer et al. 1991) und des CBF, wenn die Gefäßregulation nicht intakt ist. Bei normaler Autoregulation geht ein Abfall des CPP zunächst auch mit einer Abnahme des CBF einher, reaktiv bewirkt beides jedoch eine Vasodilatation die wiederum eine Hyperperfusion mit normalem oder niedrigem PI verursacht (Widder und Görtler 2004, Soehle et al. 2007). Ein eventueller Effekt eines zerebralen Ödems auf den CBF bleibt unbekannt, da nicht alle Patienten eine zerebrale Bildgebung erhielten.

### *Blutflussgeschwindigkeit in der Vena basalis Rosenthal*

Die strenge Korrelation zwischen der  $V_{mean}$  in der BVR und dem CBF zum ersten Messzeitpunkt zeigt, dass sich der intrakranielle venöse Blutfluss direkt proportional zur zerebralen Perfusion verhält. Dies gilt insbesondere bei einem unter physiologischen Bedingungen anzunehmenden konstanten Durchmesser der BVR (Valdueza et al. 1996). Der Widerstand der zerebralen Venen wird von dem intrakraniellen und zerebralen Perfusionsdruck und vom Widerstand des venösen Systems gesteuert (Stolz et al. 2002).

Den proportionalen Zusammenhang von intrakraniell venösen Blutfluss und zerebraler Perfusion unterstützen sowohl eine sehr gute Korrelation zwischen CBF und  $V_{mean}$  der BVR bei Patienten nach einer SAB mit relevantem Vasospasmus (Mursch et al. 2001) als auch ein geringeres BFV der BVR durch den bei Patienten mit Herniation erniedrigten CPP (Stolz et al. 2002). Widersprüchlich hierzu berichten Schoser et al. eine bei erhöhtem ICP durch ein Shift-Phänomen gesteigerte  $V_{mean}$  der BVR (Schoser et al. 1999), was bedeutete, dass wiederum der CPP abfiel und der CBF aufgrund einer reaktiven Vasodilatation anstieg. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata korrelieren die  $V_{mean}$  der BVR und der CPP bzw. ICP hingegen nicht miteinander (Mursch et al. 2002).

Unseres Wissens gibt es keine weitere Studie, in der die  $V_{mean}$  der BVR nach einem CA untersucht wurde.

### 6.3 Die zerebrale Hämodynamik und das Outcome

Weder eine deutliche Hypo- noch Hyperperfusion waren signifikant mit einem schlechten Outcome assoziiert. Selbst einige der Patienten mit initialer massiver Hypoperfusion hatten eine gute Prognose. Zumindest teilweise lässt sich das womöglich mit dem nachgewiesenermaßen positiven Effekt der TH auf das Behandlungsergebnis erklären, welcher gleichzeitig über eine Reduktion des zerebralen Metabolismus zu einem Abfall des CBF führt. Andererseits war der Effekt der TH auf den CBF in unserer Studie individuell sehr unterschiedlich, ohne dass sich hieraus ein Zusammenhang mit dem Outcome ablesen ließ.

Es gab keinen signifikanten Altersunterschied in den Outcomegruppen, jedoch zeichnete sich eine Tendenz dahingehend ab, dass die Patienten mit gutem Behandlungsergebnis jünger waren und einen geringfügig höheren CBF hatten als die mit schlechtem. Das kann möglicherweise durch die umgekehrt proportionale Beziehung zwischen CBF und Alter erklärt werden. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit von Sekundärkomplikationen altersabhängig, so dass sich die Prognose mit zunehmendem Alter auch unabhängig vom CBF verschlechtern mag.

Unsere Resultate unterstützen die von Beckstead et al., die mittels Xenon-Methode keinen Zusammenhang zwischen CBF und dem neurologischen Status Überlebender respektive Nicht-Überlebender nachweisen konnten (Beckstead et al. 1978). Ähnliche Ergebnisse zeigten Edgren et al., die nach einem CA mittels serieller PET-Messungen outcomeunabhängig eher niedrige CBF-Werte, jedoch einen größeren sekundären Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) bei Patienten mit gutem Outcome feststellten (Edgren et al. 2003). Generell lieferte die PET-Messung des CBF keinen reliablen Indikator für das Outcome (Schaafsma et al. 2003, Edgren et al. 2003).

#### *Cut-off-Werte des globalen zerebralen Blutflusses*

CBF-Grenzwerte für ein schlechtes Outcome konnten in unserer Studie nicht festgesetzt werden.

Es gibt bisher keine Cut-off-Werte des CBF für Patienten nach einem CA, die eine infauste Prognose mit ausreichender Sicherheit voraussagen könnten.

Allerdings wurden zur Prognoseeinschätzung bei traumatischen zerebralen Schädigungen Cut-off-Werte beschrieben. Schöning et al. stellten fest, dass ein CBF unter 100 ml/min sicher (PPV 100%) auf einen nahenden Stillstand der zerebralen

Durchblutung innerhalb von 24 Stunden hinwies (Schöning et al. 2005). Gleichzeitig bestätigte sich, dass Werte  $<200$  ml/min eine irreversible Kaskade auslösen, durch die der CBF rasch unter 100 ml/min fällt.

Der niedrigste CBF-Wert in dem von uns untersuchten Kollektiv betrug 210 ml/min. Insofern lassen sich die Beobachtungen von Schöning et al. auf unsere Patienten nach einem CA und Behandlung mit TH nicht übertragen.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass sich ultraschallbasierte CBF-Messungen zumindest zu den hier untersuchten Zeitpunkten prognostisch wenig eignen. Ob Untersuchungen in der Ultra-Frühphase nach einem CA möglicherweise aussagekräftiger wären, müsste in weiteren Studien gezeigt werden.

### *Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media*

In der von uns untersuchten Kohorte bestand nur zum zweiten Messzeitpunkt ein Zusammenhang zwischen der BFG in der MCA und dem Behandlungsergebnis. Insgesamt war die BFG der MCA bei den Patienten mit schlechtem Outcome tendenziell höher.

In Widerspruch dazu wurde in seriellen TCD-Messungen an kardiopulmonal reanimierten Patienten bei Überlebenden eine deutlich höhere diastolische BFG als bei denen, die später verstorben sind, festgestellt (Lemiale et al. 2008). Bei Patienten mit gutem Outcome wurde eine signifikant höhere  $V_{\text{mean}}$  der MCA zu 2 verschiedenen Messzeitpunkten nach einem CA im Vergleich zu Patienten mit schlechtem Outcome gezeigt (Wessels et al. 2006).

Die Persistenz eines initialen Flussprofils mit erhöhtem PI und niedriger  $V_{\text{mean}}$  über mehr als 72 Stunden deutete auf einen schweren Verlust der zerebralen Autoregulation hin und diente in Zusammenhang mit einer erhöhten NSE als Indikator für einen irreversiblen neuronalen Schaden (Álvarez-Fernández 2011). Allerdings war die Persistenz einer hohen  $V_{\text{mean}}$  mit niedrigem PI über 12 Stunden ebenso prognostisch ungünstig (Álvarez-Fernández et al. 2010, Álvarez-Fernández 2011).

Diese Ergebnisse müssten vor dem klinischen Gebrauch noch in weiteren Studien reproduziert werden, da sie vorerst widersprüchlich sind und keine klare Aussage bezüglich des Outcomes zulassen.



### *Pulsatilitätsindex in der Arteria cerebri media*

Die PI-Werte der Patienten mit gutem Outcome waren in unserer Studie am ersten Messzeitpunkt signifikant höher als die der Patienten mit schlechtem Outcome. Mehr Patienten mit gutem als mit schlechtem Behandlungsergebnis hatten pathologische PI-Werte. Möglicherweise wäre ein hoher PI somit eher nicht auf einen ICP-Anstieg zurückzuführen, da dieser mit einer schlechten Prognose verknüpft ist (Klingelhöfer et al. 1991). Eine Hyperventilation und infolge Hypokapnie kann ein Grund für hohe PI-MCA bei unseren Patienten sein. Allerdings hatten Patienten mit gutem Outcome etwa gleich häufig eine Hypokapnie wie Patienten mit schlechtem Behandlungsergebnis. Vielleicht funktionierte demnach die Autoregulation bei Patienten mit gutem Outcome besser, so dass die Hyperventilation erfolgreicher wirkte, sich die Widerstandsgefäße also enger stellten und der PI mehr stieg (Lassen 1959, Soehle et al. 2007). Gegebenenfalls erfolgte im Falle eines niedrigeren CBF eine geringere reaktive Vasodilatation, aufgrund eines zur Perfusion ausreichenden CPP.

Bisschops et al. beschrieben ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem PI-MCA der Outcomegruppen (Bisschops et al. 2010, Bisschops et al. 2012). Andere Studien fanden bei Patienten mit gutem Outcome einen niedrigeren PI-MCA als bei Patienten mit schlechtem Outcome nach einem CA und TH-Behandlung (Wennervirta et al. 2009). Gleiches wurde für den RI [ $RI = (V_{sys} - V_{ed}) / V_{sys}$ ] beschrieben (Wessels et al. 2006).

### *Blutflussgeschwindigkeit in der Vena basalis Rosenthal*

In unserer Studie unterschied sich die BFG der BVR nicht zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Behandlungsergebnis.

Uns sind keine weiteren Studien bekannt, die diesen Zusammenhang bei CA-Patienten untersuchen. Physiologisch korreliert die BFG der BVR mit dem CBF. Dies bestätigten unsere Untersuchungen auch für Patienten nach einem CA. Damit erscheint es logisch, dass die BFG der BVR sich genauso zum Outcome verhält wie der CBF.

### *Cut-off-Werte der intrakraniellen arteriellen und venösen Blutflussparameter*

Abgesehen vom zerebralen Zirkulationsstillstand existieren auch für intrakranielle arterielle und venöse Blutflussparameter keine verlässlichen Grenzwerte, anhand derer die Prognose nach zerebraler Hypoxie reliabel abgeschätzt werden könnte. Wiederum ist die Rolle der TCCD in der Prognoseeinschätzung bei zerebralen Schädigungen besser erforscht als die der extrakraniellen Duplexsonographie, wahrscheinlich durch

ihre Anwendung in der Hirntoddiagnostik (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 1995, Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998, Wijdicks et al. 2010). Des Weiteren wird die TCD oder die TCCD nach einer SAB zur Detektion eines erhöhten ICP oder Vasospasmus verwandt (Klingelhöfer et al. 1988, Klingelhöfer et al. 1991, Schoser et al. 1999).

Bei Patienten mit einer SAB wurde bereits der Versuch unternommen, Cut-off-Werte zu etablieren. Soehle et al. konstatierten einen PI von  $>0,8$  nach einer SAB als prädiktiv für ein schlechtes Outcome (PPV:  $>80\%$ ) (Soehle et al. 2007). Dies könnte laut den Autoren mit einer signifikanten Korrelation zwischen PI und ICP und dem negativen Einfluss eines erhöhten ICP auf das Behandlungsergebnis erklärt werden (Soehle et al. 2007).

In unserer Studie ergaben sich keine Cut-off-Werte.

### **6.4 Weitere Einflussfaktoren auf den zerebralen Blutfluss**

Veränderungen von Hirnfunktionen, Blutgaskonzentrationen und Gefäßdurchmessern im Bereich der zerebralen Widerstandsgefäße scheinen die drei wichtigsten Mechanismen zur Steuerung des CBF zu sein (Mathew und Wilson 1991).

#### **6.4.1 Patientenalter**

Das Gesamtkollektiv sowie die Patienten mit gutem Outcome zeigten eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem CBF. In der Gruppe der Patienten mit schlechtem Outcome bestand hingegen keine Korrelation. In der Literatur wird bei Gesunden eine negative Korrelation zwischen CBF und Alter beschrieben (Schöning und Scheel 1996, Schöning und Hartig 1996, Scheel et al. 2000, Dörfler et al. 2000, Doepp et al. 2003, van Es et al. 2010). Gründe sind eine Reduktion des kortikalen Blutflusses bzw. Veränderungen der funktionalen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen und somit niedrigerer Metabolismus aufgrund von geringerer Synthese von Neurotransmittern und/oder Hirnatrophie (Kety 1956, Shaw et al. 1984, Scheel et al. 2000, van Es et al. 2010). Der trotz eines CA weiter bestehende Zusammenhang bei Patienten mit gutem Outcome könnte indirekt auf eine weitgehend erhaltene Hirnfunktion und Autoregulation hinweisen, im Gegensatz zu Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg.

Der Altersunterschied war in den Outcomegruppen nicht vorhanden, jedoch zwischen Patienten mit CPC 1 und CPC 5 signifikant. Ältere Patienten haben mit großer Sicherheit eine schlechtere Prognose als junge, allein aufgrund der meist zahlreicheren Vorerkrankungen.

### 6.4.2 Mittlerer intraarterieller Blutdruck

In unserer Studie zeigte der CBF bei Patienten mit schlechtem Outcome eine positive Korrelation mit dem MAP, im Gegensatz zu denen mit gutem Outcome. Möglicherweise ist dies ein Hinweis auf eine gestörte zerebrale Autoregulation in dieser Patientengruppe (Nishizawa und Kudoh 1996, Buunk et al. 2000). Physiologisch besteht keine Korrelation zwischen dem MAP und dem CBF (Lassen 1959, Doepp et al. 2003). In der Literatur ist allerdings bei Hypokapnie aufgrund von Hyperventilation ein Abfall des MAP (Seevers und Waters 1931) sowie des CBF beschrieben (Lassen 1959, Doepp et al. 2003). Eventuell könnte die Korrelation somit auf eine mögliche Hyperventilation zurückzuführen sein.

Wessels et al. fanden am ersten Tag nach dem CA signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte bei überlebenden Patienten als bei später verstorbenen und vermuteten deshalb, dass sich ein hoher Blutdruck günstig auf das Überleben auswirken könnte (Wessels et al. 2006). Wir konnten keinen Unterschied bezüglich des MAP der Patienten mit gutem und schlechtem Outcome nachweisen.

Die Autoregulation ist die intrinsische Fähigkeit der zerebralen Durchblutung bei einem wechselnden MAP einen konstanten Blutfluss zu erhalten (Symon et al. 1973). Zwei verschiedene miteinander interagierende Mechanismen der Beeinflussung des Gefäßdurchmessers werden beschrieben: Ein Effekt der MAP-Schwankungen, die sich direkt auf die Gefäßwände auswirken (Bayliss 1902) und die Regulierung durch den  $p\text{CO}_2$  im Gewebe (Lassen 1959). Der CBF ist bei intakter zerebraler Autoregulation und einem MAP im Bereich zwischen 60 und 150 mmHg konstant (Lassen 1959). Bezüglich des Einflusses der TH wird in der Literatur ein kardiodepressiver Effekt und in Folge eine Blutdrucksenkung beschrieben (Bisschops et al. 2010). Aufgrund des Fehlens einer normothermen Kontrollgruppe können wir hierzu keine Aussagen machen.

### 6.4.3 Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>)

In unserem Patientenkollektiv bestand keine Korrelation zwischen CBF und pCO<sub>2</sub>.

Bei gesunden Erwachsenen sinkt der CBF bei Hypokapnie (Lassen 1959, Doepp et al. 2003) und steigt mit Hyperkapnie (Harper 1965). CO<sub>2</sub> ist der stärkste Dilator der zerebralen Blutgefäße (Lassen 1959) und greift direkt an den glatten Muskelzellen der zerebralen Gefäße an (Cow 1911). Eine lokale Erhöhung des pCO<sub>2</sub> (Hyperkapnie) führt zu einer Vasodilatation und somit zu einem Anstieg des CBF, um das chemische Milieu des Gewebes zu erhalten (Kety 1950). Im Falle einer Hypokapnie nimmt der CBF hingegen ab (Kety 1950, Doepp et al. 2003, Carrera et al. 2011).

Eine Ischämie bringt den myogenen Mechanismus der Autoregulation aus dem Gleichgewicht, weil sie im Gewebe eine Azidose auslöst, die eine maximale Vasodilatation hervorruft und somit die druckinduzierten Veränderungen des zerebrovaskulären Widerstandes unterdrückt (Symon et al. 1973). Die gestörte Regulierung des Gefäßdurchmessers erklärt möglicherweise die bei uns nicht vorhandene Korrelation zwischen CBF und pCO<sub>2</sub>. Wahrscheinlich lag bei den meisten Patienten eine gestörte Autoregulation, am ehesten als Folge des hypoxischen Hirnschadens, vor, die jedoch ein gutes Behandlungsergebnis nicht ausschloss.

### 6.4.4 Hämoglobinkonzentration

In unserem Patientenkollektiv korrelierte der CBF zu keinem Zeitpunkt und in keiner der Outcomegruppen mit der Hämoglobinkonzentration im Blut. In der Literatur wird bei Gesunden eine negative Korrelation zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem CBF beschrieben (Lassen 1959, Brown et al. 1985, Ibaraki et al. 2010). Der CBF reagiert normalerweise auf Änderungen des arteriellen Sauerstoffgehalts und ist unabhängig von der Blutviskosität (Brown et al. 1985). Damit konform ist die Feststellung einer Erhöhung des CBF bei anämischen Patienten (Herold et al. 1986). Im hypoxisch geschädigten Hirn ist dieser Zusammenhang möglicherweise durch eine gestörte Autoregulation nach dem CA nicht mehr gegeben. Ausschließen lässt sich die Hämoglobinkonzentration als Einflussfaktor auf den CBF trotz allem nicht.

### 6.4.5 Katecholamine

Der CBF von Patienten, die Katecholamine erhielten, unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt von dem der Patienten, die nicht katecholaminpflichtig waren.

Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Phenylepinephrin) wirken vasokonstringierend auf die Arterien im Körperkreislauf und positiv inotrop am Herzen (Edvinsson und Owman 1974, Golding et al. 1999), was zu einer Erhöhung des MAP und folglich des CPP führt. Durch das proportionale Verhältnis von CBF und CPP [ $CBF \approx CPP / R$ ] bewirken Katecholamine einen Anstieg des CBF (Golding et al. 1999). Dadurch werden in der Behandlung von Vasospasmen bei der SAB verzögerte neurologische Defizite, wie Ischämien, vermieden. Eine katecholaminbedingte Erhöhung des MAP wirkt sich im gesunden Hirn erst auf den CBF aus, wenn der systemische Blutdruck über 150 mmHg steigt, da die zerebrale Autoregulation im Bereich von 60 – 150 mmHg den CBF konstant hält (Lassen 1959). Unsere Ergebnisse sprechen hier also für eine intakte zerebrale Autoregulation.

### **6.5 Weitere Einflussfaktoren auf die intrakranielle Hämodynamik**

#### **6.5.1 Mittlerer intraarterieller Blutdruck**

Der MAP war unabhängig vom Outcome ausschließlich zum dritten Messzeitpunkt mit der Vmean der MCA assoziiert. Gegebenenfalls ist dies auf die geringe Datenmenge am dritten Messzeitpunkt zurückzuführen. Ansonsten spricht das Ergebnis eher für eine weitgehend erhaltene Autoregulation.

Bisschops et al. fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen Vmean der MCA und MAP in den ersten 48 Stunden nach CA (Bisschops et al. 2010). Eine andere Studie zeigte hingegen, dass die zerebrale Autoregulation von fast drei Viertel der Patienten in den ersten 24 Stunden nach dem CA gestört war (Sundgreen et al. 2001). Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und der systolischen BFG in der MCA in der Gruppe der später Nicht-Überlebenden nachgewiesen (Wessels et al. 2006). Dies könnte nahe legen, dass eine gestörte zerebrale Autoregulation prognostisch auf ein schlechtes Behandlungsergebnis hinweist.

In unserer Studie zeigte sich außerdem eine negative Korrelation zwischen MAP und PI-MCA in der Gesamtgruppe zum dritten Messzeitpunkt und bei den Patienten mit schlechtem Outcome zum ersten und dritten Messzeitpunkt. Wie bei der Vmean der MCA ist die Datenlage zum dritten Messzeitpunkt gering und damit diese Korrelation

nicht sehr reliabel. Die negative Korrelation am ersten Messzeitpunkt unterstützt die Annahme einer gestörten Autoregulation in der Gruppe der Patienten mit schlechtem Outcome.

### **6.5.2 Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>)**

Der PI der MCA korrelierte in der Gesamtgruppe zum ersten und dritten Messzeitpunkt negativ mit dem pCO<sub>2</sub>. Bezogen auf die Outcomegruppen zeigten nur die Patienten mit gutem Outcome ausschließlich zum dritten Messzeitpunkt eine Korrelation mit dem pCO<sub>2</sub>. Physiologischerweise führt ein Anstieg des pCO<sub>2</sub> zu einem Abfall des PI, einem Anstieg der V<sub>mean</sub> und des CBF. Unsere Ergebnisse diesbezüglich deuten zunächst darauf hin, dass die zerebrale Autoregulation aller Patienten innerhalb der ersten 10 Tage nach einem CA intakt ist. Es ist anzunehmen, dass die Patienten mit gutem Outcome am ersten Messzeitpunkt aufgrund der kleinen Untergruppen keine signifikante Korrelation zeigten. Eine gestörte Autoregulation in den Outcomegruppen bis einschließlich Tag 5 nach der Reanimation und die anschließende Normalisierung in der Gruppe der Patienten mit gutem Behandlungsergebnis erscheint unwahrscheinlich. In der Literatur wurde nach unserem Wissen die Korrelation zwischen dem PI der MCA und pCO<sub>2</sub> bei Patienten nach einem CA nicht untersucht.

## **6.6 Einfluss des initialen Rhythmus im Elektrokardiogramm und der Zeit bis zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs auf das Outcome**

### **6.6.1 Erster abgeleiteter Rhythmus im Elektrokardiogramm**

Es fiel auf, dass unter den Patienten mit gutem Outcome deutlich mehr Patienten ein KF als ersten festgestellten Rhythmus im EKG hatten als eine Asystolie und es in der Gruppe mit schlechtem Outcome umgekehrt war. Unter den Patienten mit PEA gab es diesen deutlichen Unterschied nicht, jedoch war deren Anzahl sehr gering. Das lässt darauf schließen, dass die Patienten mit Asystolie schlechtere Chancen auf ein gutes Outcome haben. Häufig entsteht ein KF aufgrund eines Herzinfarktes auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung (KHK) oder bestehender schwerer Herzinsuffizienz. Eine Asystolie und PEA sind eher Folge eines unmittelbaren Sauerstoffmangels, beispielsweise bei einem Lungenödem oder Ersticken. Außerdem kann ein KF nach

unbestimmter Zeit physiologisch in eine Asystolie übergehen. Aus vorangehenden Gründen wäre anzunehmen, dass Patienten, die mit einer Asystolie vom Notarzt vorgefunden wurden, eventuell länger hypoxisch waren. Dagegen spricht, dass die Zeit bis zur Reanimation in beiden Gruppen identisch ist und sich die Zeit bis ROSC nur geringfügig unterscheidet (19 Minuten (KF) bzw. 24 Minuten (Asystolie)). Ebenfalls ist es möglich, dass die Prämorbidität in der Gruppe der asystolen Patienten höher war und dadurch zu einem Bias führt.

In den meisten Studien an mit TH behandelten Patienten wurden entweder nur solche mit KF eingeschlossen (The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002, Holzer et al. 2005, Zandbergen et al. 2006 a) oder es wurde nicht auf den Erstbefund im EKG eingegangen (Bernard et al. 2002, Wijdicks et al. 2006). Rossetti et al. stellten eine signifikante Korrelation zwischen einem schlechtem Outcome und einer Asystolie oder PEA als initialen kardialen Rhythmus (FPR 15%) fest (Rossetti et al. 2010 a). Die Autoren diskutierten dies nicht. Möglicherweise war die Zeit bis ROSC in dieser Patientengruppe länger oder die kardiale Vorschädigung größer.

### **6.6.2 Zeit zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs**

Die Zeit bis ROSC unterschied sich in unserem Patientenkollektiv nicht zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome. Das erscheint auf den ersten Blick erstaunlich und unwahrscheinlich, jedoch wurden die vor Ort verstorbenen Patienten nicht in unsere Studie mit eingeschlossen. Bei beobachtetem CA und sofortig abgesetztem Notruf, sollte der Patient innerhalb von 11 Minuten von einem Arzt erreicht werden, der die Reanimationsmaßnahmen einleitet, da in Berlin die Notarztdichte relativ hoch ist (Breckwoldt und Arntz 2002). Es ist also sehr wahrscheinlich, dass in unserer Studie überwiegend Patienten eingeschlossen sind, die schnell reanimiert wurden und deren Kreislauf somit ebenfalls zügig wieder hergestellt werden konnte.

Laut Rossetti et al. wirkte sich eine Zeit bis ROSC >25 Minuten negativ auf das Outcome aus (Rossetti et al. 2010 a), was wir nicht bestätigen konnten.

### **6.7 Etablierte klinische und apparative Methoden zur prognostischen Einschätzung nach dem Herzstillstand**

Bei den von uns untersuchten Patienten wurden neben der klinisch-neurologischen Untersuchung hauptsächlich das Medianus-SSEP, die NSE und das EEG zur prognostischen Einschätzung angewandt. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Methoden wie CT, MRT, PET und S100b-Protein, mit zum Teil vielversprechenden, jedoch momentan noch relativ unsicheren, Ergebnissen.

Generell ist ein multimodaler Ansatz zum Erzielen eines Höchstmaßes an Sicherheit der Prognose nach CA und TH zu empfehlen, der sowohl eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung, ein SSEP und biochemische Laborparameter für einen Hirnschaden (z.B. NSE) als auch ein EEG beinhalten sollte (Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Oddo und Rossetti 2011, Rossetti und Koenig 2011, Rabinstein und Wijdicks 2012). Zusätzlich kann noch eine zerebrale Bildgebung zur Prognoseeinschätzung genutzt werden (Rabinstein und Wijdicks 2012, Rossetti et al. 2012). Die Entscheidung zur Einstellung der intensivtherapeutischen Maßnahmen darf niemals ausschließlich auf eine Methode gestützt werden.

#### **6.7.1 Somatosensorisch evozierte Potenziale und Outcome**

Unsere Ergebnisse der SSEP-Auswertungen ergaben eine FPR und FDR von 0%. Das entspricht der derzeitigen Datenlage in der Literatur, in der das Medianus-SSEP bei beidseits absenten N20-Ableitungen 24 – 72 Stunden nach der Reanimation mit einer FPR von 0 – 0,7% für schlechtes Outcome neben der klinisch-neurologischen Untersuchung (FPR 0%) das reliabelste Prognoseinstrument für ein schlechtes Outcome bei Patienten nach einem CA ist (American Heart Association 2005, Zandbergen et al. 2006 a, Zandbergen et al. 2006 b, Wijdicks et al. 2006, Peperdy et al. 2010, Rothstein 2010). Diese Daten schließen sowohl mit als auch ohne TH behandelte Patienten ein. Bei normothermen Patienten lässt sich das SSEP nur gering durch Medikamente und metabolische Faktoren beeinflussen (Zandbergen et al. 1998). Es ist allerdings ein Fall beschrieben, in dem ein 16-jähriger CA-Patient ohne TH und mit in 2 SSEP beidseits fehlender N20 (Tag 3 und Tag 9) ein gutes Outcome hatte (Bender et al. 2012).

In der Literatur wird ein negativer linearer Zusammenhang zwischen Temperaturen (25 – 35°C) und SSEP-Latenzen bei perioperativer Hypothermie beschrieben (Russ et al.



1987, Lang et al. 2002). Es besteht zunächst kein näherer Anhalt für eine Assoziation zwischen TH und absenten N20-Latenzen im Medianus-SSEP, weil bei gesunden Probanden der N20-P22-Komplex erst bei mittleren KT von 21,4°C verschwand die bei TH nicht erreicht werden (Stecker 2001). Ein Effekt der TH und damit eine geringere prognostische Aussagekraft des Medianus-SSEP kann trotzdem nicht generell ausgeschlossen werden (Peberdy et al. 2010), da eine durch den hypoxischen Schaden bedingte Amplitudenminderung und Latenzverzögerung des SSEP eventuell zu einem völligen Ausfall der N20 führen könnte. In zahlreichen Studien an kardiopulmonär reanimierten Patienten mit und ohne TH wurde jedoch gezeigt, dass die prognostische Fähigkeit des SSEP für ein schlechtes Outcome nicht von der TH beeinflusst wird (Tiainen et al. 2005, Bouwes et al. 2009, Fugate et al. 2010, Lee et al. 2010, Rossetti et al. 2010 a, Oddo und Rossetti 2011, Samaniego et al. 2011). Wir können keine direkte Aussage bezüglich des Einflusses der TH auf das Medianus-SSEP machen, da alle Patienten mit TH behandelt wurden.

In der Literatur wurde in einer gepoolten Analyse von 4 neueren Studien an mit TH behandelten Patienten (Tiainen et al. 2005, Bouwes et al. 2009, Leithner et al. 2010, Rossetti et al. 2010 a) eine FPR von 1,2% (1/85 Patienten) berechnet (Rothstein 2010). Zwei Arbeiten geben eine FPR von 0% bzw. eine Spezifität von 100% für ein schlechtes Outcome bei Patienten unter TH an (Rossetti et al. 2010 a, Samaniego et al. 2011). Dies bestätigt die Reliabilität unserer Werte vor dem Hintergrund der derzeitigen Forschungsergebnisse mit Anwendung von TH. Es werden jedoch auch höhere FPR (3%) für SSEP-Ableitungen während der TH und im Gegensatz dazu eine FPR von 0% nach Wiedererwärmung beschrieben (Bouwes et al. 2012). Diese Ergebnisse legen eine gewisse Vorsicht bei der Interpretation der SSEP-Daten von mit TH behandelten Patienten nahe, da beidseits abwesende N20-Ableitungen 72 Stunden nach einem CA nicht mit absoluter Sicherheit ein schlechtes Outcome prognostizierten (Leithner et al. 2010, Blondin und Greer 2012). Es ist ebenfalls möglich, dass durch die sehr hohe Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes bei absenter N20 durch selbsterfüllende Prophezeiung eine Verzerrung zu einer FPR von 0% stattfindet (Rossetti et al. 2010 a). Auf der anderen Seite ist die prognostische Aussagekraft vorhandener kortikaler Ableitungen für ein gutes Outcome gering (Bouwes et al. 2009, Oddo und Rossetti 2011, van Putten 2012). Unsere Daten unterstützen diese Beobachtungen, denn nur 76% (13 von 17) der Patienten mit einer vorhandenen N20 hatten ein gutes Outcome.

### 6.7.2 Neuronenspezifische Enolase und Outcome

Die NSE von Patienten mit gutem Outcome ist signifikant niedriger als von Patienten mit schlechtem (Tiainen et al. 2003, Wennervirta et al. 2009, Daubin et al. 2011, Rossetti et al. 2012, Blondin und Greer 2012).

Die vor Etablierung der TH aufgestellten und gegenwärtig gültigen Richtlinien der AAN von 2006 führen einen auf mehreren Studien basierenden NSE-Wert von  $>33 \mu\text{g/l}$  an Tag 1 – 3 nach dem CA als einen extrem zuverlässigen Parameter für ein schlechtes Outcome (FPR 0%) bei relativ hoher Sensitivität (80%) an (Dauberschmidt et al. 1991, Fogel et al. 1997, Martens et al. 1998, Tiainen et al. 2003, Pfeifer et al. 2005, Zandbergen et al. 2006 a, Wijdicks et al. 2006).

Die NSE-Werte von TH-Patienten sind signifikant niedriger als die von Kontrollgruppen ohne TH (Tiainen et al. 2003, Steffen et al. 2010). Des Weiteren wurde belegt, dass bei mit TH behandelten Patienten deutlich höhere NSE-Werte mit einem guten Outcome einhergehen konnten (Tiainen et al. 2003, Steffen et al. 2010, Fugate et al. 2010, Oddo und Rossetti 2011, Samaniego et al. 2011, Rossetti et al. 2012). Der Einfluss der TH auf die NSE ist nicht genau abschätzbar (Peberdy et al. 2010, Oddo und Rossetti 2011), weshalb die unter Normothermie gemessenen Cut-off-Werte nicht ohne Weiteres auf TH-Patienten anzuwenden sind. Eventuell verringert sich der prognostische Wert der NSE unter TH-Behandlung (Tiainen et al. 2003, Rabinstein und Wijdicks 2012).

Es gibt in der Literatur unterschiedliche Grenzwerte, die alle je nach Studie eine unterschiedlich hohe FPR und FDR haben.

Wir berechneten die statistischen Werte zweier verschiedener Grenzwerte für die NSE: Der etablierte Grenzwert von  $33 \mu\text{g/l}$  ergab eine FPR von 29% und eine FDR von 25%, der neuere für TH-Patienten empfohlene Grenzwert von  $80 \mu\text{g/l}$  (Reisinger et al. 2007, Steffen et al. 2010 Bouwes et al. 2012) eine FPR von 10% und eine FDR von 13%.

In der Literatur wurde für den etablierten Grenzwert von  $33 \mu\text{g/l}$  unter TH eine FPR von 7 – 29,3%, ohne TH eine FPR von 18,2% beschrieben (Fugate et al. 2010, Bouwes et al. 2012). Für ähnliche Cut-off-Werte ( $27 - 33 \mu\text{g/l}$ ) wurde jedoch ebenfalls eine FPR von 0% berechnet (Rundgren et al. 2009, Oksanen et al. 2009, Cronberg et al. 2011); andere Studien erhielten für den neueren Cut-off-Wert von  $80 \mu\text{g/l}$  eine Spezifität von 100% bzw. FPR von 0% unter TH (Reisinger et al. 2007, Steffen et al. 2010, Bouwes et

al. 2012). Es sind noch höhere Grenzwerte beschrieben, die zwar eine sehr geringe FPR und FDR haben, mitunter jedoch weniger sensitiv sind.

Ein Grund für die große Varianz der Cut-off-Werte ist die hohe Störanfälligkeit der NSE, die durch Entnahmezeitpunkt, verstrichene Zeit bis zum Test, Art des Immunoassays, Hämolyse, Umstände des CA und wahrscheinlich auch die TH zu beeinflussen ist (Reisinger et al. 2007, Oksanen et al. 2009, Steffen et al. 2010, Oddo und Rosetti 2011, Blondin und Greer 2012, Bouwes et al. 2012). Auch bei den Empfehlungen des optimalen Zeitpunkts zur Bestimmung der NSE differiert die Literatur zwischen 1 – 3 Tagen für den Cut-off-Wert von 33 µg/l (Zandbergen et al. 2006 a).

### 6.7.3 Elektroenzephalogramm und Outcome

In den AAN Richtlinien von 2006 werden eine Grundaktivität <20 µV, Burst-suppression-Muster mit generalisierter epileptiformer Aktivität und periodische oder epileptiforme Komplexe auf einem flachen Hintergrund in den ersten 3 Tagen nach Reanimation zwar eng mit einem schlechten Outcome assoziiert, jedoch mit unzulänglicher prognostischer Genauigkeit (FPR 3%) (Wijdicks et al. 2006). Diese Empfehlungen wurden von Studien an nicht mit TH behandelten Patienten abgeleitet und müssen im Falle einer standardmäßigen Anwendung der TH revidiert werden (Wijdicks et al. 2006, Blondin und Greer 2012).

Das EEG ist unter TH nur eingeschränkt verwertbar, da tiefe Hypothermie pathologische EEG-Muster hervorrufen kann (Stecker 2001) und die Patienten unter dem Einfluss von Sedativa stehen, die eventuell eine depressive Wirkung auf das EEG haben (Wennervirta et al. 2009, Samaniego et al. 2011, Friberg et al. 2013). Möglicherweise kann durch Überhangseffekte über das Absetzen hinaus die prognostische Fähigkeit des EEG beeinflusst werden (Blume 2006, San-juan et al. 2010). Deshalb ist das EEG in der Akutphase nach der Reanimation als nicht tauglich anzusehen. Widersprüchlich hierzu wurden epileptiforme und nicht-reaktive EEG-Muster unter TH sogar als hervorragende Outcomeprädiktoren (FPR 0%) beschrieben (Rossetti et al. 2012). In diesem Bereich sind deshalb weitere Untersuchungen notwendig, um die Reliabilität der Methode unter TH zu überprüfen.

Unter Normothermie zeigten deutlich weniger CA-Patienten mit gutem Outcome ein diskontinuierliches EEG als unter TH (Wennervirta et al. 2009). Ein nicht pathologisches

EEG unter Normothermie hatte einen hohen prognostischen Wert für ein gutes Behandlungsergebnis (Sensitivität: 100%, Spezifität: 91,7% (Kawai et al. 2011), PPV: 87% (Friberg et al. 2013)), ebenso wie ein pathologisches EEG für ein schlechtes Outcome (PPV 100%, FPR 0% (Rossetti et al. 2010 b)).

Unter TH korrelierte ein EEG ohne pathologische Muster gut mit dem Wiedererlangen des Bewusstseins (Rundgren et al. 2010). Das Vorhandensein eines unauffälligen EEG lässt, eher als ein physiologisches SSEP, den Schluss auf ein gutes klinisches Outcome zu, was sich in höheren NPV (83%) als denen des SSEP (70%) widerspiegelt (Rossetti et al. 2010 b).

Des Weiteren konnten mit Hilfe des EEG (Burst-Suppression oder Aktivität  $\leq 20 \mu\text{V}$ ) sogar eine geringe Anzahl von Patienten mit schlechtem Outcome und unauffälligem SSEP und NSE identifiziert werden (Zandbergen et al. 2006 a).

Wir werteten die EEG der von uns untersuchten Patienten nach dem Schema von Fugate et al. als maligne (Status epilepticus, Burst-Suppression-Muster, sehr niedrig amplitudiges EEG, nicht-reaktives EEG) und benigne EEG-Muster (Fugate et al. 2010). Bei Fugate et al. verstarben alle mit TH behandelten Patienten mit malignen EEG-Mustern und alle mit benignen EEG-Mustern überlebten (Fugate et al. 2010).

### *Status epilepticus*

Keiner unserer Patienten zeigte einen Status epilepticus im Kontroll-EEG. Bei mit TH behandelten CA-Patienten ist ein Status epilepticus bei abwesender Grundaktivität im EEG unter Normothermie hochgradig mit einem schlechten Outcome assoziiert (FPR: 0 – 9%) (Rossetti et al. 2007, Wennervirta et al. 2009, Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b, Rundgren et al. 2010, Kawai et al. 2011, Rossetti et al. 2012).

### *Burst-suppression-Muster*

Das Burst-suppression-Muster hatte in unserer Studie eine FPR von 6% und eine FDR von 13%. Die Anzahl der Patienten war allerdings zu gering, um reliable Aussagen zu treffen.

Alle Burst-suppression-Muster, die 24 Stunden nach TH abgeleitet wurden, waren transient (Rundgren et al. 2010). Das Auftreten eines Burst-suppression-Musters während der TH hatte eine FPR von 9% für ein schlechtes Outcome bzw. 12% für Tod

(Rossetti et al. 2012). In kontinuierlichen EEG-Messungen über ca. 30 Stunden betrug die FPR 0% für Tod bei Burst-suppression-Muster unter TH (Rossetti et al. 2010 b).

### *Sehr niedrig amplitudiges Elektroenzephalogramm*

Unsere Studie zeigte für ein sehr niedrig amplitudiges EEG eine vergleichsweise hohe FPR von 39% und eine FDR von 44%.

Unsere Ergebnisse passen zu denen von Rundgren et al., die diesem Muster keinen prognostischen Wert beimaßen, da 55% der Patienten mit einem sehr niedrig amplitudigen EEG überlebten (Rundgren et al. 2010). Im Gegensatz dazu verstarben in der oben genannten Arbeit von Fugate alle Patienten mit einer extrem niedrigen Amplitude im EEG unter TH (Fugate et al. 2010).

### *Nicht-reaktives Elektroenzephalogramm*

Unsere Daten ergaben eine FPR von 17% und eine FDR von 20% für ein nicht reaktives EEG. Für EEG-Messungen unter TH wurden bereits eine FPR von 0% und nach TH eine FPR von 7% für EEG-Messungen beschrieben (Rossetti et al. 2010 a, Rossetti et al. 2010 b). Diese guten FPR zur Vorhersage eines schlechten Outcomes trotz Messungen unter TH oder Sedativaeinfluss stimmen nicht mit der verbreiteten Meinung überein, EEG-Messungen seien unter TH nicht verlässlich.

## **6.8 Limitationen der Studie**

Duplexsonographische CBF-Messungen haben zwar eine große Inter-observer-Reliabilität, sind jedoch nicht zu 100% exakt. Messungen in den ersten 5 Stunden nach dem CA waren nicht möglich, da die Untersuchungen erst realistisch waren, wenn der Patient auf der ITS angekommen und lebenserhaltende Maßnahmen eingeleitet waren. Die frühesten Messungen beschränken sich also auf den ersten Tag nach dem CA. Es konnte nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten in den ersten 24 Stunden untersucht werden, da ein CA ein nicht planbares Ereignis ist und die Untersucher nicht ständig verfügbar waren. Außerdem hatten Routinebehandlungen Vorrang gegenüber unserer Datenerhebung. Aus denselben Gründen und aufgrund des frühen Versterbens vieler Patienten konnten bei der Mehrzahl der Patienten nicht die 3 seriellen Messungen durchgeführt werden. Die punktuellen Untersuchungen ließen zusätzlich nur ein begrenztes Monitoring zu. Wünschenswert wäre die Durchführung von sehr frühen,

wenn möglich kontinuierlichen Messungen, um den CBF in den ersten Stunden nach dem CA besser beurteilen zu können.

Darüber hinaus ist es möglich, dass das relativ kleine Studienkollektiv die Daten verzerrte. Die Gruppe war vergleichsweise uneinheitlich in Bezug auf den initialen kardialen Rhythmus und das Alter. Begleiterkrankungen oder zerebrale Vorschädigungen sowie andere potentielle Einflussfaktoren auf den CBF blieben unberücksichtigt. Das Studiendesign für solche etwaigen Störfaktoren zu adjustieren war jedoch nicht möglich und ist auch nicht realistisch. Diese Einschränkungen sind zumindest für die Fragestellung, ob der CBF ein reliabler Prognosemarker für das Outcome sei, irrelevant. Zum einen erklären sie nur zum Teil, warum sich der CBF eventuell diesbezüglich wenig eignet, zum anderen betreffen sie jeden prognostischen Parameter. Nicht bei allen Patienten wurden alle Untersuchungen (SSEP, NSE, EEG) vollzogen bzw. Zeiten (Zeit bis Reanimation, Zeit bis ROSC) dokumentiert, so dass die ohnehin kleine inhomogene Gruppe zur Auswertung dieser Daten noch kleiner wurde.

### 7 ZUSAMMENFASSUNG

**Fragestellung:** Im Rahmen dieser Arbeit wurden der globale zerebrale Blutfluss (CBF) und intrakranielle Blutflussparameter bei mit therapeutischer Hypothermie (TH) behandelten Patienten nach Herzstillstand (CA) duplexsonographisch untersucht. Eine möglichst frühe und zuverlässige Beurteilung des neurologischen Outcomes nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) infolge eines Kreislaufversagens mit zerebraler Hypoxie ist von enormer Bedeutung für Ärzte und Angehörige. Neben dem klinischen Status existieren dafür verschiedene, mehrheitlich apparative Verfahren (somatosensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus (Medianus-SSEP), Elektroenzephalogramm (EEG), Neuronenspezifische Enolase (NSE), zerebrale Computertomographie (cCT), zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT)), die jedoch im Hinblick auf die Vorhersage eines schlechten Outcomes eine eher geringe Sensitivität haben. Des Weiteren ist der Einfluss der mittlerweile flächendeckend etablierten TH nicht vollends bekannt.

In der vorliegenden Studie wird deshalb den Fragen nachgegangen, ob extra- und transkranielle Ultraschalluntersuchungen an Patienten in der Akutphase nach CA auf der Intensivstation (ITS) durchführbar sind, wie sich der CBF, die Blutflussgeschwindigkeit (BFG) der Arteria cerebri media (MCA) und der Vena basalis Rosenthal (BVR) sowie der Pulsatilitätsindex (PI) nach dem CA während und nach der TH verhalten, inwiefern hämodynamische Veränderungen wie Hypo- oder Hyperperfusion die Prognose bestimmen, ob sich ein Cut-off-Wert für ein schlechtes Outcome errechnen lässt und welchen Stellenwert die Sonographie im Kontext der etablierten diagnostischen Verfahren zu einer verlässlichen Prognose in der Frühphase nach CA hat.

**Methoden:** Duplexsonographisch definiert sich der CBF als die Summe der Volumenflüsse in beiden Arteria carotis interna (ICA) und Arteria vertebralis (VA). Der mittlere CBF bei Gesunden, gemessen an einer laboreigenen altersgematchten Kontrollgruppe, beträgt  $707 \pm 91$  ml/min. Werte unter- bzw. oberhalb der doppelten Standardabweichung ( $<525$  ml/min bzw.  $>889$  ml/min) wurden als Hypo- bzw. Hyperperfusion definiert. Bei 54 reanimierten Patienten (17 – 85 Jahre) wurden Ultraschallmessungen an den Tagen 1 – 10 nach dem Ereignis durchgeführt. Die Messungen erfolgten zu 3 Messzeitpunkten (Tag 0 – 2, Tag 3 – 5, Tag 6 – 10 nach CA). Das klinische Outcome bei Entlassung wurde nach dem Pittsburgh Outcome Scale of

Cerebral Performance Categories (CPC 1: gute zerebrale Performance, 2: mittlere zerebrale Einschränkungen, 3: starke zerebrale Einschränkungen, 4: Vegetativer Status, 5: Tod) beurteilt. CPC 1 – 2 wurde als gutes Outcome, CPC 3 – 5 als schlechtes Outcome gewertet. Die Ergebnisse der apparativen Verfahren (Medianus-SSEP 2 – 72 Stunden nach dem CA, EEG 8 – 11 Tage nach dem CA ohne Sedierung und NSE am dritten Tag nach CPR) wurden aufgezeichnet und auf ihren prognostischen Wert für ein schlechtes Outcome geprüft.

**Ergebnisse:** Die duplexsonographischen Untersuchungen bei Patienten nach einem CA und TH auf der ITS waren praktikabel, insgesamt konnten 98 Messungen durchgeführt werden. Nur ein Patient schied aus der Studie aus, da aufgrund anatomischer Verhältnisse die Bestimmung des CBF nicht möglich war. Der CBF der übrigen 53 Patienten lag zwischen 210 und 1100 ml/min. Vierundzwanzig Patienten hatten einen CPC von 1 – 2, 29 Patienten einen CPC von 3 – 5. Der CBF unterschied sich in den beiden Outcomegruppen nicht, deshalb konnte kein Cut-off-Wert etabliert werden. Zum ersten Messzeitpunkt wiesen 22 Patienten eine Hypoperfusion auf (10 Patienten: CPC 1 – 2, 12 Patienten: CPC 3 – 5; false positive rate (FPR): 50%, false discovery rate (FDR): 45%). Acht Patienten hatten initial eine Hyperperfusion (5 Patienten: CPC 1 – 2, 3 Patienten: CPC 3 – 5; FPR: 33%, FDR: 63%). Es zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zu einem geringeren CBF am ersten Tag im Vergleich zu den folgenden, es fielen jedoch keine deutlichen Hypo- oder Hyperperfusionsphasen für den CBF nach dem CA auf. Bei den Patienten mit schlechtem Outcome korrelierte der intraarterielle Blutdruck (MAP) mit dem CBF. Zum zweiten Messzeitpunkt war die BFG der MCA in der Gruppe der Patienten mit schlechtem Outcome signifikant höher. Die BFG der BVR und der PI der MCA unterschieden sich nicht in den Outcomegruppen. Allein das Medianus-SSEP hatte eine FPR und FDR von 0%, die übrigen etablierten Prognostikparameter zeigten höhere Werte.

**Schlussfolgerungen:** Das Outcome verhielt sich unabhängig vom CBF. Interessanterweise war sowohl eine deutliche zerebrale Hypoperfusion als auch Hyperperfusion potentiell mit einem guten Outcome vereinbar. Der CBF war während der TH nicht reduziert und zeigte keinen phasischen Verlauf. Unsere Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, dass die ultraschallgestützte Analyse der zerebralen Hämodynamik einen Beitrag zur frühen prognostischen Beurteilung liefern kann.

Das Medianus-SSEP war, von den in unserer Studie untersuchten apparativen Verfahren, auch bei TH-Behandlung der sicherste Prädiktor für ein schlechtes Outcome.



## **8 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN**

AAN:	American Academy of Neurology
ACA:	Arteria cerebri anterior
AHA:	American Heart Association
AICA:	Arteria inferior anterior cerebelli
ATP:	Adenosintriphosphat
BA:	Arteria basilaris
BFG:	Blutflussgeschwindigkeit
BGA:	Blutgasanalyse
BVF:	Blutvolumenfluss
BVR:	Vena basalis Rosenthal
CA:	Herzstillstand (cardiac arrest)
CBF:	zerebraler Blutfluss
CBV:	zerebrales Blutvolumen
CCA:	Arteria carotis communis
cCT:	zerebrale Computertomographie
cMRT:	zerebrale Magnetresonanztomographie
CPC:	Glasgow-Pittsburgh Outcome Scale of Cerebral Performance Categories
CPP:	zerebraler Perfusionsdruck
CPR:	kardiopulmonale Reanimation
CT:	Computertomographie
d:	Durchmesser
ECA:	Arteria carotis externa
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
F:	Querschnittsfläche
FDR:	False discovery rate
FPR:	False positive rate
GCS:	Glasgow Coma Scale
HF:	Herzfrequenz
ICA:	Arteria carotis interna
ICP:	intrakranieller Druck

## Verzeichnis der Abkürzungen

---

IEG:	Immediate Early Genes
IHCA:	Herzstillstand im Krankenhaus (in-hospital cardiac arrest)
ILCOR:	International Liaison Committee on Resuscitation
ITS:	Intensivstation
KF:	Kammerflimmern
KT:	Körperkerntemperatur
MAP:	mittlerer intraarterieller Blutdruck
MCA:	Arteria cerebri media
Medianus-SSEP:	somatosensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTA:	medizinisch technische Assistentin
N20:	kortikales Antwortpotenzial
N <sub>2</sub> O:	Distickstoffmonoxid
NO:	Stickstoffmonoxid
NPV:	negativer prädiktiver Wert
NSE:	Neuronenspezifische Enolase
OHCA:	Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses (out of hospital cardiac arrest)
PCA:	Arteria cerebri posterior
pCO <sub>2</sub> :	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEA:	pulslose elektrische Aktivität
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PI:	Pulsatilitätsindex
PICA:	Arteria inferior posterior cerebelli
PI-MCA:	Pulsatilitätsindex in der Arteria cerebri media
PPV:	positiver prädiktiver Wert
R:	Widerstand
RI:	Resistance-Index
ROSC:	Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs (Return of spontaneous circulation)
SAB:	Subarachnoidalblutung
SPECT:	Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie
SSEP:	somatosensorisch evozierte Potenziale
TCD:	transkranielle Dopplersonographie

## Verzeichnis der Abkürzungen

---

TCCD:	transkranielle farbkodierte Duplexsonographie
TH:	therapeutische Hypothermie
VA:	Arteria vertebralis
Vavg:	intensitätsgewichteter Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit innerhalb des Messzeitraums
V <sub>ed</sub> :	enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
V <sub>mean</sub> :	Mittelwert des jeweiligen Strömungsmaximums über dem Herzzyklus, mittlere Blutflussgeschwindigkeit
V <sub>sys</sub> :	systolische Blutflussgeschwindigkeit
XeCT:	Xenon-Computertomographie

## 9 LITERATUR

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.

Abilleira S, Molina C, Bosch J, Montaner J, Codina A, Alvarez-Sabín J. Determination of Doppler parameters in the study of basal cerebral veins: basal vein of Rosenthal and middle cerebral vein. *Rev Neurol* 1999;29:963-8.

Álvarez-Fernández JA, Pérez-Quintero R. Use of transcranial Doppler ultrasound in the management of post-cardiac arrest syndrome. *Resuscitation* 2009;80:1321-2.

Álvarez-Fernández JA, Martín-Velasco MM, Igeño-Cano JC, Pérez-Quintero R. Transcranial Doppler ultrasonography usefulness in cardiac arrest resuscitation. *Med Intensiva* 2010;34:550-8.

Álvarez-Fernández JA. Transcranial Doppler ultrasound use in post-cardiac arrest coma. *Rev Neurol* 2011;53:545-54.

Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-7.

American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005;112:IV1–IV203.

Ames A 3rd, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52:437-53.

Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Cochrane corner: hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2010;110:1239.

Bauer E, Funk GC, Gendo A, et al. Electrophysiological assessment of the afferent sensory pathway in cardiac arrest survivors. *Eur J Clin Invest* 2003;33:283-7.

Baumgartner RW, Gönner F, Arnold M, Müri RM. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1771-81.

Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902;28:220-31.

Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 1978;9:569-73.

Bender A, Howell K, Frey M, Berlis A, Naumann M, Buheitel G. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest J Neurol. 2012;259:2481-3.

Benninghoff A, Dreckhahn D. Anatomie Band 2. München: Urban & Fischer Verlag 2004;16. Auflage.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557-63.

Bisschops LL, Hoedemaekers CW, Simons KS, van der Hoeven JG. Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after cardiac arrest. Crit Care Med 2010;38:1542-7.

Bisschops LL, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Effects of prolonged mild hypothermia on cerebral blood flow after cardiac arrest. Crit Care Med 2012;40:2362-7.

Blondin NA, Greer DM. Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. Neurologist 2011;17:241-8.

Blume WT. Drug effects on EEG. J Clin Neurophysiol 2006;23:306-11.

Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. Heart 1999;82:674-9.

Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. Neurology 2009;73:1457-61.

Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. Ann Neurol 2012;71:206-12.

Breckwoldt J, Arntz HR. Das Notarztsystem in Berlin. Notfall & Rettungsmedizin 2002;5:454-60.

Brown MM, Wade JP, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. Brain 1985 Mar;108:81-93.

Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. NeuroRehabilitation 2010;26:5-13.

Buunk G, van der Hoeven JG, Frölich M, Meinders AE. Cerebral vasoconstriction in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest? Intensive Care Med 1996;22:1191-6.

Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebral blood flow after cardiac arrest. Neth J Med 2000;57:106-12.

Carrera E, Kim DJ, Castellani G, et al. Effect of hyper- and hypocapnia on cerebral arterial compliance in normal subjects. *J Neuroimaging* 2011;21:121-5.

Cow D. Some reactions of surviving arteries. *J Physiol* 1911;42:125-43.

Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77:623-30.

Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75.

Dauberschmidt R, Zinsmeyer J, Mrochen H, Meyer M. Changes of neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation. *Mol Chem Neuropathol* 1991;14:237-45.

Daubin C, Quentin C, Allouche S, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:48.

Derwall M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Crit Care* 2009;13:R58.

Doepp F, Schreiber SJ, Brunecker P, Valdueza JM. Ultrasonographic assessment of global cerebral blood volume in healthy adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:972-7.

Dörfler P, Puls I, Schliesser M, Mäurer M, Becker G. Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:269-71.

Edgren E, Enblad P, Grenvik A, et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation* 2003;57:161-70.

Edvinsson L, Owman C. Pharmacological characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries in vitro. *Circ Res* 1974;35:835-49.

Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004;110:361-7.

Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997;25:1133-8.

Friberg H, Rundgren M, Westhall E, Nielsen N, Cronberg T. Continuous evaluation of neurological prognosis after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:6-15.

Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68:907-914.

Glass HI, Harper AM. Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. *Br Med J* 1963;1:593.

Golding EM, Robertson CS, Bryan RM Jr. The consequences of traumatic brain injury on cerebral blood flow and autoregulation: a review. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:299-332.

Gosling RG, Dunbar G, King DH, et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology* 1971;22:52.

Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974;67:447-9.

Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care* 2011;14:61-7.

Hachimi-Idrissi S, Van Hemelrijck A, Michotte A, et al. Postischemic mild hypothermia reduces neurotransmitter release and astroglial cell proliferation during reperfusion after asphyxial cardiac arrest in rats. *Brain Res* 2004;1019:217-25.

Harper AM. Physiology of cerebral bloodflow. *Br J Anaesth* 1965;37:225-35.

Herold S, Brozovic M, Gibbs J, et al. Measurement of regional cerebral blood flow, blood volume and oxygen metabolism in patients with sickle cell disease using positron emission tomography. *Stroke* 1986;17:692-8.

Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Collateral variations in circle of willis in atherosclerotic population assessed by means of transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Stroke* 2000;31:1656-60.

Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.

Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010;363:1256-64.

Hossmann KA, Oschlies U, Schwindt W, Krep H. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropathol* 2001;101:101-13.

Huber P, Kraysenbühl H, Yasargil MG. *Zerebrale Angiographie für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme Verlag 1979;3. Auflage.

Iida K, Satoh H, Arita K, Nakahara T, Kurisu K, Ohtani M. Delayed hyperemia causing intracranial hypertension after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1997;25:971-6.

Ibaraki M, Shinohara Y, Nakamura K, Miura S, Kinoshita F, Kinoshita T. Interindividual variations of cerebral blood flow, oxygen delivery, and metabolism in relation to hemoglobin concentration measured by positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1296-305.

Jacobs I, Nadkarni V, the ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update and Simplification of the Utstein Templates for Resuscitation Registries: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004;110:3385-3397.

Kahle W, Frotscher M. *Taschenatlas Anatomie*. Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane. Stuttgart: Thieme Verlag 2005;9. Auflage.

Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:483-8.

Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945;143:53-66.

Kety SS. Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Am J Med* 1950;8:205-17.

Kety SS. Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1956;35:31-45.

Kiessling M, Stumm G, Xie Y, et al. Differential transcription and translation of immediate early genes in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:914-24.

Klingelhöfer J, Conrad B, Benecke R, Sander D, Markakis E. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. *J Neurol* 1988;235:159-62.



Klingelhöfer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg* 1991;75:752-8.

Lang J, Dehling U. Arteriae cerebri media, region of origin and width of their cortical branches. *Acta Anat* 1980;108:419-29.

Lang J, Schaffrath H, Fischer G. Further findings on the mesencephalic veins. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1987;30:69-71.

Lang J, Kessler B. About the suboccipital part of the vertebral artery and the neighboring bone-joint and nerve relationships. *Skull Base Surg* 1991;1:64-72.

Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:141-5.

Lassen NA, Munck O. The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiol Scand* 1955;33:30-49.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183-238.

Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.

Lee YC, Phan TG, Jolley DJ, Castley HC, Ingram DA, Reutens DC. Accuracy of clinical signs, SEP, and EEG in predicting outcome of hypoxic coma: a meta-analysis. *Neurology* 2010;74:572-80.

Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-9.

Lemiale V, Huet O, Vigué B, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76:17-24.

Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420-6.

Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721-6.

Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6.

Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-6.

Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1991;148:292-305.

Mursch K, Wachter A, Radke K, et al. Blood flow velocities in the basal vein after subarachnoid haemorrhage. A prospective study using transcranial duplex sonography. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:793-9.

Mursch K, Müller CA, Buhre W, Lang JK, Vatter H, Behnke-Mursch J. Blood flow velocities in the basal cerebral vein after head trauma: a prospective study in 82 patients. *J Neuroimaging* 2002;12:325-9.

Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942-6.

Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1149-53.

Oddo M, Schaller MD, Feihl F, et al. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865-73.

Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:254-9.

Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:165-70.

Ono M, Rhoton AL Jr, Peace D, Rodriguez RJ. Microsurgical anatomy of the deep venous system of the brain. *Neurosurgery* 1984;15:621-57.

Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;58:297-308.

Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.

Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005;65:49-55.

Prange HW. Pathophysiology, therapy and prognosis of hypoxic-ischemic brain damage. *Z Kardiol* 1994;83 Suppl 6:127-34.

Prohl J, Röther J, Kluge S, et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological and neuro-psychological investigations. *Crit care Med* 2007;35:1230-7.

Pußwald G, Fertl E, Falzl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000;47:241-8.

Rabinstein AA, Wijdicks EF. The value of EEG monitoring after cardiac arrest treated with hypothermia. *Neurology* 2012;78:774-5.

Rana OR, Saygili E, Schiefer J, Marx N, Schauerte P. Biochemical markers and somatosensory evoked potentials in patients after cardiac arrest: The role of neurological outcome scores. *J Neurol Sci* 2011;305:80-4.

Ravussin P, Strebel S. Propofol for neuroanesthesia. *Anaesthesist* 1995;44:405-9.

Reisinger J, Höllinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28:52-8.

Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-60.

Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-9.

a Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7.

b Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010;14:R173.

Rossetti AO, Koenig MA. Prognostication after cardiac arrest: a tale of timing, confounders, and self-fulfillment. *Neurology* 2011;77:1324-5.

Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796-802.

Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in men. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1943;50:510-28.

Rothstein T. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;75:575-6.

Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784-9.

Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2010;38:1838-44.

Russ W, Sticher J, Scheld H, Hempelmann G. Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man. *Br J Anaesth* 1987;59:1484-91.

Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16:923-41.

Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CA. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2011;15:113-9.

San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 2010;121:998-1006.

Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.

Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2003;210:23-30.

Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schöning M. Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke* 2000;31:147-50.

Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth Analg* 2009;108:971-9.

Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978;276:834-6.

Schoser BG, Riemenschneider N, Hansen HC. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neurosurg* 1999;91:744-9.

Schöning M, Walter J. Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. *Stroke* 1992;23:1280-6.

Schöning M, Buchholz R, Walter J. Comparative study of transcranial color duplex sonography and transcranial Doppler sonography in adults. *J Neurosurg* 1993;78:776-84.

Schöning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994;25:17-22.

Schöning M, Scheel P. Color duplex measurement of cerebral blood flow volume: intra- and interobserver reproducibility and habituation to serial measurements in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:523-31.

Schöning M, Hartig B. Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:827-33.

Schöning M, Scheel P, Holzer M, Fretschner R, Will BE. Volume measurement of cerebral blood flow: assessment of cerebral circulatory arrest. *Transplantation* 2005;80:326-31.

Seevers MH, Waters RM. Circulatory changes during spinal anesthesia. *Cal West Med* 1931;35:169-73.

Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaia MM. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 1984;34:855-62.

Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after CA and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R121.

Siesjö BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:155-85.

Siesjö BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann N Y Acad Sci* 1988;522:638-61.

Soehle M, Chatfield DA, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ. Predictive value of initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:575-83.

Soustiel JF, Glenn TC, Vespa P, Rinsky B, Hanuscin C, Martin NA. Assessment of cerebral blood flow by means of blood-flow-volume measurement in the internal carotid artery: comparative study with a 133xenon clearance technique. *Stroke* 2003;34:1876-80.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen absolut und je 100.000 Einwohner (ab 1998). In Gesundheitliche Lage (Sterblichkeit). Stand: 2011. (Accessed May 2, 2013, at <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

[install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=63737590&nummer=516&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=91015222.](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=63737590&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=91015222.))

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste", Art der Standardisierung. Stand: 2011. (Accessed May 2, 2013, at <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

[install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=65609205&nummer=8&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=76408589.](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=65609205&nummer=8&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76408589.))

Stecker MM, Cheung AT, Pochettino A, et al. Deep hypothermic circulatory arrest: I. Effects of cooling on electroencephalogram and evoked potentials. *Ann Thorac Surg* 2001;71:14-21.

Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010;14:R69.

Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan AA, Dorndorf W. Transcranial colour-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. *Stroke* 1999;30:1070-5.

Stolz E, Gerriets T, Babacan SS, Jauss M, Kraus J, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics in patients with midline dislocation due to postischemic brain edema. *Stroke* 2002;33:479-85.

Stolz EP. Role of ultrasound in diagnosis and management of cerebral vein and sinus thrombosis. Review. *Front Neurol Neurosci* 2008;23:112-21.

Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.

Symon L, Held K, Dorsch NW. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke* 1973;4:139-47.

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.

The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology* 1995;45:1012-4.

Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6.

Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736-40.

Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhäupl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis. Report of two cases. *Stroke* 1995;26:1196-9.

Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhäupl KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins. A transcranial doppler ultrasound study. *Stroke* 1996;27:1221-5.

van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2004;148:416-21.

van Es AC, van der Grond J, ten Dam VH, et al. PROSPER Study Group. Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain. *PLoS One* 2010;5:e9825.

van Putten MJ. The N20 in post-anoxic coma: are you listening? *Clin Neurophysiol* 2012;123:1460-4.

van Reempts J. The hypoxic brain: histological and ultrastructural aspects. *Behav Brain Res* 1984;14:99-108.

Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med* 2009;37:2427-35.

Werner C. Effects of analgesia and sedation on cerebrovascular circulation, cerebral blood volume, cerebral metabolism and intracranial pressure. *Anaesthesist* 1995;44 Suppl 3:S566-72.

Wessels T, Harrer JU, Jacke C, Janssens U, Klötzsch C. The prognostic value of early transcranial Doppler ultrasound following cardiopulmonary resuscitation. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1845-51.

Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Berlin: Springer Verlag 2004;6. Auflage.

Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1642-3.

Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.

Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1911-8.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes. Dritte Fortschreibung 1997 mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG). *Deutsches Ärzteblatt* 95 1998;30:A-1861-8.

Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009;252:173-81.

Wu O, Batista LM, Lima FO, Vangel MG, Furie KL, Greer DM. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011;42:985-92.

Yanagawa Y, Sakamoto T, Sato H. Relationship between laboratory findings and the outcome of cardiopulmonary arrest. *Am J Emerg Med* 2009;27:308-12.

Yundt KD, Diringner MN. The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin* 1997;13:163-84.

Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-12.

a Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. For the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.

b Zandbergen EG, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A; PROPAC-Study Group. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* 2006;67:583-6.

Zipper SG, Stolz E. Clinical application of transcranial colour-coded duplex sonography – a review. *Eur J Neurol* 2002;9:1-8.



## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Reitemeier, Johanna, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Die duplexsonographische Analyse des globalen zerebralen Blutflusses nach kardiopulmonaler Reanimation – ein neuer hämodynamischer Parameter und seine prognostische Bedeutung“**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Berlin, den 20.06.2013

Unterschrift Johanna Reitemeier

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Johanna Reitemeier hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

*Publikation 1:* Doepp F, Storm C, Schreiber, S, Reitemeier J. Duplexsonography of cerebral blood flow volume (CBF) after cardiac arrest – A prospective study. Cerebrovascular Diseases 2011.

*Beitrag im Einzelnen:* Erhebung und Auswertung der Daten, Schreiben von Teilen des Abstracts, Gestaltung des Posters für den Vortrag auf dem Kongress der European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH).

*Publikation 2:* Doepp F, Reitemeier J, Storm D, Hasper D, Schreiber SJ. Duplex Sonography of Cerebral Blood Flow after Cardiac Arrest – A Prospective Observational Study. Resuscitation 2013; [Epub ahead of print].

*Beitrag im Einzelnen:* Erhebung und Auswertung der Daten, Schreiben des Papers.

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

---

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

## **Lebenslauf**

---

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

**PUBLIKATIONSLISTE**

Doepp F, Storm C, Schreiber, S, Reitemeier J. Duplexsonography of cerebral blood flow volume (CBF) after cardiac arrest – A prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(suppl 1):61.

Doepp F, Reitemeier J, Storm C, Hasper D, Schreiber SJ. Duplex Sonography of Cerebral Blood Flow after Cardiac Arrest – A Prospective Observational Study. *Resuscitation* 2013; [Epub ahead of print].

### DANKSAGUNGEN

Ich danke Herrn PD Dr. med. Florian Connolly für das interessante Thema und die Einarbeitung in die Duplexsonographie. Besonders dankbar bin ich ihm für die hervorragende Betreuung, die ausführlichen persönlichen, telefonischen oder elektronischen Erklärungen und Korrekturen und die gesamte mir geopfert Zeit.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Christian Storm dafür, dass er mir die CPC und NSE-Werte zur Verfügung stellte und mich in intensivmedizinischen Fragen beriet.

Ich danke allen Kolleg\_innen in der Klinik für ihre freundliche Unterstützung.

Danke lieber Op, dass Du mich immer motiviert hast. Schade nur, dass es nun in 5 Jahren kein Spanferkel gibt!

Danke liebe Oma, dass Du mir mit schönen, lustigen und harten Worten immer wieder Mut zugesprochen und die Augen geöffnet hast!

Danke liebe Tante Dagmar, ohne Deine großzügigen Gaben wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin. Traurig, dass Du nicht mehr hier bist!

Danke liebe Mama, dass Du nicht aufgegeben hast, an mich zu glauben und immer wieder eine neue Idee aus dem Hut zauberst.

Danke lieber Papa für die fachlichen und emotionalen Gespräche, beide haben mich auf unterschiedliche Weise weiter gebracht.

Danke liebstes Lästerschwein für deine Liebe, deine Korrekturen und das Telefon!

Obrigada por ter me ensinado como sentar num escritório e por ter cozinhado para nós,  
Meu Bem! Jetzt kommen viele Enten!

Vielen Dank an alle meine Freunde, denen zur richtigen Zeit das richtige Wort von den Lippen ging.