

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

DISSERTATION

**Langzeitverlauf und initiale prognostische Untersuchungen beim Syndrom  
der reaktionslosen Wachheit und Koma nach Herz-Kreislauf-Stillstand**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Victor Nicolaus Petzinka

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 23.06.2019

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	5
1. Einleitung	6
2. Methodik	7
2.1 Patienten	7
2.2 Abläufe	7
2.3 Neurologische Evaluation	8
2.4 Fortführung oder Beendigung der Intensivtherapie	8
2.5 Beurteilung des klinischen Verlaufs	9
2.6 Beurteilung prognostischer Parameter	9
3. Resultate	10
3.1 Langzeit-Ergebnis	12
3.2 Patienten mit Wiedererlangung des Bewusstseins	12
3.3 Prognostische Parameter	13
4. Diskussion	14
5. Schlussfolgerung	16
6. Literaturverzeichnis	17
7. Eidesstattliche Versicherung	23
8. Anteilserklärung	24
9. Auszug aus der Journal Summary Liste	25
10. Publikation	26
11. Publikationsliste	33
Curriculum vitae	34
Danksagung	36

## **Zusammenfassung:**

**Ziel:** Die Langzeit-Nachverfolgung von Intensivpatienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand und konsekutivem Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW) oder Koma sowie die Untersuchung klinischer Routineuntersuchungen hinsichtlich ihrer prognostischen Voraussagekraft für eine schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE).

**Methodik:** In diese Studie eingeschlossen wurden 89 Patienten mit zum Entlassungszeitpunkt von der Intensivstation bestehendem SRW oder Koma nach meist längerem Intensivaufenthalt. Zur Langzeit-Nachverfolgung wurden strukturierte Telefoninterviews mit gesetzlichen Betreuern erhoben, deren Grundlage validierte neurologische Testbatterien bildeten (modifizierte Rankin-Skala, Cerebral Performance Category sowie eine deutsche Version der Coma Recovery Scale-revised). Zusätzlich wurden nachfolgende Rehabilitations- und Krankenhausberichte hinsichtlich des neurologischen Status ausgewertet. Alle während des Intensivaufenthaltes durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der Schwere einer möglichen hypoxischen Enzephalopathie und damit der neurologischen Prognose wurden identifiziert und re-evaluiert. Dies umfasste Serumkonzentrationen der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE), die Bestimmung der Amplituden corticaler somatosensorisch-evozierter Potenziale (SSEP), Befundmuster der Elektroenzephalographie (EEG) sowie die Quantifizierung von Veränderungen in der Computertomographie des Gehirns (Gray-White Matter Ratio, GWR).

**Resultate:** Von insgesamt 928 Patienten, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand prospektiv in einer Datenbank erfasst wurden, verblieben 89 (10%) nach einem Intensivaufenthalt von 27 Tagen (Median) in einem SRW oder Koma. Von diesen 89 Studienpatienten konnte eine Nachverfolgungsrate von 71% erzielt werden (63/89). Bei nur zwei dieser 63 Patienten konnte eine neurologische Verbesserung mit Wiedererlangung der Kommunikationsfähigkeit nachgewiesen werden während nur eine Patientin ein gutes funktionales Langzeitergebnis offenbarte. Es handelte sich hierbei um eine junge Patientin mit prolongiertem Status epilepticus, der über einige Wochen mit hohen Dosen teils sedierender antiepileptischer Medikamente behandelt wurde. Mittels Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein Langzeitüberleben von 64% im ersten Monat nach Entlassung, 44% nach einem halben Jahr sowie 30%, 21% und 11% nach einem, zwei und fünf Jahren. Bei 61/63 Patienten (97%) ohne Wiederkehr relevanter neurologischer Funktionen konnten nur sehr selten normwertige NSE-Konzentrationen, hohe Amplituden der corticalen SSEP oder kontinuierlich-reaktive EEG-Muster beobachtet werden (respektiv in 5%, 3% beziehungsweise 2%). Die Sensitivität etablierter prognostischer Marker für die Detektion eines schweren hypoxischen Hirnschadens (bilateral-fehlende corticale SSEP, NSE

>90 µg/L, Zeichen einer schweren HIE in Computertomographie oder EEG) lag in der Kohorte von Patienten mit SRW bei ca. 20-50%.

**Schlussfolgerung:** Ein klinisch gutes Langzeitergebnis nach Herz-Kreislauf-Stillstand und konsekutivem SRW oder Koma nach längerem Intensiv-Aufenthalt (Median 27 Tage) ist sehr selten. Eine Ausnahmekonstellation ist ein zunächst therapierefraktärer posthypoxischer Status epilepticus mit darüber hinaus fehlenden Hinweisen für eine schwere HIE. Normwertige NSE-Serumkonzentrationen, hohe Amplituden corticaler SSEP und ein kontinuierliches, reaktives EEG-Muster in der frühen Diagnostik nach Reanimation machen eine sehr schwere hypoxische Enzephalopathie unwahrscheinlich.

## **Abstract:**

**Objective:** To evaluate the potential for neurological recovery among cardiac arrest (CA) patients with prolonged intensive care unit (ICU) stay and persistent Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS) or Coma upon hospital discharge.

**Methods:** We conducted a long-term follow-up of patients admitted to our internal ICU between 2001 and 2015 who were in a best neurological state of persistent UWS or coma until the day of discharge. We retrospectively identified legal guardians of whom written informed consent was obtained and conducted structured telephone interviews that comprised common neurological functioning scales (Coma Recovery Scale-revised (CRS-R), Cerebral Performance Category (CPC), Modified Rankin Scale (mRS)). Additionally, hospital records and rehabilitation reports were re-assessed for potential evidence of neurological rehabilitation. In order to explore the predictive value of common prognostic parameters, somatosensory evoked cortical potentials (SSEP), neuron-specific enolase (NSE) serum concentrations, grey-white-matter ratio (GWR) from cranial computed tomography (CT) as well as original electroencephalography (EEG) recordings were analysed.

**Results:** 89 patients (10%) with UWS or coma were identified from a prospective database of 928 CA patients. Although dependent on the year of discharge, we were able to successfully follow-up 63/89 patients (71%). While median time to return of spontaneous circulation (tROSC) was 20 minutes (IQR 12-28), we observed an out-of-hospital CA (OHCA) in 74% and a median ICU stay of 27 days (IQR 20-36). Kaplan-Meier-estimated analysis revealed survival rates of 64% within the first month, 44% after six months and 30%, 21% and 11% after one, two and five years respectively. Significant neurological recovery was only seen in 2/63 patients of whom only one suffered from an unequivocal electroencephalographic status epilepticus and had a good neurological outcome (CPC 1). For the remaining 61 patients, normal NSE concentrations, cortical SSEP amplitudes  $>2.5 \mu\text{V}$  as well as continuous reactive EEG were observed in 5%, 3% and 2% respectively.

**Conclusions:** Although sensitivity of clinical routine outcome parameters is only moderate, rehabilitation among patients with UWS or coma after several weeks of full ICU treatment is unusual. We showed that status epilepticus requiring antiepileptic treatment and sedation is one important confounder, however.

## 1. Einleitung

Der plötzliche, unerwartete Stillstand des Herz-Kreislauf-Systems (Cardiac Arrest, CA) zählt zu den häufigsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen weltweit. Nach größeren Studien von Chan- bzw. Girotra et al. liegen die Überlebensraten für einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb- (Out-of-Hospital CA, OHCA) bzw. innerhalb des Krankenhauses (In-Hospital Cardiac Arrest (IHCA)) bei  $<10\%$ <sup>1</sup> bzw.  $22\%$ <sup>2</sup>. Unter Überlebenden führt die Phase der globalen Hypoxie des Gehirns vor Wiedereinsetzen der spontanen Zirkulation (Return of Spontaneous Circulation, ROSC) jedoch regelhaft zu einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) mit kognitiver Dysfunktion<sup>3,4</sup>. Zur Einschätzung der neurologischen Langzeitprognose in der Frühphase nach Herzstillstand und Reanimation wird Evidenz aus Biomarkern (insbesondere der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE)), Elektrophysiologie (somatosensorisch-evozierte Potenziale (SSEP), Elektroenzephalogramm (EEG)) sowie Bildgebung (craniale Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)) in eine umfassende klinische Einschätzung integriert. Während sogenannte 'early awakeners', welche innerhalb der ersten 72 Stunden nach Indexereignis Bewusstsein und Kommunikationsfähigkeit wiedererlangen, eine gute neurologische Prognose haben<sup>5,6</sup>, ist die Prognose von Patienten mit prolongierter Bewußtseinsstörung schlecht<sup>3,7</sup>. Wenn eine schwerwiegende hypoxische Hirnschädigung ohne die Aussicht auf Wiedererlangung relevanter kognitiver Funktionen als sicher angesehen wird, ist heutzutage eine Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen (Withdrawal of Life-Sustaining Therapy, WLST) häufig. Wird die Intensivtherapie fortgesetzt, überlebt ein nicht unerheblicher Patientenanteil im sogenannten Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW, englisch: Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS))<sup>8</sup>. In diesem früher als Coma vigile, apallischen Syndrom oder Wachkoma bezeichneten Zustand öffnen die Patienten spontan die Augen, sind aber nicht bei Bewusstsein und können nicht kommunizieren. Hauptsächlich aufgrund der in vielen Ländern praktizierten Einstellung lebenserhaltender Maßnahmen sind nur wenig Erkenntnisse zur Langzeitprognose kontemporärer SRW-Kohorten nach Herz-Kreislauf-Stillstand publiziert und wegweisende Arbeiten berichten nur in seltenen Fällen über Überlebende im Langzeitverlauf<sup>3,9,10</sup>. In Einklang mit einer bereits im Jahre 1994 publizierten Meilenstein-Studie der Multi-Society Task Force On The Persistent Vegetative State<sup>11</sup> zeigen die wenigen gegenwärtigen Studien, dass ein spätes Erwachen einiger weniger SRW-Patienten mit signifikanter neurologischer Erholung häufiger bei traumatischer- als kardialer Ätiologie auftritt<sup>12, 13</sup>, wie die Arbeitsgruppe Petzinka et al. beschreibt<sup>8</sup>. Als Einschränkung der genannten, bereits existierenden Arbeiten sei weiterhin zu beachten, dass hochselektierte Kohorten junger Patienten untersucht wurden, welche nicht dem typischen Spektrum von SRW-Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand entsprechen<sup>8</sup>.

Der vorliegende Dissertationsmanteltext liefert eine Zusammenfassung der im Oktober des Jahres 2018 in der Fachzeitschrift *Resuscitation* veröffentlichten Studie ‚Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest – A long-term follow-up study‘ von Petzinka et al.<sup>8</sup> und nimmt sich dem Ziel an, den klinischen Langzeitverlauf von SRW- und Komapatienten nach im Median einmonatigem Intensivaufenthalt (ohne Zeichen einer relevanten Wiedererlangung kommunikativer Fähigkeiten) auf eine mögliche neurologischen Erholung im Langzeitverlauf zu untersuchen. Zusätzlich soll anhand jener Kohorte, für die ein schwerer hypoxisch-ischämischer Hirnschaden als sicher zu betrachten ist, die Sensitivität etablierter prognostischer Routineuntersuchungen wie der NSE, der corticalen SSEP, der EEG-Muster sowie der sogenannten Gray-White-Matter-Ratio (Verhältnis zwischen der radiologischen Dichte grauer und weißer Substanz) in der Computertomographie des Gehirns exploriert werden.

## **2. Methodik**

Die diesem Abschnitt rahmenbringende Struktur, die aufgeführten Materialien und allgemeine Vorgehensweise lassen sich aus der bereits publizierten, dieser Promotionsleistung zugrunde gelegten Arbeit von Petzinka et al.<sup>8</sup> ableiten, sodann alles diesem Punkte zwei Folgende, insbesondere da es sich um eine Schilderung spezifischer, unveränderlicher und auch anderweitig nicht präziser zu beschreibender Methodik handelt, als eine Paraphrase derselben Publikation zu betrachten ist.

### 2.1 Patienten

Innerhalb des Zeitraums 2001 bis 2015 wurden in die vorliegende Studie ausschließlich erwachsene Patienten nach nicht-traumatischem Herz-Kreislauf-Stillstand sowie Aufenthalt auf einer internistischen Intensivstation der Charité Universitätsmedizin Berlin eingeschlossen, die nicht auf der Intensivstation verstorben waren und sich zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation in einem SRW oder Koma befanden. Für den Einschluss wurde als unerheblich erachtet, ob sich der Herz-Kreislauf-Stillstand innerhalb- oder außerhalb des Krankenhauses ereignete, welcher nicht-traumatischen Ätiologie dieser zuzuordnen- oder ob eine Laien-Reanimation erfolgt war. Zur Charakterisierung der Studienkohorte wurde der zuletzt 2015 von Perkins et al. aktualisierte Utstein Resuscitation Registry-Algorithmus verwendet, welcher einen übergreifenden Rahmen zur standardisierten Ablaufferfassung nach Herz-Kreislauf-Stillstand darstellt<sup>14</sup>.

### 2.2 Abläufe

Nach intensivmedizinischer Aufnahme unterliefen sämtliche eingeschlossene Patienten eine Intensivtherapie nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien. Sofern nicht bereits durch (Laien-)Reanimation erfolgt, beinhaltete dies die möglichst schnelle Wiederherstellung einer suffizienten Kreislaufzirkulation (Return Of Spontaneous Circulation, ROSC) sowie in der Folge eine Erhaltung derselben durch Sedierung, kontrollierte Ventilation und Oxygenierung, hämodynamisches Management, Überwachung der Glucose- und Elektrolyt-Homöostase und gegebenenfalls antiepileptische Therapie<sup>15</sup>. Für alle einschlussfähigen Patienten wurde seit dem Jahre 2005 als zusätzlicher Standard die therapeutische Hypothermie über insgesamt 24 Stunden eingeführt. Mittels nicht-invasiver Oberflächenkühlung beziehungsweise intravaskulärem Kathetersystem wurde so eine Reduktion der Körperkerntemperatur auf 32-34°C erreicht.

### 2.3 Neurologische Evaluation

Während des Intensivaufenthaltes erfolgte eine „dreimal tägliche Erhebung des neurologischen Status durch behandelnde Ärzte und Pflegepersonal sowie eine mindestens einmalige ausführliche Untersuchung durch einen neurologischen Facharzt mit Intensivverfahren. Für jeden Patienten wurde die gesamte Intensivdokumentation re-evaluiert und ein ‚Syndrom der reaktionslosen Wachheit‘ (SRW) immer dort diagnostiziert, wo ein reproduzierbares Augenöffnen bei ansonsten areponsivem Patienten ohne Kommunikationsfähigkeit dokumentiert worden war<sup>6,8</sup>. Dabei wurde als unerheblich erachtet, ob das Augenöffnen spontan oder auf Stimulation geschah. Patienten ohne Dokumentation eines reproduzierbaren Augenöffnens und mit fehlenden Hinweisen für Bewusstsein und Kommunikationsfähigkeit wurden als komatös eingestuft.

### 2.4 Fortführung oder Beendigung der Intensivtherapie

Die Entscheidung über eine Fortführung oder Beendigung der Intensivtherapie (Withdrawal of Life-Sustaining Therapy, WLST) oblag den behandelnden Ärzten der Intensivstation. Die Entscheidung wurde gemäß dem dokumentierten oder mutmaßlichen Willen des Patienten beziehungsweise auf Grundlage einer Patientenverfügung oder nach ausführlichen Gesprächen mit Angehörigen getroffen. Während des Studienzeitraums (2001-2015) erschienen zahlreiche neue Studien zur Einschätzung der neurologischen Prognose nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation. Die prognostische Beurteilung wurde diesen neuen Erkenntnissen fortlaufend angepasst. Am Grundsatz, die prognostische Einschätzung anhand einer Beurteilung des neurologischen Verlaufs und mehrerer Zusatzuntersuchungen (NSE, SSEP, EEG, Bildgebung) vorzunehmen, wurde festgehalten. Ab 2010 orientierte sich die prognostische Diagnostik an einem internen Standard<sup>16</sup>.

### 2.5 Beurteilung des klinischen Verlaufs

Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs erfolgte nach zunächst versendeter postalischer Erlaubnisanfrage die Erhebung eines strukturierten telefonischen Interviews mit den identifizierten gesetzlichen Betreuern. Ein erster Teil beinhaltete mehrere Fragen zum Krankheitsverlauf nach Entlassung von der Intensivstation und, sofern gegeben, eine Erhebung des Todeszeitpunktes. Für den zweiten Teil wurde der im Krankheitsverlauf nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation bestmöglich erreichte neurologische Funktionsstatus ermittelt. Hierzu erfolgte die Erhebung von drei gängigen neurologischen Testbatterien, namentlich der Coma Recovery Scale-revised (CRS-R), der Cerebral Performance Category (CPC) sowie der modifizierten Rankin-Skala (mRS). Mit einem Maximalergebnis von 23 Punkten und Testung auditorischer, visueller, motorischer und oromotorischer Funktionen sowie Kommunikation und Wachreaktion auf externe Stimuli ermöglicht die CRS-R hierbei die umfangreichste Erfassung einer potenziellen neurologischen Erholung. Für jede der inkorporierten Testdimensionen weist die Minimalpunktzahl auf lediglich erhaltene Hirnstammreflexe hin während die Maximalpunktzahl komplexe corticale Aktivität signalisiert<sup>17</sup>. Die Cerebral Performance Category hingegen repräsentiert den im Rahmen von Langzeitbeobachtungsstudien an Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand am häufigsten verwendeten neurologischen Funktionsparameter und unterteilt fünf klinische Bilder. Während Werte von 5 (Tod) und 4 (SRW oder Koma) ein widriges oder schlechtes Outcome vorstellen, bedeuten Werte von 1 (kein- oder nur mildes neurologisches Defizit) oder 2 (moderates Defizit, funktionell unabhängig) ein gutes Outcome. Ein Wert von 3 Punkten entspricht einem wachen, jedoch dauerhaft auf Unterstützung angewiesenen Patienten mit höhergradiger neurologischer Dysfunktion<sup>18</sup>. Die modifizierte Rankin-Skala quantifiziert insbesondere den Grad neurologischer Alltagsbeeinträchtigungen auf einer Abstufung von 0 (keine Symptome) bis 5 (schwergradiges Defizit, bettlägerig, konstanter Bedarf an Pflege und Aufmerksamkeit). Parallel zu den beschriebenen Testbatterien wurden Dokumentationen nachfolgender Krankenhausaufenthalte und Rehabilitationsberichte re-evaluiert. In Zusammenschau der Befunde wurde analysiert, ob eine, wenn auch minimale, neurologische Erholung über ein SRW oder Koma hinaus stattgefunden hatte. Die diesem Promotionstext angehängte und zu Grunde liegende Publikationsarbeit beinhaltet eine englische Version des strukturierten Telefoninterviews in der Online-Rubrik ‚Supplementary Material‘, welche allen Lesern zur Verfügung steht.

### 2.6 Beurteilung prognostischer Parameter

Die quantitative Bestimmung der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) erfolgte im Rahmen eines algorithmisierten Ablaufs 48-96 Stunden nach Indexereignis mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (*retrospektive Einsicht über Originalbefunde im Charité Patientenarchiv beziehungsweise SAP-System*). In einer moderaten Anzahl von Fällen konnte hier auf serielle Messungen zurückgegriffen werden, welche einer kürzlich publizierten Studie von Wiberg et al. zufolge eine differenzierte prognostische Aussage nach Herz-Kreislauf-Stillstand ermöglicht<sup>19</sup>. Als zusätzliches prognostisches Element wurden diejenigen corticalen Medianus-SSEP-Originalableitungen re-evaluiert, welche innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden bis vier Tagen nach Indexereignis aufgezeichnet- und archiviert wurden. Die Bestimmung der corticalen Amplituden erfolgte nach der gleichen Methodik wie kürzlich durch Endisch et al. beschrieben<sup>20</sup>. Systematisch erfasste 16-Kanal-EEG-Aufzeichnungen wurden retrospektiv entsprechend der erst kürzlich veröffentlichten EEG-Klassifikation der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) re-klassifiziert<sup>21</sup> (*Originalbefunde im Charité-Patientenarchiv*). Entsprechend wurde erfasst, ob die drei von Westhall et al. beschriebenen ‚hochmalignen‘ (‚highly malignant‘) EEG-Muster vorlagen, id est: (1) EEG-Ableitung mit vollständig supprimierter elektrischer Aktivität (‚suppressed EEG‘, <10 µV während der gesamten Ableitung), (2) ‚burst-suppression‘-Muster (Suppressionsphasen >50% der Ableitung auf <10 µV) und (3) kontinuierliche periodische Entladungen ohne Nachweis von Hintergrundaktivität (‚continuous periodic discharges without background activity‘). Zusätzlich wurde bestimmt, ob als Hinweis für eine fehlende oder nur gering ausgeprägte hypoxische Enzephalopathie eine kontinuierliche Hintergrundaktivität mit erhaltener Reaktivität vorlag<sup>22</sup>. Trotz bestehender Evidenz für die prognostische Voraussagekraft einer bildmorphologischen Untersuchung standen nur für rund die Hälfte der erfolgreich nachverfolgten Studienkohorte digitalisierte craniale Computertomographie-Untersuchungen zur Bestimmung des Verhältnisses zwischen grauer und weißer Substanz (GWR) zur Verfügung, welche nach der 2013 beschriebenen Methodik von Scheel et al. berechnet wurde<sup>23</sup> (*Charité SAP, PACS, Visage System*). Die EEG-Klassifikation und die Berechnung aller für diese Studie genutzten SSEP- und GWR-Daten wurden von einem gegenüber der Langzeit-Prognose des Patienten verblindeten Untersucher durchgeführt. Auf Daten, welche zum Bestimmungszeitpunkt älter als zehn Jahre alt waren, konnte teilweise nicht mehr zurückgegriffen werden.

### **3. Resultate**

Bezugnehmend auf den einleitenden Text des Hauptpunktes zwei muss auch hier erwähnt werden, dass der Abschnitt drei sämtlich seiner Unterpunkte als natürliche Folge der zum Fundament gelegten Methodik weder vom gleichen Abschnitt im Publikationstext noch vom Fallbericht der

Arbeit von Petzinka et al.<sup>8</sup> zu trennen ist. Aus möglichst transparenter Absicht muss alsdann auch der nachfolgende Punkt drei als Paraphrase der Kapitel 'Results' sowie 'Case Report' (im online verfügbaren 'Supplementary Material') der genannten Publikationsarbeit gelesen werden, von welcher dieser Dissertationsmanteltext seinen Ursprung nahm.

Innerhalb des Einschlusszeitraums wurden 928 Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand auf die hiesige internistische Intensivstation aufgenommen. Die Studienpopulation charakterisierende Daten, geordnet nach neurologischem Funktionsstatus (Cerebral Performance Category, CPC) zum Zeitpunkt der Entlassung, sind in Tabelle 1 (,Table 1' d. angehängten Publikation) aufgeführt. Hierbei lässt sich einsehen, dass von allen Intensivaufnahmen insgesamt 89 Patienten (10%) mit der Diagnose eines persistierenden SRW oder Koma (CPC 4) entlassen wurden. Von den genannten 89 SRW- beziehungsweise Komapatienten konnten wiederum 71% erfolgreich nachverfolgt werden, während bei 29% wegen verschiedener, in Abbildung 1 (,Figure 1' d. angehängten Publikation) aufgeführter Gründe kein definitiver Informationsgehalt zum Langzeitverlauf eruiert werden konnte. Neben zwei Fällen mit nicht-erfolgter Betreuerbestellung aufgrund eines innerhalb der ersten sieben Tage nach Entlassung eingetretenen Todes und weiteren zwei, in denen der jeweilige Betreuer im Ausland verweilte, war der häufigste Grund eine nicht-dokumentierte Betreueranschrift. An diesem Punkt erwähnenswert erscheint, dass eine erfolgreiche Nachverfolgung umso häufiger verzeichnet werden konnte, je weniger weit zurückliegend der Entlassungszeitpunkt lag. So wurden beispielweise alle zehn der nach dem Jahre 2014 eingeschlossenen Patienten erfolgreich nachverfolgt, während deutlich geringere Nachverfolgungsraten für die sukzessiv zurückliegenden Jahre bis hin zum Einschlussbeginn 2001 verzeichnet werden konnten. Naheliegende Gründe hierfür sind unter anderem fehlende Kontaktdaten durch Umzug des gesetzlichen Betreuers. Konsistent mit einer Vielzahl von Publikationen lag die Rate an Herz-Kreislauf-Stillständen außerhalb des Krankenhauses bei 83% während rund 66% als initialen Rhythmus eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder eine Asystolie aufwiesen. Letzteres ist bei bereits umfassend beschriebener Prognoseverschlechterung bei initialer PEA oder Asystolie kein überraschendes Phänomen einer Koma- beziehungsweise SRW-Kohorte. Wie in der Einleitung sowie in der Diskussion dieses Dissertationsschreibens aufgeführt, ist eine weitere interessante Charakteristik der behandelten Studienpopulation im Vergleich zu bereits veröffentlichten Arbeiten das relativ hohe Durchschnittsalter von 61 Jahren (Interquartilbereich, Interquartile Range, IQR 52-72) und, vor dem Hintergrund der häufig praktizierten Einstellung lebenserhaltender Maßnahmen andernorts nach widriger Prognoseerhebung, auch der im Median sehr lange Intensivaufenthalt von 27 Tagen (IQR 20-36),

welcher für eine vergleichsweise sichere SRW- beziehungsweise Koma-Ausgangsdiagnose spricht.

### 3.1 Langzeit-Ergebnis

Aufgrund des ausgedehnten Einschlusszeitraums von 2001 bis 2015 fand der Zeitpunkt der Nachverfolgung im Median 81 Monate (IQR 47-141) nach Indexereignis statt. Für 61/63 nachverfolgte Patienten konnte eine signifikante neurologische Verbesserung über den Status SRW beziehungsweise Koma hinaus ausgeschlossen werden, während zwei Patientinnen eine relevante neurologische Verbesserung mit Wiederaufnahme der Kommunikationsfähigkeit zeigten. Der im ‚Supplementary Material‘ des angehängten Publikationstexts enthaltene Fallbericht („Case Report“) beschreibt detailliert den klinischen Verlauf und Prognoseparameter beider beobachteter Fälle mit neurologischer Verbesserung. Dabei erreichte eine Patientin mit prolongiertem Status epilepticus und fehlenden Hinweisen für eine schwere hypoxische Enzephalopathie in der initialen Prognostik ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1), wohingegen die zweite Patientin zwar das Bewusstsein wiedererlangte, jedoch sehr schwere neurologische Defizite (hochgradige spastische Tetraparese, kognitive Einschränkungen, Schluckstörung mit Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)) aufzeigte (s. 3.2).

Das Langzeitüberleben aller 61 erfolgreich nachverfolgten Patienten ohne Wiedererlangung der Kommunikationsfähigkeit ist in einer Kaplan-Meier-Kurve („Figure 2“ d. angehängten Publikation) visualisiert. Hiernach lassen sich Überlebensraten von 44% nach sechs Monaten und 21% nach zwei Jahren abschätzen. Nennenswerter Weise überlebte ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten mehrere Jahre mit einem SRW.

### 3.2 Patienten mit Wiedererlangung des Bewusstseins

Den ersten der beobachteten Fälle mit Wiedererlangung des Bewusstseins konstituiert eine 29-jährige Patientin mit Asystolie in der Häuslichkeit aufgrund eines elektrischen Badeunfalls und prolongiertem Wiederbelebungsverlauf mit einer Dauer von 75 Minuten bis zum Wiedereinsetzen der Spontanzirkulation. Die initialen corticalen SSEP-Amplituden hatten 1,4 beziehungsweise 3,0  $\mu\text{V}$  ergeben, während die Computertomographie bei Hinweisen für ein hypoxisches Hirnödem eine GWR von 1,12- und das EEG generalisierte periodische Entladungen von 1-3/Sekunde ohne erkennbare Hintergrundaktivität gezeigt hatte. Die Serumkonzentration der NSE am Tag drei wurde mit 449  $\mu\text{g/L}$  bestimmt. Das circa drei Jahre nach Entlassung von der Intensivstation durchgeführte Telefoninterview und die Rehabilitationsberichte zeigten, dass bei wacher Patientin

eine einfache Kommunikation über Kopfnicken beziehungsweise Kopfschütteln möglich war. Allerdings lag bei gleichzeitig vollständiger Immobilität, schwerer spastischer Tetraparese und Schluckstörung mit Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) weiterhin eine hochgradige neurologische Dysfunktion vor (CPC 3).

Die zweite Patientin mit Wiedererwachen im Verlauf stellte eine 49-jährige Patientin mit Myokardinfarkt an der Arbeitsstätte dar. Unter dem elektrokardiographischen Bild eines Kammerflimmerns vergingen bis zur Wiederkehr der Spontanzirkulation zwischen zehn und 20 Minuten. Erwähnenswerter Weise zeigte die Patientin nach protrahiertem Intensivaufenthalt von 24 Tagen mit rezidivierendem, initial therapierefraktärem Status epilepticus kein Augenöffnen, sodass kein SRW, sondern ein Koma vorlag. Die Serumkonzentration der Neuronen-spezifischen Enolase zeigte sich mit 27 µg/L nur leicht erhöht, während die corticalen SSEP in zweimaliger Messung beidseits reproduzierbar waren (Amplituden von 1,0 µV in der ersten- beziehungsweise 2,7 µV in der zweiten Messung). Den klinischen Verlauf nach Indexereignis dominierten Episoden ausgeprägter, generalisierter Myoklonien unter dem EEG-Befund eines sogenannten ‚Unequivocal Electroencephalographic Status Epilepticus‘ (ESE), woraufhin eine sedative und antiepileptische Therapie eingeleitet wurde. Eine vollständige neurologische Restitutio ad integrum (CPC 1) ließ sich nach einem Jahr beobachten.

### 3.3 Prognostische Parameter

Nach Petzinka et al. wurden „93 NSE-Serumkonzentrationen von 59/61 erfolgreich nachverfolgten Patienten ohne neurologische Erholung re-evaluiert und statistisch untersucht. Der Medianwert für Erhebungen  $\leq 24$  Stunden nach Herz-Kreislauf-Stillstand lag bei 22 µg/L (IQR 16-38), während sich Medianwerte von 54 µg/L (IQR 39-116), 77 µg/L (IQR 33-156), 116 µg/L (IQR 56-236) und 99 µg/L (IQR 43-135) in den respektiven Zeiträumen von 24-48 Stunden, 48-72 Stunden, 72-96 Stunden und  $>96$  Stunden verzeichnen ließen. Abbildung drei (,Figure 3‘ d. angehängten Publikation) mit Unterpunkten A und B illustriert sämtliche NSE-Daten dieser 59 Patienten in Relation zum Zeitverlauf ihrer laborchemischen Determinierung nach Indexereignis. Innerhalb des Zeitraums von 48 und 96 Stunden lagen 3/59 Patienten (5%) im NSE-Referenzbereich während 26/59 (44%) Werte von  $>90$  µg/L offenbarten.

Für wiederum 35 der 61 untersuchten Patienten (57%) ohne neurologische Rehabilitation im Follow-up konnten originale SSEP-Befunde eingesehen werden, die in Abbildung drei (,Figure 3‘, Sektion C) visualisiert werden. Bei einem durchschnittlichen Erhebungszeitpunkt von 80 Stunden nach Indexereignis (IQR 44-111) ließ sich eine mittlere Amplitude von 0,29 µV (IQR 0-0,67) berechnen. Nur ein Patient zeigte reproduzierbare corticale Amplituden von  $>2,5$  µV

während 14/35 (40%) bilateral-fehlende SSEP- und 18/35 (51%) Amplituden von entweder  $\leq 0,3$   $\mu\text{V}$  oder bilateral-fehlende corticale SSEP aufwiesen.“<sup>8</sup>.

Nach den unter 2.6 aufgeführten Kriterien wurden von 51 erfolgreich nachverfolgten Patienten ohne Rehabilitation zudem insgesamt 82 elektroenzephalographische Originalaufzeichnungen klassifiziert. „Hier zeigte ein Patient (2%) einen kontinuierlichen Hintergrund mit erhaltener Reaktivität. 9/51 (18%) boten ein ‚suppressed EEG‘ (aufgezeichnete Amplitude  $<10$   $\mu\text{V}$  während der gesamten Aufzeichnungszeit). Ein ‚burst-suppression‘-Muster (Suppressionsperioden von  $<10$   $\mu\text{V}$  während  $>50\%$  der Aufzeichnungszeit) wurde bei 3/51 Patienten (6%) festgestellt. 5/51 Patienten (10%) hingegen zeigten ‚continuous periodic discharges without background activity‘. Folglich hatten 17/51 Patienten (33%) ein hochmalignes EEG nach der Klassifikation von Westhall et al.<sup>22</sup>.

46 craniale Computertomographien waren zur GWR-Determinierung für 32/61 Patienten (52%) verfügbar. Abbildung drei (‚Figure 3‘, Sektion D) zeigt die GWR relativ zum CT-Zeitpunkt. 7/32 Patienten (22%) hatten eine GWR  $<1,10$ , 13/32 (41%) eine solche  $<1,15$ .“<sup>8</sup>.

#### **4. Diskussion:**

Insbesondere aufgrund der bislang wenig umfassenden Datenlage stellt die vorliegende Arbeit einen wichtigen Schritt zur Beschreibung des Langzeitverlaufs und der frühen prognostischen Einschätzung von kontemporären Patienten mit SRW oder Koma nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und Intensivtherapie unter aktuellen Standards dar. Nicht nur auf dem Boden einer möglichen Erweiterung und Validierung von bereits gewonnenen Erkenntnissen im Rahmen eines klinischen, laborchemischen und bildmorphologischen Algorithmus aus Prognoseparametern, sondern auch zur Unterstützung Angehöriger und behandelnder Ärzte in Fragen der Weiterführung oder Beendigung der Intensivtherapie bei Patienten mit häufig sehr schwerer hypoxischer Enzephalopathie liefert die vorliegende Arbeit wertvolle Hinweise. Wir haben gefunden, dass eine relevante Erholung von Bewusstsein und Kognition in einer unselektierten Kohorte von Patienten mit persistierendem SRW oder Koma nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation sowie langer Intensivtherapie (27 Tage im Median) sehr selten ist. Es muss betont werden, dass bei kürzerer Intensivtherapie (und somit kürzerer Zeit zwischen Herz-Kreislauf-Stillstand und Feststellung des weiterhin bestehenden SRW beziehungsweise Koma) und auch in Kohorten von jüngeren Patienten die Häufigkeit einer neurologischen Erholung deutlich höher sein könnte. Dies legen Arbeiten aus Frührehabilitationszentren nahe<sup>12, 13, 24</sup>. So ist bei hochspezialisierten Neurorehabilitations-einrichtungen tendenziell eher von einem Selektionsbias im Sinne eines systematischen

Einschlusses von Personen mit bereits deutlich höherem a priori-Rehabilitationspotenzial auszugehen und es ist kaum verwunderlich, dass auch das höhere Medianalter der vorliegenden Studie deutlich über dem Durchschnittsalter der zitierten Veröffentlichungen von Estraneo und Howell liegt<sup>8</sup>. Konkordant beschreiben Estraneo et al. eine relevante Zahl von Minderjährigen mit neurologischer Funktionsverbesserung über das SRW hinaus. Jene angeführten Unterschiede im Studienpopulationscharakter könnten mitverantwortlich sein, das hier deutlich geringer beschriebene Rehabilitationspotenzial (zwei von 63 Nachverfolgten) zu erklären. Dafür spricht eine kürzlich erschienene Arbeit von Kim et al., welche im Rahmen einer zwei Jahre andauernden Nachverfolgung von 33 südkoreanischen CPC 4-Patienten mit einem sehr ähnlichen Durchschnittsalter wie in der vorliegenden Arbeit keinen Fall relevanter neurologischer Rehabilitation beobachten konnte<sup>25</sup>. Es liegt somit nahe, dass derzeit von einem Alterseinfluss auf die Langzeitprognose von SRW-Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand ausgegangen werden muss. Trotz der für diese Arbeit angeführten vergleichsweise geringen Selektionsbiaswahrscheinlichkeit ergeben sich aufgrund der hier gewählten (inkompletten) Nachverfolgungsstrategie durch strukturierte Betreuer telefonate und retrospektive Einsicht in Krankenhaus- und Rehabilitationsberichte Schwächen gegenüber einer Langzeitbeobachtung mit fortlaufender Betreuung und regelmäßigen klinischen Untersuchungen durch ärztliches Personal<sup>8</sup>. Dem ersten Ansatz folgend lässt sich so zum Beispiel nicht mit abschließender Sicherheit ausschließen, dass Informationen bezüglich einer Minimalverbesserung von einem SRW hin zu einem sogenannten Minimally Conscious State (MCS) verloren gegangen sein könnten<sup>8</sup>. Dies lässt den Schluss offen, ob eine umfangreiche klinische Untersuchung mit ausführlicher und patientennaher Erhebung der Coma Recovery Scale-revised eine höhere Rate an geringgradiger Wiedergewinnung neurologischer Funktionen, vergleichbar mit denen von Estraneo- und Howell et al., offenbart hätte. Jedoch sollte an diesem Punkt erwähnt werden, dass auch eine möglicherweise leichte Verbesserung auf der Coma Recovery Scale ohne Wiedererlangung relevanter kognitiver Funktionen für die meisten Patienten und Angehörigen in der Entscheidung zur Weiterführung oder Beendigung einer Intensivtherapie unerheblich wäre<sup>8</sup>. Obgleich die vorliegende Arbeit geringgradige Verbesserungen nach Herz-Kreislauf-Stillstand und SRW beziehungsweise Koma also tendenziell unterschätzt, so ist ebenso unwahrscheinlich, dass das gewählte Studiendesign trotz der aufgeführten Schwächen eine relevante neurologische Verbesserung systematisch verkannt hat<sup>8</sup>.

Die hier aufgeführten Ergebnisse der Untersuchungen etablierter früher Prognoseparameter (Serumkonzentrationen der NSE, corticale SSEP, EEG-Muster, Zeichen hypoxischer Enzephalopathie in der Computertomographie) zeigten sich kongruent mit Ergebnissen kürzlich

publizierter Studien<sup>3, 20, 22, 23, 26, 27</sup>. Es konnte festgestellt werden, dass eine normwertige Serumkonzentration der NSE 48-96 Stunden nach Reanimation bei Patienten mit persistierendem SRW nur sehr selten zu finden ist, ebenso hohe corticale SSEP-Amplituden oder kontinuierliche EEG-Muster mit erhaltener Reaktivität auf externe Stimuli<sup>8</sup>. Etablierte Marker einer schweren hypoxischen Enzephalopathie, id est fehlende corticale SSEP, sehr hohe NSE-Serumkonzentrationen (>90 µg/L), hochmaligne („highly malignant“) EEG-Muster oder eine sehr deutliche Verminderung der computertomographischen GWR, fanden sich bei 20-50% der Patienten mit persistierendem SRW beziehungsweise Koma<sup>8</sup>. Auch dieser Befund steht in Einklang mit kontemporären Studien der eigenen und den zuletzt zitierten Arbeitsgruppen. Es ist denkbar, dass eine relativ geringe Sensitivität dieser Parameter in der vorliegenden Studie auch dadurch mitverursacht wird, dass eine Beendigung der Intensivtherapie bei Patienten mit Hinweisen für eine sehr schwere hypoxische Enzephalopathie in der prognostischen Diagnostik häufiger erfolgte<sup>8</sup>.

Wie weiterhin beschrieben<sup>8</sup> ist sowohl die klinische Klassifikation von Myoklonien als auch das EEG-Klassifikationssystem bei Status epilepticus nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation Gegenstand wissenschaftlicher Debatte<sup>28-31</sup>. Der beobachtete Fall einer Patientin mit Status epilepticus und vollständiger neurologischer Erholung zeigt, dass dieser eine besondere Ausnahmekonstellation darstellt und bei Entscheidungen über die Fortführung oder Beendigung einer Intensivtherapie nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation bedacht werden muss<sup>8</sup>. „Jener Fall lässt sich in die bestehende Literatur von Patienten mit schwerem generalisierten Myoclonus/Status myoclonus, spätem Erwachen und guter neurologischer Rehabilitation nach vorausgegangener Hochdosis-Antikonvulsivabehandlung einreihen<sup>31-37</sup> [...] Die verbesserte Identifikation von Patienten mit Status epilepticus nach Reanimation und möglicher neurologischer Erholung ist ein wichtiges zukünftiges Forschungsziel“<sup>8</sup>.

## **5. Schlussfolgerung:**

Eine neurologische Erholung von SRW- beziehungsweise Koma-Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Intensivtherapie über im Median 27 Tage ist sehr selten. Ein prolongierter Status epilepticus mit fehlenden Hinweisen für einen schweren hypoxischen Hirnschaden ist eine wichtige Ausnahmekonstellation, in der eine eindruckliche neurologische Rehabilitation möglich ist. Frühe prognostische Untersuchungen erfassen die Schwere einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie mit mäßiger Sensitivität, während einige Befunde der prognostischen Diagnostik eine schwere hypoxische Enzephalopathie sehr unwahrscheinlich machen können.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A, Group CS. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014;130:1876-1882.
2. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS. American Heart Association Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2012;367:1912-1920.
3. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, Biemond HS, Kors BM, Koelman JH, Verbeek MM, Weinstein HC, Hijdra A, Horn J. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71(2):206-12.
4. Moulaert VR, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009;80:297-305.
5. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosén I, Widner H, Friberg H. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77:623-630.
6. Gold B, Puertas L, Davis SP, Metzger A, Yannopoulos D, Oakes DA, Lick CJ, Gillquist DL, Holm SY, Olsen JD, Jain S, Lurie KG. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014;85:211-214.
7. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ; PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-68.
8. Petzinka VN, Endisch C, Streitberger KJ, Salih F, Ploner CJ, Storm C, Nee J, Leithner C. Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest-A long-term follow-up study. *Resuscitation* 2018;131:121-127

9. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammer P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369(23):2197-206.
10. Paul M, Bougouin W, Geri G, Dumas F, Champigneulle B, Legriel S, Charpentier J, Mira JP, Sandroni C, Cariou A. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med* 2016;42(7):1128-36.
11. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994;330:1499-508.
12. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75(3):239-45.
13. Howell K, Grill E, Klein AM, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation* 2013;84(10):1409-15.
14. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, Bossaert LL, Brett SJ, Chamberlain D, de Caen AR, Deakin CD, Finn JC, Gräsner JT, Hazinski MF, Iwami T, Koster RW, Lim SH, Huei-Ming Ma M, McNally BF, Morley PT, Morrison LJ, Monsieurs KG, Montgomery W, Nichol G, Okada K, Eng Hock Ong M, Travers AH, Nolan JP. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care

- Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation* 2015;132(13):1286-300.
15. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22.
  16. Leithner C, Storm C, Hasper D, Ploner C. Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. *Aktuelle Neurologie* 2012;39:145-154.
  17. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004;85:2020-2029.
  18. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet (London, England)* 1994;343:1055-1059.
  19. Wiberg S, Hassager C, Stammet P, Winther-Jensen M, Thomsen JH, Erlinge D, Wanscher M, Nielsen N, Pellis T, Åneman A, Friberg H, Hovdenes J, Horn J, Wetterslev J, Bro-Jeppesen J, Wise MP, Kuiper M, Cronberg T, Gasche Y, Devaux Y, Kjaergaard J. Single versus Serial Measurements of Neuron-Specific Enolase and Prediction of Poor Neurological Outcome in Persistently Unconscious Patients after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One* 2017;12:e0168894.
  20. Endisch C, Storm C, Ploner CJ, Leithner C. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology* 2015;85:1752-1760.
  21. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB, Drislane FW. *American Clinical Neurophysiology*

- Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(1):1-27.
22. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, Wesenberg Kjaer T, Horn J, Ullén S, Friberg H, Nielsen N, Rosén I, Åneman A, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wetterslev J, Wise MP, Cronberg T. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 2016;86(16):1482-90
  23. Scheel M, Storm C, Gentsch A, Nee J, Luckenbach F, Ploner C, Leithner C. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21-23.
  24. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Cozzolino A, Saltalamacchia A, Lullo F, Santoro L, Trojano L. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology* 2013;80(5):464-70.
  25. Kim YJ, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Lee YS, Lee JH, Oh BJ, Lim KS, Kim WY. Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;101:1-5.
  26. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, Tonner PH, Hasslacher J, Joannidis M, Pellis T, Di Luca E, Födisch M, Krannich A, Ploner CJ, Storm C. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: A multicenter study on 1,053 patients. *Crit Care Med* 2017;45(7):1145-51.
  27. Oh SH, Park KN, Shon YM, Kim YM, Kim HJ, Youn CS, Kim SH, Choi SP, Kim SC. Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Circulation* 2015;132(12):1094-103.
  28. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, Horn J, Nolan JP, Rossetti AO, Soar J. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an

- advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1816-31.
29. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, Molyneaux BJ, Popescu A, Callaway CW, Baldwin M. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2016;80(2):175-84.
  30. Mikhaeil-Demo Y, Gavvala JR, Bellinski II, Macken MP, Narechania A, Templer JW, VanHaerents S, Schuele SU, Gerard EE. Clinical classification of post anoxic myoclonic status. *Resuscitation* 2017;119:76-80.
  31. Backman S, Westhall E, Dragancea I, Friberg H, Rundgren M, Ullén S, Cronberg T. Electroencephalographic characteristics of status epilepticus after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2017;128(4):681-88.
  32. Beekman RB, Greer DM, Brooks DC, Maciel CB. Clinical Reasoning: Prognostication after cardiac arrest: What do we really know? *Neurology* 2017;89:e239-e244.
  33. Greer DM. Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features. *Resuscitation* 2013;84:e81-82.
  34. Ruijter BJ, van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015;56:1845-1854.
  35. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-749.
  36. Legriél S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, Bruneel F, Nguyen A, Guezennec P, Troché G, Richard O, Pico F, Bédos JP. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 2013;84(3):343-50.

37. Cronberg T. Should Postanoxic Status Epilepticus Be Treated Agressively? Yes! J Clin Neurophysiol 2015;32:449-451.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Victor Nicolaus Petzinka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitverlauf und initiale prognostische Untersuchungen beim Syndrom der reaktionslosen Wachheit und Koma nach Herz-Kreislauf-Stillstand“ 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 der ausgewählten Publikation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit den Betreuern angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

---

Unterschrift

## 8. Anteilserklärung:

Victor Nicolaus Petzinka hatte folgenden Anteil an der Publikation

Victor N. Petzinka, Christian Endisch, Kaspar J. Streitberger, Farid Salih, Christoph J. Ploner, Christian Storm, Jens Nee, Christoph Leithner, 'Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest – a long-term follow-up study', Resuscitation, 2018

Retro- und prospektive Datenerhebung sämtlicher genutzter CPC 4 (SRW/Koma)-Patientendaten (inklusive prognostischer Parameter) über Akten des Charitéarchivs (klinikinternes Archiv sowie Archiv Rohrdamm), über das SAP- und COPRA-System sowie über strukturierte Betreuergespräche und Evaluation von Krankenhaus- und Rehabilitationsberichten. Die Nutzung der CPC 1-3 sowie CPC 5-Patientendaten sowie deren Auswertung erfolgte über eine angelegte MTH-Datenbank, welche bereits zum Promotionsbeginn von Prof. Dr. Christian Storm bereitgestellt, nicht verändert und als Primärdatenquelle gespeichert wurde. Konzepterstellung zur Nachverfolgung, eigenständige postalische Zusendung von Erlaubnisanfragen an alle gesetzlichen Betreuer. Entwurf und Durchführung sämtlicher Telefoninterviews. Datenauswertung, Interpretation, Erstellung von Abbildung 1 und 2 sowie Tabelle 1, statistische Berechnungen, Verfassen des gesamten Manteltexts sowie des gesamten Publikationsmanuskripts inklusive des gesamten online-veröffentlichten Zusatzmaterials („Supplementary Material“), jedoch mit Ausnahme des Fallberichts („Case Report“).

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## 9. Auszug aus der Journal Summary Liste:

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“EMERGENCY MEDICINE”**  
 Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 26 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	RESUSCITATION	13,781	5.863	0.025150
2	ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE	12,555	4.680	0.016670
3	Emergencias	794	3.608	0.001160
4	World Journal of Emergency Surgery	997	3.198	0.002760
5	ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE	8,704	2.612	0.013540
6	Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation & Emergency Medicine	1,774	2.312	0.005070
7	Prehospital Emergency Care	2,162	2.269	0.003750
8	INJURY-INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	13,720	2.199	0.019980
9	EMERGENCY MEDICINE JOURNAL	4,793	2.046	0.008000
10	European Journal of Emergency Medicine	1,401	1.729	0.002430
11	European Journal of Trauma and Emergency Surgery	803	1.704	0.001970
12	Canadian Journal of Emergency Medicine	1,009	1.481	0.001660
13	EMERGENCY MEDICINE CLINICS OF NORTH AMERICA	1,059	1.429	0.001120
14	Emergency Medicine Australasia	1,482	1.353	0.003020
15	AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE	7,613	1.290	0.014780
16	JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE	5,248	1.207	0.010430
17	PEDIATRIC EMERGENCY CARE	3,637	1.066	0.006550
18	Prehospital and Disaster Medicine	1,587	0.971	0.002030
19	UNFALLCHIRURG	1,508	0.671	0.001020

**10. Publikation:**

Victor N. Petzinka, Christian Endisch, Kaspar J. Streitberger, Farid Salih, Christoph J. Ploner, Christian Storm, Jens Nee, Christoph Leithner. Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest - A long-term follow-up study. *Resuscitation*, Volume 131, 2018, Pages 121-127.

ISSN 0300-9572. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.007>













## **11. Publikationsliste:**

### Publikation 1:

Victor N. Petzinka, Christian Endisch, Kaspar J. Streitberger, Farid Salih, Christoph J. Ploner, Christian Storm, Jens Nee, Christoph Leithner, 'Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest – a long-term follow-up study', Resuscitation, 2018, Impact Factor 2017: 5,86

### Publikation 2:

Alexander Krannich, Christoph Leithner, Michael Engels, Jens Nee, Victor Petzinka, Tim Schroeder, Achim Joerres, Jan Kruse, Christian Storm, 'Isoflurane Sedation on the ICU in Cardiac Arrest Patients Treated With Targeted Temperature Management: An Observational Propensity-Matched Study', Critical Care Medicine, 2017, Impact Factor 2017: 6,63

**Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht online veröffentlicht.**



## **Danksagung**

Für die kritische Revision bei der Erstellung des Manuskriptes danke ich insbesondere Herrn Privatdozent Dr. Christoph Leithner. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Storm, der auch im Ausland jederzeit für mich verfügbar war und mit dem in enger Zusammenarbeit das Fundament dieser Arbeit gelegt wurde.