

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Wertigkeit des „gray-white-matter“ Quotienten zur
Prognose des Outcomes nach kardiopulmonaler
Reanimation: eine simplifizierte Methode**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

André Uwe Gentsch

aus Leipzig

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

KURZZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	4
1. EINLEITUNG	5
1.1. GRUNDLAGEN DER HYPOXISCH-ISCHÄMISCHEN ENZEPHALOPATHIE	6
1.2. DIAGNOSTIK UND PROGNOSE	9
1.3. NEUROLOGISCH-KLINISCHE UNTERSUCHUNG ZUR PROGNOSEBEURTEILUNG	9
1.4. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND LABORCHEMISCHE PARAMETER	10
1.5. BILDGEBENDE DIAGNOSTIK	11
1.6. ZIEL DIESER ARBEIT	14
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1. STUDIENDESIGN	16
2.2. STUDIENKOLLEKTIV	16
2.3. ERFASSUNG DES OUTCOMES	17
2.4. BILDGEBUNG UND GWR BESTIMMUNG	19
2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG	21
3. ERGEBNISSE	23
3.1. STUDIENKOLLEKTIV	23
3.2. HOUNSFIELD-WERTE UND OUTCOME	27
3.3. EINFLUSS VON ZEIT AUF GWR UND OUTCOME	29
3.4. RADIOLOGISCHE BEURTEILUNG UND OUTCOME	31
3.5. ROC-VERGLEICH	32
3.6. INTERRATER-RELIABILITÄT	36
4. DISKUSSION	38
4.1. INTERRATER-RELIABILITÄT	41
4.2. VERGLEICH MIT RADIOLOGISCHER EXPERTISE	42
4.3. ZEITLICHER EINFLUSS AUF DIE GWR WERTE	42
4.4. URSACHEN DER GWR-VERNINGERUNGEN	43
4.5. EINFLUSS DER HYPOTHERMIE AUF GWR-WERTE	44
4.6. LIMITATIONEN	45
5. SCHLUSSFOLGERUNG	47
6. LITERATUR	48
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	53
8. LEBENS LAUF	55
9. DANKSAGUNG	57

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Der Herzkreislaufstillstand ist eine hochprävalente Todesursache in Europa. Die dabei auftretende hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE) stellt einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Ausprägung des Mortalitätsrisikos dar. Eine wichtige und neue Behandlungsmethode bei HIE ist die therapeutische Hypothermie. Die bisher etablierten prognostischen Parameter sind insbesondere unter Hypothermie-Behandlung in ihrer Aussagekraft nicht hinreichend sicher. Der unter HIE auftretende Kontrastverlust zwischen grauem und weißem Hirngewebe (gray-white-matter ratio, GWR) ist in der kranialen Computertomographie messbar und als Prognosefaktor evaluierbar. Die bisher in der Literatur vorgestellten Methoden setzen eine Messung von insgesamt 16 regions of interest (ROI) voraus. Die vorliegende Dissertation untersucht, ob eine zuverlässige GWR Bestimmung auch mit einer deutlich reduzierten Anzahl an ROI und somit einer vereinfachten, effizienteren Methode möglich ist.

Methodik: Es wurden 98 Patienten nach Herzkreislaufstillstand und Hypothermie-Behandlung retrospektiv analysiert. Dabei wurden die bisher in der Literatur vorhandenen konventionellen Methoden mit der neu entwickelten und vereinfachten Methodik verglichen. Hierbei waren vier verschiedene Messmethoden Gegenstand der Betrachtung. Die gemessenen ROI wurden einzeln und aus den daraus errechneten GWR Werten in Bezug zum Outcome statistisch analysiert.

Ergebnisse: Eine Unterscheidung zwischen gutem und schlechtem Outcome war bei allen GWR Messmethoden hochspezifisch möglich. Die Bestimmung der GWR unter Verwendung von nur vier ROI zeigte sich gleichwertig gegenüber der etablierten Methode mit 16 ROI. Die vereinfachte Methode hat gegenüber der konventionellen keine Nachteile und sagte ein schlechtes Outcome mit 100% Spezifität und 44% Sensitivität voraus.

Schlussfolgerung: Durch eine Messung von nur vier ROI konnte ein statistisch signifikanter und relevanter Zusammenhang zwischen GWR und schlechtem cerebral performance category (CPC) Score hergestellt werden. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass eine vereinfachte Messung prognostisch gleichwertig gegenüber der konventionellen, aufwendigeren Methode ist. Diese neue, vereinfachte Methode kann schnell in die Routinediagnostik implementiert werden und ist damit als eine gute Erweiterung zur bisherigen Diagnostik nach Herzkreislaufstillstand verwendbar.

Abstract

Introduction: The cardiovascular arrest is a highly prevalent cause of death in Europe. The resulting hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) represents a significant contributor to the degree of mortality. An important novel treatment approach for HIE is therapeutic hypothermia. Previously established prognostic parameters for HIE are not sufficiently reliable in predictability, particularly in the context of hypothermia treatment. The loss of contrast between gray and white brain tissue (gray-white-matter ratio, GWR) due to HIE is measurable and evaluable as a prognostic factor in cranial computed tomography. Established methods described in the literature require a measurement of 16 regions of interest (ROI). The presented thesis examines whether a reliable determination of GWR is also possible using a significantly reduced number of ROI and thus whether this simplified and more efficient method is feasible.

Methods: 98 patients were analyzed retrospectively after cardiovascular arrest and hypothermia treatment. The conventional methods described in the literature were compared to the newly developed, simplified approach. Four different measurement methods were the subject of examination. The measured ROI were individually, as well as the relevant calculated GWR values in relation to the outcome, statistically analyzed.

Results: A distinction between good and bad outcome with high specificity was possible using all GWR measurement methods. The determination of the GWR using only four ROI proved equivalent in relation to the established method requiring 16 ROI. The simplified approach has shown no disadvantages compared to the conventional method and predicts a poor outcome with 100% specificity and 44% sensitivity.

Conclusion: By measuring just four ROI, a statistically significant and relevant connection between GWR and poor cerebral performance category (CPC) score could be demonstrated. Particularly, it was shown that a simplified measurement is prognostically equivalent to the conventional, costlier method. This new, simplified method can be rapidly implemented in routine diagnostics and represents an effective, additional diagnostic tool after cardiovascular arrest.

1. Einleitung

Mit einer Inzidenz von 275.000 Personen pro Jahr ist der außerhalb eines Krankenhauses auftretende Herzkreislaufstillstand einer der häufigsten Todesursachen in Europa (Larsen and Ravkilde, 2012). Gelingt unmittelbar nach dem Herz-Kreislaufstillstand eine erfolgreiche Reanimation und Stabilisierung des Kreislaufs zu spät, führt eine konsekutive hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE) häufig zu einer hohen Mortalität in den darauffolgenden Tagen (Burke et al., 2005). Die Betreuung dieser Patienten nach überlebtem Herzkreislaufstillstand ist ein relevantes Problem der heutigen Akutmedizin. Durch eine verbesserte medizinische Notfallversorgung und der Etablierung neuer Therapieverfahren, konnte die Überlebensrate nach erfolgreicher Reanimation in den letzten Jahren gesteigert werden (The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Dabei hat sich insbesondere die Behandlung mittels therapeutischer milder Hypothermie in der klinischen Versorgung etabliert. In mehreren prospektiven Untersuchungen wurde gezeigt, dass der Schweregrad von persistierenden neurologischen Schäden dadurch verringert werden kann (Sunde et al., 2007; The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Trotz der milden Hypothermie beträgt die Mortalität nach einer erfolgreichen Reanimation mit Rückkehr des Spontankreislaufs im mittelfristigen Verlauf von sechs Monaten immer noch 41% im Vergleich zur normothermen Gruppe mit 55% (The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002). Der relevante Mortalitätsfaktor ist einerseits durch die Grunderkrankung, andererseits durch die Dauer und Folgen der zerebralen Ischämie bestimmt. Etablierte Parameter für die Vorhersage des Outcomes in der Frühphase nach erfolgreicher Reanimation sind die neuronenspezifische Enolase (NSE), das Fehlen der kortikalen somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) und fehlende Reaktionen auf Schmerzstimulation in der klinischen Untersuchung. Die Behandlung mittels milder Hypothermie beeinflusst die Aussagekraft dieser prognostischen Parameter. Einzelfälle von gutem Outcome trotz prognostisch ungünstig weisender Einzelparameter sind mehrfach für Patienten nach therapeutischer Hypothermie und auch für normotherm behandelte Patienten beschrieben (Al Thenayan et al., 2008; Bender et al., 2012; Bisschops et al., 2011; Bouwes et al., 2012; Fugate et al., 2010; Leithner et al., 2010; Storm et al., 2012). Die bisher verwendeten Prognoseparameter sind für eine

zuverlässige Bestimmung des Outcomes nicht hinreichend sicher. Folglich gilt es, einen hinreichend spezifischen Parameter zur Prognose des Outcomes zu etablieren.

1.1. Grundlagen der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Der Herzkreislaufstillstand ist als plötzliches Sistieren der kardialen Zirkulation und Perfusion des Organismus definiert. Die Überlebenschancen und die neurologischen Einschränkungen nach Herzkreislaufstillstand sind insbesondere durch die frühzeitige kardiopulmonale Reanimation und deren fachlich korrekte Durchführung bestimmt. Die Hauptursache des Herzkreislaufstillstandes ist der plötzliche Herztod im Rahmen des akuten Koronarsyndroms und maligner Herzrhythmusstörungen. Herzkreislauf-Erkrankungen stellen mit 40% an der Gesamtmortalität von Personen jünger als 75 Jahre eine hochprävalente Todesursache dar (Nolan et al., 2010).

Ein Herzkreislaufstillstand führt zu einer zerebralen Hypoxie. Nach nur wenigen Sekunden tritt Bewusstlosigkeit auf und nach ca. 30 Sekunden ist im Elektroenzephalogramm (EEG) bereits eine isoelektrische Linie nachzuweisen (Hamann, 1997). Persistiert die Ischämie weiter, kommt es nach einer Latenz von 5-10 Minuten zum irreversiblen Untergang von Neuronen (Jörn Prohl, 2010). Gelingt die Reanimation mit der Wiedererlangung der spontanen Zirkulation, setzen Prozesse auf biochemisch-zellulärer Ebene ein, die ein Fortschreiten der Schädigung zu verhindern versuchen und die Beseitigung der bereits geschädigten Zellen möglich machen sollen. Diese zellulären Prozesse bzw. die Fehlregulation dieser Vorgänge führen zum radiologisch fassbaren Bild eines Hirnödems als Ausdruck der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (Hamann, 1997; Kahle et al., 2009; Morimoto et al., 1993).

Das Hirnödem führt zu einer intrakraniellen Druckerhöhung durch Störung der Volumenverhältnisse von intrazellulärem, interstitiellem und intravasalem Raum. Die Zunahme des zerebralen Volumens ist durch das Volumen der Schädelkalotte begrenzt, so dass es zur Verdrängung anderer Kompartimente, insbesondere des Liquorraumes kommt. Bei Erreichen eines bestimmten intrazerebralen Druckes werden venöse und arterielle Gefäße komprimiert. Das folgende Perfusionsdefizit führt zur Infarzierung des neuronalen Gewebes (Kahle et al., 2009).

Die Grundlagen dieser Reaktionen sind bei Hypoxie auf zellulärer Ebene zumeist gleichförmig ablaufende, pathobiochemische Vorgänge. Die nach dem vollständigen Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) Vorräten der neuronalen Zellen auftretende Laktatazidose entsteht durch Umstellung der Energiebereitstellung auf anaerobe Glykolyse mit konsekutivem Anstieg der intrazellulären Laktat- und Pyruvatkonzentration. Es entwickelt sich bei Gewebsazidose eine Dysregulation des Endothels mit Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. Unter dem Sistieren der Blutversorgung beim Herzkreislaufstillstand entsteht so primär ein zytotoxisches Hirnödem (Kahle et al., 2009; Stiefel and Marmarou, 2002). Die neuronalen Zellen des Gehirns sind im Verhältnis 20 zu 1 primär durch neurogliale Zellen repräsentiert und damit an der Ausbildung der HIE maßgebend beteiligt. Die unkontrollierte Aufnahme von Ionen und gelösten Stoffen in diese Zellen führt zu einem zytotoxischen Hirnödem, ohne dass ein aktiver Blutfluss notwendig ist. Die bei ATP Mangel zusammenbrechende Ionenhomöostase ist auf die energieabhängigen Iontentransporter zurückzuführen.

Insbesondere die Na-K-ATPase (NKCC1) mit sekundären passiven Transportern führt zu einem ausgeglichenen Ionenhaushalt unter physiologischen Bedingungen. Bei Mangel an ATP führt die Einstellung der Funktion dieser ATP abhängigen Transporter zu einem dem osmotischen und elektrochemischen Gradienten entlang angleichenden Verhältnis der gelösten Stoffe zwischen Intra- und Extrazellularraum.

Der führende Faktor für die Bildung des zytotoxischen Ödems ist die intrazelluläre Akkumulation von Natriumionen (Mori et al., 2002). Der elektroneutrale Transporter NKCC1 ist an der Pathogenese maßgebend beteiligt. Die Aktivität von NKCC1 wird unter anderem durch die Konzentration von Glutamat reguliert (Lu et al., 2008). Unter Ischämie steigt die extrazelluläre und intrazelluläre Kaliumkonzentration. Der gesteigerte Influx von Kaliumionen führt zur Depolarisation der Zellmembran mit Anstieg der Glutamatfreisetzung. NKCC1 wird hochreguliert und somit der Natriumionen-Influx gesteigert (Rossi et al., 2000). Dem einströmenden Natrium folgen zur Wahrung der Elektroneutralität Chloridionen durch passive Chloridkanäle. Zur Wahrung der osmotischen Neutralität kommt es nun zu einer Verlagerung von Wassermolekülen von extra- nach intrazellulär (Kahle et al., 2009). Durch Hypoxie werden ATP abhängige, nichtselektive Kationentransporter wie z.B. NCCa in ischämischen Astrozyten, Neuronen und Kapillaren hochreguliert. Aus dem ATP Mangel resultiert eine Öffnung von Kanälen

und daraus resultierendem zytotoxischen Ödem (Kahle et al., 2009; Simard et al., 2007; Zweckberger et al., 2014).

Besteht die Perfusionsstörung weiter, ist mit einem weiteren Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration zu rechnen. Nach ca. 30 Minuten ist die Glutamatkonzentration um ein Vielfaches erhöht und führt über Exzitotoxizität zu einer gesteigerten glialen und neuronalen Schädigung (Fujikawa, 2015). Eine hohe intrazelluläre Calciumkonzentration verursacht eine Wiederaufnahmestörung von Glutamat aus dem synaptischen Spalt in die Neuronen und Gliazellen. Dies wiederum führt zu einer verstärkten Aufnahme von Calcium in die Neuronen, welches selbst eine gesteigerte Aktivität der intrazellulären Enzyme wie z.B. Phospholipasen, Endonukleasen, NO Synthase, sowie eine mitochondriale Dysfunktion bewirkt und durch intrazellulär degenerative Prozesse zu einer Volumenzunahme der Zelle führt (Fujikawa, 2015; Love, 1999). Letztendlich führen diese verschiedenen, durch Hypoxie getriggerten Prozesse, zum Untergang von Neuronen (Fujikawa, 2015; Kahle et al., 2009; Mori et al., 2002).

Das Gesamtvolumen des Gehirns bleibt trotz dieser Vorgänge beim zytotoxischen Ödem konstant. Erst beim Einsetzen der zerebralen Perfusion ist mit einer Steigerung des zerebralen Volumens durch die Entwicklung eines vasogenen Hirnödems zu rechnen. Durch die bereits bestehenden Ionengradienten und dem konsekutiven Mangel an intravasalem Volumen kommt es bei Ausgleich dieser Gradienten durch den wiedereinsetzenden Blutfluss zu einem Anschwellen der neuronalen und glialen Zellen mit Vergrößerung des zerebralen Volumens. Die Genese des vaskulären Hirnödems ist primär durch Alteration der Tight-Junctions auf endothelialer Ebene zu erklären. Diese endotheliale Dysfunktion resultiert aus einem Zusammenbrechen der Blut-Hirn-Schranke mit fast ungehindertem Einströmen von hydratisierten Ionen entlang des osmotischen Gradienten in die neuronalen und glialen Zellen. Die volle Ausbildung des vaskulären Hirnödems erfolgt in den ersten sechs Stunden nach initialer Perfusionsminderung (Kahle et al., 2009).

Eine Folge des zunehmenden Hirnvolumens ist bei begrenzter Ausbreitungsmöglichkeit ein erhöhter intrakranieller Druck. Folgen des erhöhten intrakraniellen Druckes sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression und Bewusstseinsminderung. Bei Fortschreiten der intrakraniellen Druckerhöhung ist eine zerebrale Herniation im

Tentorium cerebelli oder Foramen magnum mit Ausbildung eines lebensbedrohlichen Einklemmsyndroms möglich (Kamps et al., 2013).

1.2. Diagnostik und Prognose

Der Verlauf des initial komatösen Patienten nach Reanimation ist vielfältig und erstreckt sich von einer schnellen Genesung ohne Residuen, einem appallischen Syndrom mit Wachkoma, dem „Persistent Vegetative State“, bis hin zum Tod. Der Verlauf hängt entscheidend davon ab, in welchem Stadium die o.g. Prozesse zum Stillstand kommen und wann die Perfusion wiedereinsetzt. Um die Wiedererlangung des Bewusstseins und der möglichen neurologischen Rehabilitation prognostizieren zu können, wurden viele verschiedene Parameter und Verfahren in der Literatur vorgestellt und untersucht. Zu diesen zählen neben den klinischen Score Systemen insbesondere biochemische Parameter, elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren (Blondin and Greer, 2011).

1.3. Neurologisch-klinische Untersuchung zur Prognosebeurteilung

Eine schnelle und einfache Möglichkeit zur Beurteilung des Patienten ist die klinische und neurologische Untersuchung. Dazu gehören insbesondere der Pupillen- und Kornealreflex, sowie Reaktionen auf Schmerzreize am dritten Tag nach Rückkehr des Spontankreislaufs. Unter anderem wird an Tag eins nach erfolgreicher Reanimation die An- oder Abwesenheit eines myoklonischen Status zur Beurteilung des Outcomes herangezogen. Die Problematik dieser klinischen Parameter ist die Validität unter therapeutischer Hypothermie und der dafür notwendigen Sedierung. Muskuläre Reaktionen können hier nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Es kann durch die therapeutische Hypothermie zur verspäteten Regeneration der motorischen Reaktionen und somit zu einer hohen Zahl an falsch positiven Befunden durch das Fehlen von motorischen Antworten auf Schmerzreize oder Pupillenreaktionen führen. Damit stellt das Fehlen dieser Faktoren keinen absoluten Prädiktor für ein schlechtes Outcome dar (Oddo and Rossetti, 2011). Ein anderer in der klinischen Routine angewandter Parameter zur

Beurteilung des aktuellen klinischen Status ist der Glasgow-Coma-Scale (GCS). Dabei korreliert die Höhe der erreichbaren Punktzahl direkt nach erfolgreicher Reanimation und 48h danach mit der Mortalität (Harris et al., 2000; Pfeifer et al., 2005). Je höher der erreichte GCS Punktwert ist, desto besser die Prognose. Jedoch ist insbesondere durch die therapeutische Hypothermie eine deutliche Unzuverlässigkeit dieser prädiktiven Parameter zu sehen (Kamps et al., 2013).

1.4. Elektrophysiologische und laborchemische Parameter

Die zur Prognoseabschätzung verwendeten elektrophysiologischen Untersuchungen beschränken sich im klinischen Alltag auf das EEG, sowie akustisch und somatosensibel evozierte Potenziale.

Das EEG kann durch eine reduzierte Hintergrundaktivität, ein Nulllinien-EEG oder auch generalisierte epileptische Muster ein schlechtes Outcome anzeigen. Insbesondere bilateral fehlende kortikale Potenziale (N20) 24h nach Herzstillstand zeigen einen sehr hohen positiven Vorhersagewert für ein schlechtes Outcome auf (Dragancea et al.). Dies führte zur Aufnahme in die Leitlinien der American Academy of Neurology (Blondin and Greer, 2011).

In den letzten Jahren beschäftigen sich viele Studien mit der Frage, welche bisher etablierten Parameter nach therapeutischer Hypothermie einen guten Vorhersagewert besitzen. Es konnte in einigen Metaanalysen und prospektiven Studien gezeigt werden, dass fehlende elektrophysiologische Parameter wie SSEP und EEG trotz therapeutischer Hypothermie zwar gute, jedoch nicht hinreichend sichere Outcome Prädiktoren sind (Blondin and Greer, 2011; Cloostermans et al., 2012).

Als laborchemische Parameter zur Prognoseabschätzung werden die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das astrogliale Protein S100B im Serum genutzt. Die NSE wird am dritten Tag nach Herzstillstand im Serum bestimmt. Eine Erhöhung der NSE korreliert mit einem posthypoxischen Neuronenuntergang. Der optimale Cut-Off-Wert wurde ohne therapeutische Hypothermie in unserer Klinik mit 33 µg/l festgelegt, während bei therapeutischer Hypothermie die Cut-Off Werte variabel sind (Scheel et al., 2013; Zellner et al., 2013). Je nach Studienpopulation bzw. Studiendesign

variieren die Cut-Off-Werte bis auf 97 µg/l für ein gutes Outcome (Scheel et al., 2013). Insgesamt ist die diagnostische Wertigkeit der NSE nicht ausreichend, so dass bei therapeutischer Hypothermie die Rate an falsch-positiven Testresultaten hoch ist und ein für den klinischen Gebrauch valider Cut-Off derzeit nicht vorliegt (Zellner et al., 2013).

1.5. Bildgebende Diagnostik

Die kranielle Computertomographie (cCT) ist eine nach Herzstillstand häufig durchgeführte Untersuchung zur Beurteilung zerebraler Schäden. Bisher ist die cCT als Unterstützung zur klinischen Entscheidungsfindung im Alltag eine oft genutzte Methode, deren Potenzial zur Vorhersage des Outcomes in einigen aktuellen Studien bereits teilweise evaluiert wurde. Eine zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) stellt eine weitere Möglichkeit dar, zerebrale Schäden aufzuzeigen (Chen et al., 2013; Greer et al., 2011).

Computertomographie

Eine Bildgebung mittels cCT ist schnell, kostengünstig und flächendeckend verfügbar. Die Schnelligkeit und Einfachheit mit der ein cCT durchgeführt werden kann, ist gerade bei instabilen Patienten vorteilhaft. Primär dient im klinischen Alltag ein cCT zum Ausschluss von zerebralen Blutungen, demarkierten Infarkten oder anderen sekundär neurologischen Komplikationen (Sutter and Kaplan, 2014).

Bei einer fortgeschrittenen HIE zeigt sich im cCT ein charakteristisches Bild. Eine HIE ist von einem zerebralem Ödem begleitet und ist im cCT durch eine Verringerung des Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz charakterisiert (Han et al., 1990; Kjos et al., 1983). Für den Betrachter äußert sich dies in einem Verlust der Mark-Rinden-Grenze. Die Basalganglien zeigen sich isodens mit dem umgebenden Hirngewebe. Bei einer ausgeprägten HIE kann es zu einer Umkehr des Kontrastverhältnisses kommen - dem sogenannten ‚reversal sign‘ (Gaete and Lopez-Rueda, 2014; Han et al., 1990).

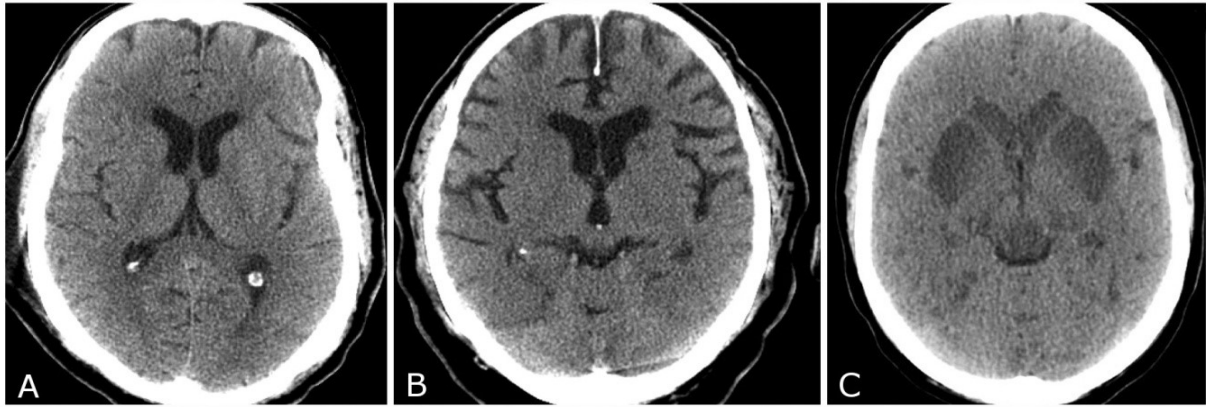


Abbildung 1: A: GWR und Kontrast normwertig. B: Kontrast aufgehoben, GWR pathologisch. C: Kontrastumkehr, Reversal-Sign (Gentsch et al., 2014).

Die quantitative Bestimmung des Kontrastverhältnisses zwischen grauer und weißer Substanz (GWR – Gray-White-Matter Ratio) wurde daher als zusätzlicher prognostischer Parameter vorgeschlagen und bereits mehrfach untersucht (Inamasu et al., 2011; Metter et al., 2011; Scheel et al., 2013; Torbey et al., 2000; Wu et al., 2011; Yanagawa et al., 2005). Größere Studien zur Aussage des prognostischen Wertes einer CT Untersuchung bei HIE fehlen jedoch. Insbesondere die Aussagekraft einer CT in den frühen Stunden nach der Rückkehr des Spontankreislaufs nach Herz-Kreislauf-Stillstand ist noch nicht ausreichend untersucht. Die GWR Messung hat sich bisher nicht im klinischen Alltag etabliert.

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ebenfalls eine etablierte Methode zur Beurteilung der HIE. Jedoch ist gerade bei der konventionellen MRT die Datenlage zur sicheren Outcomebeurteilung nicht ausreichend. Eine Weiterentwicklung stellt die diffusionsgewichtete MRT dar, welche im Vergleich zur konventionellen MRT eine bessere Aussagekraft besitzt. Insbesondere Patienten nach therapeutischer Hypothermie, welche keine oder nur wenige Veränderungen in der DWI Sequenz und ADC Mapping aufzeigten, hatten ein verbessertes Outcome (Greer et al., 2011; Oddo and Rossetti, 2011; Su and Li, 2013). Letztlich haben die verminderte Verfügbarkeit, die lange Untersuchungszeit und erschwerte Untersuchungsbedingungen bei intensivpflichtigen Patienten im Vergleich zum CT, zu einem selteneren Einsatz geführt.

Aus diesem Grund wird eine MRT Untersuchung aktuell vorwiegend bei unauffälligem oder einem nicht mit der Klinik zu vereinbarenden CT Befund durchgeführt (AWMF: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2012).

1.6. Ziel dieser Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, einen prognostischen Parameter vorzustellen, der bei Auftreten einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach Reanimation eine hinreichend sichere Vorhersage des Outcomes ermöglicht. Dabei konzentriert sich diese Arbeit auf die Untersuchung der zerebralen Bildgebung mittels CT bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation und anschließender therapeutischer Hypothermie-Behandlung.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ist gering und die Vorhersage des neurologischen Status problematisch. Die Ermittlung der individuellen Prognose der Patienten ist ein, trotz intensiver Forschung, nur unzureichend gelöstes Problem der Intensivmedizin.

In Vorarbeiten wurde das Verhältnis zwischen weißem und grauem Hirngewebe in der zerebralen Computertomographie als ein möglicher Surrogat-Parameter für die Outcome-Prognose vorgeschlagen.

Die bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien zeigen die Uneinheitlichkeit der ermittelten GWR Werte und des Cut-Offs zur Unterscheidung zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome auf. Eine zusätzliche Problematik stellt die therapeutische Hypothermie dar. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine Veränderung der GWR Werte unter Hypothermie stattfindet (Metter et al., 2011). Die bisherige Methode zur Messung und Berechnung der GWR Werte ist aufwändig und zeitintensiv. Daher ist eine Etablierung in der Klinik als prognostischer Parameter noch nicht erfolgt.

Diese Arbeit untersucht die folgenden Hypothesen:

1. Der GWR Wert korreliert signifikant positiv mit dem Outcome und lässt bei entsprechendem Cut-Off Wert eine Prognose von gutem und schlechtem Outcome zu.
2. Die einfachste GWR Messmethode mit einer Messung von vier ROI ist der bisher in der Literatur vorgestellten Methode (16 ROI) ebenbürtig.
3. Die GWR Messung ist der subjektiven Befundung überlegen oder mindestens gleichwertig.

4. Der Betrag des GWR Wertes ist abhängig von der Zeit zwischen Kreislaufstillstand und erfolgter CT.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von klinischen Daten, so dass kein standardisiertes Protokoll zur Untersuchung und Behandlung vorhanden war. Es wurde nach Einschätzung der behandelnden Ärzte und klinischer Notwendigkeit die Untersuchung und Behandlung der Patienten durchgeführt. Bei jedem in dieser Studie eingeschlossenem Patienten wurde eine cCT Bildgebung zur Einschätzung des Hirnschadens durchgeführt. Im Rahmen des weiteren Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden laborchemische Größen, wie die neuronenspezifische Enolase bestimmt. Weiterhin wurden bei Verdacht auf eine schlechte Prognose, eingeschätzt durch den behandelnden Arzt, somatosensibel evozierte Potenziale abgeleitet. Es erfolgte bei Aufnahme auf die Intensivstation die Einleitung der therapeutischen Hypothermie über 24 Stunden.

Zur Einschätzung des Bewusstseins wurde die Glasgow-Koma-Skala in dieser Studie nicht verwendet. Patienten wurden im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation intubiert und bei therapeutischer Hypothermie weiterhin sediert, so dass eine Erfassung der Schädigung und des Outcomes des Patienten durch die Glasgow-Koma-Skala nicht möglich war. Stattdessen beschränkten wir uns zur Outcomebeurteilung auf den Cerebral Performance Category Score, welcher zum Zeitpunkt der Verlegung von Intensiv- auf Normalstation erhoben wurde.

2.2. Studienkollektiv

Diese Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle klinischen Daten, die in diese Studien einfließen, wurden nach klinischer Notwendigkeit erhoben und nicht durch diese Studie beeinflusst. Wir identifizierten insgesamt 353 Patienten im Zeitraum von 12/2005 bis 10/2011. Diese wurden nach Herzkreislaufstillstand und primär erfolgreicher Reanimation auf die interdisziplinäre Intensivstation des Campus Virchow Klinikums aufgenommen und einer therapeutischen Hypothermie-Behandlung zugeführt. Der Herzkreislaufstillstand wurde als Pulslosigkeit und Fehlen von Spontanatmung definiert.

Nach hausinternen Leitlinien wird eine Therapieentscheidung nach Abwägung verschiedenster diagnostischer Parameter getroffen und mindestens sieben Tage fortgeführt, solange kein Hirntod bestätigt wurde (Leithner et al., 2012). Eine Untergruppe von Patienten (n=111), die ein cCT innerhalb von sieben Tagen nach kardialem Arrest erhielt, wurde in dieser Arbeit weiter untersucht. Hauptgrund eines im Rahmen der Post-Arrest Diagnostik angeforderten cCT bestand im Ausschluss anderer, nicht durch Hypoxie ausgelösten zerebralen Schäden, wie Blutungen und Infarkte. Primär zerebrale Ursachen, welche zum Herzstillstand führten oder sekundäre Komplikationen nach Reanimation, waren durch die Bildgebung auszuschließen.

Von insgesamt 111 Patienten wurden 13 Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da ihr cCT nicht für die Bestimmung der GWR geeignet war: nur cCT post KM verfügbar (n=3), Hydrozephalus und Shuntartefakte (n=3), schwere Bewegungsartefakte (n=2), intrazerebrale Hämorrhagie (n=3), größere alte ischämische Läsion (n=1), massive Kalzifikation der Basalganglien (n=1). In die endgültige Analyse wurden somit 98 Patienten eingeschlossen.

2.3. Erfassung des Outcomes

Die Bewertung des klinischen Outcomes nach Reanimation erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nach einer in der Routinediagnostik etablierten Methode – dem Cerebral Performance Category (CPC) Score. Er zeichnet sich dabei insbesondere durch eine gute Klassifizierung von Patienten nach Lebensqualität und neurologischen Einschränkungen aus und verfügt über eine hohe Interraterreliabilität (Ajam et al., 2011; Stiell et al., 2009). Der CPC Score beschreibt in fünf Abstufungen das neurologische und psychologische Defizit des Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung. Ein CPC Score von zwei und kleiner zeigt dabei keine, bis geringe neurologische Defizite des Patienten auf, bei keiner bis nur leicht eingeschränkter Alltagskompetenz. Ein Wert von vier beschreibt Koma bzw. einen vegetativen Status ohne die Erfüllung aller Hirntodkriterien, ein CPC Score von fünf entspricht dem Hirntod. Der CPC Score wurde durch den behandelten Arzt auf der Intensivstation zum Zeitpunkt der Verlegung des Patienten auf die Normalstation bestimmt. Ein gutes klinisches Outcome wurde durch einen CPC Score

von 1-2, ein schlechtes Outcome mit 3-5 definiert. Tabelle 1 listet die Kriterien des CPC Scores auf.

Cerebral Performance Category	Definition
1. Gute zerebrale Leistungsfähigkeit	Bei Bewusstsein. Normale bis leicht eingeschränkte neurologische Defizite (milde Dysphagie, Hemiparese, etc.). In der Lage ein normales Leben zu führen.
2. Eingeschränkte zerebrale Leistungsfähigkeit	Bei Bewusstsein. Eingeschränkte Möglichkeit zur Erhaltung des selbstständigen Lebens. Oft zerebrale Störungen (Dysphagie, Dysarthrie, Hemiplegie, Krampfanfälle, psych. Veränderungen).
3. Schwere zerebrale Einschränkung	Bei Bewusstsein. Komplette Abhängigkeit von der Außenwelt ohne Möglichkeit zur selbstständigen Lebensführung. Begrenzte kognitive Fähigkeiten. Breite neurologische Störungen von ausgeprägten Gedächtnisstörungen, Demenz, Lähmungen bis hin zum Locked-In Syndrom.
4. Koma, Vegetativer Zustand	Bewusstlosigkeit. Keine kognitiven, verbalen oder psychologischen Interaktionen mit der Umgebung.
5. Hirntod, Tod.	Erfüllung der Hirntodkriterien oder Tod.

Tabelle 1: Cerebral Performance Category – Score (Ajam et al., 2011).

2.4. Bildgebung und GWR Bestimmung

Die cCT Aufnahmen wurden nach einem einheitlichen cCT Protokoll an drei verschiedenen Tomographen desselben Herstellers (120 kV, 5mm Schichtdicke; GE LightspeedPro 16, LightSpeed Ultra, LightSpeed CVT – GE Healthcare, Little Chalfont, UK) durchgeführt. Die ROI-Messung erfolgte gemäß einem standardisierten Protokoll (Metter et al., 2011).

Dazu wurden im cCT drei Ebenen zur jeweiligen Messung eingestellt:

1. Ebene auf Höhe der Basalganglien,
2. Ebene auf Höhe des Centrums semiovale und die
3. Ebene hochfrontoparietal.

In diesen, zwischen den Patienten vergleichbaren Ebenen, erfolgte die manuelle Platzierung von kreisförmigen ROI mit einer Fläche von $0,1\text{cm}^2$. Die Abschwächung der Röntgenstrahlung im Gewebe wurde gemäß Hounsfield Skala gemessen und als Mittelwert des jeweiligen ROI angegeben. Jeweils bilateral erfolgte die Messung folgender Regionen: Nucleus caudatus (CN), Corpus Callosum (CC), Putamen (PU), posteriorer Schenkel der Capsula Interna (PIC), medialer Kortex (GM1) und weiße Substanz (WM1) auf Höhe des Centrum semiovale bzw. des medialen Kortex und der weißen Substanz hochfrontoparietal (GM2, WM2).

Die Messung erfolgte mit der Software OsiriX MD, einem FDA und CE II zertifizierten Dicom Viewer.

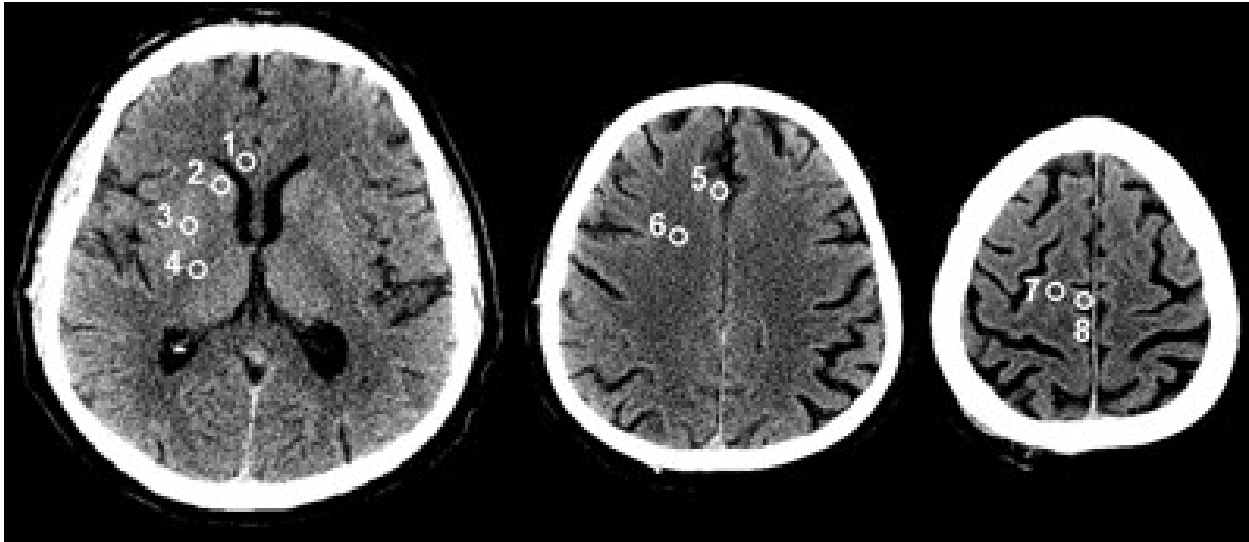


Abbildung 2 zeigt die manuelle Platzierung der zirkulären ROI auf einer Seite: 1 - Corpus Callosum, 2 - Nucleus caudatus, 3 - Putamen, 4 - Posteriorer Schenkel der Capsula Interna, 5/6 - Graues und weißes Hirngewebe auf Höhe des Marklagers, 7/8 – Graues und weißes Hirngewebe auf hochfrontoparietaler Höhe (Gentsch et al., 2014).

Aus den einzelnen ROI-Werten wurde die GWR-Ratio bestimmt. Diese beschreibt das Verhältnis der Hounsfield Werte von grauer zu weißer Hirnsubstanz als relative Größe. Es wurden dabei neben einem Gesamt-GWR auch verschiedene regionsspezifische GWR Werte berechnet. Insbesondere GWR-AV ist eine in der Literatur oft verwendete Berechnungsmethode.

- (1) Gesamt-GWR: $GWR-AV = (CN + PU + GM1 + GM2) / (CC + PIC + WM1 + WM2)$;
- (2) GWR der Basalganglien: $GWR-BG = (CN+PU) / (CC+PIC)$;
- (3) GWR der kortikalen Regionen: $GWR-CE = (GM1+GM2) / (WM1 + WM2)$;
- (4) vereinfachte GWR Bestimmung: $GWR-SI = PU / PIC$.

Messort	ROI in grauer Hirnsubstanz				ROI in weißer Hirnsubstanz			
	PU	CN	GM1	GM2	PIC	CC	WM1	WM2
GWR-AV	X	X	X	X	X	X	X	X
GWR-BG	X	X			X	X		
GWR-CE			X	X			X	X
GWR-SI	X				X			

Tabelle 2 visualisiert die ROI Erfassung zur Berechnung der jeweiligen GWR Werte. Putamen (PU), Nucleus Caudatus (CN), medialer Kortex auf Höhe des Centrum semiovale (MC1) bzw. auf hochfrontoparietaler Ebene (MC2), weiße Hirnsubstanz auf Höhe des Centrum semiovale (WM1) bzw. auf hochfrontoparietaler Ebene (WM2), posteriorer Schenkel der Capsula interna (PIC) und Corpus Callosum (CC) (Gentsch et al., 2014).

Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität der ROI Messungen wurden die ROI durch zwei unabhängige Personen bestimmt. Beide waren dem Outcome und weiteren Patienteninformationen, sowie der ROI Platzierung des anderen Raters gegenüber verblindet.

2.5. Statistische Auswertung

Eine deskriptive Analyse der quantitativen Parameter wurde für alle Daten mit IBM SPSS Statistics (V 2.0) durchgeführt. Die Art der Verteilung nach visueller Inspektion bestimmt und durch den Shapiro-Wilks Test die Normalverteilung bestätigt oder abgelehnt. Die verschiedenen ROI und GWR Werte wurden als Median mit Interquartil angegeben. Die Signifikanz der Gruppendifferenzen jedes GWR Wertes und absoluten Absorptionskoeffizienten wurden anhand eines Mann-Whitney-U Tests für unabhängige Stichproben bei nichtparametrischen Daten bestimmt. Die Abhängigkeit der GWR und Receiver Operating Characteristic (ROC) Werte von der Zeit wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse getestet. Die Interrater-Reliabilität wurde durch Intraklassenkorrelation (ICC) bestimmt. Die prognostische Aussagekraft der verschiedenen GWR Messmethoden wurde durch einen Vergleich von ROC Kurven überprüft. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde für ein 95% Konfidenzintervall berechnet und auf Unterschiede hinsichtlich statistischer Signifikanz getestet (DeLong, Clarke-Pearson 1988). Hierfür wurde die Software MedCalc genutzt (Vers. 11.0, MedCalc

Software bvba, Belgium). Bei einem p-Wert kleiner 0,05 wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

Zur Vermeidung von falsch positiven Testergebnissen wurde der optimale Cut-Off Wert jeweils für eine Spezifität von 100% ermittelt. Sensitivität, positiver und negativer prädiktiver Wert wurden für jeden Cut-Off Wert mittels ROC Analyse ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Studienkollektiv

Im Median erfolgte die zerebrale Bildgebung mittels cCT nach 14,5 Stunden. Nach Reanimation hatten die Patienten im Median nach 16 Minuten eine spontane Kreislaufaktivität wiedererlangt. Die anschließende und durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 11 Tage bei einer medianen Beatmungsdauer von 196 Stunden. Die nachfolgend aufgeführte Tabelle zeigt die Daten des Kollektivs auf.

Demographische Daten der Studienpopulation (n=98)	
Alter (Jahre)	68 (44-92)
Geschlecht (weiblich)	30 (31%)
APACHE Score	30 (23,3-36)
Out-of-hospital	79 (81%)
Kardiale Ursache d. Herzstillstandes	50 (51%)
Schockbarer Rhythmus	27 (28%)
Zeit bis ROSC (min)	16 (12-25,5)
Totale Epinephrindosis (mg)	2 (0-4,5)
Dauer Aufenthalt Intensivstation (Tage)	11 (5-26)
Beatmungszeit (h)	196 (104,5-476)
<u>Neurologisches Outcome (CPC)</u>	
CPC 1	23 (23,5%)
CPC 2	14 (14,3%)
CPC 3	2 (2,0%)
CPC 4	9 (9,2%)
CPC 5	50 (51,0%)

Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten als Absolutwerte oder Median mit Interquartilsabstand. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Score, ROSC: return of spontaneous circulation – erfolgreiche Reanimation, CPC: cerebral performance category.

Das initiale Studienkollektiv bestand insgesamt aus 353 Patienten, von denen insgesamt 98 eingeschlossen wurden. Diese hatten ein Durchschnittsalter von 68 Jahren. Abbildung 3 zeigt die Alterscharakteristika aufgeteilt nach drei Altersgruppen und im Verhältnis zum Outcome.

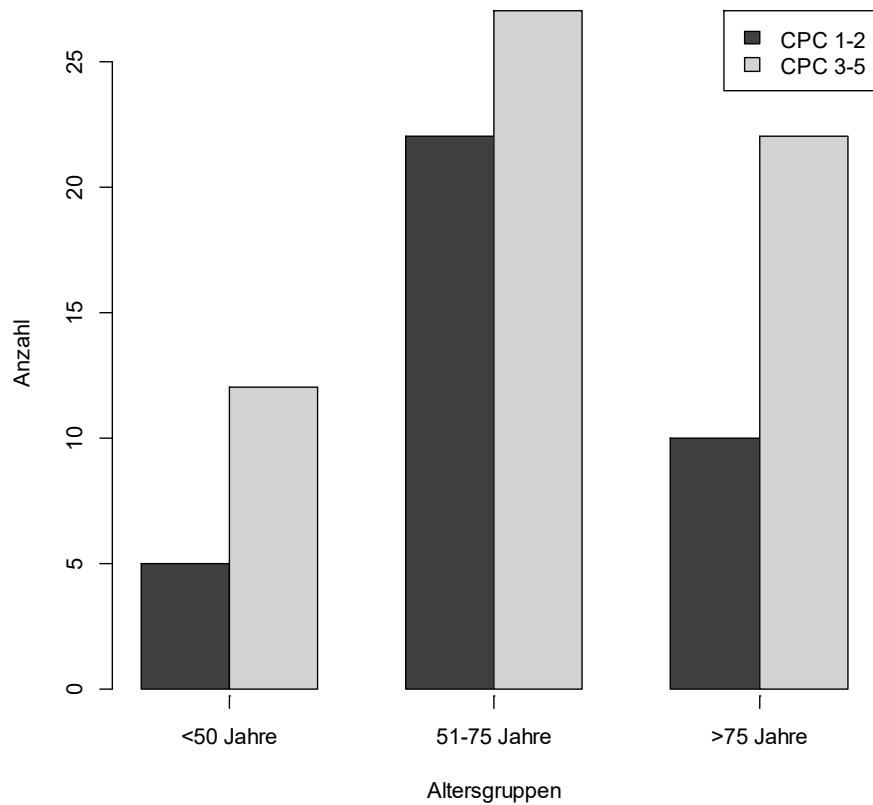


Abbildung 3: Darstellung des Outcomes in den jeweiligen Altersgruppen.

Insgesamt konnten von 30 Frauen und 68 Männern die klinischen und radiologischen Daten ausgewertet werden. In diesem Kollektiv zeigte sich, dass das Outcome männlicher Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten, insbesondere in der Gruppe CPC 1-2, signifikant besser war ($p < 0,001$, Abbildung 4).

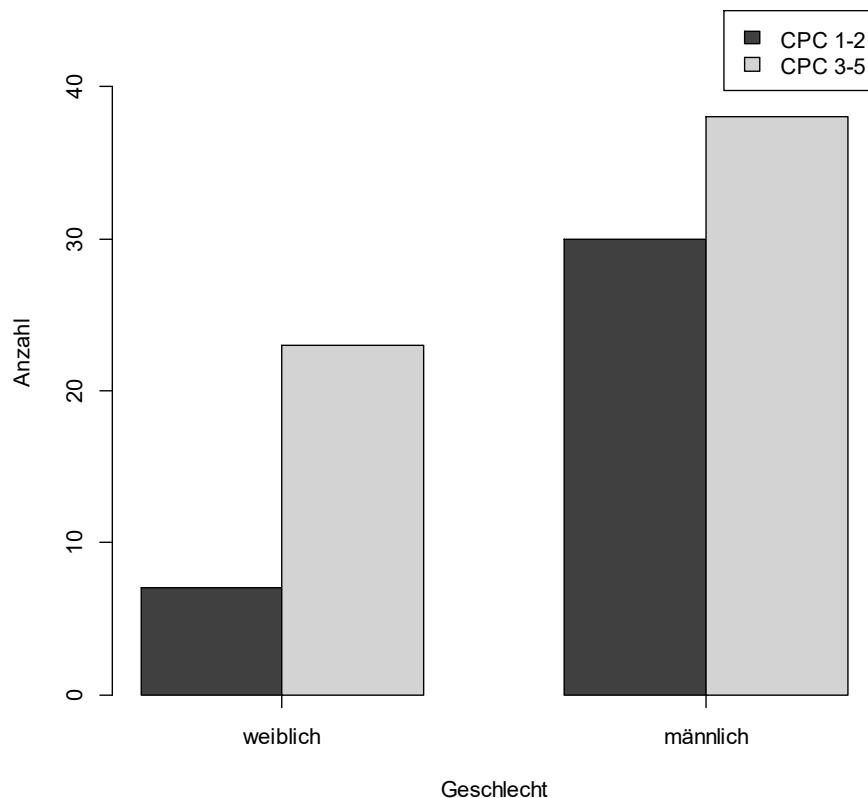


Abbildung 4: Patientenkollektiv aufgeteilt nach Outcome und Geschlecht.

Die primären Ursachen des kardialen Arrests waren unterschiedlicher Genese. Primär lassen sich die Ursachen in vier verschiedene Gruppen aufteilen (siehe Abbildung 5). Die Hauptursache des Herzstillstandes bei 50 Patienten war kardialer Natur (z.B. Myokardinfarkt, Asystolie, Kammerflimmern). Bei 34 Patienten war der Herzkreislaufstillstand pulmonaler Genese (Hypoxie durch Pneumonie, COPD, Strangulation). 14 Patienten waren weder einer kardialen noch respiratorischen Ursache zuzuordnen.

Insgesamt hatten 27 Patienten bei primärer Behandlung durch den Notarzt einen schockbaren Rhythmus.

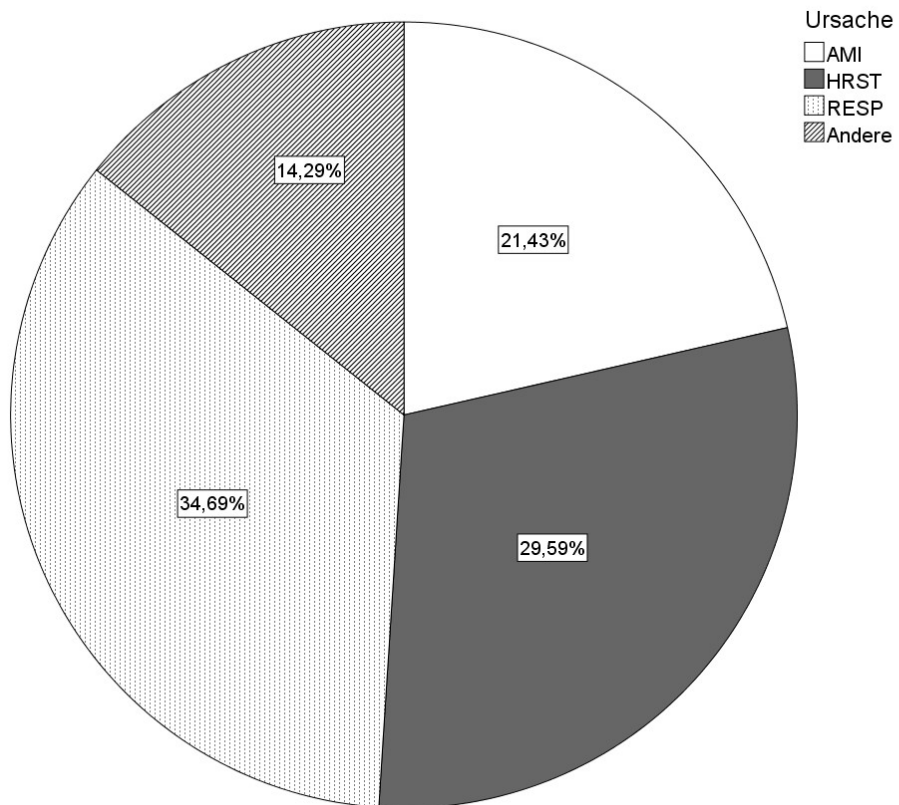


Abbildung 5: Primäre Ursachen des Herz-Kreislaufstillstandes. AMI: akuter Myokardinfarkt. HRST: Herzrhythmusstörung. RESP.: Respiratorische Ursachen mit akuter Hypoxämie. Andere: Schädelhirn-Traumata, Intoxikation, Anaphylaxie, unklare Ursache.

3.2. Hounsfield-Werte und Outcome

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Outcome und den jeweiligen GWR Werten. Die absoluten Hounsfield-Werte der grauen Substanz sind bei Patienten mit schlechtem Outcome deutlich niedriger als bei Patienten mit gutem Outcome.

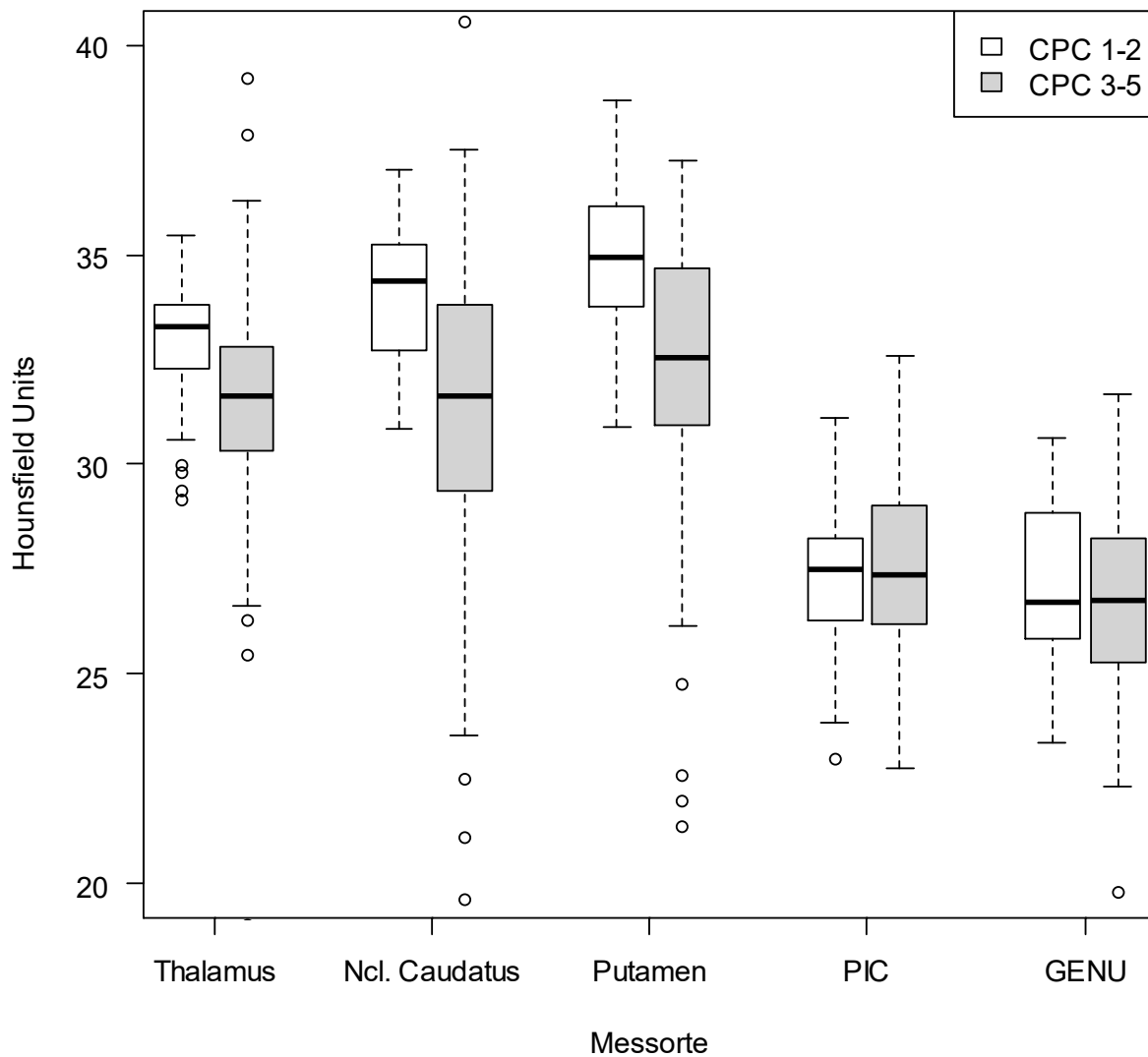


Abbildung 6: Boxplot der Hounsfield-Werte in den jeweiligen Messorten in Relation zum Outcome. Posteriorer Schenkel der Capsula interna (PIC), Corpus Callosum (GENU).

Die in den Regionen des Nucleus Caudatus, Putamen, Thalamus eingezeichneten ROI und dort ermittelten Hounsfield-Werte ($p < 0,001$) waren hochsignifikant unterschiedlich

zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome. Die im medialen Cortex auf semiovaler und hochkonvexer Ebene ermittelten Hounsfield-Werte der eingezeichneten ROI waren ebenfalls signifikant in der Unterscheidung zwischen diesen beiden Gruppen ($p < 0,05$).

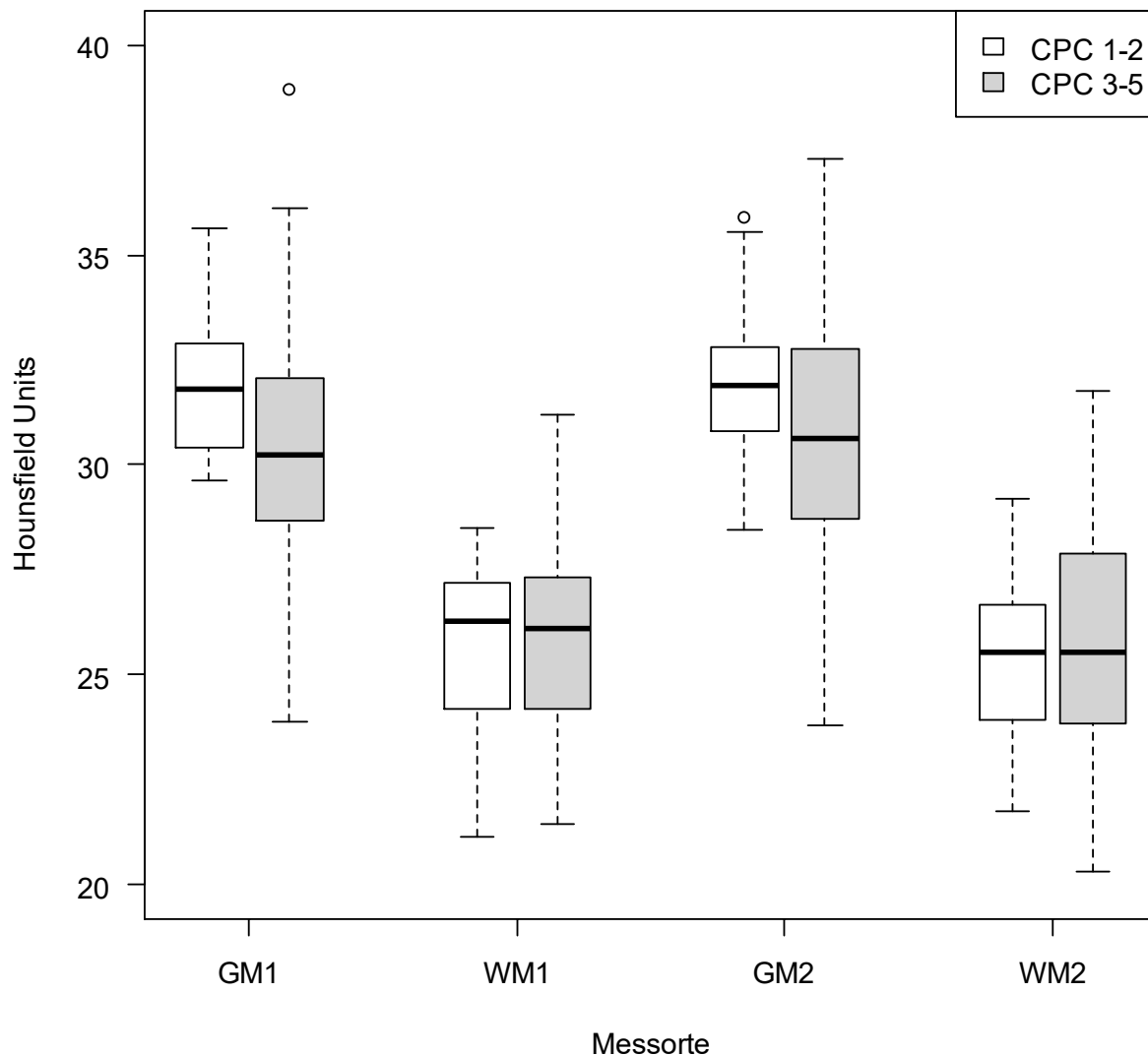


Abbildung 7: Boxplot der Hounsfield Werte der jeweiligen Regionen. Graue Hirnsubstanz auf Ebene des Centrum semiovale (MC1) und auf hochfrontoparietaler Ebene (MC2), weiße Hirnsubstanz auf Höhe des Centrum semiovale (WM1) bzw. auf hochfrontoparietaler Ebene (WM2).

Dagegen konnte für das Corpus Callosum, dem posterioren Schenkel der Capsula interna und dem weißen Hirngewebe keine signifikante Unterscheidung des Outcomes aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4, Abb. 6 u. 7).

Messort	CPC 1-2 (n=37)	CPC 3-5 (n=61)	p-Wert
Ncl. Caudatus	34,38 (2,74)	31,63 (4,75)	<0,001
Putamen	34,90 (2,47)	32,55 (4,03)	<0,001
Corpus Callosum	26,73 (3,28)	26,74 (2,96)	0,631
PIC	27,50 (2,04)	27,34 (3,10)	0,886
MC1	31,82 (2,56)	30,25 (3,58)	<0,001
WM1	26,28 (3,00)	26,10 (3,34)	0,823
MC2	31,89 (2,04)	30,61 (4,34)	0,026
WM2	25,55 (2,87)	25,52 (4,27)	0,560

Tabelle 4: Mediane (Interquartilbereich) für jede Gruppe und Messort, sowie die dazugehörigen p-Werte des Mann-Whitney-U Testes. Abkürzungen: Graue Hirnsubstanz auf Ebene des Centrum semiovale (MC1) und auf hochfrontoparietaler Ebene (MC2), weiße Hirnsubstanz auf Höhe des Centrum semiovale (WM1) bzw. auf hochfrontoparietaler Ebene (WM2), posteriorer Schenkel der Capsula interna (PIC).

3.3. Einfluss von Zeit auf GWR und Outcome

Es wurde weiterhin der Zusammenhang von Zeit und Outcome untersucht. Die Zeit wird dabei als Zeitdauer zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und erfolgtem cCT definiert. Es konnten insgesamt drei Gruppen gebildet werden (0-6h, 6-24h und 24h bis 7 Tage).

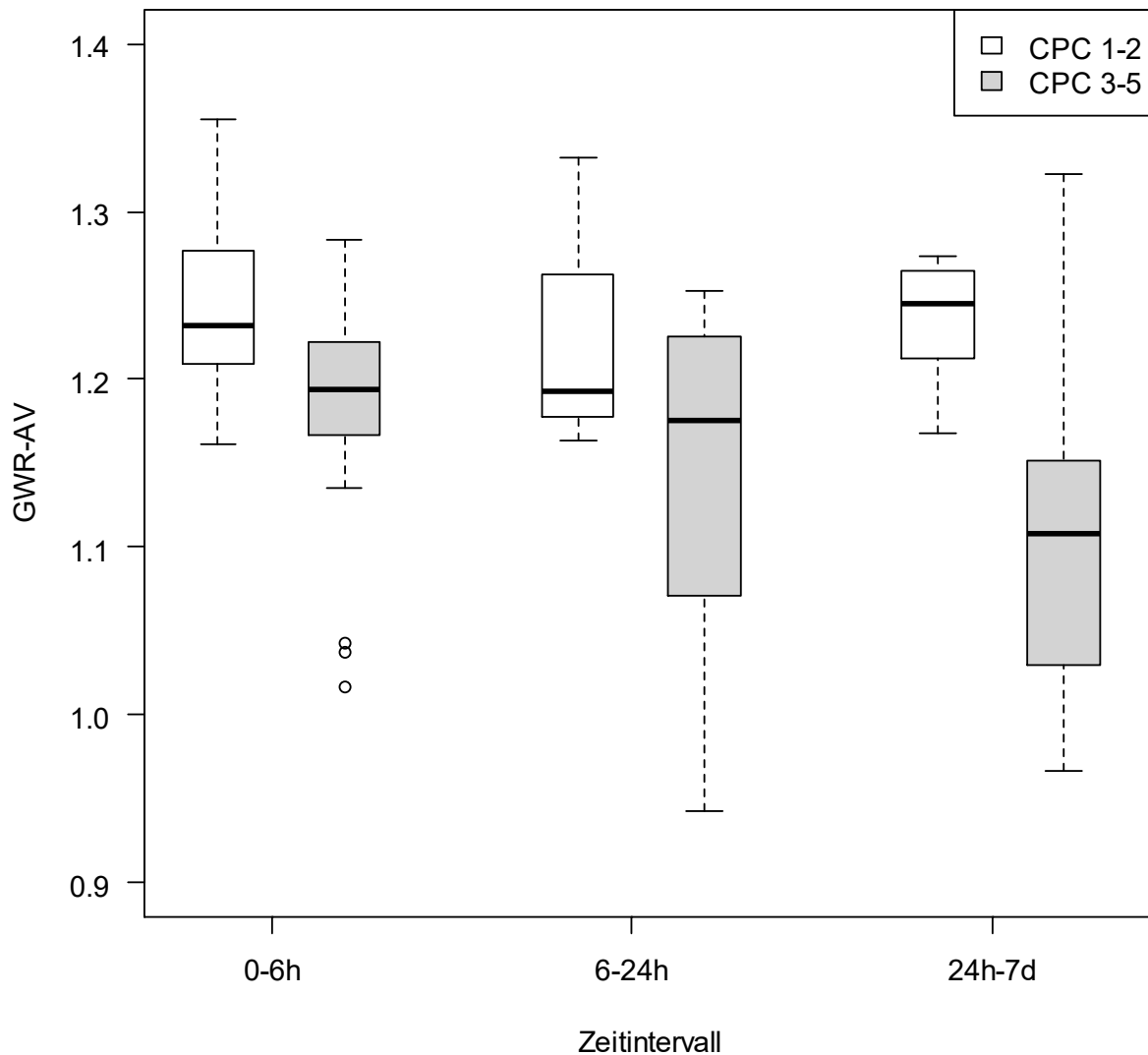


Abbildung 8: GWR-AV aufgeteilt nach Outcome und Zeitintervall.

Zwischen den jeweiligen Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.171$). Die medianen GWR Werte sind jedoch im Vergleich zwischen der 24h-7 Tage Gruppe und den anderen Gruppen im schlechten Outcome niedriger (siehe Abb. 8). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

3.4. Radiologische Beurteilung und Outcome

Jedes cCT wurde durch einen erfahrenen Neuroradiologen befundet und in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 war phänotypisch unauffällig, Gruppe 2 zeigte geringe Alterationen, Gruppe 3 sicher pathologische Zeichen im cCT auf. Gruppe 4 wurde durch das subjektiv und objektiv leicht erfassbare ‚reversal sign‘ der Basalganglien definiert.

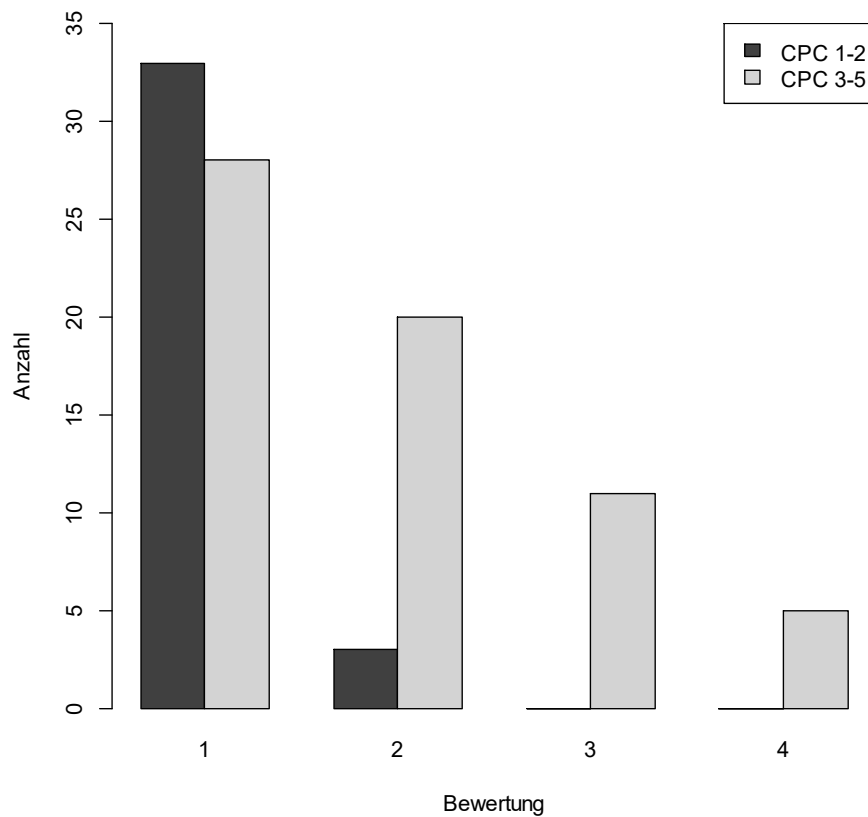


Abbildung 9: Patientenkollektiv aufgeteilt nach Outcome und subjektiver Raterbewertung.

Insgesamt waren 61 Patienten in Gruppe 1, 22 Patienten in Gruppe 2, 10 Patienten in Gruppe 3 und 5 Patienten in Gruppe 4 (siehe Abbildung 9). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen CPC Score und Raterinteilung ($p=0.01$). Die Ratergruppen 1 und 2 konnten insgesamt 36 Patienten mit gutem Outcome identifizieren. Die Gruppen 3-4 identifizierten alle Patienten mit schlechten Outcome. Tabelle 5 zeigt die Kontingenztafel auf, woraus sich die Gütekriterien ableiten lassen.

Die Spezifität betrug 100% bei 24% Sensitivität.

Raterbewertung	CPC 1-2	CPC 3-5	Summe
1	33	28	61
2	4	18	22
3	0	10	10
4	0	5	5
Summe	37	61	98

Tabelle 5 zeigt die entsprechende Kontingenztafel zum Patientenkollektiv auf.

3.5. ROC-Vergleich

Wie im Methodenteil beschrieben, setzten wir aufgrund der klinischen und ethischen Konsequenzen bei der ROC Analyse eine Spezifität von 100% voraus, um falsch positive Werte für einen bestimmten Cut-Off Wert ausschließen zu können.

Wir führten zunächst einen Vergleich der jeweiligen ROI mit Hilfe der ROC Analyse durch. Abbildung 10 zeigt die ROC-Kurven der entsprechenden grauen Hirnsubstanz auf. In Tabelle 6 werden die dazugehörigen Messwerte dargestellt.

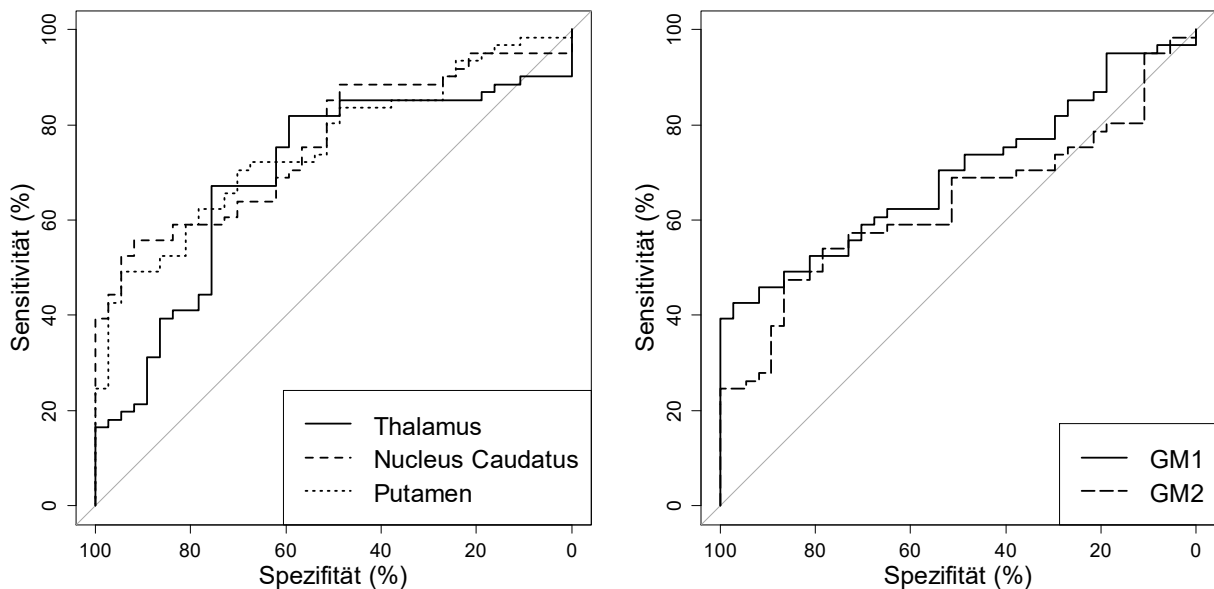


Abbildung 10 zeigt die jeweiligen ROC Kurven für die einzelnen Messorte der grauen Hirnsubstanz. Die linke ROC Grafik zeigt dabei die abgrenzbaren anatomischen Strukturen, die rechte Grafik das graue Hirngewebe auf Höhe des Centrum semiovale (GM1) und auf hochfrontoparietaler Ebene (GM2).

Messregion	AUC	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Thalamus	0,696	0,055	0,587-0,804	<0,001
Nucleus Caudatus	0,762	0,047	0,669-0,854	<0,001
Putamen	0,754	0,048	0,659-0,848	<0,001
GM1	0,696	0,052	0,596-0,798	<0,001
GM2	0,634	0,056	0,526-0,743	0,026

Tabelle 6 zeigt zu den jeweiligen ROC Kurven die dazugehörigen Parameter, insbesondere die Fläche unter der ROC Kurve auf. Graue Hirnsubstanz auf Ebene des Centrum semiovale (GM1) bzw. auf hochparietaler Ebene (GM2).

Jeder Messort für das graue Hirngewebe zeigte eine hohe Signifikanz auf. Bei einer Spezifität von 100% konnte für den Nucleus caudatus eine hohe Sensitivität von 39,7% ermittelt werden. Für die Messorte der weißen Hirnsubstanz zeigten sich die nachfolgenden Werte und Kurven (siehe Abbildung 11 und Tabelle 7).

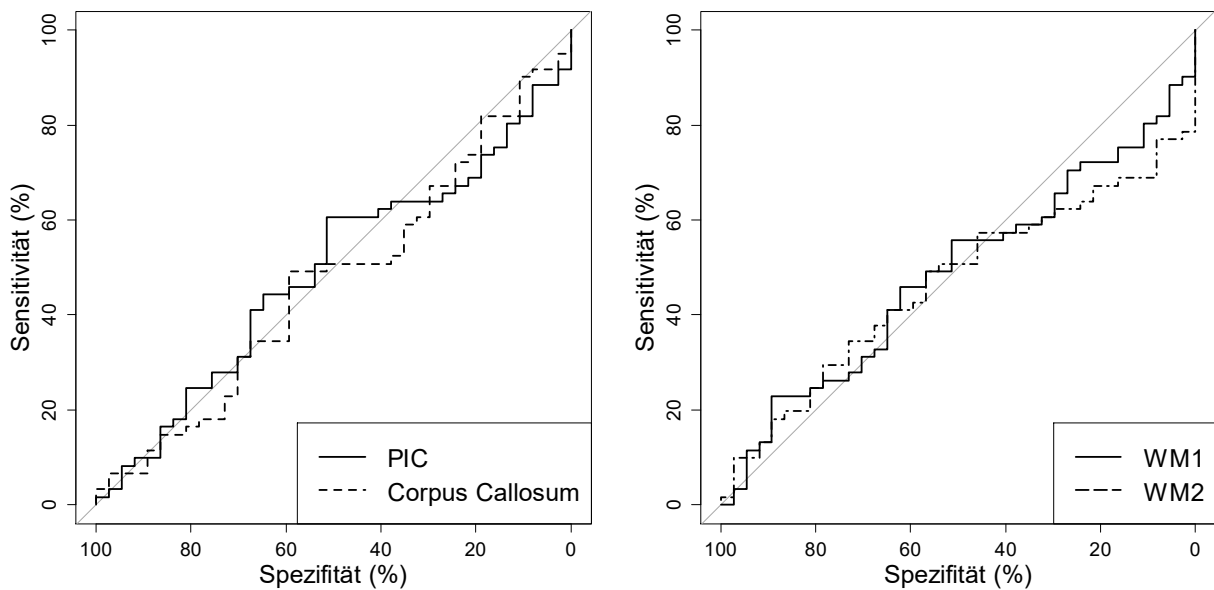


Abbildung 11 zeigt die jeweiligen ROC Kurven für die einzelnen Messorte der weißen Hirnsubstanz. Abkürzungslegende siehe Tabelle 7.

Messregion	AUC	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PIC	0,491	0,059	0,375-0,608	0,886
Corpus Callosum	0,529	0,060	0,411-0,647	0,631
WM1	0,486	0,059	0,371-0,602	0,823
WM2	0,465	0,058	0,351-0,578	0,560

Tabelle 7 zeigt zu den jeweiligen ROC Kurven die dazugehörigen Parameter, insbesondere die Fläche unter der ROC Kurve auf. Weiße Hirnsubstanz auf Höhe des Centrum semiovale (WM1) bzw. auf hochfrontoparietaler Ebene (WM2), posteriorer Schenkel der Capsula interna (PIC).

Die AUC Werte liegen alle im Bereich von 0,5. Somit erscheinen die Messwerte der weißen Substanz für die Prognose des Outcomes nicht geeignet zu sein.

Durch die Nutzung von mehreren ROIs im Rahmen der GWR Berechnung, wird versucht, einen Klassifikator zu finden, der ein hohes Maß an Qualität in Hinblick auf die Prädiktion des Outcomes aufweist. Hierbei wurden insgesamt vier verschiedene GWR Größen berechnet und die dazugehörigen ROC Kurven sowie Werte ermittelt (siehe Abbildung 12, Tabelle 8).

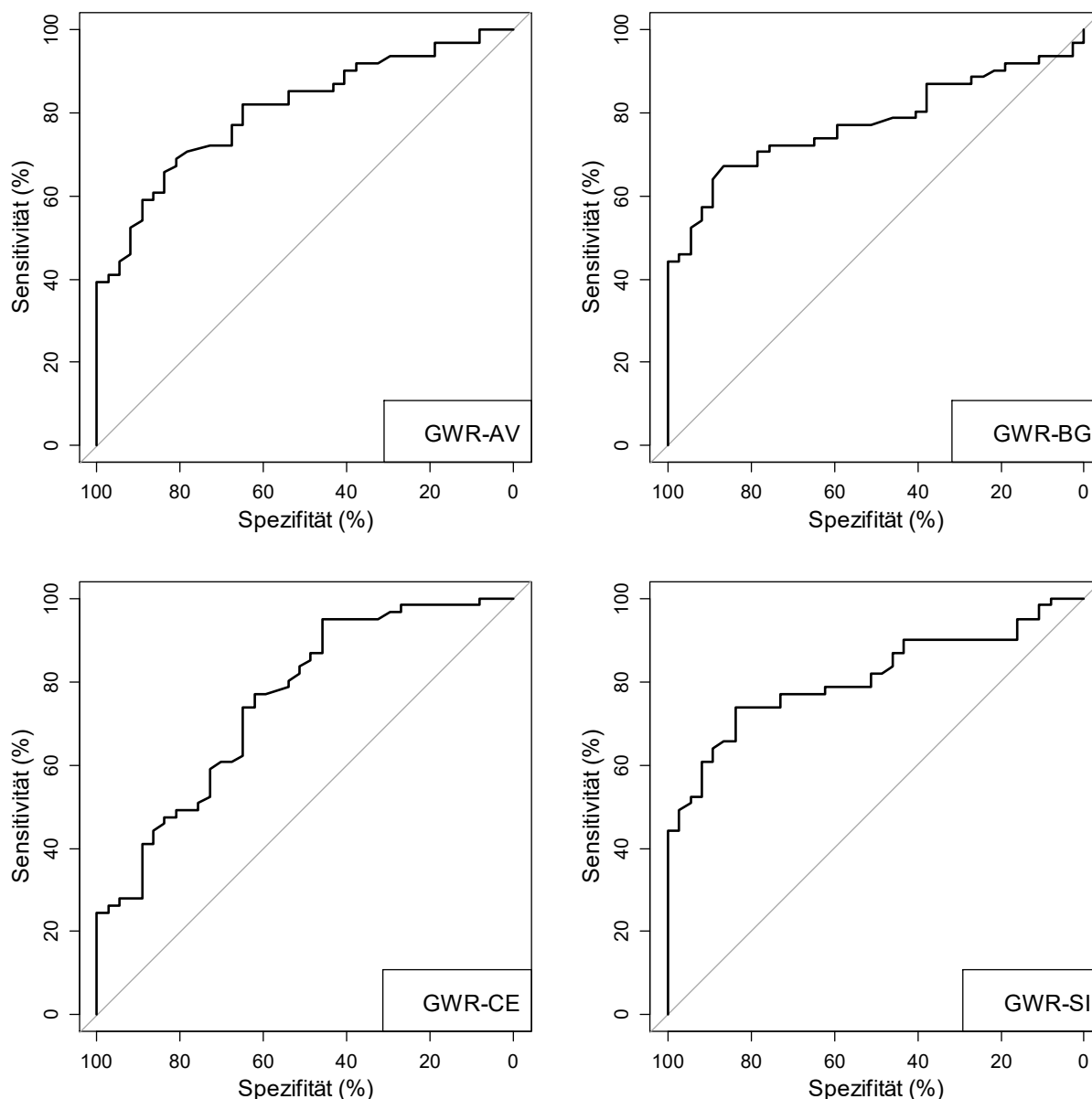


Abbildung 12 zeigt die ROC Kurven der errechneten GWR Größen. Abkürzungslegende siehe Tabelle 8.

GWR Methode	AUC	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
GWR-SI	0,810	0,043	0,727-0,894	<0,001
GWR-BG	0,774	0,047	0,683-0,866	<0,001
GWR-CE	0,753	0,061	0,654-0,852	<0,001
GWR-AV	0,806	0,043	0,721-0,890	<0,001

Tabelle 8 zeigt zu den ROC Kurven aus Abbildung 12 die dazugehörigen Parameter. AUC: Area under the curve. GWR-SI: vereinfachte GWR Bestimmung, GWR-BG: GWR der Basalganglien, GWR-CE: GWR der kortikalen Regionen, GWR-AV: Gesamt GWR bestehend aus GWR-BG und -CE.

GWR-AV bildet den Durchschnitt der ROI der weißen Hirnsubstanz dividiert durch den Durchschnitt der ROI der grauen Hirnsubstanz. Hier zeigte sich die Fläche unter der ROC Kurve mit 0,806. Die errechnete Sensitivität betrug 39,3% bei einem Cut-OFF von 1,161 und einem negativen Vorhersagewert von 50%.

GWR-BG stellt den Durchschnitt aus den ROI des Putamen und des Nucleus Caudatus, dividiert durch den Durchschnitt der ROI aus dem posterioren Schenkel der Capsula Interna und dem Corpus Callosum. GWR-BG zeigte bei einer Fläche von 0,774 unter der ROC-Kurve eine Sensitivität von 44,3%. Der negative Vorhersagewert betrug 52% bei einem Cut-Off von 1,160.

GWR-CE stellt das Verhältnis zwischen den ROI der grauen und weißen Hirnsubstanz auf Höhe des Centrum semiovale und auf hochkonvexer Ebene dar. Hier zeigte sich die Fläche unter der ROC-Kurve mit 0,753, bei einer Sensitivität von nur 24,6% und einem negativen Vorhersagewert von 45%. Der Cut-Off wurde bei 1,1 festgelegt.

Um insgesamt den Einfluss von unterschiedlichen ROI gering zu halten, wurde zuletzt GWR-SI getestet. Eine in der Berechnung stark vereinfachte Variante, die das Verhältnis von Putamen zum posterioren Schenkel der Capsula interna darstellt.

Hier zeigte sich die größte Fläche unter der Kurve von 0,81 bei einer Spezifität von 44,3%. Der negative Vorhersagewert war mit 52% gleich dem von GWR-BG und höher als bei der GWR-AV Methode.

Bei einem ROC-AUC Vergleich zwischen der einfachsten Methode GWR-SI mit den anderen Messmethoden konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Deskriptiv betrachtet war der AUC Wert von GWR-SI höher (mit AUC = 0,810) als bei allen anderen Methoden. Die Sensitivität war mit 44,3% für GWR-SI und GWR-BG am höchsten.

3.6. Interrater-Reliabilität

Wir führten zur Bestimmung der Reliabilität der durchgeführten Messungen eine Intraklassenkorrelation zwischen den zwei Ratern durch. Wir beschränkten dies auf die errechneten GWR Werte. Die Reproduzierbarkeit der Daten wurde bei einem ICC>0,8 als sehr gut definiert (Domenic Cicchetti, 2006).

Die Intraklassenkorrelation für die Interrater-Reliabilität zwischen den zwei Ratern war mit einem mittleren ICC von 0,97 aller GWR Messungen sehr gut. GWR-CE hatte mit einer ICC von 0,76 zwar eine gute, jedoch insgesamt die schlechteste Interraterreliabilität von allen GWR Messmethoden. Die ICC-Werte der anderen Methoden waren dagegen sehr gut: GWR-AV= 0,94, GWR-BG=0,95, GWR-SI=0,93.

4. Diskussion

Die hypoxische Hirnschädigung nach Herzkreislaufstillstand ist eine gravierende Komplikation, die zumeist mit einer schlechten Prognose für den Patienten einhergeht. Der Zusammenhang von Kontrastverhältnis zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz (GWR) und dem klinischen Outcome nach Herzkreislaufstillstand ist in der Literatur bereits validiert worden. Doch nur wenige Arbeiten konnten bisher objektive Kriterien bzw. quantitative Parameter aufzeigen, die streng mit dem Outcome korrelieren und als direkte und objektive Parameter zur Outcomebeurteilung genutzt werden können (Inamasu et al., 2011; Scheel et al., 2013; Torbey et al., 2000; Wu et al., 2011; Yanagawa et al., 2005).

Wir konnten in dieser retrospektiven Analyse zeigen, dass eine computertomographische Untersuchung nach kardiopulmonaler Reanimation eine Beurteilung des Outcomes durch Quantifizierung von definierten ROI im cCT zulässt.

Von allen bestimmten GWR Berechnungsmethoden ist GWR-SI als vereinfachte Methode zu sehen, welche gleichzeitig die beste prognostische Vorhersagefähigkeit im Vergleich zu den anderen GWR Berechnungsmethoden aufweist. Der Cut-Off zur Unterscheidung zwischen den Gruppen mit guten und schlechten Outcome bei allen GWR Messmethoden schwankte in einem Bereich zwischen 1,10 und 1,16. Für GWR-SI ist dieser mit 1,11 anzugeben. Bei diesem Cut-Off Wert zeigten sich keine falsch positiven Ergebnisse bei einer Sensitivität von 44,6%. Die Zunahme von allen ROI in die GWR Berechnung bringt keinen diagnostischen Zugewinn (Vgl. GWR-AV). Auch konnte gezeigt werden, dass die GWR Werte bereits innerhalb von 6h signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome waren und somit sehr frühe CT Untersuchungen sinnvoll sind. Obwohl hinsichtlich der Pathogenese und der bisherigen Datenlage ein ischämisch hypoxisches Hirnödem in den frühen Stunden nach Herzstillstand zumeist der radiologischen Begutachtung in der Klinik bisher nicht zugänglich ist. Die maximale Ausprägung des Hirnödems ist nach ca. 72h zu erwarten. Wir konnten außerdem aufzeigen, dass die GWR Berechnung zur Outcomevorhersage sensitiver ist, als es die Beurteilung durch einen Radiologen sein kann.

In der Literatur ist das Auftreten von Kontrastverminderungen im cCT bei hypoxischen Hirnödem gut beschrieben. Jedoch haben sich zum Zeitpunkt dieser Arbeit und deren ersten Veröffentlichungen, die in der Literatur vorgestellten Studien nur bedingt mit einer

Objektivierung dieser Kontrastabschwächung beschäftigt. Die Gray-to-white Matter Ratio (GWR) als objektiver Parameter wurde zu diesem Zeitpunkt in lediglich drei Arbeiten aufgegriffen (Metter et al., 2011; Torbey et al., 2000; Wu et al., 2011). Metter et. al. stellte einen Cut-Off von $GWR-AV < 1,20$ vor. Sein Patientenkollektiv beinhaltete 240 Patienten, wovon insgesamt 167 Patienten der therapeutischen Hypothermie zugeführt wurden. Zwei dieser mit therapeutischer Hypothermie behandelten Patienten hatten ein GWR-AV von 1,15 und 1,17. Somit ist bei seinem vorgeschlagenen Cut-Off Wert eine Spezifität von 98% und eine Sensitivität von 36% anzugeben. Weiterhin wurden die Daten von Metter et. al. lediglich von nur einer Person ausgewertet, wodurch keine Aussagen über die Interraterreliabilität möglich sind (Metter et al., 2011).

Wu et. al. stellte eine semiautomatisierte Methodik zur Messung der Hounsfield Werte vor. Hier wurden die anatomischen Regionen mithilfe eines Wahrscheinlichkeitsatlas (International Consortium for Brain Mapping) eingeteilt und über die jeweilige Region der Median der Hounsfield Units berechnet (Mazziotta et al., 2001). Hier zeigte sich insbesondere das Verhältnis von Putamen zum posterioren Schenkel der Capsula Interna als ein statistisch signifikanter Parameter. Die Studienpopulation war mit 151 Patienten groß, jedoch wurden lediglich 33 Patienten mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt. Das Verhältnis von PU und PIC war erst nach 24 Stunden statistisch signifikant. Davor waren lediglich über die einzelnen Regionen gemessenen Hounsfield Werte statistisch signifikant mit dem Outcome korreliert (Wu et al., 2011).

Torbey et al. konnte für sein Kollektiv ($n=28$), welches keiner Hypothermie zugeführt wurde, einen GWR Cut-Off Wert von 1,18 für alle gemessenen Werte im Bereich der Basalganglien, der kortikalen Regionen und die Gesamt-GWR-Werte (GWR-AV) festlegen (Torbey et al., 2000). Choi et al. konnte bei einem ähnlichen Kollektiv mit 28 Patienten einen GWR Cut-Off Wert von 1,22 ermitteln (Choi et al., 2008). Ein weiterer Unterschied zwischen Torbey und Choi et al. und den anderen genannten Studien ist der Vergleich von Patienten nach erfolgreicher Reanimation mit gesunden Kontrollprobanden. Dies kann die bessere Trennung der Gruppen durch insgesamt höhere GWR Werte in der gesunden Patientengruppe und die Abweichungen der GWR Werte im Vergleich zu dem hier vorgestellten Patientenkollektiv erklären (Choi et al., 2008; Metter et al., 2011; Torbey et al., 2000; Wu et al., 2011).

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde immer einer therapeutischen Hypothermie zugeführt. Andere, insbesondere ältere Studien vor dem Jahr 2005 hatten ein gemischtes Kollektiv oder Patienten nicht mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt. Dies resultiert aus den in Deutschland ab dem Jahr 2005 geänderten Leitlinien und dem Alter und Herkunftsort der oben beschriebenen Arbeiten (Tanev, 2014). Die therapeutische Hypothermie führte zu einer Änderung der Ausbildung des zerebralen Ödems in Geschwindigkeit und Stärke, welches in einem insgesamt reduzierten GWR-Wert resultiert (Metter et al., 2011). Dazu sind insbesondere GWR-AV und GWR-SI mit 1,16 und 1,11 im Vergleich zu den o.g. Studien deutlich erniedrigt. Auch die medianen Hounsfield-Werte des grauen Hirngewebes (CN, PU) sind im Vergleich zu den o.g. Studien deutlich niedriger. Neuere Arbeiten, insbesondere nach Veröffentlichung von Teilergebnissen aus dieser Dissertation, konnten die hier gefundenen Ergebnisse bestätigen. Cristia et al. untersuchte GWR-AV und hatte für sein Kollektiv, welches ebenfalls einer therapeutischen Hypothermie zugeführt wurde, ein optimalen Cut-Off von 1,10 (20% Sensitivität bei 100% Spezifität) bestimmt (Cristia et al., 2014). Lee et al konnte insbesondere für GWR-BG ebenfalls einen niedrigen Cut-Off von 1,10 nachweisen (Lee et al., 2013).

Die Größe der ROI wurde in einigen Arbeiten diskutiert. Während diese Arbeit eine definierte Größe von 10mm² bevorzugte, setzten andere Studien auf unterschiedliche Größen. So untersuchten Cristia et al. den Einfluss von größeren ROI (30mm²-250mm²). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu ROI mit einer Größe von 10-15mm².

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass das Finden eines gemeinsamen Cut-Offs zur Differenzierung eines schlechten Outcomes letztlich nicht einheitlich gelöst wurde. Eine Hypothermiebehandlung korreliert mit einem erniedrigten GWR Cut-Off Wert. In Übereinstimmung mit unseren Daten und wie in den o.g. Studien gezeigt wurde, eignet sich ein GWR Wert kleiner 1,10 als hochspezifischer Parameter zur Beurteilung des Outcomes. In sämtlichen Studien wurde zur GWR Berechnung entweder GWR-BG oder GWR-AV herangezogen, jedoch nicht die von uns vorgeschlagene vereinfachte Variante zur GWR-Bestimmung, GWR-SI. Die Messung des PU und PIC Verhältnisses wurde in der Literatur bisher an einem Patientenkollektiv, welches einer therapeutischen Hypothermie unterzogen wurde, nicht angewendet. Nach den hier vorgestellten Ergebnissen ist die Messung von PU und PIC ausreichend für eine CT gestützte Prädiktion des Outcomes.

4.1. Interrater-Reliabilität

Viele der bisherigen Arbeiten haben keine Überprüfung der Interrater Reliabilität vorgenommen. Das Platzieren der GWR Werte erfolgte zumeist nur durch einen Rater. Nur eine Arbeit hatte mehr als zwei Rater einbezogen (Cristia et al., 2014). Hier zeigte sich eine gewisse Diskrepanz zwischen den einzelnen GWR Werten, welche durch unterschiedliche Rater erhoben wurden. Insbesondere konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Interrater-Reliabilität für GWR-BG am höchsten ist. Dies liegt aller Wahrscheinlichkeit nach an der guten Abgrenzbarkeit und definierten anatomischen Lage der Basalganglien im cCT. Unsere Analyse bestätigte frühere Arbeiten (Metter et al., 2011), dass GWR Werte der kortikalen Regionen (GWR-CE) eine tendenziell schlechtere Vorhersagbarkeit des Schweregrads der HIE und des klinischen Outcomes aufwiesen. Denkbar ist einerseits, dass die Basalganglien durch eine Hypoxie stärker geschädigt werden, andererseits, dass eine zuverlässige Bestimmung der Hounsfield Werte der kortikalen grauen Substanz durch Partialvolumeneffekte erschwert wird. Für letzteres spricht auch, dass die Interrater-Reliabilität der kortikalen GWR Werte am geringsten war. Insbesondere ist zu vermuten, dass die ROI der Kortexregion bei verschiedenen Ratern in unterschiedlichen Regionen platziert werden. GWR-AV hatte eine gute Interraterkorrelation aufgezeigt. Der Grund ist wahrscheinlich im Vergleich zu GWR-CE die hohe Anzahl an ROI, sowie die überwiegend definierten anatomischen Regionen. Bei GWR-AV sind 16 ROI für die Berechnung nötig, was einerseits in der Klinik einen hohen Zeitfaktor darstellt, stellt andererseits eine mögliche Steigerung von Fehlerquellen durch falsch eingezeichnete ROI dar. Dagegen waren GWR-SI, GWR-AV und GWR-BG hinsichtlich der Interratervergleichbarkeit gleichwertig.

Ein ähnliches Ergebnis führten Cristia et al. auf, welche GWR-AV zwischen drei Ratern (Internist, Rettungsmediziner entsprechend dem angloamerikanischen Raum, Radiologen) aufzeigte (Cristia et al., 2014). Hier zeigte sich die Auswertung durch den Radiologen im Vergleich zu den anderen Ratern als die Präziseste. GWR-AV zeigte eine relativ niedrige, aber per definitionem gute Interraterkorrelation von 0,7 auf.

4.2. Vergleich mit radiologischer Expertise

Der Einfluss und die Bewertung des Radiologen im klinischen Alltag des hypoxischen Hirnödems sind maßgebend. Es wurde die Beurteilung der hypoxisch ischämischen Enzephalopathie durch den Radiologen untersucht. Dabei zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen Beurteilung und Outcome. Das Bild eines massiven Hirnödems und der Verlust der Abgrenzung von grauer und weißer Hirnmasse sind für den erfahrenen Radiologen leicht zu erkennen. Alle Patienten, die CT morphologisch ein ausgeprägtes Hirnödem aufwiesen, wurden in der radiologischen Auswertung in Bezug zum Outcome richtig erkannt. Allerdings war die Sensitivität im Vergleich zur GWR Messung mit 24% wesentlich niedriger. Somit ist zu folgern, dass die objektive GWR Messung und Berechnung gegenüber der subjektiven Beurteilung eine bessere Diskriminierung zwischen gutem und schlechtem Outcome zulässt. Insbesondere geringe Unterschiede im Kontrastverhältnis sind dem menschlichen Auge nur schwer zugänglich. Aus diesem Grunde wurde bereits zur Detektion von Frühhypodensitäten nach ischämischen Infarkten eine bestimmte Fensterung der Graustufen und zur Steigerung der Objektivität die Verwendung eines standardisierten Beurteilungsschemas (ASPECT-Score) eingeführt (Thomalla et al., 2009). Zur Beurteilung einer hypoxischen Hirnschädigung wird unter anderem visuell die Ausprägung der Rinden-Mark-Differenzierung evaluiert. Bei fehlender Differenzierung ist von einer ausgeprägten Schädigung auszugehen. Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Methode aufgrund ihrer Subjektivität der GWR Messung unterlegen ist.

4.3. Zeitlicher Einfluss auf die GWR Werte

Der Einfluss der Zeit zwischen erfolgreicher Reanimation und erfolgtem cCT auf die GWR wurde in verschiedenen Arbeiten bereits untersucht. Wir konnten insbesondere für GWR-AV zeigen, dass in der ersten Gruppe (0-6h) bereits eine gute Outcomebeurteilung mit hoher Sensitivität möglich ist. In den ersten Stunden nach Hypoxie bildet sich ein zerebrales Ödem heraus, welches in der Bildgebung mittels Computertomographie nicht oder nur unzureichend in Erscheinung tritt. In dieser Zeit ist das cCT in der klinischen Bewertung zumeist unauffällig, jedoch ermöglicht der GWR Wert schon bereits hier bei

geringen Veränderungen eine spezifischere Aussage zu treffen. Insgesamt sind die Gruppengrößen nicht ausreichend, um eine Aussage über eine statistisch signifikante Verteilung treffen zu können. Jedoch ist ein Trend erkennbar, dass in den folgenden Gruppen (>6h, >24h) der GWR Wert weiter sinkt und die Sensitivität damit ansteigt. Wu et al. beschreiben für das Verhältnis von PU zu PIC eine GWR Erniedrigung im Verlauf, insbesondere nach 24h. Dieses Verhalten der GWR ist als Folge der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie zu werten. Gleichzeitig ist jedoch die Interpretation der fallenden GWR Werte in Abhängigkeit von der Zeit nur im Zusammenhang mit dem Zustand der Patienten zu treffen. In unserem Patientenkollektiv lagen keine weiteren Daten zu Verlaufs-cCT vor. Meistens erfolgte ein cCT nach kardiopulmonaler Stabilisierung zur Evaluation von zerebralen Schäden, weswegen die meisten cCT innerhalb von 6h erfolgt sind. Die Patienten, die initial keinen Zugang zur zerebralen Bildgebung fanden, wurden im Verlauf bei fehlenden kortikalen Reaktionen oder Befundverschlechterung dieser zugeführt. Es handelt sich um selektionierte Patienten, welche einen positiven cCT Befund mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit aufweisen. Es lässt sich somit keine definitive Zeitgrenze zur Ausbildung eines hypoxischen Hirnödems, sowie Beginn der CT morphologischen Ausprägung und Verwertung dieser im Rahmen der GWR Messung ableiten. Vermutlich liegt ebenso ein Problem der statistischen Power vor und sollte in einer größeren Kohorte nochmals untersucht werden. Weitere Untersuchungen, insbesondere prospektiv, sind notwendig, um eine diagnostische Performance der GWR Messung in Abhängigkeit von der Zeit einschätzen zu können.

4.4. Ursachen der GWR-Verringerungen

Der Abfall der Hounsfield-Werte in den Regionen der grauen Substanz und damit die Änderung im Kontrastverhältnis zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz sind kausal in Beziehung zum Hirnödem zu setzen. Es sind viele pathophysiologische Mechanismen bekannt, die nach Hypoxie für dieses spezifische Bild einer ischämisch hypoxischen Enzephalopathie verantwortlich sind. Unter anderem ist neben einer neuronalen Nekrose, einer periventrikulären Malazie, insbesondere eine Änderung der intrazellulären Wasserkonzentration festzustellen (Kahle et al., 2009). Die graue Hirnsubstanz ist bezüglich eines hypoxischen Einflusses stärker gefährdet, als die weiße Hirnsubstanz.

Die hohe Stoffwechselrate der neuronalen Zellen in der grauen Hirnsubstanz erklärt die starke Vulnerabilität. Die Ratio aus weißer und grauer Hirnsubstanz ist sensitiver und spezifischer in der Prognose des Outcomes, als die graue oder weiße Hirnsubstanz für sich alleine. Die ROI des weißen Hirngewebes (PIC, CC) konnten zwischen den jeweiligen Gruppen nicht unterscheiden. Die weiße Hirnsubstanz scheint im akuten Stadium des hypoxischen Hirnödems zwar beeinflusst, aber die Hounsfield Werte nicht statistisch signifikant verändert zu sein. Eine Erklärung der erhöhten Signifikanz der GWR scheint jedoch eine mögliche Erhöhung der Hounsfield Werte der weißen Hirnsubstanz zu sein. Durch die mögliche Füllung des medullären, subkortikalen Venensystems ist dies u.a. zu erklären. Das subkortikale Venensystem ist insbesondere nach kardialen Arrest weniger stark gefüllt, jedoch findet nach erfolgreicher Reanimation eine zerebrale Hyperperfusion statt. Der gesteigerte zerebrale Blutfluss führt wiederum zur vermehrten Füllung der Venen. Ein ergänzender Mechanismus könnte eine venöse Thrombose in den subkortikalen Venen sein, die sich während des Herzstillstandes ausbildet (Hatashita and Hoff, 1986; Torbey et al., 2000). Die Kombination von erhöhten Hounsfield Werten in der weißen Hirnsubstanz mit verringerten Hounsfield Werten in der grauen Hirnsubstanz kann die vermehrte Signifikanz der GWR erklären. Es zeigte sich, dass der Unterschied in den metabolisch aktivsten Orten am stärksten ist. Die Basalganglien scheinen hier besonders gefährdet bzw. prädiktiv für das Ausmaß der hypoxischen Schädigung zu sein (Inamasu et al., 2011; Metter et al., 2011; Scheel et al., 2013). Dem gegenüber steht die vermehrte Durchblutung und das a.e. vasogene Ödem der Capsula interna (Gentsch et al., 2014; Scheel et al., 2013). Die Pathogenese der signifikanten Änderung der Hounsfield Werte ist insgesamt nicht hinreichend durch die existierende Literatur erklärt, jedoch Gegenstand der aktuellen Forschung.

4.5. Einfluss der Hypothermie auf GWR-Werte

Die therapeutische Hypothermie führt zu erniedrigten GWR Cut-Off Werten. Auch die Hounsfield Werte sind insgesamt erniedrigt. Die Ursache für erniedrigte GWR Werte ist nicht geklärt. Trotz erniedrigter und prognostisch günstiger Lactat- und Glucosewerte von Patienten, welche mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, ist der GWR Cut-Off in dieser Patientengruppe erniedrigt. Trotzdem scheint ein gutes Outcome möglich zu

sein (Zhao et al., 2011). Der GWR Wert korreliert mit der Ausprägung des Hirnödems. Somit scheint es, dass die therapeutische Hypothermie trotz stärkerer Ausprägung des Hirnödems mit erniedrigten Cut-Off Werten mit einem guten Outcome einhergehen kann.

4.6. Limitationen

Eine Limitation unserer Studie besteht aus der im Vergleich zu anderen Studien zwar hohen, aber insgesamt, für einen Vergleich von diagnostischen Methoden relativ geringen Anzahl (n = 98) an Patienten. Es ist nicht auszuschließen, dass die ausgewählten Patienten einem Selektionsbias unterliegen und es damit zu einer Einschränkung der Repräsentativität dieser Studie kommt. Auch die Verwendung von drei verschiedenen CT Tomographen führt insgesamt zu einer erhöhten Variabilität der Messwerte. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Patienten ist es möglich, dass wir außergewöhnliche Fälle einer guten klinischen Erholung trotz initialer Entwicklung eines moderaten Hirnödems nicht beobachtet haben (Bender et al., 2012). Insbesondere die 100%ige Spezifität der Cut-off-Werte sollte daher vorsichtig beurteilt werden und bedarf der Bestätigung durch weitere Studien. Der Cut-Off Wert für GWR-AV ähnelte den in früheren Studien gezeigten Werten, weswegen eine Übertragbarkeit der Cut-Offs auf andere CT Geräte möglich scheint (Metter et al., 2011; Torbey et al., 2000). Die zerebrale Bildgebung sollte initial bei Aufnahme und auch im Verlauf nach einigen Tagen erfolgen. So könnte am ehesten eine Vorhersage über die Entwicklung des Hirnödems und prospektiven Verlaufsbeurteilung der Testperformance von GWR Messungen erfolgen. Leider lagen bei unserem Patientenkollektiv zumeist keine zweite Bildgebung vor. Weitere Studien sollten diesbezüglich folgen.

In der vorliegenden Studie war das Ergebnis der GWR-Messungen den behandelnden Ärzten nicht bekannt und wurde daher auch nicht zur Prognose des Outcomes und nicht in Entscheidungen über eine Therapielimitierung verwendet. Andererseits kannten die behandelnden Ärzte den Befund der cCT und es ist wahrscheinlich, dass der Befund eines ausgeprägten Hirnödems im Rahmen einer HIE Therapieentscheidungen beeinflusst hat. Die therapeutische Hypothermie beeinflusst nicht nur die GWR, sondern auch auf vielfältige Weise andere Parameter, welche zur Therapieentscheidung genutzt werden. Zurzeit existieren keine Arbeiten, die sich auf den Einfluss einer milden

Hypothermie auf den GWR Wert befassen. Auch das in dieser Arbeit vorgestellte Patientenkollektiv wurde einer milden therapeutischen Hypothermie mit einer Zieltemperatur von ca. 34°C zugeführt. Es ist unklar inwieweit die GWR Werte und auch andere Biomarker durch diese von außen herbeigeführte Temperaturregulation beeinflusst werden.

Aktuell erhalten die meisten Patienten an der Charité die Intensivtherapie für mindestens sieben Tage, bevor bei Vorhandensein mehrerer Indikatoren für ein schlechtes Outcome eine Therapielimitierung mit den Angehörigen besprochen wird (Leithner et al., 2010). Ausnahmen stellen z.B. Patienten mit bestätigten Hirntodkriterien dar. Das Problem einer ‚self fulfilling prophecy‘ durch Therapielimitierung bei vermutet schlechter Prognose kann in unserer Studie daher nicht sicher ausgeschlossen werden. Der hier verwendete Prognosealgorithmus ist allerdings vorsichtiger, als der in den hier vorgestellten Studien verwendete und ein wesentlicher Effekt einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung innerhalb der ersten Tage nach Reanimation ist daher in dieser Studie unwahrscheinlich.

5. Schlussfolgerung

Die hypoxisch ischämische Enzephalopathie als Komplikation nach Herzkreislaufstillstand hat eine hohe Mortalität. Die Prognose des Outcomes ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Insbesondere nach therapeutischer Hypothermie ist eine Prognose des Outcomes mit einer hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen verbunden. Eine CT gestützte Prognose mittels GWR Messung hat das Potential eine spezifische Prognose des Outcomes zu ermöglichen. Die bisher in der Literatur verwendeten Methoden sind für die Etablierung in der klinischen Routine zu komplex und zeitaufwendig. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die prognostische Aussagekraft einer wesentlich vereinfachten Messung der GWR als quantitativer Parameter eines hypoxisch-ischämischen Hirnödems statistisch nicht signifikant von bisher verwendeten, aufwändigeren Bestimmungen unterscheidet. Der GWR Wert korreliert signifikant mit dem Outcome und lässt eine Outcomebeurteilung mit hoher Spezifität zu. Dabei konnte statistisch die Ebenbürtigkeit der vereinfachten Messung mit nur vier ROI (GWR-SI) zu der bisher in der Literatur vorgestellten Methode mit 16 ROI (GWR-AV) gezeigt werden. Es konnte ebenso aufgezeigt werden, dass die GWR Messung im Sinne einer objektiven Messung als Ergänzung einer subjektiven Befundung des Radiologen Vorteile bietet. Die Zeitdauer zwischen Kreislaufstillstand und erfolgtem CT beeinflusste die GWR Werte nicht signifikant.

Die vorgeschlagene GWR Messmethode GWR-SI weist eine hohe Interrater-Reliabilität auf und ist unkompliziert im klinischen Alltag implementierbar. Aufgrund der bisher geringen Patientenzahlen sollte die hohe Spezifität einer niedrigen GWR für einen schlechten Outcome noch vorsichtig beurteilt werden. Diese neue, vereinfachte Methode kann schnell in die Routinediagnostik implementiert werden und ist damit als eine gute Erweiterung in der Diagnostik der hypoxisch ischämischen Enzephalopathie verwendbar.

6. Literatur

- Ajam, K., Gold, L.S., Beck, S.S., Damon, S., Phelps, R., and Rea, T.D. (2011). Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* *19*, 38.
- Al Thenayan, E., Savard, M., Sharpe, M., Norton, L., and Young, B. (2008). Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. 1535–1537.
- AWMF: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012). Leitlinie “Hypoxische Enzephalopathie (HE).”
- Bender, A., Howell, K., Frey, M., Berlis, A., Naumann, M., and Buheitel, G. (2012). Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. *J. Neurol.* *259*, 2481–2483.
- Bisschops, L.L.A., van Alfen, N., Bons, S., van der Hoeven, J.G., and Hoedemaekers, C.W.E. (2011). Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation* *82*, 696–701.
- Blondin, N.A., and Greer, D.M. (2011). Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *The Neurologist* *17*, 241–248.
- Bouwes, A., Binnekade, J.M., Kuiper, M.A., Bosch, F.H., Zandstra, D.F., Toornvliet, A.C., Biemond, H.S., Kors, B.M., Koelman, J.H.T.M., Verbeek, M.M., et al. (2012). Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. *Ann. Neurol.* *71*, 206–212.
- Burke, D.T., Shah, M.K., Dorvlo, A.S.S., and Al-Adawi, S. (2005). Rehabilitation outcomes of cardiac and non-cardiac anoxic brain injury: a single institution experience. *Brain Inj. BI* *19*, 675–680.
- Chen, Y.A., Deva, D., Kirpalani, A., Prabhudesai, V., Marcuzzi, D.W., Graham, J.J., Verma, S., Jimenez-Juan, L., and Yan, A.T. (2013). Multimodality imaging for resuscitated sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown Md.*
- Choi, S.P., Park, H.K., Park, K.N., Kim, Y.M., Ahn, K.J., Choi, K.H., Lee, W.J., and Jeong, S.K. (2008). The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg. Med. J.* *25*, 666–669.
- Cloostermans, M.C., van Meulen, F.B., Eertman, C.J., Hom, H.W., and van Putten, M.J.A.M. (2012). Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit. Care Med.* *40*, 2867–2875.
- Cristia, C., Ho, M.-L., Levy, S., Andersen, L.W., Perman, S.M., Giberson, T., Saliccioli, J.D., Saindon, B.Z., Cocchi, M.N., and Donnino, M.W. (2014). The association between

a quantitative computed tomography (CT) measurement of cerebral edema and outcomes in post-cardiac arrest—a validation study. *Resuscitation* 85, 1348–1353.

DeLong, E.R., DeLong, D.M., and Clarke-Pearson, D.L. (1988). Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 44, 837.

Domenic Cicchetti, R.B. (2006). Rating Scales, Scales of Measurement, Issues of Reliability. *J. Nerv. Ment. Dis.* 194, 557–564.

Dragancea, I., Horn, J., Kuiper, M., Friberg, H., Ullén, S., Wetterslev, J., Cranshaw, J., Hassager, C., Nielsen, N., and Cronberg, T. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 °C versus 36 °C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation*.

Fugate, J.E., Wijdicks, E.F.M., Mandrekar, J., Claassen, D.O., Manno, E.M., White, R.D., Bell, M.R., and Rabinstein, A.A. (2010). Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann. Neurol.* 68, 907–914.

Fujikawa, D.G. (2015). The role of excitotoxic programmed necrosis in acute brain injury. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 13, 212–221.

Gaete, D., and Lopez-Rueda, A. (2014). The reversal sign. *BMJ Case Rep.* 2014, bcr2014204419.

Gentsch, A., Storm, C., Leithner, C., Schroeder, T., Ploner, C.J., Hamm, B., Wiener, E., and Scheel, M. (2014). Outcome Prediction in Patients After Cardiac Arrest: A Simplified Method for Determination of Gray-White Matter Ratio in Cranial Computed Tomography. *Clin. Neuroradiol* 25, 49–54, with permission of Springer.

Greer, D., Scripko, P., Bartscher, J., Sims, J., Camargo, E., Singhal, A., and Furie, K. (2011). Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit. Care* 14, 61–67.

Hamann, G.F. (1997). Acute cerebral infarction: pathophysiology and modern treatment concepts. *Radiol.* 37, 843–852.

Han, B.K., Towbin, R.B., De Courten-Myers, G., McLaurin, R.L., and Ball, W.S.J. (1990). Reversal sign on CT: effect of anoxic/ischemic cerebral injury in children. *AJR Am. J. Roentgenol.* 154, 361–368.

Harris, O.A., Lane, B., Lewen, A., and Matz, and P.G. (2000). Infratentorial Traumatic Brain Hemorrhage: May Outcome Be Predicted by Initial GCS? *J. Trauma-Inj. Infect.* 49, 1076–1082.

Hatashita, S., and Hoff, J.T. (1986). Cortical Tissue Pressure Gradients in Early Ischemic Brain Edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6, 1–7.

Inamasu, J., Miyatake, S., Nakatsukasa, M., Koh, H., and Yagami, T. (2011). Loss of gray-white matter discrimination as an early CT sign of brain ischemia/hypoxia in victims of asphyxial cardiac arrest. *Emerg. Radiol.* 18, 295–298.

- Jörn Prohl, B.H. (2010). Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) nach Herz-Kreislaufstillstand (HKS) – Pathophysiologie, Prognose und Outcome eines „vernachlässigten“ Krankheitsbildes. *Z. Neuropsychol. - Z NEUROPSYCHOL* 21, 51–64.
- Kahle, K.T., Simard, J.M., Staley, K.J., Nahed, B.V., Jones, P.S., and Sun, D. (2009). Molecular Mechanisms of Ischemic Cerebral Edema: Role of Electroneutral Ion Transport. *Physiology* 24, 257–265.
- Kamps, M.J.A., Horn, J., Oddo, M., Fugate, J.E., Storm, C., Cronberg, T., Wijman, C.A., Wu, O., Binnekade, J.M., and Hoedemaekers, C.W.E. (2013). Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Med.* 39, 1671–1682.
- Kjos, B.O., Brant-Zawadzki, M., and Young, R.G. (1983). Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am. J. Roentgenol.* 141, 1227–1232.
- Larsen, J.M., and Ravkilde, J. (2012). Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest—A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 83, 1427–1433.
- Lee, B.K., Jeung, K.W., Lee, H.Y., Jung, Y.H., and Lee, D.H. (2013). Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84, 1387–1392.
- Leithner, C., Ploner, C.J., Hasper, D., and Storm, C. (2010). Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 74, 965–969.
- Leithner, C., Storm, C., Hasper, D., and Ploner, C. (2012). Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. *Aktuelle Neurol.* 39, 145–154.
- Love, S. (1999). Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 9, 119–131.
- Lu, K.-T., Cheng, N.-C., Wu, C.-Y., and Yang, Y.-L. (2008). NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit. Care Med.* 36, 917–922.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., et al. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B* 356, 1293–1322.
- Metter, R.B., Rittenberger, J.C., Guyette, F.X., and Callaway, C.W. (2011). Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 82, 1180–1185.
- Mori, K., Miyazaki, M., Iwase, H., and Maeda, M. (2002). Temporal Profile of Changes in Brain Tissue Extracellular Space and Extracellular Ion (Na⁺, K⁺) Concentrations after

Cerebral Ischemia and the Effects of Mild Cerebral Hypothermia. *J. Neurotrauma* 19, 1261–1270.

Morimoto, Y., Kemmotsu, O.M., Kitami, K., Matsubara, I., and Tedo, I.M. (1993). Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: Pathogenesis and outcome. *Crit. Care Med.* 21, 104–110.

Nolan, J.P., Soar, J., Zideman, D.A., Biarent, D., Bossaert, L.L., Deakin, C., Koster, R.W., Wyllie, J., and Böttiger, B. (2010). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 81, 1219–1276.

Oddo, M., and Rossetti, A.O. (2011). Predicting neurological outcome after cardiac arrest. [Miscellaneous Article]. *Curr. Opin. Crit. Care* June 2011 17, 254–259.

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

Rossi, D.J., Oshima, T., and Attwell, D. (2000). Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 403, 316–321.

Scheel, M., Storm, C., Gentsch, A., Nee, J., Luckenbach, F., Ploner, C.J., and Leithner, C. (2013). The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 21, 23.

Simard, J.M., Tsybalyuk, O., Ivanov, A., Ivanova, S., Bhatta, S., Geng, Z., Woo, S.K., and Gerzanich, V. (2007). Endothelial sulfonylurea receptor 1–regulated NCCa-ATP channels mediate progressive hemorrhagic necrosis following spinal cord injury. *J. Clin. Invest.* 117, 2105–2113.

Stiefel, M.F., and Marmarou, A. (2002). Cation dysfunction associated with cerebral ischemia followed by reperfusion: a comparison of microdialysis and ion-selective electrode methods. *J. Neurosurg.* 97, 97–103.

Stiell, I.G., Nesbitt, L.P., Nichol, G., Maloney, J., Dreyer, J., Beaudoin, T., Blackburn, J., and Wells, G.A. (2009). Comparison of the Cerebral Performance Category Score and the Health Utilities Index for Survivors of Cardiac Arrest. *Ann. Emerg. Med.* 53, 241–248.e1.

Storm, C., Nee, J., Jörres, A., Leithner, C., Hasper, D., and Ploner, C.J. (2012). Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 20, 6.

Su, Z., and Li, C. (2013). [The evaluation of cerebral function by diffusion weighted imaging after norepinephrine-induced hypertensive perfusion therapy in pig model of cardiac arrest]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25, 92–95.

Sunde, K., Pytte, M., Jacobsen, D., Mangschau, A., Jensen, L.P., Smedsrud, C., Draegni, T., and Steen, P.A. (2007). Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 73, 29–39.

Sutter, R., and Kaplan, P.W. (2014). What to see when you are looking at confusion: a review of the neuroimaging of acute encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp – 2014–308216.

Tanev, I. (2014). Milde therapeutische Hypothermie – ein Vergleich zwischen den Ergebnissen bei Patienten nach extrahospitaler gegenüber intrahospitaler Reanimation.

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002). Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* 346, 549–556.

Thomalla, G., Audebert, H., Berger, K., Fiebach, J., Fiehler, J., Kaps, M., Neumann-Haefelin, T., Schellinger, P., Siebler, M., Sobesky, J., et al. (2009). Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurol.* 36, 354–367.

Torbey, M.T., Selim, M., Knorr, J., Bigelow, C., and Recht, L. (2000). Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. 2163–2167.

Wu, O., Batista, L.M., Lima, F.O., Vangel, M.G., Furie, K.L., and Greer, D.M. (2011). Predicting Clinical Outcome in Comatose Cardiac Arrest Patients Using Early Noncontrast Computed Tomography. *Stroke* 42, 985–992.

Yanagawa, Y., Un-no, Y., Sakamoto, T., and Okada, Y. (2005). Cerebral density on CT immediately after a successful resuscitation of cardiopulmonary arrest correlates with outcome. *Resuscitation* 64, 97–101.

Zellner, T., Gärtner, R., Schopohl, J., and Angstwurm, M. (2013). NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 84, 1382–1386.

Zhao, Q.-J., Zhang, X.-G., and Wang, L.-X. (2011). Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J. Crit. Care* 26, 311–315.

Zweckberger, K., Hackenberg, K., Jung, C.S., Hertle, D.N., Kiening, K.L., Unterberg, A.W., and Sakowitz, O.W. (2014). Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience* 272, 199–206.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, André Gentsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Wertigkeit des „gray-white-matter“ Quotienten zur Prognose des Outcomes nach kardiopulmonaler Reanimation: eine simplifizierte Methode“ 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) 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 Betreuer, 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 14.01.2016

André Gentsch

Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

André Gentsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Gentsch, A., Storm, C., Leithner, C., Schroeder, T., Ploner, C.J., Hamm, B., Wiener, E., and Scheel, M. (2014). Outcome Prediction in Patients After Cardiac Arrest: A Simplified Method for Determination of Gray-White Matter Ratio in Cranial Computed Tomography. Clin. Neuroradiol 25, 49–54.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Konzeption, eigenständige Analyse und Interpretation der Daten, statistische Auswertung, Verfassen der Publikation.

Publikation 2: Scheel, M., Storm, C., Gentsch, A., Nee, J., Luckenbach, F., Ploner, C.J., and Leithner, C. (2013). The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 21, 23.

Beitrag im Einzelnen: Analyse der Daten, Statistische Auswertung.

Berlin, den 14.01.2016

PD Dr. med. M. Scheel

André Gentsch

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Michael Scheel. Die konstruktive und zielführende Betreuung, sowie Unterstützung haben maßgeblich dazu beigetragen, dass die Arbeit durchgeführt werden konnte. Danken möchte ich ihm besonders für seine anregenden inhaltlichen Diskussionen und für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinem Bruder für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der Erstellung dieser Arbeit.