

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:

PD Dr. Christoph Leithner, Berlin

Prof. Dr. Andreas Bender, Burgau & München

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 4.0

Vollständig überarbeitet: 20. März 2023

Gültig bis: 19. März 2028

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Leithner C, Bender A. et al., Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

christoph.leithner@charite.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktionskomitee

Neben Mandatsträgern von Fachgesellschaften (mandatierende Fachgesellschaft in Klammern) waren auch weitere Autoren als Teil des Redaktionskomitees tätig.

- B. W. Böttiger, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (*Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, DGAI; German Resuscitation Council, GRC*)
- C. Endisch, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- G. F. Hamann, Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Bezirkskrankenhaus Günzburg (*Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, DSG*)
- T. Högen, Therapiezentrum Burgau
- H.-C. Hansen, Klinik für Neurologie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster GmbH, Neumünster (*Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, DGKN; Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, DIVI*)
- R. J. Jox, Einheit für Klinische Ethik und Institut für Medical Humanities, CHUV, Lausanne (*Akademie für Ethik in der Medizin, AEM*)
- J. Nee, Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin (*Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM*)
- C. J. Ploner, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- W. Putz, Putz-Sessel-Soukup-Steldinger, Kanzlei für Medizinrecht, München
- P. Schramm, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (*Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN*)
- W. von Scheidt, ehemals I. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg, Herzzentrum Augsburg-Schwaben (*Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, DGK*)

Für die Schweiz:

- R. Bühler, Klinik für Neurologie, Bürgerspital, Solothurn
- W. Z'Graggen, Universitätskliniken für Neurologie und Neurochirurgie, Inselspital Bern (*Schweizer Neurologische Gesellschaft, SNG*)

Für Österreich:

- P. Lackner, Abteilung für Neurologie, Klinik Floridsdorf und Klinik Penzing, Wien (*Österreichische Gesellschaft für Neurologie, ÖGN*)

Federführend:

- C. Leithner, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, E-Mail: christoph.leithner@charite.de (*Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN; Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin, DGNi*)
- A. Bender, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München und Therapiezentrum Burgau, E-Mail: andreas.bender@med.uni-muenchen.de oder a.bender@therapiezentrum-burgau.de (*Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN; Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation, DGNR*)

Was gibt es Neues?

- Die prospektive, multizentrische, randomisierte **TTM2-Studie** fand bei Patient:innen mit Herzstillstand (Cardiac Arrest, CA) außerhalb des Krankenhauses (OHCA) keinen Unterschied zwischen einer therapeutischen Hypothermie von 33 °C für 24 Stunden und einer Fiebertvermeidung ab Temperaturen > 37,7 °C. Mehrere große Substudien zur neurologischen Prognosedagnostik werden folgen (Dankiewicz et al., 2021).
- Eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie (**TELSTAR**) zur **medikamentösen Suppression „rhythmischer und periodischer“ EEG-Muster** nach Herzstillstand und Reanimation konnte keinen Vorteil einer aggressiven Therapie mit anfallssupprimierenden Medikamenten belegen (Ruijter et al., 2022). Eine Subgruppenanalyse und weitere Studien deuten aber darauf hin, dass CA-Patient:innen **mit Status epilepticus** und darüber hinaus **fehlenden Hinweisen für eine sehr schwere HIE** von einer **aggressiven anfallssupprimierenden Therapie** profitieren können (Beretta et al., 2018).
- Der European Resuscitation Council (ERC) und die European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) haben eine **aktualisierte europäische Leitlinie** zur „Post Resuscitation Care“ publiziert mit einem Algorithmus zur neurologischen Prognostizierung und detaillierten Kapiteln zur neurologischen Prognosedagnostik (Nolan et al., 2021). Die Autor:innen betonen, dass die **Einschätzung der Prognose nicht zu früh** erfolgen sollte und dass eine **multimodale Diagnostik** notwendig ist.
- In Zusammenarbeit der Neurocritical Care Society (NCS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurointensivmedizin (DGNi) ist eine **Leitlinie zur neurologischen Prognostizierung** bei erwachsenen Überlebenden eines Herzstillstands veröffentlicht worden (Rajajee et al., 2023). Die Autor:innen unterscheiden in **verlässliche** („reliable“, bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion, bilateral fehlende N20 der SSEP) und in **moderat verlässliche Prädiktoren** („moderately reliable“, highly malignant EEG, Zeichen der schweren HIE in cCT oder cMRT) **eines schlechten neurologischen Outcomes**.

- Unter mehreren neuen Serum-Biomarkern erscheinen die **Neurofilament-Leichtketten (NfL)** besonders vielversprechend für die Prognosedagnostik nach Reanimation. In drei multizentrischen Studien (**TTM1, COMACARE, FINNRESUSCI**) belegten hohe Werte (oberhalb von ca. 2000 pg/ml) nach Reanimation mit hoher Spezifität ein schlechtes Outcome (Moseby-Knappe et al., 2019; Wihersaari et al., 2021). Zudem zeigte sich eine hohe Verlässlichkeit für die **Vorhersage eines guten Outcomes** bei sehr niedrigen Werten (< 55 pg/ml), beides bereits bei Bestimmung nur 24 Stunden nach Reanimation (Moseby-Knappe et al., 2021).
- Eine große prospektive, multizentrische Studie zur **frühen kontinuierlichen EEG-Ableitung** bei Patient:innen nach CA und Reanimation fand eine hohe Spezifität für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes durch „**highly malignant**“ EEG-Muster bereits 24 Stunden nach Reanimation. Eine tiefe Sedierung muss als Störfaktor bedacht werden. Lediglich Burst-Suppression-Muster mit „synchronous“ Bursts waren hochspezifisch für ein schlechtes Outcome, nicht Burst-Suppression-Muster mit „heterogeneous“ Bursts. Die **frühe Rückkehr eines kontinuierlichen EEG** zeigte mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass keine schwere HIE vorliegt (Ruijter et al., 2019a).
- Die Beurteilung von EEG-Mustern bei komatösen Intensivpatient:innen nach CA und Reanimation sollte nach den **aktuellen Leitlinien der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)** erfolgen, da diese Nomenklatur Grundlage von aktuellen Studien zur Prognose nach Reanimation mittels EEG ist (Hirsch et al., 2021).
- Mehrere Studien konnten zeigen, dass die niedrigsten **Amplituden kortikaler Medianus-SSEP** bei Patient:innen mit gutem Outcome im Bereich von knapp unter 0,5 µV liegen. Um das Fehlen kortikaler Medianus-SSEP sicher belegen zu können, muss daher das Noise-Level der kortikalen Ableitung so niedrig sein, dass SSEP in diesem Amplitudenbereich zuverlässig erkannt werden könnten (Endisch et al., 2015; Scarpino et al., 2021b; van Soest et al., 2021).
- In einer prospektiven, multizentrischen Studie fand sich eine Überlegenheit der **quantitativen Pupillometrie** mittels Pupillometer gegenüber der qualitativen Beurteilung der Pupillenlichtreaktion. Insbesondere bei miotischen Pupillen werteten klinische Untersucher:innen die Pupillenlichtreaktion bei einigen Patient:innen teils fälschlicherweise als bilateral fehlend (Oddo et al., 2018).
- Eine multizentrische, prospektive Studie zur Quantifizierung der HIE mittels „diffusion tensor imaging“ in der **zerebralen MRT** ergab eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes bei Patient:innen, die sieben Tage nach der Reanimation noch komatös waren. Die Methodik der Quantifizierung ist aber komplex und aktuell nicht für die klinische Routine verfügbar (Velly et al., 2018).

- Die in der **zerebralen kraniellen Computertomographie (cCT)** darstellbaren Veränderungen bei schwerer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie entwickeln sich im Verlauf über die ersten Stunden/Tage nach Reanimation. Eine cCT zur neurologischen Prognose-Einschätzung sollte daher möglichst **> 24 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation** durchgeführt werden (Streitberger et al., 2019).
- Eine retrospektive koreanische Registerstudie an 660 Patient:innen unterstreicht die Verlässlichkeit der multimodalen neurologischen Prognosedagnostik in einem Kollektiv ohne frühe Therapiebeendigung („withdrawal of life sustaining therapy“) und somit mit **geringem Risiko einer „Self-fulfilling prophecy“** (Youn et al., 2022).
- Zum Thema **Rehabilitation von Patient:innen mit schweren Bewusstseinsstörungen** ist eine **DGNER-Leitlinie auf S3-Niveau** erarbeitet worden (Bender et al., 2022). Das bisher dazu in der Leitlinie zur HIE enthaltene Kapitel entfällt daher.
- Bei manifester HIE mit dem klinischen Bild einer schweren Bewusstseinsstörung (DoC, Disorders of Consciousness) ist es für die Beurteilung der Langzeitprognose wichtig, das klinische Syndrom genau zu charakterisieren und ein **Syndrom des minimalen Bewusstseins** vom **Syndrom der reaktionslosen Wachheit** zu unterscheiden. Hierfür sollten standardisierte klinische Bewertungsinstrumente, wie z. B. die **Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R)**, verwendet werden, deren Erhebung im Krankheitsverlauf mehrfach wiederholt werden sollte (Wannez et al., 2017).
- Seit 2020 existiert eine **Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN)** zur **Diagnostik bei Koma und schwerer Bewusstseinsstörung**, deren Empfehlungen in der Betreuung von HIE-Patient:innen berücksichtigt werden sollten (Kondziella et al., 2020).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik und Therapie

- Repetitive 12-Kanal-EKGs und eine transthorakale Echokardiographie werden für alle Patient:innen, eine unmittelbare Koronarangiographie, ggf. mit PCI, wird bei ST-Hebungsinfarkt sowie bei hämodynamischer oder elektrischer Instabilität empfohlen. Alle Patient:innen ohne eindeutig extrakardial bedingten bzw. mit ungeklärtem Herz-Kreislauf-Stillstand sollen, eine sinnvolle Prognose vorausgesetzt, eine elektive Koronarangiographie und eine Kardio-MRT erhalten.
- Ist eine koronare bzw. kardiale Genese unwahrscheinlich/ausgeschlossen, soll zur weiteren Differenzialdiagnostik eine unmittelbare CT-Untersuchung von Schädel und Thorax (Lungenarterienembolie; respiratorische Ursachen; zerebrale Ursachen) erfolgen.
- Bei jedem/jeder Patient:in nach erfolgreicher Reanimation, der/die sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme weiterhin in einem Koma befindet, soll ein

Temperaturmanagement erfolgen mit einer konstanten Zieltemperatur von 32–37,5 °C über mindestens 24 Stunden, ggf. gefolgt von einer kontrollierten Erwärmung mit max. 0,5 °C/h. Im weiteren Verlauf soll Fieber zu jeder Zeit vermieden werden.

Neurologische Prognosedagnostik

- Bei Patient:innen, die drei Tage nach einer Reanimation nicht wieder wach und kontaktfähig sind, sollten multimodale diagnostische Untersuchungen zur Prognosevorhersage durchgeführt werden. Diese sollten immer eine gründliche neurologische Untersuchung sowie weitere Zusatzuntersuchungen (EEG, SSEP, neuronenspezifische Enolase (NSE), ggf. NfL, zerebrale Bildgebung) beinhalten.
- Die neurologische Diagnostik zur Prognosevorhersage sollte mit ausreichendem Abstand zur Reanimation durchgeführt und frühestens 72 Stunden nach Reanimation zusammenfassend beurteilt werden. Ausnahmen sind z. B. Patient:innen mit schon vorher vorhandenen klinischen Zeichen des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls.
- Stets sollten prognostische Einschätzungen auf einer Gesamtwürdigung schlüssiger Ergebnisse mehrerer Untersuchungen beruhen (s. multimodaler Prognose-Algorithmus, Abb. 4), nicht allein auf einem einzelnen Testergebnis.
- Fehlende motorische Reaktionen auf Schmerzreize (oder Strecksynergismen, Motor-Skala der Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 2) 72 Stunden nach Reanimation sind gut vereinbar mit der Annahme einer ungünstigen Prognose, können sie jedoch nicht sicher belegen.
- Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion ab 72 Stunden nach Herzstillstand ist in Abwesenheit möglicher Störfaktoren (insbesondere beidseits sehr enger Pupillen, Opiate, Augenerkrankungen) ein starker Hinweis für eine schlechte Prognose.
- Myoklonien treten bei ca. 20–30 % der HIE-Patient:innen auf und sind für sich allein kein sicherer Indikator für eine ungünstige Prognose.
- Ein Status epilepticus (klinisch und/oder im EEG) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, beweist sie aber nicht. Belegen keine weiteren Befunde eine infauste Prognose, sollte ein anfallssupprimierender Therapieversuch unternommen werden, ggf. auch über einen längeren Zeitraum und hoch dosiert.
- Bei strikter Anwendung der ACNS-Klassifikation, wenn relevante Sedierungseffekte ausgeschlossen sind und die Ableitung mehr als 48 Stunden nach Herzstillstand erfolgt, sind ein Burst-Suppression-Muster (Suppression $< 10 \mu\text{V}$ für 50–99 % der Ableitungsdauer) und ein supprimiertes EEG ($< 10 \mu\text{V}$ über die gesamte Ableitungsdauer) mit oder ohne generalisierte periodische Entladungen („highly malignant EEG“) ein starker Hinweis für ein schlechtes Outcome.
- Kontinuierliche EEG-Hintergrundaktivität mit erhaltener Reaktivität auf externe Reize spricht gegen eine sehr schwere HIE.

- Bilateral fehlende kortikale Reizantworten der SSEP (N20) sagen bei hoher Qualität der Ableitung und Durchführung mind. 24 Stunden nach Herzstillstand ein schlechtes Outcome (Tod, Wachkoma oder sehr schwere neurologische Defizite) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit voraus.
- Eine NSE-Serumkonzentration > 90 ng/ml ist 48–96 Stunden nach Herzstillstand bei anhaltend bewusstlosen Patient:innen ein starker Hinweis auf ein schlechtes Outcome. NSE-Werte sollten allerdings immer nur nach Ausschluss einer relevanten Hämolyse (Hämolyse-Index, freies Hämoglobin (fHb), cave: auch relevante Hämolyse in den Tagen vor der NSE-Bestimmung bei normwertigem fHb) und anderer möglicher Störfaktoren (u. a. maligne Tumoren, akute Hirnerkrankungen) zur Prognostizierung verwendet werden. Eine NSE-Serumkonzentration innerhalb des Normbereichs 72 Stunden nach Reanimation macht eine sehr schwere HIE unwahrscheinlich.
- Die Serumkonzentration der Neurofilament-Leichtketten scheint in ihrer prognostischen Aussagekraft der NSE überlegen zu sein. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie (Februar 2023) liegen Studien an insgesamt > 1600 Patient:innen vor. Eine sehr niedrige NfL-Serumkonzentration (< 55 pg/ml) kann als starker Hinweis für das Fehlen einer schweren HIE gewertet werden.
- Ein vollständiger Verlust des Kontrasts zwischen grauer und weißer Substanz mit globalem Hirnödem in der cCT ist ein sehr starker Hinweis für ein schlechtes Outcome. Ebenso sind ausgedehnte Diffusionsstörungen in der cmRT, bihemisphärisch kortikal und in den Basalganglien, Zeichen einer schweren HIE. Die CT-Veränderungen bei der HIE können als gray-white-matter ratio quantifiziert werden. Zahlreiche Studien zeigen, dass ein Wert unterhalb eines kritischen Grenzwerts ein schlechtes Outcome sehr wahrscheinlich macht. In der Methode erfahrene Zentren können diese Quantifizierung als zusätzliches Instrument für die Beurteilung der cCT verwenden. Da sich die Veränderungen über Stunden bis einige Tage entwickeln, sollten cCT und cmRT zur prognostischen Einschätzung mit einem ausreichenden zeitlichen Abstand zur Reanimation durchgeführt werden, z. B. 2–5 Tage.

Langzeitverlauf

- Nach aktuellen Daten können bis zu 44 % derjenigen Patient:innen, die nach einer Reanimation lebend das Krankenhaus erreicht haben, mit einem klinisch-neurologisch akzeptablen Outcome nach sechs Monaten rechnen (mRS 0–2). Unterschiedlich schwere kognitive Funktionsstörungen verhindern häufig die Rückkehr an den alten Arbeitsplatz.
- Bei anhaltender schwerer Bewusstseinsstörung sollte mittels Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) wiederholt zwischen dem Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW, früher „apallisches Syndrom“) und dem Minimally Conscious State/Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS/SMB) unterschieden werden. Die CRS-R soll nach Möglichkeit mindestens 5-mal und auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden, um die

Fehldiagnose-Rate zu senken. Patient:innen, die schon im MCS/SMB in die neurologische Frührehabilitation aufgenommen werden, haben im Langzeitverlauf eine günstigere Prognose als diejenigen im SRW.

- Zwar ist die Wiedererlangung von Bewusstsein und Kontaktfähigkeit (mit kognitiven Defiziten und teils schwerer neurologischer Behinderung) nach schwerer HIE langfristig möglich. Nach mehrmonatiger schwerer Bewusstseinsstörung wird in der Regel bei Erwachsenen jedoch keine funktionelle Erholung bis hin zur weitestgehenden Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens mehr erreichbar sein.

Ethik und Medizinrecht

- Auch bei Patient:innen mit schwerer Bewusstseinsstörung muss jede ärztliche Behandlung (inklusive Nahrungs-/Flüssigkeitssubstitution und Beatmung) durch Indikation und Patientenwillen legitimiert werden, selbst wenn die Behandlung die einzige Möglichkeit der Lebensverlängerung ist und die/der Betroffene ohne sie sterben würde.

Inhalt

1	Einleitung	12
2	Definition, Epidemiologie, Pathogenese und klinisches Bild	13
2.1	Begriffsdefinition.....	13
2.2	Epidemiologie.....	13
2.3	Pathophysiologie.....	14
2.4	Klinische Verläufe.....	14
3	Primärbehandlung durch Intensivmediziner:innen und Kardiolog:innen	15
3.1	Wiedergabe der wichtigsten Handlungsempfehlungen	16
4	Die Rolle der Neurolog:innen in der Intensivphase.....	20
4.1	Aufdeckung fokaler ZNS-Pathologien	20
4.2	Erhebung klinischer Befunde für Verlaufsbeurteilung und Prognose	21
4.3	Bewertung paraklinischer Befunde.....	21
4.4	Behandlung neurologischer Komplikationen.....	21
4.5	Bewertung des Bewusstseins in der Postakutphase.....	22
5	Diagnostik der HIE und frühe Prognoseindikatoren	23
5.1	Klinische Befunde.....	23
5.2	Elektrophysiologie.....	27
5.3	Serum-Biomarker	37
5.4	Bildgebung	40
5.5	Methodisches Problem selbsterfüllender Prophezeiungen („Self-fulfilling prophecies“).....	43
6	Algorithmus zur Prognostizierung.....	45
7	Aspekte der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (NNFR)	49
8	Langzeitverlauf und Outcome	50
8.1	Globales Outcome.....	50
8.2	Kognitives und psychiatrisches Outcome	50
8.3	Bewusstseins-Outcome.....	51
8.4	Verzögerte posthypoxische Leukenzephalopathie	52
8.5	Auftreten von Bewegungsstörungen	52
9	Ethik und rechtliche Situation	53
9.1	Gesellschaftliche Werthaltungen in Bezug auf chronische Bewusstseinsstörungen.....	53
9.2	Legitimation allen ärztlichen Handelns	53
10	Erklärung und Prüfung von Interessen	57
11	Finanzierung der Leitlinie	58
12	Methodik der Leitlinienentwicklung	58

12.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	58
12.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	58
12.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	59
13	Abkürzungen	60
14	Literatur	61
15	Anhang.....	81
15.1	Prognose-Algorithmus der ERC-Leitlinien von 2021	81
15.2	Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	82

1 Einleitung

Die Betreuung und prognostische Beurteilung von Patient:innen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE) infolge eines Herz-Kreislauf-Stillstands ist eine interdisziplinäre Aufgabe und stellt für Neurolog:innen, Internist:innen, Anästhesiolog:innen und Intensivmediziner:innen oft eine große Herausforderung dar. Häufig besteht an die neurologischen Konsilärzt:innen die Erwartungshaltung, dass möglichst innerhalb der ersten Tage bei bewusstlosen Patient:innen nach einer Reanimation die Langzeitprognose verlässlich vorhergesagt werden soll, um eine Entscheidung über die Intensität und Sinnhaftigkeit der weiteren Behandlung zu treffen. Die Vorhersage der individuellen Prognose kann sich zwar an seit vielen Jahren gut etablierten Prognose-Untersuchungen orientieren. Sie steht aber auch immer im Spannungsfeld zwischen einer nicht hundertprozentigen Spezifität der Vorhersage einerseits und dem Vermeiden nicht mehr indizierter Behandlungsfortführungen angesichts einer mutmaßlich infausten Gesamtkonstellation andererseits. In einer internationalen multizentrischen Befragung von Ärzt:innen unterschiedlicher Fachgebiete gab die Mehrheit eine Obergrenze der akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit für die Prognose eines schlechten neurologischen Outcomes von 0,1 % an – ein Wert, der unter Berücksichtigung des 95 %-Konfidenzintervalls für keinen prognostischen Untersuchungsbefund belegt ist (Steinberg et al., 2019). Die meisten Studien zur neurologischen Prognosedagnostik sind an Patient:innen mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses („Out-of-Hospital Cardiac Arrest“, OHCA) durchgeführt worden, häufig mit Überwiegen kardialer Ursachen und mit hohem Durchschnittsalter (ca. 60–70 Jahre). Die prognostische Aussagekraft der in dieser Leitlinie dargestellten Untersuchungen ist daher für Patient:innen nach Reanimation innerhalb des Krankenhauses, bei primär nicht kardialer Ursache und insbesondere bei jungen Patient:innen schlechter belegt.

Häufig besteht nach Einschätzung des Redaktionskomitees eine signifikante Differenz zwischen Anspruch und Wirklichkeit bei den notwendigen prognostischen Untersuchungen in der aktuellen Versorgungsrealität reanimierter Patient:innen. Untersuchungen zur Einschätzung des Schweregrads einer HIE werden häufig nicht, nur unvollständig oder in nicht ausreichender Qualität durchgeführt. Hier wäre in Zukunft ein konsequenteres Anwenden der sinnvollen klinischen und paraklinischen Zusatzdiagnostik sehr wünschenswert.

Diese Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die HIE im Erwachsenenalter. Inhaltlicher Schwerpunkt ist die Prognostizierung nach HIE.

2 Definition, Epidemiologie, Pathogenese und klinisches Bild

2.1 Begriffsdefinition

Es handelt sich bei der „klassischen“ HIE um eine globale zerebrale Ischämie infolge eines Herz-Kreislauf-Stillstands. Hierbei ist die HIE Teil des sog. Postreanimationssyndroms, zu dem zusätzlich die Postreanimations-Kardiomyopathie (global myocardial stunning), die systemischen Ischämie- und Reperfusionsfolgen sowie die zugrunde liegende und zur Reanimation führende Pathologie zu zählen sind (Neumar et al., 2008; Perkins et al., 2021a). Der Begriff „hypoxische Hirnschädigung“ ist pathophysiologisch irreführend und sollte unseres Erachtens nicht mehr verwendet werden.

2.2 Epidemiologie

Der Herzstillstand und seine Folgen sind eine zunehmend bedeutende Erkrankungsgruppe und neben dem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) die wichtigste Ursache für die Entwicklung eines Komas im Erwachsenenalter. Man rechnet derzeit mit einer Inzidenz des Herzstillstands von 55–113/100.000 Personen (Berdowski et al., 2010; Grasner & Bossaert, 2013; Perkins et al., 2021a). Dies entspricht ca. 300.000 Fällen von OHCA (Out-of-Hospital Cardiac Arrest) in Europa pro Jahr (Zeppenfeld et al., 2022). 25 % der reanimierten Patient:innen erreichen das Krankenhaus mit eigener Herz-Kreislauf-Funktion („Return of spontaneous circulation“, ROSC) (Grasner et al., 2016). Ca. 10 % der reanimierten Patient:innen und 33–50 % derjenigen Patient:innen, die bis zur Krankenhauseaufnahme überlebt haben, überleben für mindestens 30 Tage oder bis zur Entlassung (Grasner et al., 2016; Nielsen et al., 2013; Perkins et al., 2021a). Basierend auf den Ergebnissen der größten multizentrischen Studien (an OHCA-Patient:innen mit überwiegend schockbaren Rhythmen) zur Behandlung von reanimierten Patient:innen mit einem konsequenten Temperaturmanagement, leben nach sechs Monaten noch 52 % der Patient:innen, 17 % leiden unter keinerlei neurologischen bzw. kognitiven Störungen (modified Rankin-Skala-Wert, mRS: 0), 22 % unter allenfalls leichten Behinderungen ohne Unterstützungsbedarf (mRS: 1 oder 2), 4 % unter mittelgradigen Behinderungen mit Unterstützungsbedarf, aber selbstständigem Gehen (mRS: 3) und 3 % unter schweren Behinderungen mit hohem Pflegebedarf (mRS: 4 oder 5) (Dankiewicz et al., 2021; Nielsen et al., 2013). In einem großen Studienkollektiv mit initial nicht schockbaren Rhythmen überlebten hingegen lediglich etwa 17 % der Patient:innen, etwa 12 % mit moderaten oder schweren Defiziten (Lascarrou et al., 2019). Somit kann geschätzt werden, dass die Inzidenz einer – auch milden – HIE bei ca. 5/100.000 Personen liegt. Für eine schwere anhaltende Bewusstseinsstörung infolge einer HIE wird die Inzidenz auf 2,6/100.000 Einwohner:innen und die Prävalenz auf 2–5/100.000 Einwohner:innen geschätzt, von denen 10–15 % im häuslichen Umfeld versorgt werden (Wade, 2018).

2.3 Pathophysiologie

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass es bereits 10 Sekunden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand zu einem Bewusstseinsverlust und nach 20 Sekunden zu einem isoelektrischen EEG kommt (zur Übersicht: (Reis et al., 2017)). Nach 2 Minuten ist die Sauerstoffspannung des Hirngewebes auf 0 abgefallen und nach 4 Minuten sind nur noch ca. 25 % des ATP als Hauptenergiespeicher des Gehirns vorhanden. Bei fortbestehendem Herz-Kreislauf-Stillstand entwickelt sich eine Schädigungskaskade, bei der es nach Zusammenbruch der Ionenpumpen zu einem zytotoxischen Hirnödem, Exzitotoxizität, oxidativem Stress (insbesondere bei wiedereinsetzender Reperfusion) sowie zum nekrotischen und apoptotischen Zelltod kommt. Erste neuropathologisch nachweisbare Nervenzelluntergänge können bereits nach einer Ischämiedauer von ca. 3 Minuten beobachtet werden.

Die HIE umfasst zwei unterschiedliche Schädigungsmechanismen: (i.) die globale zerebrale Ischämie bei insuffizientem zerebralem Blutfluss (CBF, z. B. Herz-Kreislauf-Stillstand, prolongierte kardiopulmonale Reanimation) und (ii.) die primäre zerebrale Hypoxie bei erhaltenem CBF (z. B. Status asthmaticus, Ertrinkungsunfälle, Kohlenmonoxid-Intoxikationen).

2.4 Klinische Verläufe

Patient:innen nach Herz-Kreislauf-Stillstand können unmittelbar nach Wiedereinsetzen einer suffizienten Herz-Kreislauf-Funktion erwachen, aber der weit überwiegende Anteil bleibt zunächst komatös. Das Spektrum von persistierenden quantitativen Bewusstseinsstörungen („Disorders of Consciousness“, DoC) bei schwerer HIE reicht vom Koma über das Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW, früher: apallisches Syndrom, „vegetative state“) bis hin zum Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB; syn.: Minimally Conscious State, MCS). Eine zusätzliche diagnostische Kategorie ist die kognitiv-motorische Dissoziation (CMD, MCS*), die Patient:innen beschreibt, deren erhaltenes Bewusstsein nicht klinisch, sondern nur durch eine technische Zusatzuntersuchung (z. B. quantitatives EEG, Ereignis-korrelierte Potenziale, fMRT, FDG-PET) entdeckt werden kann.

Meist erlangen Patient:innen ohne schwere HIE innerhalb von einigen Tagen nach Reanimation das Bewusstsein wieder (ca. 90 % innerhalb einer Woche (Tsai et al., 2022)). Schwere Begleiterkrankungen (Sepsis, Nieren-/Leberfunktionsstörungen etc.), notwendige Sedierung, epileptische Anfälle und eine moderate HIE können aber das Wiedererwachen mit gutem neurologischem Outcome über diesen Zeitraum hinaus verzögern („late awakeners“). In vielen Studien, die den Zeitpunkt des Erwachens mit Kommunikationsfähigkeit berichten, fanden sich einige wenige Patient:innen, die erst zwei bis vier Wochen nach Herzstillstand und Reanimation das Bewusstsein wiedererlangten (Gold et al., 2014; Lee et al., 2022a; Nakstad et al., 2020; Tsai et al., 2022).

3 Primärbehandlung durch Intensivmediziner:innen und Kardiolog:innen

Die häufigsten Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand sind kardiale Erkrankungen, insbesondere Myokardinfarkte bei zugrunde liegender koronarer Herzkrankheit (KHK) oder eine Rhythmusstörung bei anderen kardialen Grunderkrankungen (z. B. dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathien, Myokarditis, Ionenkanalerkrankungen, Vitien) (Fischer et al., 2022; Hayashi et al., 2015; Zeppenfeld et al., 2022). Weitere wichtige Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand können u. a. respiratorische Insuffizienz (z. B. Aspiration, Bolus, COPD), Lungenarterienembolie, Aortendissektion, Perikarderguss, eine zerebrale Pathologie (z. B. intrakranielle Blutung, Sinusvenenthrombose), ein Stromunfall oder eine Intoxikation sein (Zeppenfeld et al., 2022).

Ungefähr ein Drittel der Herz-Kreislauf-Stillstände ist nicht kardial bedingt, zwei Drittel sind kardial bedingt, davon die Hälfte infolge eines ST-Hebungsinfarkts (Desch et al., 2021; Fischer et al., 2022; Hayashi et al., 2015; Lemkes et al., 2019; Michels et al., 2022; Zeppenfeld et al., 2022).

Der initiale Rhythmus im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstands kann ein Kammerflimmern (VF), eine pulslose ventrikuläre Tachykardie (pVT), eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder eine Asystolie sein. Ein defibrillierbarer Rhythmus (VF, pVT) liegt bei Eintreffen des Rettungsdienstes nur in 21 % der OHCA-Fälle vor (Fischer et al., 2022; Hayashi et al., 2015). Der Ablauf der Basisreanimation (BLS) und der erweiterten Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support, ALS) ist detailliert in den Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) dargestellt (Olasveengen et al., 2021; Perkins et al., 2021b; Soar et al., 2021).

Sofortige Laienreanimation, ggf. unter telefonischer Anleitung, sogenannte Ersthelfersysteme, Verfügbarkeit und Anwendung von automatischen externen Defibrillatoren (AED), effektive Schulung der Bevölkerung bereits im Kindergarten und im Schulalter werden von allen Fachgesellschaften zur Verbesserung der unzureichenden Versorgungsrealität gefordert (Olasveengen et al., 2021; Perkins et al., 2021b; Sinning et al., 2020; Soar et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022). Die stationäre Versorgung nach nicht traumatischem OHCA sollte in Kliniken erfolgen, die die Mindestanforderungen eines Cardiac-Arrest-Zentrums erfüllen, um ein standardisiertes, interdisziplinäres diagnostisches und therapeutisches Management sicherzustellen (Michels et al., 2022; Nolan et al., 2021; Scholz et al., 2021; Sinning et al., 2020; Zeppenfeld et al., 2022). Diese umfassen u. a. 24/7-Vorhandensein von interventioneller Kardiologie, Neurologie, Anästhesiologie, fachgebietsbezogener Intensiv- und Notfallmedizin sowie die ständige Verfügbarkeit von Herzkatheterdiagnostik und PCI, transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie, radiologischer Bildgebung (CT, ggf. MRT), Temperaturmanagement und Dialyse (Scholz et al., 2021; Sinning et al., 2020).

Nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand findet sich im Rahmen der transienten Ganzkörper-Ischämie ein variabel ausgeprägtes inflammatorisches Postreanimations- oder Post-Cardiac-

Arrest-Syndrom (PCAS), dessen Therapie ein strukturiertes, multimodales, intensivmedizinisches und interdisziplinäres Vorgehen erforderlich macht (Jou et al., 2020; Michels et al., 2022; Nolan et al., 2021). In den aktuellen Leitlinien des ERC ist die Versorgung nach Herz-Kreislauf-Stillstand detailliert dargestellt (Nolan et al., 2021).

Bei kardialen Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstands sollte über die langfristige kardiale Pharmakotherapie und die Frage einer sekundärpräventiven ICD-Implantation bei nicht behebbaren Ursachen für ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern individuell je nach Rehabilitationserfolg entschieden werden (McDonagh et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022).

3.1 Wiedergabe der wichtigsten Handlungsempfehlungen

3.1.1 Diagnostik

Repetitive 12-Kanal-EKGs, insbesondere zur Ischämieerkennung, eine transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der Myokardfunktion und zur Erkennung nicht koronarer Pathologien sowie eine Notfallsonographie zur Erkennung extrakardialer Pathologien gehören zur obligaten initialen Basisdiagnostik (Collet et al., 2021; Nolan et al., 2021; Soar et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022). Zu beachten ist, dass eine verminderte Myokardfunktion Ursache (z. B. vorbestehende Kardiomyopathie) oder Folge (im Verlauf reversible PCAS-Kardiomyopathie) des Herz-Kreislauf-Stillstands sein kann. Bei Vorliegen eines ST-Hebungsinfarkts oder bei hämodynamischer bzw. elektrischer Instabilität sind die unmittelbare Koronarangiographie und ggf. akute Revaskularisation (fast immer mittels perkutaner coronarer Intervention (PCI), extrem selten bypasschirurgisch) indiziert (Michels et al., 2022; Nolan et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022). Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine akute koronare Genese, z. B. Angina vor OHCA oder EKG-Zeichen einer bestehenden akuten Ischämie (ohne ST-Hebungen), ist eine unmittelbare Koronarangiographie vernünftig (Nolan et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022). Da die Prognose weit führend zerebral determiniert wird, ist der prognostische Nutzen einer PCI selbst bei akuter koronarer Ursache geringer als üblich. Der relativ größte Benefit der Koronarangiographie/PCI ist zu erwarten im initial leider nur unzureichend definierbaren Subkollektiv der Patient:innen mit einer mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit koronaren Ursache und gleichzeitig guter zerebraler Prognose (Jentzer et al., 2019; Pareek et al., 2022).

In allen anderen Fällen eines mutmaßlich kardialen oder eines ungeklärten Herz-Kreislauf-Stillstands ist eine verzögerte (ressourcensparende) Koronarangiographie ohne Prognosenachteil möglich, wie randomisierte Studien zeigen (Abella & Gaieski, 2019; Collet et al., 2021; Desch et al., 2021; Kern et al., 2020; Lemkes et al., 2019; Lemkes et al., 2020). Die 90-Tage- und 1-Jahres-Letalität waren in der COAPT-Studie, die OHCA-Patient:innen mit initial schockbarem Rhythmus ohne ST-Hebungen und ohne Schock einschloss, identisch bei unmittelbarer (2 h) versus zeitversetzter (5 d) Koronarangiographie, die bei allen überlebenden Patient:innen erfolgte (Lemkes et al., 2019). 22 % der Überlebenden in der Gruppe der verzögerten Angiographie wurden wegen kardialer Verschlechterung vorzeitig angiographiert. In der TOMAHAWK-Studie,

die OHCA-Patient:innen mit schockbarem und nicht schockbarem initialem Rhythmus ohne ST-Hebungen und ohne Schock einschloss, war die 30-Tages-Letalität identisch bei unmittelbarer (3 h) oder zeitversetzter (47 h) Koronarangiographie (Desch et al., 2021). Die Indikation zur Angiographie wurde in der verzögerten Gruppe selektiv gestellt und erfolgte bei 62 % der Patient:innen. Eine mittels PCI behandelte ursächliche akute Koronarläsion („culprit lesion“) fand sich gleich häufig in beiden Gruppen (38 % vs. 43 %). In der underpowereten PEARL-Studie, die OHCA-Patient:innen mit schockbarem und nicht schockbarem initialem Rhythmus einschloss (davon 14 % im kardiogenen Schock bei Aufnahme), waren der kombinierte primäre Effektivitäts- und Sicherheits-Endpunkt und die Krankenhaussterblichkeit nicht unterschiedlich bei unmittelbarer (1,5 h) oder verzögerter (2,5 d) Koronarangiographie (Kern et al., 2020).

Eine elektive Durchführung einer Koronarangiographie sowie einer Kardio-MRT wird für alle anderen Überlebenden mit ungeklärt bleibender Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstands gefordert (Zeppenfeld et al., 2022).

Ist eine kardiale Genese des Kreislaufstillstands unwahrscheinlich oder ausgeschlossen, sollte eine unmittelbare CT-Untersuchung von Schädel, Hals, Thorax, ggf. Abdomen zur weiteren Abklärung der Genese des Kreislaufstillstands (z. B. Lungenarterienembolie, pulmonale Ursachen, Aortendissektion, kraniale Pathologie) erfolgen (Nolan et al., 2021; Zeppenfeld et al., 2022). Mittels CT-Untersuchungen können nicht zuletzt auch Postreanimationsschäden (z. B. Blutungen, Organrupturen und Frakturen) ggf. nachgewiesen werden.

3.1.2 Spezielle Therapieaspekte

3.1.2.1 Häodynamik, Ventilation, Oxygenierung

Das weitere Vorgehen nach Aufnahme/nach Return of spontaneous circulation richtet sich nach dem ABCDE-Algorithmus. Hierzu gehören die adäquate Atemwegssicherung bei komatösen Patient:innen sowie die Stabilisierung des Kreislaufs und der Häodynamik.

Die Beatmung sollte lungenprotektiv durchgeführt werden. Eine liberale (Ziel- paO_2 98–105 mmHg) oder restriktive (Ziel- paO_2 68–75 mmHg) Oxygenierungsstrategie zeigten in einer kürzlich veröffentlichten großen randomisierten Studie bei OHCA-Patient:innen mit mutmaßlich kardialer Ursache keinen Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunkts Tod oder schwere neurologische Einschränkung (CPC 3 oder 4) (Schmidt et al., 2022). Dies konnte jüngst ebenso durch eine Multicenter-Studie bestätigt werden, sodass eine Normoventilation und Normoxie/-kapnie erreicht werden sollten, wobei die niedrig normalen Werte ausreichend sind (Bernard et al., 2022). Ebenso war ein mittels Vasopressoren angestrebter mittlerer Ziel-Blutdruck von 77 mmHg versus 63 mmHg im gleichen Patientenkollektiv nicht unterschiedlich im kombinierten Endpunkt, sodass normotone Blutdruckwerte bei Normovolämie Ziele sein sollten (Kjaergaard et al., 2022), wobei die niedrig normalen Werte ausreichend sind. Vasopressoren/Inotropika

[Noradrenalin/Dobutamin] können daher zurückhaltend eingesetzt werden. Beide Studien bestätigen frühere Publikationen (Ameloot et al., 2019; Young et al., 2020).

3.1.2.2 Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR), mechanische Kreislaufunterstützung

Die beiden üblichen Verfahren zur kurz- bis mittelfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung sind der extrakorporale Life-Support (ECLS) mittels veno-arterieller ECMO (VA-ECMO) oder ein perkutanes linksventrikuläres Assist-System in Form einer Mikroaxialpumpe (Impella®). Die VA-ECMO kann auch im refraktären Herz-Kreislauf-Stillstand verwendet werden im Sinne einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR).

Für Patient:innen mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand zeigte eine Metaanalyse von 9 nicht randomisierten Kohortenstudien (davon 5 mit propensity-matched Analyse) einen signifikanten Vorteil der ECLS-Verwendung bzgl. 30-Tages-Überleben und günstigem neurologischem Outcome (Ouweneel et al., 2016). In der randomisierten ARREST-Studie konnte ein signifikant verbessertes Überleben bis zur Entlassung in der eCPR-Gruppe (VA-ECMO) versus konventionelle CPR bei 30 Patient:innen mit OHCA und refraktärem Kammerflimmern gezeigt werden (Yannopoulos et al., 2020). In der Prague-OHCA-Studie mit 256 Patient:innen wurde bei refraktärem OHCA randomisiert zu invasiven Maßnahmen (u. a. mechanische Reanimationshilfe, eCPR, unmittelbare Koronarangiographie) versus konventionelle Reanimationsmaßnahmen vor Ort. Es zeigte sich ein nicht signifikanter positiver Trend bzgl. 180-Tages-Überleben mit gutem neurologischem Outcome in der invasiven Gruppe (31,5 % vs. 22 %) (Belohlavek et al., 2022). In einer sekundären Analyse von eCPR vs. keine eCPR war das isolierte 180-Tages-Überleben in der eCPR-Gruppe signifikant besser (Rob et al., 2022). In der multizentrischen INCEPTION-Studie, die Patient:innen mit beobachtetem OHCA, begonnener Laienreanimation, schockbarem Rhythmus (Kammerflimmern oder pulslose Kammertachykardie) und fehlendem ROSC nach 15 Minuten zu eCPR (n = 70) versus konventionelle CPR (n = 64) randomisierte, ergab sich mit 20 % vs. 16 % (p = 0,52) kein Unterschied im primären Endpunkt 30-Tages-Überleben mit günstigem neurologischem Outcome (Suverein et al., 2023).

Bei Patient:innen, die mittels erweiterter Reanimationsmaßnahmen (Advanced Life Support, ALS) kein ROSC erlangen, kann die eCPR bei ausgewählten Patient:innen unter sehr strikten Kriterien (u. a. gesicherte sehr kurze No-Flow-Zeit) als individuelle Rescue Therapy im Sinne eines Bridgings (beispielsweise Bridging to diagnosis/therapy) als Möglichkeit erwogen werden. Hierdurch könnte eine spezifische Diagnostik und Therapie (z. B. Koronarangiographie mit PCI, Behandlung der Lungenarterienembolie, von Intoxikationen, von schwerer akzidenteller Hypothermie etc.) ermöglicht werden (Michels et al., 2022; Michels et al., 2019; Nolan et al., 2021; Sinning et al., 2020; Soar et al., 2021; Werdan et al., 2022).

Wenn die eCPR eine Option darstellt, sollte sie möglichst frühzeitig eingeleitet werden (Richardson et al., 2021).

Bei persistierendem kardiogenem Schock (mit oder ohne stattgehabten Herz-Kreislauf-Stillstand) sollte (McDonagh et al., 2021; Nolan et al., 2021) bzw. kann (Werdan et al., 2021) eine mechanische Kreislaufunterstützung trotz bislang fehlender randomisierter Studien mit einem positivem Resultat als eine interdisziplinäre Einzelfallentscheidung erwogen werden.

Die Evidenz zum Einsatz der eCPR und der mechanischen Kreislaufunterstützung ist aufgrund der aktuellen Datenlage allerdings schwach.

3.1.2.3 Targeted Temperature Management (TTM)

In frühen Studien (Bernard et al., 2002; Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002) unterschiedlicher Qualität konnte ein positiver Effekt durch eine therapeutische Hypothermie bzw. durch ein Targeted Temperature Management (TTM) gezeigt werden. 2021 fand die TTM2-Studie bei dem ausgewählten Studienkollektiv nach überlebtem OHCA für ein gezieltes Temperaturmanagement mit 33 °C im Vergleich zur Normothermie (< 37,8 °C) keinen Einfluss auf das Outcome nach 6 Monaten (Dankiewicz et al., 2021). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die TTM1-Studie, in der ein Temperaturmanagement von 33 °C versus 36 °C verglichen worden war (Nielsen et al., 2013). Beide Studien wiesen eine sehr hohe Laienreanimationsquote auf. Zudem wurde die Kühlung erst nach mehr als 2 Stunden begonnen und die Zieltemperatur erst nach mehr als 7 Stunden erreicht.

In der HYPERION-Studie, die 584 OHCA- oder IHCA-Patient:innen mit ausschließlich nicht schockbarem Rhythmus einschloss, war eine moderate Hypothermie von 33 °C einer Normothermie von 37 °C bzgl. des kombinierten Endpunkts 90-Tages-Überleben mit gutem zerebralem Outcome (CPC-Score von 1–2) signifikant überlegen (10,2 % vs. 5,7 %), nicht jedoch isoliert bzgl. 90-Tages-Letalität (81,3 % vs. 83,2 %) (Lascarrou et al., 2019). Eine deutsche Multicenter-Studie an IHCA-Patient:innen („HACA in hospital“) konnte keine Überlegenheit eines TTM bei 33 °C vs. Normothermie zeigen (Wolfrum et al., 2022).

Die Studienpopulationen der TTM1- und TTM2-Studien unterscheiden sich relevant von der Gesamtpopulation von Patient:innen mit Herzstillstand und Reanimation in Deutschland: No-Flow-Intervall 1 Minute in TTM2 vs. 2–6 Minuten in Deutschland (Wengenmayer et al., 2017), schockbarer Herzrhythmus 72 % bzw. 75 % in TTM2 vs. 21 % in Deutschland, hohe Laienreanimationsrate 82 % bzw. 75 % in TTM2 vs. 40 % in Deutschland (Fischer et al., 2022), höhere Überlebensrate von 50 % in TTM2 – aufgrund der besonderen Patientelektion – vs. nur knapp 10 % in Deutschland (Adler et al., 2019; Michels et al., 2022).

Aktuell bleibt unklar, ob eine Subgruppe von Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation von einem TTM mit 33 °C profitieren könnte. Einen belastbaren Befund eines Vor- oder Nachteils der Hypothermie für eine bestimmte Subgruppe ergab eine Metaanalyse

individueller Patienten-Daten der beiden großen TTM-Studien nicht (Holgersson et al., 2022). Ob die Subgruppe ohne Bystander-Reanimation profitieren könnte, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Bei sehr kurzer No-Flow-Zeit bzw. hoher Bystander-CPR-Rate ist nur ein sehr geringer Benefit einer Hypothermie wegen ohnehin relativ guter zerebraler Prognose zu erwarten (Bottiger et al., 2022). Gleiches gilt möglicherweise bei Vorliegen von EEG-Kriterien einer nur milden HIE (Andersen & Granfeldt, 2022; Nutma et al., 2022). In einer retrospektiven Analyse zeigte sich bei morphologischen Zeichen einer HIE in der initialen cCT kein zerebraler Benefit einer milden Hypothermie (34 °C) versus Normothermie aufgrund der ohnehin extrem schlechten zerebralen Prognose (Nishikimi et al., 2018). Zwischen diesen beiden Polen (zu gut bzw. zu schlecht für einen hypothetischen Nutzen) könnte das Zielkollektiv eines Hypothermie- statt eines Normothermie-Managements liegen (Morrison & Thoma, 2021).

Die aktuelle ERC/ESICM-Leitlinie zum Temperaturmanagement erwachsener Patient:innen nach Reanimation empfiehlt in jedem Fall eine kontinuierliche Temperaturmessung und strikte Fiebervermeidung bei Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation (Sandroni et al., 2022b). Die Autor:innen kommen zu dem Schluss, dass anhand der aktuellen Datenlage keine klare Empfehlung für oder gegen ein TTM mit niedrigeren Zieltemperaturen gegeben werden kann. Ein TTM mit Zieltemperatur von 32–36 °C über 24 Stunden, ggf. gefolgt von einer kontrollierten Erwärmung mit max. 0,5 °C/h, bleibt eine Behandlungsoption, insbesondere bei Patient:innen, deren Profil nicht den Einschlusskriterien der TTM1- und TTM2-Studien entspricht. Danach soll eine Fieberfreiheit für 72 Stunden erzielt werden (Sandroni et al., 2022b). Zu identischen Empfehlungen kommt das aktuelle 2022 ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) International Consensus Summary Statement (Wyckoff et al., 2022).

4 Die Rolle der Neurolog:innen in der Intensivphase

In der Akutphase nach Reanimation werden die meisten Patient:innen in Deutschland auf internistischen oder anästhesiologischen Intensivstationen versorgt, sodass die primäre Behandlungsverantwortung nicht bei der Neurologie liegt (Storm et al., 2014). Die Rolle der Neurolog:innen ist deshalb in erster Linie die von Konsilärzt:innen und beinhaltet u. a. die nachfolgenden Aspekte.

4.1 Aufdeckung fokaler ZNS-Pathologien

In der Akut- und unmittelbaren Postakutphase sollen die Neurolog:innen prüfen, ob anamnestische oder klinische Hinweise für eine fokale Pathologie des ZNS vorliegen, die sekundär zu einer Reanimation geführt haben, z. B. eine intrakranielle Blutung (insbesondere Subarachnoidalblutung), ein epileptischer Anfall oder ein ischämischer Hirninfarkt (Arnaout et

al., 2015; Hubner et al., 2014; Lee et al., 2022b). Die möglichst frühzeitige Identifikation dieser ca. 2 % der reanimierten Patient:innen ist wichtig, da neben einer anderen Initialtherapie auch die Prognose von Patient:innen mit primärer intrakranieller Blutung und sekundärer Reanimation schlechter ist als die von Patient:innen mit primär kardialer Ursache (Arnaout et al., 2015; Feldstein et al., 2022; Hubner et al., 2014).

4.2 Erhebung klinischer Befunde für Verlaufsbeurteilung und Prognose

Jenseits der primären kardiovaskulären Stabilisierung und nach Beendigung einer möglichen Hypothermie-Behandlung kommt der klinisch-neurologischen Untersuchung eine wesentliche Bedeutung für die prognostische Einschätzung zu (Callaway et al., 2015; Nolan et al., 2021). Aufgabe von Neurolog:innen ist es in dieser Phase, möglichst präzise klinische Befunde zu erheben. Ein Problem, das in vielen Studien zur Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation nicht thematisiert wird, ist die Inter-Observer-Variabilität. Untersuchungen an komatösen Patient:innen mit unterschiedlichen Koma-Ätiologien zeigen, dass neben der natürlichen Fluktuation des klinischen Befunds, der Modifikation durch Sedierung und epileptische Anfälle auch die Untersuchung „harter“ klinischer Parameter wie Pupillenlichtreaktion, Kornealreflex oder auch der motorischen Subskala der Glasgow Coma Scale (GCS) einer relevanten Variabilität zwischen verschiedenen Untersucher:innen unterliegt (Fischer et al., 2010; Newton et al., 1995; Oddo et al., 2018; Olson et al., 2016; van den Berge et al., 1979). Dies muss bei der Integration klinischer Befunde in Prognose-Algorithmen berücksichtigt werden.

4.3 Bewertung paraklinischer Befunde

Bei der paraklinischen Zusatzdiagnostik – meist eine unterschiedliche Kombination aus Medianus-SEP, NSE-Serumkonzentration, EEG und zerebraler Bildgebung – ist es ebenfalls Aufgabe von Neurolog:innen, die Qualität der durchgeführten Diagnostik zu bewerten und zumindest Kenntnis von der Existenz eines Inter-Observer-Problems zu haben, das bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Die Inter-Observer-Variabilität der paraklinischen Parameter ist zwar geringer als bei den klinischen Parametern (Backman et al., 2020; Pfeifer et al., 2013). Die verbleibende Restunsicherheit über den tatsächlichen Befund verbietet aber prognostische Entscheidungen allein aufgrund eines einzigen zusatzdiagnostischen Parameters. Das gilt ebenso für die cCT, die auch bei Anwendung klarer Algorithmen zur Bestimmung der gray-white-matter ratio (GWR) Unterschiede zwischen verschiedenen Untersucher:innen zeigt (Hanning et al., 2016; Lang et al., 2022).

4.4 Behandlung neurologischer Komplikationen

Neben der Generierung und Bewertung diagnostisch relevanter klinischer und paraklinischer Zusatzbefunde ist es die Aufgabe von Neurolog:innen, posthypoxische Myoklonien von einem Status epilepticus zu unterscheiden, Behandlungsempfehlungen für einen Status myoclonicus

bzw. Status epilepticus auszusprechen und ggf. eine EEG-gesteuerte Therapie eines Status epilepticus zu supervidieren.

4.5 Bewertung des Bewusstseins in der Postakutphase

Jenseits der unmittelbaren Akutphase ist die Aufdeckung und Bewertung von Zeichen wiederkehrenden Bewusstseins eine zentrale Aufgabe der Neurolog:innen. Dies ist umso wichtiger, als die Behandlung meistens auf Stationen erfolgt, in denen die erstbehandelnden Ärzt:innen wenig Erfahrung in der differenzierten Beurteilung von Bewusstseinszuständen haben. Insbesondere ist die Fehlinterpretation des Augenöffnens nach Abklingen der unmittelbaren Akutphase als Zeichen einer beginnenden Erholung sorgfältig durch eine klinische Untersuchung zu prüfen. Diese sollte idealerweise unter Verwendung etablierter Skalen durchgeführt werden (Kondziella et al., 2020).

Koma wurde ursprünglich definiert als die Unfähigkeit, Aufforderungen zu befolgen, zu sprechen oder die Augen zu öffnen (Jennett & Teasdale, 1977). Im Gegensatz zum Koma öffnen Patient:innen im Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW) immer wieder die Augen, interagieren aber – zumindest bei rein klinischer Untersuchung – nicht reproduzierbar bewusst mit ihrer Umgebung (Laureys et al., 2010). Vegetative oder motorische Reaktionen auf Schmerzen oder externe Stimuli werden jedoch häufig beobachtet. Patient:innen im Minimally Conscious State (MCS)/Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB) sind hingegen wiederholt kontaktfähig, wenn auch häufig auf eine sehr basale, allerdings nicht reflexartige Weise (Giacino et al., 2002). Dies reicht von Fixieren und Blickfolgebewegungen mit den Augen, einer gezielten Bewegung hin zum Schmerzreiz und situationsadäquatem Lächeln (sog. MCS/SMB Minus) bis hin zum bewussten Befolgen einfacher Aufforderungen (sog. MCS/SMB Plus). Die Differenzierung zwischen SRW und MCS/SMB kann schwierig sein und erfordert Erfahrung. Die Rate an klinischen Fehldiagnosen ist mit 30–40 % kritisch hoch (Schnakers et al., 2009). Dabei werden insbesondere MCS/SMB-Patient:innen zu Unrecht als SRW-Patient:innen eingestuft, d. h., reproduzierbar bewusste Reaktionen werden übersehen. Daher sollten Patient:innen, die nach einer HIE ohne Analgosedativa nicht kontaktfähig sind, mittels standardisierter klinischer Skalen untersucht werden. Die Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) ist aktuell der Goldstandard zur Differenzierung zwischen SRW und MCS/SMB und liegt in einer deutschen Version vor (Kalmar & Giacino, 2005; Maurer-Karattup et al., 2010).

Eine weitere Kategorie ist die kognitiv-motorische Dissoziation („cognitive motor dissociation“, CMD). CMD-Patient:innen zeigen keine motorische Reaktion auf äußere Reize, aber es finden sich Hinweise auf ein erhaltenes Bewusstsein in Zusatzuntersuchungen, wie z. B. funktioneller Kernspintomographie (Edlow et al., 2021).

Das Wiedererlangen einer funktionellen Kommunikationsfähigkeit oder der Fähigkeit zum funktionellen Objektgebrauch charakterisiert Patient:innen, die das MCS/SMB überwunden

haben. Häufig ist diese Phase durch ein organisches Psychosyndrom, ein amnestisches Syndrom bzw. ein Delir gekennzeichnet.

Detaillierte Empfehlungen zur klinischen und apparativen Diagnostik von Patient:innen mit Koma und anderen Bewusstseinsstörungen sind als Leitlinie der European Academy of Neurology publiziert (Kondziella et al., 2020).

5 Diagnostik der HIE und frühe Prognoseindikatoren

Die neurologische Untersuchung und die zusammenfassende Bewertung von Untersuchungen zur neurologischen Prognoseabschätzung sind die zentralen Aufgaben von Neurolog:innen in der Betreuung von Patient:innen mit möglicher HIE. Eine gründliche Kenntnis der Aussagekraft der relevanten Untersuchungen ist daher von großer Bedeutung. Untersuchungen zur Ausprägung einer HIE ermöglichen lediglich eine Prognose bezüglich der Hirnfunktion, nicht aber für die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt, die wesentlich durch internistische Erkrankungen bzw. intensivmedizinische Komplikationen mitbestimmt wird.

Die zuverlässige Vorhersage einer infausten Prognose aufgrund einer schweren HIE kann nur im Kontext einer Gesamtwürdigung kongruenter Ergebnisse mehrerer prognostischer Untersuchungen erfolgen (multimodale Diagnostik, s. Prognose-Algorithmus).

Die Interpretation der umfangreichen Studienlage wird dadurch erschwert, dass in den Studien mit unterschiedlichen Definitionen eines schlechten Outcomes gearbeitet wurde (SRW/Tod vs. schwere Behinderung/SRW/Tod). Während für die einen alles andere als das Wiedererlangen einer selbstständigen Lebensführung ein schlechtes Outcome darstellt, kann für andere vor dem Hintergrund eines so katastrophalen Ereignisses bereits das Wiedererlangen einer bewussten Kommunikationsfähigkeit und sozialen Teilhabe trotz schwerer Behinderung ein akzeptables Behandlungsergebnis darstellen. Zudem muss ein möglicher Effekt einer selbsterfüllenden Prophezeiung (Self-fulfilling prophecy) berücksichtigt werden, der Studien zur diagnostischen Genauigkeit von prognostischen Untersuchungen verfälschen kann (siehe unten). Um eine bessere Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu gewährleisten und die bekannten Einflussfaktoren zu minimieren, hat die AHA eine Empfehlung zu Design, Durchführung und Publikation von Prognosestudien publiziert (Geocadin et al., 2019).

5.1 Klinische Befunde

Die Mehrzahl der Patient:innen mit gutem Outcome erwacht innerhalb der ersten fünf Tage nach Reanimation (Nolan et al., 2021). Patient:innen, die innerhalb der ersten Tage wieder wach und kommunikationsfähig sind, benötigen keine Prognosedagnostik. Weil ein relevanter Anteil der zu diesem Zeitpunkt noch komatösen Patient:innen ebenfalls ein gutes Outcome erreichen wird, kann allein aus einem persistierenden Koma innerhalb der ersten 2–4 Wochen

nicht sicher eine schlechte Prognose abgeleitet werden (Dragancea et al., 2015b; Nakstad et al., 2020; Paul et al., 2016; Rey et al., 2019; Tsai et al., 2022). Eine mehrere Wochen bestehende schwere Bewusstseinsstörung mit Koma oder SRW macht in Abwesenheit von erklärenden Störfaktoren eine ungünstige Prognose bezüglich Wiedererlangung mehr als minimaler kommunikativer Fähigkeiten sehr wahrscheinlich (Estraneo et al., 2013; Gold et al., 2014; Howell et al., 2013; Katz et al., 2009; Kim et al., 2016; Paul et al., 2016; Petzinka et al., 2018). Zeiträume von bis zu 4 Wochen wurden für die verspätete Komaremission bei Patient:innen gefunden, die keine eindeutig negativen prognostischen Untersuchungsbefunde aufwiesen (Nakstad et al., 2020; Rey et al., 2019).

Ein wichtiger und häufiger Störfaktor bei der Prognostizierung anhand neurologischer Untersuchungsbefunde ist die Wirkung analgosedierender und muskelrelaxierender Medikation (Samaniego et al., 2011). Diese sollte daher so früh wie möglich beendet und eine eventuell noch bestehende Wirkung bei der Interpretation des neurologischen Untersuchungsbefunds bedacht werden. Insbesondere während und kurz nach der Hypothermie-Behandlung ist die Elimination von Sedativa verzögert.

Die für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes in Studien evaluierten wesentlichen klinischen Untersuchungsbefunde sind: (i.) motorische Reaktion auf Schmerzreize, (ii.) Pupillen- und Kornealreflexe und (iii.) Myoklonien/epileptische Anfälle.

Eine klinische Untersuchung bezüglich des Bewusstseinszustands, der Pupillenweite- und -lichtreaktion, der Spontanmotorik, der Reaktion auf Schmerzreize und möglicher Myoklonien/epileptischer Anfälle sollte mehrfach täglich auf der Intensivstation durchgeführt werden. Eine konsiliarische neurologische Untersuchung sollte bei Hinweisen auf fokale neurologische Defizite (Ansiokorie, seitendifferente Motorik an Extremitäten und Gesicht, einschließlich Kornealreflex), Myoklonien, epileptische Anfälle oder Zeichen des Hirntods jederzeit, ansonsten zur prognostischen Einschätzung bei noch komatösen Patient:innen oder bei Patient:innen mit unsicherem Bewusstseinszustand (mögliches SRW bzw. MCS/SMB) ab 72 h nach ROSC erfolgen.

5.1.1 Motorische Reaktion auf Schmerzreize

Frühere Studien legten nahe, dass eine fehlende motorische Reaktion auf Schmerzreize (oder Strecksynergismen, Motor-Skala der GCS ≤ 2) 72 Stunden nach Reanimation eine schlechte Prognose sicher vorhersagen kann (Wijdicks et al., 2006). Zahlreiche Studien haben dies für Patient:innen nach milder therapeutischer Hypothermie (33 °C für 24 Stunden) widerlegt (Bouwes et al., 2012a; Fugate et al., 2010; Rossetti et al., 2010a; Samaniego et al., 2011). Auch für Patient:innen mit Normothermie ist die fehlende motorische Reaktion auf Schmerzreize 72 Stunden nach Herzstillstand kein sicherer Prädiktor eines schlechten Outcomes (Dragancea et al., 2015b). Unter Patient:innen mit letztlich gutem neurologischem Outcome liegt der Anteil derjenigen mit fehlender motorischer Reaktion auf Schmerzreize 72 Stunden nach

Herzstillstand bei ca. 10–20 % (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015b; Kamps et al., 2013).

5.1.2 Pupillenlichtreaktion

Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion in den ersten Stunden nach Reanimation ist mit einem guten Outcome vereinbar (Dhakai et al., 2016; Matthews et al., 2018; Rittenberger et al., 2010; Scarpino et al., 2019b). Viele Studien haben die Pupillenlichtreaktion zum Zeitpunkt 72 Stunden oder später untersucht. In diesen Studien werden teils keine (Daubin et al., 2011; Fugate et al., 2010; Greer et al., 2013; Matthews et al., 2018; Rittenberger et al., 2010; Samaniego et al., 2011), teils einzelne Patient:innen mit gutem Outcome trotz bilateral fehlender Pupillenreaktion berichtet (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015b; Kim et al., 2019; Oddo et al., 2018; Scarpino et al., 2021a; Zhou et al., 2019). Eine bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion ab 72 Stunden nach Herzstillstand ist somit ein starker Hinweis für eine schlechte Prognose (Sandroni et al., 2020). Augenerkrankungen und Medikamenteneffekte (insbesondere Opiate) können die Pupillenreaktion beeinträchtigen und ein sehr kleiner Ausgangsdurchmesser (beidseits miotische Pupillen) beeinträchtigt die Erkennbarkeit einer vorhandenen Lichtreaktion bei regulärer klinischer Untersuchung (Oddo et al., 2018). Die Interrater-Reliabilität des klinischen Untersuchungsbefunds „fehlende Pupillenlichtreaktion“ ist zudem begrenzt (Olson et al., 2016). Diese möglichen Störfaktoren müssen bei der Bewertung der Pupillenlichtreaktion berücksichtigt werden. In einer prospektiven multizentrischen Studie fanden sich fünf Patient:innen unter 78 mit gutem neurologischem Outcome, deren Pupillenlichtreaktion in der klinischen Standarduntersuchung als fehlend bewertet worden war. Diese Patient:innen hatten miotische Pupillen und eine mittels Pupillometrie nachweisbar erhaltene Pupillenlichtreaktion (Oddo et al., 2018). Die quantitative Pupillometrie stellt eine Möglichkeit dar, die Interobserver-Variabilität der Untersuchung zu reduzieren (Heimbürger et al., 2016; Oddo et al., 2018; Sandroni et al., 2020; Solari et al., 2017; Suys et al., 2014).

5.1.3 Kornealreflexe

Fehlende Kornealreflexe finden sich unmittelbar nach ROSC und in den ersten 24 Stunden nach Reanimation häufig (Choi et al., 2017; Matthews et al., 2018). Daten aus größeren Kollektiven liegen überwiegend für Zeitpunkte mindestens 72 Stunden nach Reanimation vor. Es sind einige Patient:innen berichtet worden, die trotz bilateral fehlender Kornealreflexe zu diesem Zeitpunkt ein gutes Outcome hatten (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015b; Matthews et al., 2018; Samaniego et al., 2011). Die bisherigen Studien legen nahe, dass bilateral fehlende Kornealreflexe etwas weniger verlässlich ein schlechtes Outcome vorhersagen können als die bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion (Kamps et al., 2013; Matthews et al., 2018; Sandroni et al., 2020). Eine prolongierte Analgesie kommt als Störfaktor infrage.

In einer großen retrospektiven Registerstudie gab es unter 277 Patient:innen mit bilateral fehlenden Pupillen- und Kornealreflexen keine, die nach sechs Monaten ein gutes Outcome hatten (Youn et al., 2022).

5.1.4 Myoklonien, Status myoclonicus, epileptische Anfälle

Myoklonien treten bei ca. 20–30 % der HIE-Patient:innen auf (Dhakar et al., 2018; Nielsen et al., 2013; Seder et al., 2015).

Fokale, diskontinuierliche Myoklonien bei noch komatösen Patient:innen können allein ein schlechtes Outcome nicht sicher vorhersagen. Liegen keine „highly malignant“ EEG-Muster vor, ist ein gutes Outcome möglich (Chakraborty et al., 2022; Rossetti et al., 2016; Seder et al., 2015). Dies wurde z. B. für Patient:innen mit kontinuierlichem EEG-Hintergrund und zentral/parasagittal betonten Spikes/Polyspikes berichtet (Dhakar et al., 2018; Elmer et al., 2016a). Patient:innen mit diesem EEG-Muster zeigen nicht selten Myoklonien bei noch bestehendem Koma, die nach Erwachen mit Kommunikationsfähigkeit als Aktionsmyoklonien persistieren – dies wird als Lance-Adams-Syndrom bezeichnet (Lance & Adams, 1963).

Die aktuelle ERC/ESICM-Leitlinie führt den klinischen Befund eines Status myoclonicus als einen der verlässlichen Prädiktoren eines schlechten neurologischen Outcomes im Pathway zur multimodalen Prognosediagnostik auf (Nolan et al., 2021). Frühere und aktuelle Studien unterstützen diese Einschätzung (Chakraborty et al., 2022; Fugate et al., 2010; Kramer, 2022; Lybeck et al., 2017). Allerdings verwenden die Studien, Fachgesellschaften und Leitlinien keine einheitlichen Definitionen des Status myoclonicus (Kramer, 2022). Eine einfache Übertragung in den klinischen Alltag ist daher schwierig.

Wichtige Kriterien des Status myoclonicus sind das frühe Auftreten bei komatösen Patient:innen (innerhalb von 24–48 Stunden nach Herzstillstand), die Dauer und Kontinuität der Myoklonien (weitgehend kontinuierlich vorhanden für den überwiegenden Teil des Tages) und die generalisierte Ausprägung (typischerweise Gesicht, Rumpf und Extremitäten betreffend). Liegt nach diesen Kriterien ein Status myoclonicus vor, sollte zeitnah ein EEG durchgeführt werden. Zeigt dieses kein Muster, das für ein mögliches gutes neurologisches Outcome spricht (insbesondere kontinuierliches, reaktives EEG, ggf. zentrale Spikes), kann ein Status myoclonicus als ein Hinweis für ein schlechtes neurologisches Outcome gewertet werden (Chakraborty et al., 2022; Rossetti et al., 2016; Sandroni et al., 2020; Thomke et al., 2005; Wijidicks et al., 1994). Es wurden allerdings einzelne Patient:innen berichtet, die trotz früh auftretender, lang anhaltender, generalisierter Myoklonien ein gutes Outcome hatten (Chakraborty et al., 2022; Lucas et al., 2012). Somit muss ein Status myoclonicus stets im Kontext des klinischen Verlaufs und der Ergebnisse der übrigen prognostischen Diagnostik gewertet werden.

Isolierte epileptische Anfälle nach Herzstillstand sind nicht selten und kein sicherer Hinweis für ein schlechtes Outcome (Lybeck et al., 2017). Ein Status epilepticus (klinisch und/oder in der

EEG) ist grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Rossetti et al., 2016; Seder et al., 2015). Viele Studien fanden allerdings Patient:innen, die trotz eines Status epilepticus (klinisch und/oder im EEG) ein gutes Outcome hatten (Beretta et al., 2018; Rossetti et al., 2009; Ruijter et al., 2022; Seder et al., 2015; Sunde et al., 2006; Westhall et al., 2013). Zudem ist ein (nicht konvulsiver) Status epilepticus ein wichtiger Grund für ein anhaltendes Koma bei Patient:innen, die keine schwere HIE und letztlich ein gutes Outcome haben. Belegen die übrigen Befunde keine infauste Prognose, sollte ein anfallssupprimierender Therapieversuch unternommen werden, bei günstiger Konstellation auch über einen längeren Zeitraum und mit hohen Dosen (Beretta et al., 2018; Cronberg, 2015; Ruijter et al., 2022).

5.2 Elektrophysiologie

5.2.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG erfüllt nach Herzstillstand und Reanimation zwei Aufgaben: Detektion epileptischer Aktivität und prognostische Einschätzung. Klinisch apparente, aber auch nicht konvulsive epileptische Anfälle sind nach Reanimationen häufig (Beretta et al., 2018; De Stefano et al., 2023; Lybeck et al., 2017; Mani et al., 2012; Oh et al., 2015; Rittenberger et al., 2012; Ruijter et al., 2022; Ruijter et al., 2019a). Bezüglich der prognostischen Einschätzung bietet das EEG gegenüber den somatosensorisch evozierten Potenzialen (SSEP) den Vorteil, dass die Funktion weiter Teile des Kortex erfasst wird und eine kontinuierliche Ableitung für die klinische Routine verfügbar ist. Wesentlicher Nachteil ist die Beeinflussung durch sedierende Medikation, die in hohen Dosen ähnliche Muster erzeugen kann wie eine schwere HIE (Amorim et al., 2016; San-Juan et al., 2010; Yoon et al., 2012).

Aus dem EEG können sich prognostische und therapeutische Konsequenzen ergeben, nämlich zur Erkennung und Therapiesteuerung eines nicht konvulsiven Status epilepticus (Beretta et al., 2018; De Stefano et al., 2023). Besteht dieser Verdacht, sollte ein EEG zeitnah abgeleitet werden. Dies gilt auch für reanimierte Patient:innen, die in Kliniken ohne eigenständige Neurophysiologie erstversorgt werden.

EEG-Muster entwickeln sich über die ersten Tage nach Reanimation (Westhall, 2017). Studien deuten darauf hin, dass die frühe kontinuierliche EEG-Ableitung eine bessere prognostische Trennschärfe aufweist als späte Routine-EEG (Oh et al., 2015; Ruijter et al., 2019a).

Typische EEG-Befunde und ihre prognostische Bedeutung sind in Tab. 1 zusammengefasst.

5.2.1.1 EEG-Methodik

Die Vielgestaltigkeit der EEG-Muster kann bezüglich der Klassifikation und Interrater-Reliabilität der Befunde Probleme bereiten. Die American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) hat eine detaillierte Klassifikation publiziert, deren konsequente Anwendung eine

bessere Vergleichbarkeit von klinischen Studien ermöglicht und die auch im klinischen Alltag beachtet werden sollte (Hirsch et al., 2021; Hirsch et al., 2013).

Das EEG kann als Standard-EEG oder als Dauerableitung („continuous EEG“) durchgeführt werden. Einige Zentren verwenden eine Amplituden-integrierte Dauerableitung mit wenigen Kanälen (Lybeck et al., 2020; Oh et al., 2015). Eine Dauerableitung kann unmittelbar nach Eintreffen auf der Intensivstation begonnen werden, sollte aber mit einer ausreichenden Anzahl an Elektroden und einer ausreichenden Verteilung durchgeführt werden (Claassen et al., 2013; Tjepkema-Cloostermans et al., 2017).

Wichtigste Störfaktoren der EEG-Interpretation sind Effekte sedierender Medikation. Während und nach therapeutischer Hypothermie kann die Elimination von intravenösen Narkotika deutlich vermindert sein (Nee et al., 2020) und prolongierte Sedierungseffekte sind daher häufig. Ein flaches EEG („suppressed background“ $< 10 \mu\text{V}$) oder ein Burst-Suppression-Muster kann durch hohe Dosen sedierender Medikation verursacht sein (Ruijter et al., 2019b; San-Juan et al., 2010; Yoon et al., 2012). Eine niedrige Propofol-Dosis beeinträchtigt die prognostische Aussagekraft des EEG aber wahrscheinlich nicht (Ruijter et al., 2019b). Ebenso muss der Zeitpunkt der Ableitung beachtet werden. Amplitudenminderungen des EEG und diskontinuierliche Muster sind z. B. innerhalb der ersten Stunden nach Reanimation auch bei Patient:innen mit gutem Outcome häufig (Oh et al., 2015; Ruijter et al., 2019a; Sivaraju et al., 2015).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Qualität von Ableitung und EEG-Befund (Interrater-Reliabilität). Aufgrund der Vielgestaltigkeit möglicher EEG-Muster ist eine ausreichende neurophysiologische Expertise für die Interpretation unbedingt notwendig (Benarous et al., 2019; Hofmeijer & van Putten, 2016).

5.2.1.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels EEG

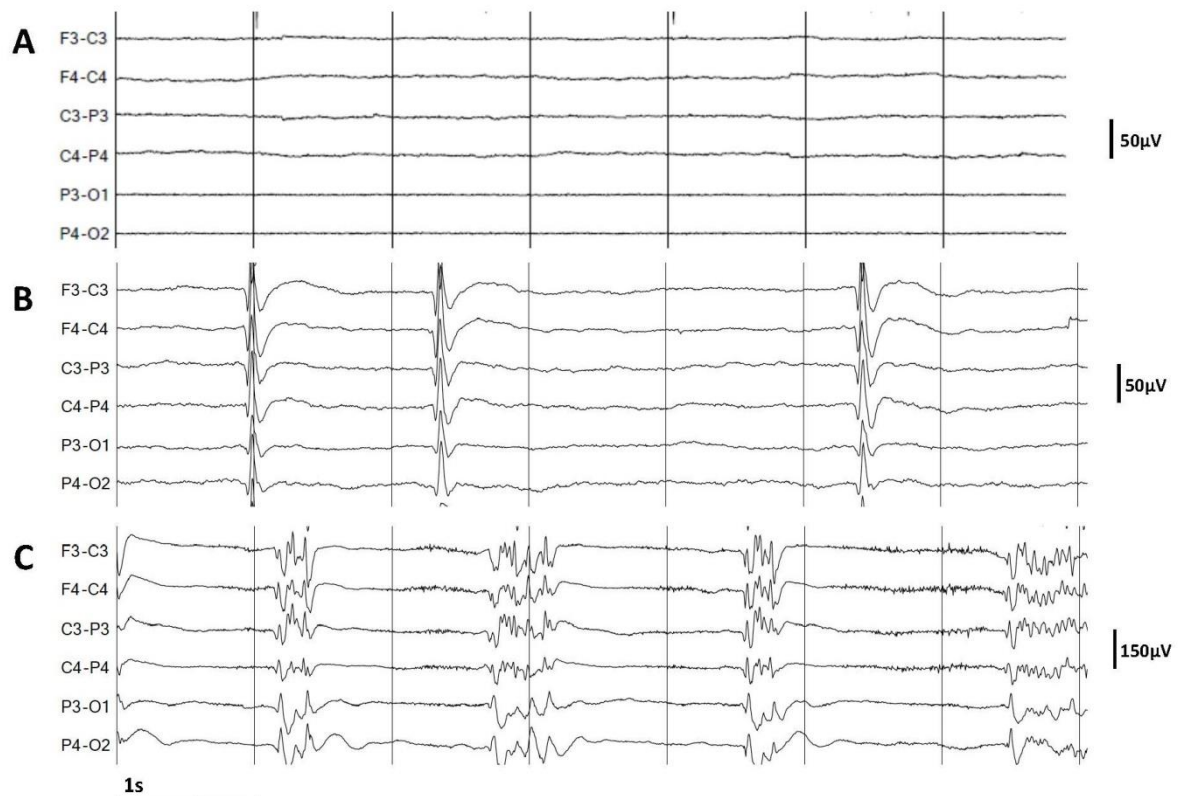
Drei unterschiedliche EEG-Befunde sind bei Ableitung > 48 Stunden und Fehlen relevanter Sedierung als sehr starke Hinweise für ein schlechtes Outcome identifiziert worden („**highly malignant EEG**“; s. Abb. 1): (i.) supprimiertes EEG (Amplituden $< 10 \mu\text{V}$ über die gesamte Ableitedauer), (ii) generalisierte periodische Entladungen bei ansonsten supprimiertem EEG ($< 10 \mu\text{V}$) und (iii.) Burst-Suppression (Suppressionsphasen $< 10 \mu\text{V}$ für 50–99 % der Ableitung).

In einer Kohorte ohne frühe Therapiebeendigung und damit ohne relevante Gefahr einer „Self-fulfilling prophecy“ fand eine große retrospektive koreanische Multicenter-Studie unter 122 Patient:innen mit einem dieser hochmalignen EEG-Muster keine, die mit einem guten neurologischen Outcome überlebten (Youn et al., 2022). Die EEG wurden im Median 66 Stunden nach Reanimation durchgeführt. Eine prospektive italienische Studie – ebenfalls mit nur selten durchgeführter Therapiebeendigung – bestätigt diese Ergebnisse für EEG 72 Stunden nach Herzstillstand (Scarpino et al., 2020).

Tabelle 1. Typische EEG-Befunde bei HIE mit prognostischer Bedeutung

EEG-Befund	Prognostische Bedeutung
Suppression mit Amplituden < 10 μV, mit oder ohne generalisierte periodische Entladungen, mind. 48 h nach Reanimation	Starker Hinweis für ein schlechtes Outcome (cave: nur solange keine tiefe Sedierung vorliegt; s. Abb. 1A und 1B)
Burst-Suppression-Muster mit Suppressions-Amplituden < 10 μV für 50–99 % der Ableitdauer	Starker Hinweis für ein schlechtes Outcome, Burst-Suppression-Muster mit „identical bursts“ bereits früh, Burst-Suppression-Muster mit „heterogeneous bursts“ erst > 48 Stunden und wenn Sedierungseffekte ausgeschlossen sind (s. Abb. 1C)
Elektroenzephalographischer Status epilepticus	Assoziiert mit schlechtem Outcome, schließt aber ein gutes Outcome nicht aus und ist wichtiger Confounder für eine prolongierte Bewusstseinsstörung. Insbesondere bei fehlenden Hinweisen für eine schwere Hirnschädigung in den übrigen Untersuchungen ist ein hoch dosierter antikonvulsiver Therapieversuch indiziert
Kontinuierliche Hintergrundaktivität mit erhaltener Reaktivität	Deutlicher Hinweis auf das Fehlen einer schweren HIE
Rückkehr eines kontinuierlichen, normal-amplitudigen EEG-Grundrhythmus mit Theta/Alpha innerhalb von 24 h nach Reanimation	Deutlicher Hinweis auf das Fehlen einer schweren HIE. Je früher das EEG kontinuierlich ist und je höher die Frequenzen sind, desto wahrscheinlicher ist, dass keine schwere HIE vorliegt.

Abbildung 1. Beispiele für „highly malignant“ EEG bei Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation



A – EEG mit supprimierter Aktivität. Entscheidend ist die Suppression auf Amplituden $< 10 \mu\text{V}$ in bipolaren Längsableitungen über die gesamte Ableitedauer. B – Generalisierte periodische Entladungen bei supprimierter EEG-Aktivität. Entscheidend ist die Suppression auf $< 10 \mu\text{V}$ zwischen den periodischen Entladungen. C – Burst-Suppression-Muster. Entscheidend ist die Suppression der EEG-Aktivität auf $< 10 \mu\text{V}$ für 50–99 % der Ableitedauer. Sind die Suppressionsphasen kürzer, sollte das Muster als „diskontinuierlich“ bezeichnet werden, nicht als Burst-Suppression.

5.2.1.3 Amplitudenminderung/flaches EEG

Die ACNS-Klassifikation (Hirsch et al., 2021) definiert ein EEG mit Amplituden der Hirnaktivität $< 10 \mu\text{V}$ als „suppression“ und $< 20 \mu\text{V}$ als „low voltage“ (bipolare longitudinale Ableitung; s. Abb. 1A). Innerhalb des ersten Tages nach Reanimation ist eine Amplitudenminderung der EEG-Aktivität auch bei Patient:innen mit gutem Outcome häufig (Oh et al., 2015; Ruijter et al., 2017; Ruijter et al., 2018; Ruijter et al., 2019a; Rundgren et al., 2010; Sandroni et al., 2020; Scarpino et al., 2020; Sivaraju et al., 2015). Eine Multicenter-Studie fand bei Standard-EEG-Ableitungen einige Tage (Median 77 Stunden) nach Reanimation einige Patient:innen, die trotz Amplitudenminderung $< 20 \mu\text{V}$ mit gutem Outcome überlebten, hingegen keine Patient:innen mit gutem Outcome trotz Amplitudenminderung $< 10 \mu\text{V}$ (Westhall et al., 2016). Zwei weitere Studien fanden je ca. 10 % Patient:innen, die trotz Amplitudenminderung $< 20 \mu\text{V}$ ein gutes Outcome hatten, bei Ableitung der EEG 48–72 Stunden nach Reanimation (Backman et al., 2018; Benarous et al., 2019). In einer großen prospektiven Multicenter-Studie ($n = 850$) hatten bis zu 19 % der Patient:innen mit einem guten Outcome in den ersten 36 Stunden eine Amplitudenminderung $< 20 \mu\text{V}$, nach 36 Stunden jedoch keine mehr (Ruijter et al., 2019a). Insgesamt sollte eine Amplitudenminderung $< 20 \mu\text{V}$ daher nicht als starker Hinweis für ein schlechtes Outcome interpretiert werden (Sandroni et al., 2020).

Eine Amplitudenminderung $< 10 \mu\text{V}$ ist in den ersten Stunden nach Herzstillstand auch bei Patient:innen mit gutem Outcome nicht selten (Oh et al., 2015; Scarpino et al., 2020). Die Spezifität dieses Befunds für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes nimmt zwischen 12 und 72 Stunden nach dem Herzstillstand zu. Wird dieser Befund bei nicht sedierten Patient:innen 48 Stunden oder später nach dem Herzstillstand erhoben, belegt er eine schlechte Prognose mit hoher Wahrscheinlichkeit (Cloostermans et al., 2012; Oh et al., 2015; Ruijter et al., 2019a; Sandroni et al., 2020; Scarpino et al., 2020; Westhall et al., 2016). Eine Autopsiestudie zeigte eine sehr schwere HIE bei allen verstorbenen Patient:innen mit einem supprimierten EEG (Endisch et al., 2020), Bildgebungsstudien eine schwere HIE in der cMRT (Barth et al., 2020; Snider et al., 2022) und eine Biomarkerstudie massiv erhöhte Werte der Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Serum (Grindegard et al., 2022).

5.2.1.4 Burst-Suppression

Die ACNS-Klassifikation definiert für die Einordnung als Burst-Suppression-Muster Suppressionsphasen mit Amplituden $< 10 \mu\text{V}$ über 50–99 % der Ableitung und Bursts von

> 500 ms Dauer mit mindestens 3 Phasen (s. Abb. 1C). Liegt der Anteil an Suppressionsphasen bei 10–49 %, wird das Muster als „diskontinuierlich“ abgegrenzt (Hirsch et al., 2021). Ein Burst-Suppression-Muster innerhalb von Stunden und eine diskontinuierliche EEG-Aktivität innerhalb der ersten Tage nach Reanimation sagen ein schlechtes Outcome nicht sicher vorher (Backman et al., 2018; Cloostermans et al., 2012; Ruijter et al., 2019a; Sivaraju et al., 2015; Westhall et al., 2016). Diese Befunde können bereits bei flacher Sedierung auftreten (Ruijter et al., 2019b). Mehrere Studien identifizierten keine Patient:innen mit gutem Outcome bei Burst-Suppression-Muster (Benarous et al., 2019; Cronberg et al., 2011; Fugate et al., 2010; Rundgren et al., 2010; Scarpino et al., 2020; Sivaraju et al., 2015; Westhall et al., 2016). In anderen Studien fanden sich aber Patient:innen mit einem Burst-Suppression-Muster und gutem Outcome (Amorim et al., 2016; Backman et al., 2018; Forgacs et al., 2020; Seder et al., 2015; Tjepkema-Cloostermans et al., 2015). Eine Studie unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne Sedierung: Ein gutes Outcome trotz Burst-Suppression-Muster wurde lediglich bei Patient:innen beobachtet, bei denen das EEG unter bestehender Sedierung abgeleitet wurde (Amorim et al., 2015).

Burst-Suppression-Muster werden unterschieden in solche mit „heterogenen“ und solche mit „synchronen“ bzw. „identischen“ Bursts (= sehr ähnliche Konfiguration der ersten 500 ms der Bursts). Burst-Suppression-Muster mit identischen Bursts zeigen ein schlechtes neurologisches Outcome mit noch höherer Sicherheit, früher und weniger von Sedierung beeinflusst, als ein nach ACNS-Empfehlungen definiertes Burst-Suppression-Muster (Barbella et al., 2020b; Elmer et al., 2016a; Hofmeijer et al., 2014; Rossetti et al., 2009; Ruijter et al., 2019a; van Putten et al., 2019). Jedoch sind einzelne Patient:innen mit gutem Outcome trotz Burst-Suppression-Muster mit „identical bursts“ berichtet worden (Coppler et al., 2021; Peluso et al., 2021).

Zusammenfassend ist bei strikter Anwendung der ACNS-Klassifikation (Suppression < 10 μ V für 50–99 % der Ableitung), wenn relevante Sedierungseffekte ausgeschlossen sind und die Ableitung > 48 h nach Herzstillstand erfolgt, ein Burst-Suppression-Muster ein starker Hinweis für ein schlechtes Outcome.

5.2.1.5 Generalisierte periodische Entladungen bei supprimierter Hintergrundaktivität

Ebenfalls als „highly malignant“ wird der EEG-Befund kontinuierlicher periodischer Entladungen mit supprimierter Hintergrundaktivität (< 10 μ V) bewertet (s. Abb. 1B). In wenigen Studien wurde dieser Befund separat berichtet – keine Patient:innen mit diesem Befund hatten ein gutes neurologisches Outcome (Backman et al., 2018; Beretta et al., 2018; Lamartine Monteiro et al., 2016; Ruijter et al., 2019a; Westhall et al., 2016). Es ist entscheidend zu beachten, dass kontinuierliche periodische Entladungen nicht per se auf ein schlechtes Outcome hindeuten, sondern nur dann, wenn sie bei vollständig supprimierter

Hintergrundaktivität ($< 10 \mu\text{V}$) auftreten (Elmer et al., 2016a; Ruijter et al., 2019a; Westhall, 2017).

5.2.1.6 Elektroenzephalographischer Status epilepticus

Generalisierte Spike-Wave-Entladungen mit einer Frequenz von mindestens 3/s oder ein sich entwickelndes Muster von Entladungen jeder Art, das eine Frequenz von mindestens 4/s erreicht, werden gemäß ACNS-Klassifikation als sichere Zeichen für elektrographische epileptische Anfälle definiert. Als „elektroenzephalographischer Status epilepticus“ (ESE) wird eine kontinuierliche epileptische Aktivität im EEG für mindestens 10 Minuten oder für mindestens 20 % einer 60-minütigen Ableitung definiert (Hirsch et al., 2021). Nach den „Salzburg-Kriterien“ können unter bestimmten Umständen auch EEG-Muster mit Frequenzen der Entladungen von $< 2,5 \text{ Hz}$ als Status epilepticus gewertet werden – wenn eine räumlich-zeitliche Ausbreitung im EEG zu beobachten ist, wenn subtile klinische Zeichen eines Status epilepticus vorhanden sind oder wenn eine klinische Verbesserung nach Gabe anfallssupprimierender Medikation eintritt (Beniczky et al., 2013; Leitinger et al., 2015). Diese Nomenklatur ist in bisherigen Studien zu Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation uneinheitlich verwendet worden (Bronder et al., 2022; Lee, 2019; Westhall, 2017). Generalisierte periodische Entladungen $< 2,5 \text{ Hz}$ bei ansonsten supprimierter EEG-Aktivität, ohne räumlich-zeitliche Evolution im EEG und ohne klinisches Ansprechen auf anfallssupprimierende Medikation entsprechen nicht den „Salzburg-Kriterien“ eines Status epilepticus und sind bei Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation mit einer schlechten Prognose verknüpft (siehe unten).

Der EEG-Befund eines Status epilepticus ist ebenso wie einzelne elektroenzephalographische epileptische Anfälle nicht immer mit einem schlechten Outcome assoziiert (Beretta et al., 2018; Cronberg et al., 2011; De Stefano et al., 2023; Dragancea et al., 2015a; Perera et al., 2022; Rossetti et al., 2009; Ruijter et al., 2015; Seder et al., 2015). Es soll immer der Kontext mit anderen prognostischen Parametern bewertet und, falls möglich, der EEG-Verlauf beachtet werden. Patient:innen mit gutem Outcome trotz ESE weisen häufig vorangehend ein kontinuierliches EEG auf – im Gegensatz zu Patient:innen mit vorangehendem Burst-Suppression-EEG (Westhall, 2017). Insbesondere wenn die übrigen prognostischen Untersuchungen keine schwere HIE belegen, ist eine hoch dosierte und ausreichend lange anfallssupprimierende Therapie indiziert (viele Tage/wenige Wochen) (Backman et al., 2018; Beretta et al., 2018; Dragancea et al., 2015a; Petzinka et al., 2018; Rossetti et al., 2009). Die erhaltene Grundaktivität und Reaktivität kann bei Patient:innen mit einem ESE als EEG-Hinweis für ein noch mögliches gutes Outcome gewertet werden (Elmer et al., 2016a; Ruijter et al., 2015; Westhall, 2017).

In der randomisierten, prospektiven, multizentrischen TELSTAR-Studie ($n = 172$) verbesserte die hoch dosierte anfallssupprimierende und sedierende Behandlung von Patient:innen mit generalisierten periodischen Entladungen und rhythmischen und periodischen EEG-Mustern

nicht das Outcome (Ruijter et al., 2022). Der überwiegende Teil der Patient:innen fiel allerdings in die Kategorie „generalisierte periodische Entladungen“. Die Subgruppenanalyse der sehr kleinen Anzahl von Patient:innen mit Status epilepticus/epileptischen Anfällen deutet auf einen möglichen Effekt einer hoch dosierten anfallssupprimierenden und sedierenden Therapie in dieser Konstellation hin, in Übereinstimmung mit nicht randomisierten Beobachtungsstudien (Beretta et al. 2018; Cronberg, 2015; Dragancea et al., 2015a; Oh et al., 2015; Rossetti et al., 2009).

5.2.1.7 Fehlende Reaktivität des EEG

Eine Änderung von Amplitude und/oder Frequenz der EEG-Aktivität in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Applikation eines externen Stimulus (visuell, auditorisch oder Schmerz) zeigt die Reaktivität des EEG an (Hirsch et al., 2021). In einigen Studien wurde eine hohe Verlässlichkeit für die Vorhersage eines schlechten Outcomes für den Fall einer fehlenden EEG-Reaktivität berichtet (Crepeau et al., 2013; Rossetti et al., 2010a; Rossetti et al., 2017; Rossetti et al., 2010b). Dies konnte in anderen Studien aber nicht bestätigt werden (Admiraal et al., 2019; Bouwes et al., 2012b; Sivaraju et al., 2015; Westhall et al., 2016). Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz ist die fehlende Reizstandardisierung und Definition/Interpretation der EEG-Reaktivität sowie eine lediglich moderate Interrater-Reliabilität (Westhall et al., 2016). Wir empfehlen daher für eine möglichst untersucher-unabhängige und reproduzierbare Bestimmung der EEG-Reaktivität ein standardisiertes Vorgehen (Admiraal et al., 2017; Duez et al., 2018), wobei die Sedierung ein wichtiger Störfaktor bleibt (Ruijter et al., 2019b; Westhall et al., 2015).

Eine fehlende EEG-Reaktivität sollte daher nur sehr zurückhaltend und im Gesamtkontext als Hinweis für ein schlechtes Outcome interpretiert werden. Relevanter ist der Befund einer vorhandenen EEG-Reaktivität als Hinweis für das Fehlen einer schweren HIE und für eine mögliche Behandelbarkeit eines Status epilepticus.

5.2.1.8 Anhaltspunkte des EEG-Befunds für eine günstige Prognose

In mehreren Studien zeigten eine kontinuierliche, physiologische Hintergrundaktivität und eine erhaltene EEG-Reaktivität nach Testung von externen Stimuli („benignes EEG“) ein gutes Outcome bzw. das Fehlen einer schweren HIE an (Admiraal et al., 2019; Crepeau et al., 2013; Hofmeijer et al., 2015; Rossetti et al., 2017). Insbesondere die frühe Rückkehr einer kontinuierlichen Hintergrundaktivität innerhalb der ersten 12–24 Stunden ist ein Hinweis, dass keine schwere HIE vorliegt. Je früher die EEG-Aktivität kontinuierlich wird und je höher die Frequenzen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass keine schwere HIE vorliegt (Hofmeijer & van Putten, 2016; Oh et al., 2015; Ruijter et al., 2018; Ruijter et al., 2019a). Eine diskontinuierliche Hintergrundaktivität in den ersten Tagen nach Herzstillstand schließt ein gutes Outcome keinesfalls aus (Admiraal et al., 2019; Rossetti et al., 2017; Ruijter et al., 2019a).

5.2.2 Somatosensorisch evozierte Potenziale

Die somatosensorisch evozierten Potenziale (SSEP) nach Stimulation des N. medianus gehören zu den verlässlichsten Verfahren zur prognostischen Einschätzung nach Herzstillstand und Reanimation. Sie stellen an die Untersuchenden und Befundenden hohe Ansprüche, können aber trotz schwieriger Untersuchungsbedingungen auf der Intensivstation meist mit ausreichender Qualität abgeleitet werden. Im Gegensatz zum EEG sind die frühen kortikalen Komponenten der SSEP weitgehend unempfindlich gegen die üblicherweise verwendeten Dosen sedierender Medikation (Banoub et al., 2003; Horn & Tjepkema-Cloostermans, 2017; Koht et al., 1988). Die SSEP erfassen die Funktion der somatosensorischen Bahnen vom Stimulationsort am N. medianus bis zum Kortex. Die spinalen und/oder peripheren Potenziale müssen zwingend mit abgeleitet werden, um zwischen zentraler und peripherer Schädigung differenzieren zu können. Da der Kreislaufstillstand zu einem globalen Sauerstoffmangel führt, zeigt eine schwere Schädigung des somatosensorischen Kortex bei fast allen Patient:innen die schwere Schädigung des gesamten Kortex und ein schlechtes neurologisches Outcome an. Bei der Interpretation der SSEP-Befunde muss bedacht werden, dass selektive bilaterale hypoxische Schädigungen der zentralen somatosensorischen Bahnen sowie bilaterale zerebrale Vorschädigungen sehr selten, aber prinzipiell möglich sind und ggf. falsch ungünstige Befunde bedingen können.

5.2.2.1 SSEP-Methodik

Die meisten Studien (mit oder ohne TTM) haben die SSEP frühestens 24 Stunden nach dem Herzstillstand abgeleitet, häufig erst nach Wiedererwärmen und Beendigung der Sedierung (Bouwes et al., 2012a; Endisch et al., 2015; Leithner et al., 2010; Rossetti et al., 2010a; Samaniego et al., 2011). Wir empfehlen daher, SSEP nach Wiedererwärmen, möglichst nach Beendigung einer Sedierung und frühestens 24 Stunden nach Reanimation abzuleiten. Ob bilateral fehlende kortikale SSEP bei Ableitung zu noch früheren Zeitpunkten ebenfalls ein schlechtes Outcome verlässlich vorhersagen können (Scarpino et al., 2021b), muss erst noch in weiteren Studien untersucht werden.

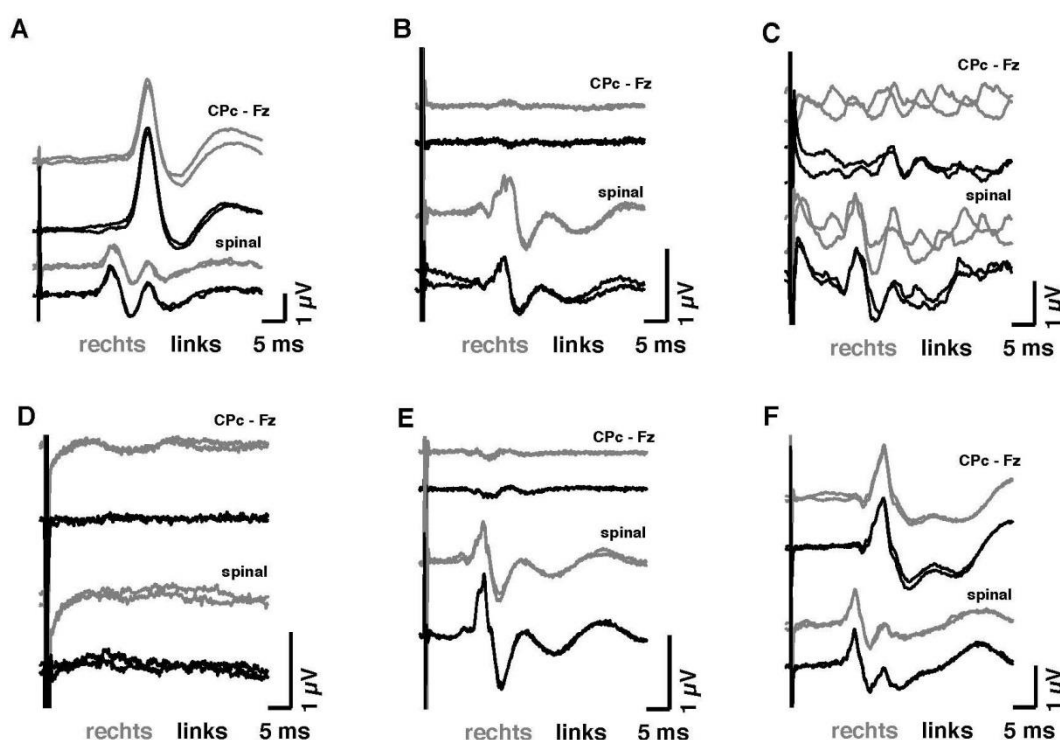
Es sollen bilateral die peripheren (Erbscher Punkt), spinalen und kortikalen N20-Potenziale (CP3/CP4) abgeleitet werden unter Beachtung internationaler Leitlinien zur Ableitung von Medianus-SSEP (American Clinical Neurophysiology Society, 2006). Von jeder Seite sollen zwei Ableitungen aus ausreichend vielen (100–500, ggf. mehr) gemittelten Einzelstimulationen erfolgen. Beidseits reproduzierte intakte spinale (oder periphere) Potenziale, die eine relevante periphere Schädigung ausschließen, sind zwingende Voraussetzung für die Vorhersage eines schlechten Outcomes bei fehlenden kortikalen SSEP. Die alleinige Ableitung kortikaler Antwortpotenziale (1-Kanal-SEP) ist zur Vorhersage einer ungünstigen Prognose keinesfalls ausreichend (s. Abb. 2). Darüber hinaus muss der Rauschpegel der kortikalen Ableitungen ausreichend niedrig sein, damit auch kleine kortikale Potenziale sicher identifiziert werden können. Verschiedene Autor:innen schlagen eine Amplitudengrenze von 0,1–0,3 μ V

(peak-to-peak) vor (Bauer et al., 2003; Endisch et al., 2015; Pfeifer et al., 2013; Sherman et al., 2000). Es liegen mehrere Studien zu Amplituden der kortikalen Potenziale vor, die diesen Rauschpegel unterstützen (Barbella et al., 2020a; Carrai et al., 2019; Endisch et al., 2015; Glimmerveen et al., 2020; Oh et al., 2019; Scarpino et al., 2021b; van Soest et al., 2021).

Für rauscharme Ableitungen sollte die Elektrodenimpedanz unter 5 kOhm liegen sowie Muskelartefakte vermieden werden, ggf. mittels Einsatzes von kurzwirksamen Muskelrelaxanzien.

Aufgrund der schwerwiegenden Entscheidungen, die an den Befund bilateral fehlender kortikaler SSEP geknüpft sind, sollten die Befunde nur von erfahrenen Elektrophysiolog:innen bzw. unter deren Supervision erstellt werden. Bei Unsicherheiten in der Einschätzung soll die erste Bewertung zunächst zurückhaltend formuliert werden und eine Verlaufskontrolle erfolgen.

Abbildung 2. Beispiele für SSEP-Ableitungen bei Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation



Dargestellt sind der Übersichtlichkeit halber lediglich die spinalen und kortikalen Ableitungen – periphere Ableitungen über Erb sollen immer mit durchgeführt werden. **A** – bilateral reproduzierbare kortikale SSEP mit hohen Amplituden – dieser Befund spricht in unselektierten Kohorten komatöser Patient:innen nach CA bei Ableitung in den ersten Tagen gegen eine sehr schwere HIE. **B** – bilateral fehlende kortikale SSEP (N20). Dieser Befund spricht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome. Voraussetzung sind ein niedriges Noise-Level der kortikalen Ableitungen ($< 0,25 \mu\text{V}$) und bilateral reproduzierbare spinalen SSEP. **C** – keine sicher reproduzierten kortikalen SSEP.

aber hohes kortikales Noise-Level. Eine solche Ableitung sollte nicht zur prognostischen Einschätzung verwendet, sondern wiederholt werden. **D** – bilateral fehlende kortikale SSEP, aber keine reproduzierten spinalen SSEP. Auch diese Ableitung sollte nicht zur prognostischen Einschätzung verwendet werden. **E** – reproduzierte spinale SSEP, kortikal zeigt sich ein sehr niedrigamplitudiges Potenzial von ca. 0,2 µV. Dieser Befund spricht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome, etwas weniger sicher als bei vollständigem Fehlen des kortikalen Potenzials. **F** – kortikale SSEP beidseits reproduzierbar, mittlere Amplituden (< 2,5 µV). Eine schwere HIE ist trotz der reproduzierbaren SSEP möglich, die Prognose offen.

5.2.2.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels SSEP

Bilateral fehlende kortikale SSEP (N20) sagen bei hoher Qualität der Ableitung (z. B. Abb. 2B) und Durchführung mindestens 24 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation ein schlechtes Outcome (Tod, Wachkoma oder sehr schwere neurologische Defizite) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit voraus (Bisschops et al., 2011; Bouwes et al., 2012a; Cronberg et al., 2011; Dragancea et al., 2015b; Endisch et al., 2015; Rossetti et al., 2010a; Samaniego et al., 2011; Sandroni et al., 2020). Einzelfälle von Patient:innen mit gutem Outcome bzw. zumindest Wiedererlangen einer Kommunikationsfähigkeit trotz bilateralen Verlusts der kortikalen SSEP sind aber beschrieben, insbesondere auch aus zwei großen prospektiven Studien (Arch et al., 2014; Bender et al., 2012; Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015b; Howell et al., 2013; Leithner et al., 2010; Nawfal et al., 2022; Pfeifer et al., 2013). Unter berichteten Fällen mit Wiedererlangen des Bewusstseins trotz bilateral fehlender SSEP sind sowohl solche mit qualitativ hochwertigen SSEP-Ableitungen als auch solche mit unzureichender Qualität der SSEP, z. B. einem fehlenden Nachweis der peripheren Weiterleitung (Abb. 2D) oder einem hohen kortikalen Noise-Level (Abb. 2C).

Zudem wurden die SSEP in den meisten Studien nicht verblindet untersucht, sondern in die Entscheidungen zur Therapiebeendigung einbezogen. Eine selbsterfüllende Prophezeiung („Self-fulfilling prophecy“) und Überschätzung der Spezifität für die Prognose eines schlechten Outcomes können daher nicht ausgeschlossen werden (Amorim et al., 2018). Allerdings sprechen Studien, in denen eine Therapiebeendigung aufgrund schwerer HIE nicht vorgenommen wurde (Scarpino et al., 2021b; Youn et al., 2022), Studien zur Histopathologie (Endisch et al., 2020; van Putten et al., 2019) und Studien zu Langzeitverläufen von Patient:innen mit SRW (Petzinka et al., 2018) dafür, dass ausgefallene kortikale Reizantworten tatsächlich ein zuverlässiger Indikator einer ungünstigen Prognose sind und dass der Effekt einer Self-fulfilling prophecy eher gering sein dürfte.

Bilateral fehlende kortikale SSEP sollten immer im Kontext der übrigen Parameter zur prognostischen Einschätzung bewertet werden. Die Sensitivität bilateral fehlender kortikaler SSEP für die Vorhersage eines schlechten Outcomes liegt nur bei etwa 50 %, da viele Patient:innen trotz schwerer HIE erhaltene kortikale SSEP zeigen (Bouwes et al., 2012a; Dragancea et al., 2015b) und extrazerebrale Todesursachen nicht selten sind (Dragancea et al., 2015b; Endisch et al., 2015).

Mehrere Studien an insgesamt über 2000 Patient:innen haben die Amplituden der frühen kortikalen Medianus-SSEP nach Herzstillstand und Reanimation untersucht. In allen Studien fand sich ein Grenzwert der Amplitude, unterhalb dessen keine Patient:innen mit gutem neurologischem Outcome überlebten. Die Grenzwerte lagen zwischen 0,4 und 1,0 μV (Barbella et al., 2020a; Carrai et al., 2019; Endisch et al., 2015; Glimmerveen et al., 2020; Oh et al., 2019; Scarpino et al., 2021b; van Soest et al., 2021). Der Befund sehr niedriger Amplituden kann anhand der aktuellen Studienlage als deutlicher Hinweis für ein schlechtes Outcome interpretiert werden. Pragmatisch erscheint dabei ein Grenzwert knapp unterhalb der in den bisherigen Studien beobachteten Grenzwerte sinnvoll (z. B. 0,3 μV).

5.2.2.3 Anhaltspunkte des SSEP-Befunds für eine günstige Prognose

In mehreren Studien fand sich ein oberer Grenzwert um 2,5–3,0 μV für die Amplituden von kortikalen SSEP bei Patient:innen mit klinisch oder hirnbioptisch gesicherter schwerer HIE (Barbella et al., 2020a; Carrai et al., 2019; Choi et al., 2017; Endisch et al., 2015; Endisch et al., 2020; Oh et al., 2019; Petzinka et al., 2018). Hohe Amplituden der kortikalen SSEP sprechen daher gegen eine schwere HIE und sollten zum Anlass genommen werden, gegenteilige Befunde anderer prognostischer Diagnostik kritisch zu überprüfen. Sicher ausgeschlossen ist eine schwere HIE bei hohen Amplituden der SSEP allerdings nicht (Scarpino et al., 2021b).

5.3 Serum-Biomarker

5.3.1 Neuronenspezifische Enolase

Die neuronenspezifische Enolase ist ein Enzym des Glukosestoffwechsels, das in Neuronen in hoher Konzentration vorkommt (Marangos & Schmechel, 1987). Relevante Konzentrationen finden sich allerdings auch in Erythrozyten und Thrombozyten sowie in manchen malignen Tumoren. Im Rahmen einer HIE wird NSE aus geschädigten Neuronen ins Blut freigesetzt. Dabei zeigt sich ein deutlicher Konzentrationsanstieg über die ersten zwei Tage nach Reanimation (Stammet et al., 2015). Die NSE-Serumkonzentration ist als prognostischer Marker in vielen Kliniken verfügbar, kostengünstig, nicht durch Sedierung beeinflusst, untersucherunabhängig und korreliert mit dem Ausmaß der HIE.

5.3.1.1 Methodik der NSE-Bestimmung

Es stehen verschiedene kommerzielle Testverfahren zur Verfügung. Da Hämolyse ein wesentlicher Störfaktor ist, sollte immer parallel der Hämolyse-Index bzw. das freie Hämoglobin bestimmt werden. Hämolytische Proben (fHb > 50 mg/dl) sollten nicht zur Prognostizierung des Outcomes verwendet werden (Stammet et al., 2015; Tolan et al., 2013). Da die Halbwertszeit von fHb im Serum deutlich kürzer ist als die der NSE, ist eine wenige Tage zurückliegende Hämolyse als Störfaktor trotz Bestimmung von Hämolyse-Index/fHb möglich. Typische klinische Konstellationen, die bei Patient:innen nach Reanimation zu einer Hämolyse

führen (wie extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), intraaortale Ballonpumpen (IABP) oder Transfusionen von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten) müssen als Störfaktoren berücksichtigt werden (Johnsson et al., 2000). Verfahren verschiedener Hersteller stimmen in den absoluten Messwerten nicht gut überein, daher sollte das verwendete Verfahren bei der Interpretation berücksichtigt werden (Mlynash et al., 2013).

Die meisten Studien haben die NSE-Serumkonzentration 24, 48 und/oder 72 Stunden nach Reanimation untersucht. Am besten validiert und prognostisch verlässlich sind die Zeitpunkte 48 und 72 Stunden. Ein Anstieg der NSE-Serumkonzentration im Verlauf der ersten Tage liefert eine relevante Zusatzinformation (Huntgeburth et al., 2014; Oksanen et al., 2009; Stammet et al., 2015; Storm et al., 2012). Eine sichere Vorhersage eines schlechten Outcomes allein anhand des Anstiegs der NSE-Serumkonzentration ist aber nicht möglich (Stammet et al., 2015).

5.3.1.2 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels NSE

Mehrere Studien berichten Grenzwerte der NSE-Serumkonzentration 48 bis 96 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation, oberhalb derer keine Patient:innen mit gutem Outcome überlebten. Allerdings unterscheiden sich diese Grenzwerte zwischen unterschiedlichen Studien zum Teil erheblich und reichen von 28 bis 97 ng/ml (Bouwes et al., 2012a; Daubin et al., 2011; Lissner Ostlund et al., 2021; Nakstad et al., 2020; Oh et al., 2019; Oksanen et al., 2009; Rundgren et al., 2009; Samaniego et al., 2011; Steffen et al., 2010; Streitberger et al., 2017). Eine große multizentrische Studie fand einen oberen Grenzwert der NSE-Serumkonzentration 72 Stunden nach Herzstillstand von 50 ng/ml bei konsequentem Ausschluss hämolytischer Proben mittels Bestimmung des Hämolyse-Index (Stammet et al., 2015). Dies traf sowohl auf Patient:innen nach TTM bei 33 °C als auch bei 36 °C für 24 Stunden zu. Ein signifikanter Unterschied der NSE-Serumkonzentrationen zwischen den beiden Temperatur-Gruppen fand sich nicht. Die Studie spricht somit gegen einen relevanten Einfluss der Intensität der Hypothermie-Behandlung auf den NSE-Grenzwert zur Vorhersage eines schlechten Outcomes. Die ERC/ESICM-Leitlinie zur „Post Resuscitation Care“ von 2021 empfiehlt auf Grundlage dieser und weiterer Studien zu NSE einen Grenzwert von 60 mg/dl für die Vorhersage eines schlechten Outcomes (Nolan et al., 2021). Allerdings fand eine große retrospektive multizentrische Studie einen höheren Grenzwert von 90 ng/ml (Streitberger et al., 2017). Lediglich drei Patient:innen mit identifizierbaren Störfaktoren hatten trotz NSE-Werten oberhalb dieses Grenzwerts ein gutes Outcome. Auch aus den zahlreichen weiteren Studien zur NSE sind nur wenige weitere Patient:innen mit gutem Outcome trotz einer NSE-Serumkonzentration > 100 ng/ml 48–96 Stunden nach Reanimation berichtet worden, wobei mögliche Störfaktoren (z. B. Hämolyse, maligne Tumoren, zusätzliche akute Hirnerkrankungen) nicht immer untersucht bzw. ausgeschlossen wurden (Huntgeburth et al., 2014; Krumnikl et al., 2002; Youn et al., 2022; Zellner et al., 2013). Die Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten Outcomes bei NSE-Serumkonzentrationen oberhalb eines Grenzwerts von 60–90

ng/ml liegt in vielen Studien um etwa 50 % (Stammet et al., 2015; Streitberger et al., 2017). Lissner Östlund et al. berichten einzelne Patient:innen mit gutem Outcome und NSE-Werten > 60 mg/dl trotz konsequenten Ausschlusses hämolytischer Proben anhand des Hämolyse-Index, aber teils mit anderen identifizierbaren Störfaktoren (Lissner Ostlund et al., 2021).

Zusammenfassend ist eine NSE-Serumkonzentration > 90 ng/ml 48–96 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation nach Ausschluss möglicher Störfaktoren bei anhaltend bewusstlosen Patient:innen ein sehr starker Hinweis für ein schlechtes Outcome. Ein deutlicher Anstieg der NSE-Serumkonzentration innerhalb der ersten Tage nach Reanimation ist ebenfalls ein deutlicher Hinweis für ein schlechtes Outcome. Eine sichere prognostische Einschätzung allein anhand der NSE-Serumkonzentration oder des Konzentrationsverlaufs ist nicht möglich, da Störfaktoren nicht immer bekannt sind. Die Ergebnisse müssen daher im Kontext der übrigen prognostischen Diagnostik und des klinischen Verlaufs bewertet werden.

5.3.1.3 Anhaltspunkte der NSE für eine günstige Prognose

In einer multizentrischen retrospektiven Studie an 1053 Patient:innen hatten nur zwei von 84 Patient:innen, die in einem SRW überlebten, eine normwertige NSE (< 17 ng/ml, drei Tage nach Reanimation bestimmt). Eine sehr niedrige NSE-Serumkonzentration drei Tage nach Reanimation macht somit eine sehr schwere HIE unwahrscheinlich (Lissner Ostlund et al., 2021; Moseby-Knappe et al., 2021; Streitberger et al., 2017) und sollte Anlass zu einer kritischen Re-Evaluation von Befunden geben, die ein schlechtes Outcome nahelegen.

5.3.2 Neurofilament-Leichtketten

Unter einigen neuen Biomarkern, die in wenigen Studien zur Prognose nach Herzstillstand und Reanimation untersucht worden sind (z. B. Tau, GFAP) erscheint zum Zeitpunkt der Leitlinien-erstellung die Serumkonzentration der Neurofilament-Leichtketten (NfL) als neuer Prognoseparameter am vielversprechendsten (Ebner et al., 2020; Mattsson et al., 2017). NfL sind intrazelluläre Proteine in Neuronen, die bei einer schweren HIE durch neuronalen Zelluntergang freigesetzt werden und dann in deutlich erhöhten Konzentrationen im Serum zu messen sind. Wegen der geringen absoluten Konzentration ist die Messung aufwendig und steht zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie nur wenigen Kliniken in der klinischen Routine zur Verfügung. Aufgrund der wachsenden Bedeutung für weitere neurologische Erkrankungen ist allerdings damit zu rechnen, dass sich dies ändern wird.

Analysen eines großen Kollektivs von Patient:innen (n = 717) einer internationalen, multizentrischen Studie deuten darauf hin, dass die Serum-NfL-Konzentration bereits 24 Stunden nach Herzstillstand und Reanimation ein schlechtes Outcome mit hoher Spezifität (nahe 100 %) und einer der NSE-Serumkonzentration wahrscheinlich überlegenen Sensitivität (um 60 %) vorhersagen kann (Moseby-Knappe et al., 2021). Diese Befunde bestätigten sich in einer finnischen Multicenter-Studie (Wiheraari et al., 2022), einer „Real World“-Studie an

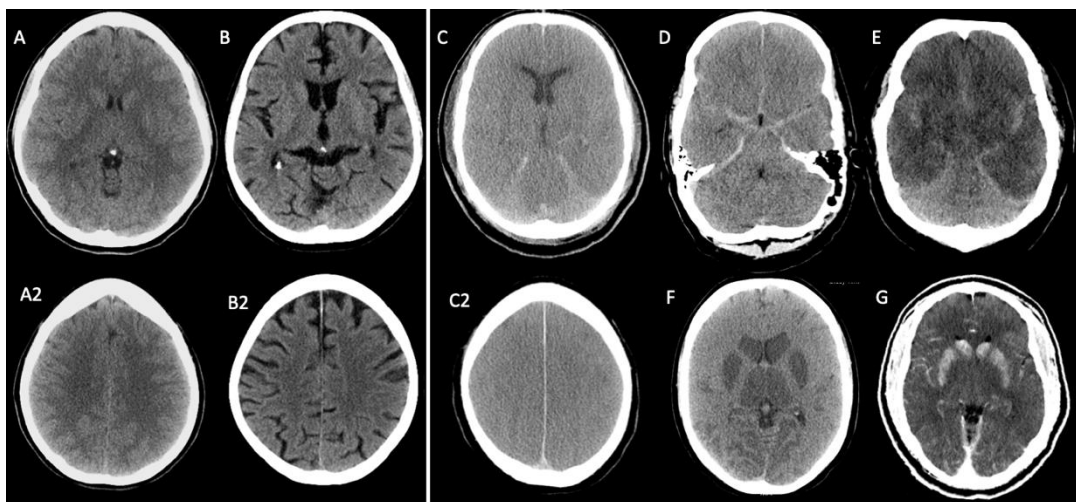
OHCA- und IHCA-Patient:innen (Levin et al., 2023) und in einer retrospektiven koreanischen Studie in einer Kohorte ohne frühe Therapiebeendigung und damit ohne Risiko einer „Self-fulfilling prophecy“ (Song et al., 2023). Patient:innen mit Serum-NfL > 2000 pg/ml und gutem Outcome wurden in diesen Studien an insgesamt > 1600 Patient:innen bislang nicht berichtet. Moseby-Knappe et al. konnten zudem zeigen, dass niedrige Serum-NfL-Konzentrationen (< 55 pg/ml) eine schwere HIE weitgehend sicher ausschließen, ebenfalls bei Bestimmung bereits 24 Stunden nach Reanimation (Moseby-Knappe et al., 2021). Sollten sich diese Daten in weiteren Studien bestätigen, könnte dies bei breiterer Verfügbarkeit im klinischen Alltag große Bedeutung erlangen: Dann könnten Angehörige und Intensivmediziner:innen bereits 24 Stunden, möglicherweise sogar 12 Stunden nach Reanimation (Levin et al., 2023) bei noch komatösen Patient:innen in vielen Fällen eine verlässliche Information darüber erhalten, dass keine schwere HIE vorliegt.

5.4 Bildgebung

Die frühe kraniale Computertomographie (cCT) in den ersten Studien nach Herzstillstand und Reanimation dient dem Ausschluss intrazerebraler Ursachen eines Herzstillstands, insbesondere von Subarachnoidalblutungen, und der Erkennung von Komplikationen der Akuttherapie (z. B. intrazerebrale Blutungen) (Arnaout et al., 2015; Inamasu et al., 2009).

Die zerebrale Bildgebung liefert aber auch wichtige prognostische Informationen. Vorteile sind die ubiquitäre Verfügbarkeit, die Unabhängigkeit von einer Sedierung und die direkte Visualisierung der Hirnschädigung. Zeichen der HIE in der cCT sind ein globales Hirnödem mit Verstreichen der Sulci, vermindertem bzw. aufgehobenem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz (Angleichung der Röntgendichte) und in sehr ausgeprägten Fällen Hypodensitäten der Basalganglien und des Kortexbands („reversal sign“) (Inamasu et al., 2010). In schweren Fällen findet sich auch eine erhöhte Dichte des Liquors in den basalen Zisternen („Pseudo-SAB“). Abbildung 3 zeigt typische cCT-Befunde bei Patient:innen nach Reanimation. In der cMRT finden sich DWI-Restriktionen insbesondere kortikal und in den Basalganglien, deren Ausmaß mit der Schwere der HIE korreliert (Greer & Wu, 2017).

Abbildung 3. Typische cCT-Befunde nach Herzstillstand und Reanimation



A/A2 – Normalbefund bei geringem Alter, reguläre Grau-Weiß-Differenzierung, schmale Liquorräume; B/B2 – Normalbefund bei höherem Alter, reguläre Grau-Weiß-Differenzierung, weitere Liquorräume; C/C2 – globales Hirnödem mit aufgehobener Grau-Weiß-Differenzierung bei schwerer HIE; D – Pseudo-SAB bei schwerer HIE; E – „white cerebellum sign“ bei deutlicher Hypodensität der Großhirnhemisphären bei schwerer HIE; F – „reversal sign“ – Hypodensitäten der grauen Substanz in den Basalganglien und teilweise des Kortexbands okzipital bei schwerer HIE; G – ausgeprägte Hyperdensitäten der grauen Substanz der Basalganglien nach Kontrastmittelgabe bei schwerer HIE.

Zur Objektivierung der Befunde in der cCT dient die Bestimmung der gray-white-matter ratio (GWR), für die MRT die Berechnung des Hirnvolumens mit Werten des „apparent diffusion coefficient“ (ADC) unterhalb einer kritischen Grenze (Hirsch et al., 2016; Metter et al., 2011).

Der ideale Untersuchungszeitpunkt für die cCT zur prognostischen Einschätzung nach HIE ist unklar. Die Sensitivität für die Detektion einer schweren HIE nimmt über Stunden bis wenige Tage nach Herzstillstand und Reanimation zu. Wahrscheinlich ist ein Zeitpunkt von 2–5 Tagen nach Reanimation für eine prognostische cCT am besten geeignet (In et al., 2022; Kenda et al., 2021; Kirsch et al., 2021; Lang et al., 2022; Langkjaer et al., 2015; Scheel et al., 2013; Streitberger et al., 2019).

Die in der cMRT erkennbaren Diffusionsrestriktionen nehmen über die ersten Tage nach Reanimation zu. Daher wird die cMRT zur prognostischen Einschätzung meist 2–5 Tage nach der Reanimation durchgeführt (Greer & Wu, 2017; Hirsch et al., 2016; Mlynash et al., 2010).

5.4.1 Vorhersage eines schlechten Outcomes mittels cCT/cMRT

Ein ausgeprägtes hypoxisch-ischämisches Hirnödem mit vollständig aufgehobenem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz, in den Großhirnhemisphären und in den Basalganglien ($\text{GWR} \leq 1,0$) ist ein starker Hinweis für ein schlechtes Outcome. Dies wird durch zahlreiche Studien belegt, die eine hohe Spezifität für die Prognose eines schlechten Outcomes für eine GWR unterhalb eines Grenzwerts gefunden haben, der meist zwischen 1,10 und 1,20 liegt (In et al., 2022; Kirsch et al., 2021; Lang et al., 2022; Metter et al., 2011; Scarpino et al., 2019a; Scheel et al., 2013; Streitberger et al., 2019; Youn et al., 2017). Die Sensitivität der Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes mittels cCT hängt stark vom Zeitpunkt der Bildgebung ab, ist bei sehr frühen cCT teils sehr niedrig (Lee et al., 2016), erreicht bei späten cCT aber 30–50 % (In et al., 2022; Kirsch et al., 2021; Streitberger et al., 2019). Aufgrund der Heterogenität der Methoden zur GWR-Bestimmung und der unterschiedlichen Zeitpunkte der cCT sind die Studien nur eingeschränkt vergleichbar. Bei der Verwendung eines Grenzwerts muss die Methode zur GWR-Bestimmung berücksichtigt werden (Cristia et al., 2014; Hanning et al., 2016; Lang et al., 2022; Metter et al., 2011; Scheel et al., 2013).

Nur wenige Studien haben die qualitative Bewertung von cCT durch (Neuro-)Radiolog:innen zur prognostischen Einschätzung berichtet. Drei Studien fanden eine hohe Spezifität für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes für den Befund eines generalisierten Hirnödems, mit höherer Sensitivität für späte cCT (> 24 Stunden nach Reanimation) (Lang et al., 2022; Moseby-Knappe et al., 2017; Schick et al., 2022). Youn et al. berichten eine relevant hohe Rate falsch ungünstiger prognostischer Einschätzungen mittels früher cCT (median 40–60 Minuten nach Reanimation) (Youn et al., 2022). Für die qualitative (neuro-)radiologische Bewertung der cCT bei Patient:innen nach Reanimation gibt es bislang kein validiertes, standardisiertes Verfahren. Die zahlreichen Studien zur GWR – die keine Patient:innen mit gutem Outcome bei $\text{GWR} \leq 1,0$ fanden – zeigen, dass der vollständige Verlust der Differenzierung zwischen grauer (Basalganglien, Kortex) und weißer Substanz ein sehr starker Hinweis für ein schlechtes neurologisches Outcome ist.

Gut belegt ist der generelle Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der DWI-Läsionen in der cMRT und der Schwere der HIE. Ausgedehnte DWI-Läsionen des Kortex bihemisphäriell und der Basalganglien machen ein schlechtes Outcome sehr wahrscheinlich. DWI-Läsionen per se schließen aber ein gutes Outcome nicht aus. Unterschiedliche Quantifizierungsmethoden sind beschrieben worden, z. B. der Anteil von Hirngewebe mit ADC-Werten unterhalb einer kritischen Grenze (Hirsch et al., 2020; Hirsch et al., 2016). Velly et al. fanden für die Quantifizierung der Schädigung von Fasertrakten bei an Tag 7 nach Herzstillstand noch komatösen Patient:innen mittels „diffusion tensor imaging“ (DTI) eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines schlechten Outcomes (Velly et al., 2018). Die Etablierung dieser Analysen ist allerdings aufwendig und sie sind aktuell nicht für die klinische Routine verfügbar. Youn et al. berichten für den Befund von schweren HIE-assoziierten Veränderungen in der cMRT im Median 3–4 Tage nach Reanimation eine sehr hohe Spezifität für die Vorhersage eines schlechten

neurologischen Outcomes (Youn et al., 2022). Eine Definition für die Diagnose schwerer HIE-assoziiierter Veränderungen wird allerdings nicht angegeben.

Die Studien zur prognostischen Aussagekraft der Bildgebung sind meist retrospektiv und weisen häufig eine geringe Fallzahl auf. Die Qualität der Evidenz für cCT und cMRT zur prognostischen Einschätzung ist daher noch begrenzt (Lopez Soto et al., 2020).

5.4.2 Anhaltspunkte aus der Bildgebung für eine günstige Prognose

Eine unauffällige cCT schließt eine schwere HIE nicht aus (Hirsch et al., 2016; Kenda et al., 2021; Metter et al., 2011; Scheel et al., 2013). Das Fehlen jeglicher DWI-Läsionen in der cMRT 2–7 Tage nach Herzstillstand und Reanimation ist aber ein starker Hinweis dafür, dass keine schwere HIE vorliegt (Ryoo et al., 2015; Sandroni et al., 2022a). Ein sicherer Ausschluss einer schweren HIE ist allerdings mittels Bildgebung aktuell nicht möglich.

5.5 Methodisches Problem selbsterfüllender Prophezeiungen („Self-fulfilling prophecies“)

Die Aussagekraft vieler klinischer Studien zur neurologischen Prognosediagnostik nach Herzstillstand und Reanimation ist dadurch eingeschränkt, dass Effekte einer selbsterfüllenden Prophezeiung möglich sind (Bouwes et al., 2012a; Geocadin et al., 2012; Rossetti et al., 2010a; Sandroni & Geocadin, 2015). Häufig waren Ergebnisse der in den Studien evaluierten Prognosediagnostik den Intensivstations-Behandlungsteams bekannt, führten zu Therapiebeendigungen und die Patient:innen verstarben daraufhin (Geocadin et al., 2006). Es bleibt in diesen Studien unklar, ob die Patient:innen nicht doch ein besseres Outcome gehabt hätten, wenn die maximale Therapie fortgeführt worden wäre. Dies trifft z. B. für SSEP, klinische Untersuchungsbefunde und EEG-Befunde zu (Bouwes et al., 2012a; Seder et al., 2015).

Therapiebeendigungen, wie sie in einigen europäischen Ländern und den USA häufig durchgeführt werden, sind in anderen Ländern, wie etwa in Italien oder Südkorea, nicht üblich. Bestimmte Therapielimitierungen – wie z. B. in wenig aussichtsreichen klinischen Konstellationen keine Dialyse zu beginnen – werden aber auch in diesen Ländern vorgenommen (Phua et al., 2015). Der deutlich höhere Anteil von Langzeit-Überlebenden mit sehr schweren neurologischen Defiziten zeigt aber, dass das Risiko einer Self-fulfilling prophecy durch vorzeitige Therapiebeendigungen in Studien aus diesen Ländern erheblich niedriger ist. Die Ergebnisse von Studien aus Ländern mit geringerem Ausmaß von Therapiebegrenzungen sprechen zusammenfassend gegen einen deutlichen Effekt einer möglichen Self-fulfilling prophecy für die in dieser Leitlinie dargestellten Untersuchungsbefunde mit hoher Vorhersagekraft für ein schlechtes neurologisches Outcome.

So untersuchte z. B. eine große retrospektive südkoreanische Registerstudie prognostische Befunde von 660 Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation. Keine Patient:innen mit den Befunden „bilateral fehlende Pupillenlichtreaktion/Kornealreflexe“, „bilateral fehlende N20 der SSEP“, „highly malignant EEG“ oder Zeichen der schweren HIE in der cMRT überlebten mit einem guten neurologischen Outcome nach sechs Monaten. Es fanden sich lediglich einzelne Patient:innen mit gutem Outcome bei NSE-Serumwerten > 60 mg/dl oder ungünstigen Befunden der sehr frühen cCT (Youn et al., 2022). Auch in einer großen prospektiven italienischen Studie zur frühen Prognosediagnostik ergab sich kein Anhalt für eine Self-fulfilling prophecy der Befunde „bilateral fehlende N20 der SSEP“, „highly malignant EEG“ oder Zeichen der schweren HIE in der cCT (GWR unterhalb eines kritischen Cut-offs) (Scarpino et al., 2020; Scarpino et al., 2019a). Ebenso fand eine monozentrische deutsche Studie an Patient:innen ohne frühe Therapiebeendigung keine Hinweise für eine Self-fulfilling prophecy (Petzinka et al., 2018).

Studien legen nahe, dass eine frühe Therapiebeendigung aufgrund einer angenommenen schlechten neurologischen Prognose ohne ausreichende Beobachtungszeit und ohne multimodale prognostische Untersuchungen im klinischen Alltag zur Mortalität von Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation beitragen (Elmer et al., 2016b; May et al., 2019). Weitere klinische Studien zu Effekten einer möglichen Self-fulfilling prophecy sind daher notwendig.

6 Algorithmus zur Prognostizierung

Bei Patient:innen, die nach einer Reanimation innerhalb der ersten 72 Stunden nicht wieder wach und kontaktfähig werden, sollten Untersuchungen zur Prognosevorhersage durchgeführt werden (s. Tab. 2). Die idealen Zeitpunkte der Untersuchungen variieren. Auch Untersuchungen, die früher als 72 Stunden nach der Reanimation durchgeführt wurden, können aussagekräftig sein. Eine zusammenfassende Beurteilung der Prognosedagnostik sollte aber im Regelfall nicht früher als 72 Stunden nach Reanimation vorgenommen werden.

Tabelle 2. Multimodale Diagnostik zur Prognose-Vorhersage

Zeitpunkt	Untersuchungen	Voraussetzungen für Interpretation
täglich	neurologische Untersuchung (weiterhin komatös/reaktionslose Wachheit? Myoklonien? Epileptische Anfälle? Fokalneurologie? Hirnstammreflexe?)	keine/minimale Sedierung/Muskelrelaxation
> 72 h	Pupillenlichtreaktion	cave: Pupillenlichtreaktion evtl. nicht sicher beurteilbar bei beidseits engen Pupillen; Effekte von Medikation (Opiate), Augenerkrankungen/-operationen als mögliche Störfaktoren bedenken
48 – 96 h	NSE-Serumkonzentration	keine signifikante aktuelle oder wenige Tage zurückliegende Hämolyse (h-Index/fHb immer mitbestimmen, ECMO, IABP, Transfusionen von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten berücksichtigen) keine NSE-produzierenden Tumore, keine anderen akuten Hirnerkrankungen neben einer möglichen HIE (z. B. frische Hirninfarkte, Hirnblutungen)
Tag 2 – 7	Medianus-SSEP (> 24 h, ggf. wiederholt)	vorhandene periphere/spinale Reizantwort, niedriger Rauschpegel der kortikalen Ableitungen (< 0,25 µV)
	EEG (> 48 h, ggf. wiederholt) in erfahrenen Zentren ggf. frühe kontinuierliche EEG ab Aufnahme auf der Intensivstation	keine/nur geringe Sedierung, Ausschluss schwerer metabolischer Störungen
	cCT/cMRT	Ausschluss relevanter Bildartefakte, anderer intrakranieller Pathologien, die mit der qualitativen oder quantitativen Analyse interferieren GWR methodenspezifisch cave cCT: Hohes Hirnvolumen bei jungen Patient:innen kann als Hirnödem fehlinterpretiert werden, entscheidend ist die Beurteilung der Differenzierung von grauer und weißer Substanz; eine schwere HIE sollte nur bei weitgehend oder vollständig aufgehobener Grau-Weiß-Differenzierung sowohl in den Basalganglien als auch frontoparietal bihemisphärisch diagnostiziert werden.

Eine sichere Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit für die Wiedererlangung relevanter kognitiver Funktionen, von Kommunikationsfähigkeit und Selbstständigkeit ist häufig nicht möglich. Die aktuelle Studienlage erlaubt jedoch in vielen Fällen mit schwerer HIE, eine ungünstige Prognose mit so hoher Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, dass daran Entscheidungen über eine Fortführung oder eine Beendigung der Intensivtherapie geknüpft werden können.

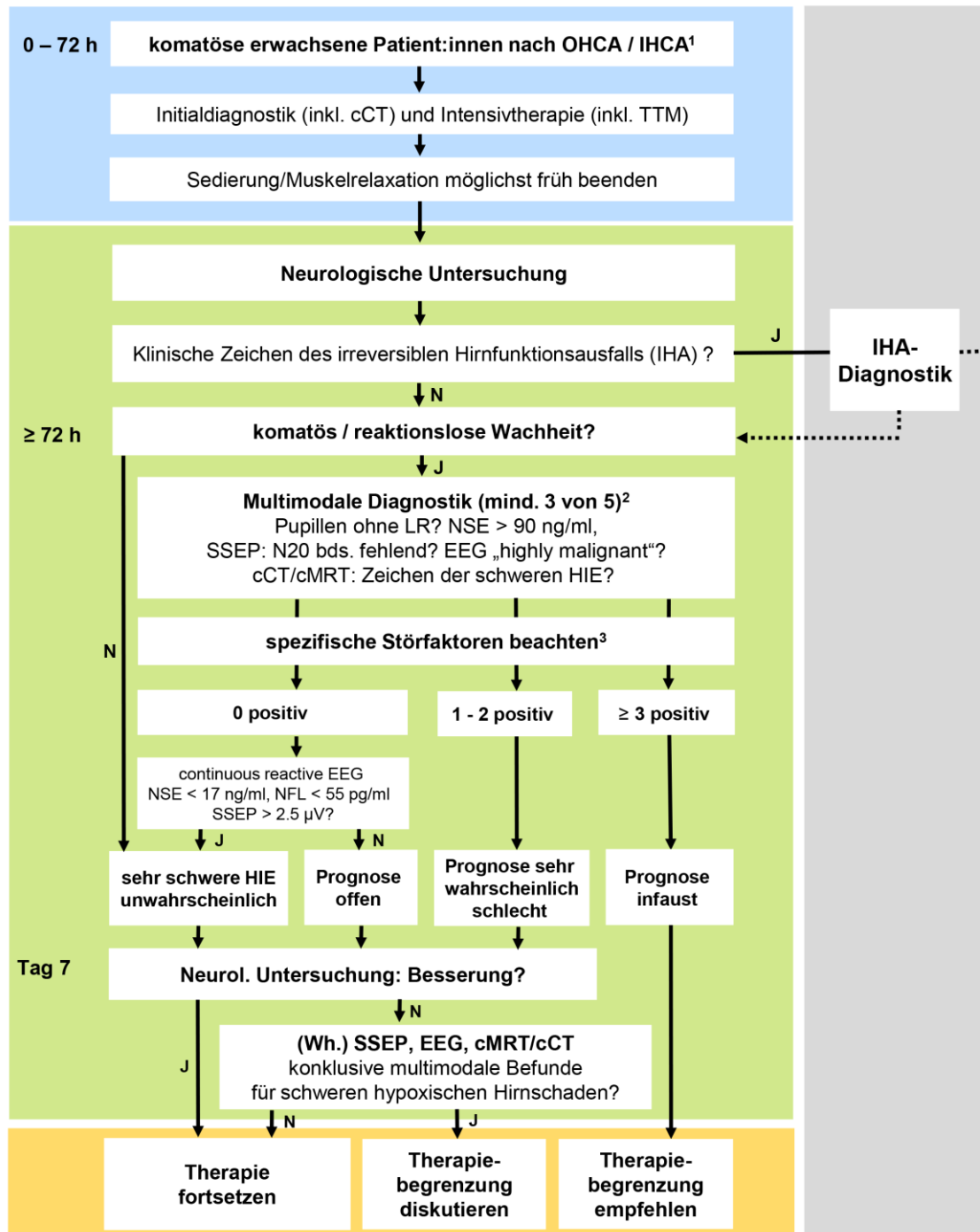
Internationale Leitlinien und Expert:innen betonen als Kernpunkte der prognostischen Diagnostik (i.) eine ausreichende Wartezeit bis zur zusammenfassenden Bewertung der erhobenen Befunde, die im Regelfall nicht früher als 72 Stunden nach Reanimation erfolgen sollte; (ii.) die Kombination mehrerer prognostischer Untersuchungen zur Verbesserung der Aussagekraft (multimodale Diagnostik) und (iii.) die klinische Verlaufsbeobachtung und ggf. Wiederholung prognostischer Zusatzuntersuchungen in unsicheren Fällen.

Therapieentscheidungen sollten grundsätzlich nicht auf dem Ergebnis eines einzelnen diagnostischen Tests beruhen, da für alle prognostischen Untersuchungsbefunde falsch positive Fälle berichtet wurden.

Abbildung 4 zeigt beispielhaft einen auf Grundlage der bis Februar 2023 verfügbaren klinischen Studien unter Berücksichtigung dieser Kernaspekte weiterentwickelten Algorithmus zur Prognose nach Reanimation.

Abbildung 4. Prognose-Algorithmus bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE)

Prognose nach Reanimation



1 – Junge Erwachsene sind in Prognosestudien unterrepräsentiert, dies sollte bei der Interpretation der Diagnostik bedacht werden

2 – Zeitpunkte: Pupillen-Lichtreaktion ab 72 h n. CA, Serum-NSE-Konzentration 48 - 96 h, EEG > 48h, SSEP > 24 h n. CA. „Highly malignant“ EEG nach Westhall et al. Neurology 2016. CCT (bester Zeitpunkt 2 - 5 Tage nach CA) Zeichen der schweren HIE: Fehlende Differenzierung zw. grauer und weißer Substanz (Basalganglien u. Kortex/subkortikales Marklager), cMRT: ausgedehnte DWI-Restriktionen Basalganglien u. kortikal

3 – Pupillen-LR: nicht werten bei sehr engen Pupillen, Augenerkrankungen, Opiat-Therapie; NSE: Hämolyse (fHb > 50 mg/dl, Hämolyse in Tagen vor Messung auch ohne fHb-Erhöhung am Tag der NSE-Bestimmung), maligne Tumoren, akute Hirnerkrankungen; SEP: fehlende periphere/spinale SEP; kortikales Noise-Level beachten; EEG: relevante Effekte sedierender Medikation.

Ein Algorithmus zur prognostischen Einschätzung ist ebenfalls Bestandteil der aktuellen europäischen Leitlinien des ERC/der ESICM (siehe Anhang 1 (Nolan et al., 2021)). Dieser wurde in einer großen koreanischen Beobachtungsstudie extern validiert (Youn et al., 2022). Dabei fanden sich unter 660 Patient:innen keine, die trotz der Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes anhand des Algorithmus dennoch ein gutes neurologisches Outcome (Cerebral Performance Category 1 – 2) nach 6 Monaten hatten, auch wenn bei einigen Patient:innen Untersuchungsergebnisse einzelner prognostischer Untersuchungen falsch positiv waren. Eine Stärke der Studie besteht darin, dass frühe Therapiebeendigungen in Südkorea nicht durchgeführt werden und somit die Gefahr einer „Self-fulfilling prophecy“ in diesem Patient:innenkollektiv sehr gering ist.

Der hier abgebildete Algorithmus stimmt bezüglich der empfohlenen Prognosedagnostik und deren Bewertung weitgehend mit dem in den Leitlinien von ERC/ESICM dargestellten überein, betont darüber hinaus aber einige praktische Aspekte (aktive Erwägung von Störfaktoren der Prognosedagnostik, Beobachtungszeit in unsicheren Fällen, ggf. Wiederholung/Ergänzung von prognostischen Untersuchungen, Berücksichtigung von Untersuchungsergebnissen, die gegen die Annahme einer schlechten Prognose sprechen, Diagnostik bei irreversiblen Hirnfunktionsausfall). Dies soll das klinische Entscheidungsmanagement erleichtern und praktikabler machen. Im Algorithmus der europäischen Leitlinie ist als oberer Grenzwert der NSE-Serumkonzentration 60 ng/ml aufgeführt. Betont wird im begleitenden Text, dass der Grenzwert ggf. an Ergebnisse lokaler Labore angepasst werden soll. Dies erscheint nicht für alle Kliniken praktikabel. In Übereinstimmung mit nach Veröffentlichung der ERC/ESICM-Leitlinien erschienener Literatur (Lissner Ostlund et al., 2021) ist aus Sicht der Autoren dieser Leitlinie ein höherer Grenzwert von 90 ng/ml sinnvoll. Mögliche Störfaktoren müssen in jedem Fall aktiv bedacht werden. Ebenfalls abweichend zum Algorithmus in der europäischen Leitlinie haben die Autoren dieser Leitlinie den Status myoclonicus nicht als weitgehend sicheres Zeichen einer schlechten Prognose in den Prognose-Algorithmus integriert. Zahlreiche Studien belegen die Assoziation von lange andauernden, generalisierten, frühen Myoklonien mit einer schweren HIE und einem schlechten neurologischen Outcome (Chakraborty et al., 2022). Die Definitionen eines Status myoclonicus sind aber uneinheitlich und die klinische Abgrenzung zu einem behandelbaren Status epilepticus ohne zugrunde liegende sehr schwere HIE oder zu einem seltenen frühen Lance-Adams-Syndrom (Myoklonien infolge einer HIE ohne schwere andauernde Bewusstseinsstörung) kann schwierig sein.

Der dargestellte Algorithmus gibt die prognostische Einschätzung für eine mögliche HIE an. Nicht berücksichtigt sind internistische/intensivmedizinische Erkrankungen, die bei einem relevanten Anteil der Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation auch bei fehlender HIE eine ungünstige Langzeitprognose bedingen können und in einer Gesamteinschätzung bezüglich der Fortführung der Intensivtherapie berücksichtigt werden müssen.

7 Aspekte der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (NNFR)

Seit Dezember 2022 steht eine S3-Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) zur Verfügung, die die evidenzbasierten Therapien bei erwachsenen Patient:innen mit schweren Bewusstseinsstörungen (DoC, Disorders of Consciousness) infolge einer schweren akuten Hirnschädigung zusammenfasst (Bender et al., 2022). Auch wenn diese S3-Leitlinie nicht speziell für HIE-Patient:innen entwickelt wurde, so gelten die dort erwähnten Therapien unabhängig von der Ätiologie der DoC auch für die Rehabilitation dieses Personenkreises. Daher wird an dieser Stelle auf eine Darstellung von Rehabilitationsaspekten verzichtet und auf die o. g. Leitlinie, die als Living Guideline jährlich aktualisiert wird, verwiesen.

Unabhängig von evidenzbasierten Therapieformen zur Verbesserung der DoC stellen HIE-Patient:innen eine sehr vulnerable Gruppe dar, deren Krankheitsverlauf von zahlreichen Komplikationen geprägt sein kann (Bender, 2016; Zhang et al., 2020).

Wenn bei Patient:innen mit schwerer HIE ein mehrwöchiger neurologischer Rehabilitationsversuch unternommen wird, zeigt sich häufig, dass es neben einer Stabilisierung der Vitalfunktionen nicht zu der erhofften Verbesserung des neurologischen Befunds mit Wiedererlangen des Bewusstseins kommt. In solchen Fällen ist sorgfältig zu prüfen, ob die ärztliche Indikation und der Patient:innenwille nach wie vor das Behandlungsziel der Lebenserhaltung und Rehabilitation stützen oder nicht (s. Ethik und rechtliche Situation). Im Ergebnis kann es zu einem Wechsel des Behandlungsziels hin zu einer palliativen Therapie kommen. Neurologische Rehabilitationskliniken, die diese Patient:innenengruppe behandeln, sollten für diese Situationen über ein Palliativ-Behandlungskonzept verfügen. Zudem kann eine klinische Ethikberatung für den Prozess der Entscheidungsfindung hilfreich sein. In manchen Fällen werden von den erstbehandelnden Akutkliniken Therapie- und Rehabilitationsversuche deswegen nicht unternommen, weil die Befürchtung besteht, dass man ansonsten angesichts einer mutmaßlich schlechten Prognose mit der Verlegung zur Rehabilitation unausweichlich ein langfristiges Überleben im SRW vorprogrammieren würde. Palliativ-Behandlungskonzepte und der Hinweis darauf, dass selbstverständlich auch für die Rehabilitationsbehandlung die Maxime von Indikation und Patientenwillen gilt, können diese Sorgen relativieren.

8 Langzeitverlauf und Outcome

8.1 Globales Outcome

In zwei großen prospektiven multizentrischen Studien an Patient:innen, die nach Herzstillstand und Reanimation mit stabilem Kreislauf auf die Intensivstation aufgenommen worden waren, überlebten 41 % bzw. 44 % der Patient:innen mit einem klinisch-neurologisch sehr guten bis guten Outcome (mRS 0–2) (Dankiewicz et al., 2021; Nielsen et al., 2013). 66 % der überlebenden Patient:innen nach Herzstillstand gaben an, ihren vorherigen mentalen Status wieder erreicht zu haben und keine wesentliche Alltagshilfe zu benötigen (Cronberg et al., 2015). 72 %–77 % der überlebenden Patient:innen, die vor dem Kreislaufstillstand noch gearbeitet hatten, waren innerhalb von 4–12 Monaten nach dem Ereignis wieder beruflich reintegriert (Kragholm et al., 2015; Moulaert et al., 2017).

Von ca. 14.000 Patient:innen einer dänischen Registerstudie, die entweder mit ROSC oder als noch laufende Reanimation in Kliniken aufgenommen wurden, betrug die 30-Tages-Überlebensrate für primär kontaktfähige Patient:innen 89 %, für Komatöse mit ROSC 39 % und für laufende Reanimationen 1,2 % (Sondergaard et al., 2020). Innerhalb von 5 Jahren hatten 65 % der 30-Tage-Überlebenden im erwerbsfähigen Alter ihre berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen.

Eine dänische Registerstudie mit über 25.500 OHCA-Fällen liefert Hinweise darauf, dass sich das Behandlungsergebnis von Herz-Kreislauf-Stillständen mit Reanimationen im Zeitverlauf verbessert hat. Zwischen 2001 und 2014 nahm die Rate an Laienreanimationen bei Kreislaufstillstand in der Öffentlichkeit von 36 % auf 83 % zu und das 30-Tages-Überleben verbesserte sich von 6 % auf 25 % (Sondergaard et al., 2019).

8.2 Kognitives und psychiatrisches Outcome

Die HIE führt zu einem breiten klinischen Spektrum möglicher Langzeitverläufe, die von einer vollständigen Erholung bis hin zu einem permanenten SRW reichen (zur Übersicht: (Cronberg et al., 2020)). Diejenigen Patient:innen mit milder HIE erwachen typischerweise sehr rasch wieder aus dem Koma und erholen sich funktionell wieder weitestgehend. Bei ca. 42–50 % dieser Patient:innen muss jedoch dennoch mit kognitiven Defiziten gerechnet werden (Moulaert et al., 2009; Torgersen et al., 2010). Aktuellere Studien weisen mit 10–22 % ein Jahr nach Kreislaufstillstand und Reanimation auf eine geringere Rate von kognitiven Defiziten hin, die sich insbesondere innerhalb der ersten 3 Monate besserten (Steinbusch et al., 2017). Diese treten in den Domänen (verbales) Gedächtnis, Lernfähigkeit, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit in Erscheinung, können jedoch nahezu alle kognitiven Bereiche betreffen (Brownlee et al., 2020). Ein sicherer Zusammenhang zwischen Alter und kognitivem Outcome besteht nicht.

Neben kognitiven Defiziten leiden Überlebende ein Jahr nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand mit Reanimation auch an Depression und Ängstlichkeit (15 %), posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD, 28 %) sowie insbesondere an einer Fatigue (52 %) (Moulaert et al., 2017).

Patient:innen nach überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand können auch im Langzeitverlauf (fünf Jahre) trotz der kognitiven Defizite eine nahezu normale oder nur leicht reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung haben (Bunch et al., 2003; Moulaert et al., 2010).

8.3 Bewusstseins-Outcome

Patient:innen mit schwerer HIE und anhaltender DoC in Form eines SRW oder MCS/SMB haben eine deutlich schlechtere Prognose. In einer retrospektiven Analyse von HIE-Patient:innen, die bei Aufnahme zur stationären Rehabilitationsbehandlung mindestens vier Wochen im SRW oder MCS/SMB gewesen waren, überwandten 57 % innerhalb von einem Jahr das MCS/SMB hin zu mehr Kontaktfähigkeit (Katz et al., 2009). Die durchschnittliche Dauer bis zum Überwinden des MCS/SMB betrug neun Wochen. Die Wahrscheinlichkeit, das MCS/SMB zu überwinden, war höher, wenn die Patient:innen bei Aufnahme im MCS/SMB waren, im Vergleich zum SRW bei Aufnahme (80 % vs. 45 %). Dieser unterschiedliche Verlauf je nach Ausgangs-Bewusstseinslage bei Aufnahme in die neurologische Frührehabilitationsbehandlung verdeutlicht die Notwendigkeit einer exakten Diagnose des klinischen Syndroms (SRW vs. MCS/SMB). Im Langzeitverlauf von ein bis vier Jahren nach Hirnschädigung konnten 43 % der Überlebenden wieder mindestens acht Stunden pro Tag allein zu Hause zurechtkommen und 22 % konnten wieder in Arbeitsmarkt bzw. Schule reintegriert werden. In einer größeren retrospektiven Serie mit 113 HIE-Patient:innen, die bei Aufnahme in die neurologische Frührehabilitationsbehandlung noch im SRW bzw. MCS/SMB waren, überwandten 20 % im Verlauf der mehrmonatigen Rehabilitationsbehandlung das MCS/SMB und wurden wieder kommunikationsfähig (Howell et al., 2013). Nur 6 % der Patient:innen erreichten allerdings eine funktionelle Teilunabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Nach einer neueren Studie aus Deutschland kommt es bei 72 % der DoC-Patient:innen nach Beginn der NNFR-Behandlung zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustands, wobei ein höherer CRS-R-Wert bei Aufnahme, ein höherer CRS-R-Zuwachs in den ersten 4 Behandlungswochen und ein jüngeres Alter günstige Indikatoren eines besseren Outcomes waren (Boltzmann et al., 2021).

Kleinere prospektive Fallserien zeigen, dass es auch nach mehr als zwölf Monaten noch zu einem Wiedererlangen des Bewusstseins kommen kann (Estraneo et al., 2010). Von 14 HIE-Patient:innen, die sich mindestens sechs Monate im SRW befanden, erreichte einer wieder das MCS/SMB und zwei weitere überwandten auch das MCS/SMB hin zu einer stabilen Kontaktfähigkeit. Diese Verbesserung fand 12 bis 24 Monate nach Reanimation statt. Diese

Daten stellen eine feste Zeitgrenze infrage, ab der ein SRW als dauerhaft und irreversibel anzusehen ist. Es darf allerdings nicht übersehen werden, dass auch diese „positiven“ Verläufe im mehrjährigen Beobachtungszeitraum nicht zu einer funktionellen Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) führten und dass in allen Fällen teilweise erhebliche Behinderungen und kognitive Einschränkungen auf Dauer fortbestanden (Estraneo et al., 2014).

Eine Registerstudie aus den USA mit 190 Patient:innen mit einer HIE nach Kreislaufstillstand, die mit einem mRS = 5 aus der Rehabilitation entlassen wurden, beobachtete eine 1-Jahres-Mortalität von 38 % und eine mediane Überlebenszeit von 4,2 Jahren (Xiao et al., 2022). 11 % der Patient:innen, die zum Entlasszeitpunkt aus der NNFR noch keine Aufforderungen befolgen konnten, erreichten diese Fähigkeit wieder im weiteren Follow-up.

Während ein Wiedererlangen von Bewusstsein und Kontaktfähigkeit (mit kognitiven Defiziten) nach schwerer HIE langfristig möglich ist, scheint nach mehrmonatiger schwerer Bewusstseinsstörung eine funktionelle Erholung bis hin zur weitestgehenden Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens kein realistisches Ziel mehr zu sein (Estraneo et al., 2010; Howell et al., 2013; Kim et al., 2016; Petzinka et al., 2018).

8.4 Verzögerte posthypoxische Leukenzephalopathie

Selten (0,1–3 % der Patient:innen) kann es ca. 1–4 Wochen nach einer vollständigen Erholung zu einer verzögerten posthypoxischen Leukenzephalopathie (delayed posthypoxic leukoencephalopathy, DPHL) mit rascher klinischer Verschlechterung in Form kognitiver Defizite und extrapyramidal-motorischer Symptome kommen (Beeskow et al., 2018; Thacker et al., 1995; Zamora et al., 2015). Im MRT finden sich prominente, symmetrische, homogene DWI- und FLAIR-Läsionen insbesondere des supratentoriellen Marklagers mit Aussparung der U-Fasern. Eine hypoxische Ätiologie des Herzstillstands im Rahmen von Drogenintoxikationen ist bei diesen Patient:innen häufig. Ätiologie und Therapie der DPHL sind unklar. In circa der Hälfte der Fälle kann mit einer erneuten, teilweise deutlichen klinischen Besserung gerechnet werden.

8.5 Auftreten von Bewegungsstörungen

Bei 26 % der HIE-Patient:innen können in der Akut- und frühen Subakutphase Bewegungsstörungen auftreten, die oft mit Signalveränderungen in der cMRT in den Basalganglien einhergehen. Als Therapieoptionen bei den relativ häufigen posthypoxischen Myoklonien werden Clonazepam, Levetiracetam und Primidon berichtet mit Remissionsraten um ca. 50 % (Scheibe et al., 2020). In Einzelfällen mit sehr belastender Symptomatik eines Lance-Adams-Syndroms mit Myoklonien wurden auch positive Effekte einer tiefen Hirnstimulation des Globus pallidus internus berichtet (Mure et al., 2020).

9 Ethik und rechtliche Situation^{*}

9.1 Gesellschaftliche Werthaltungen in Bezug auf chronische Bewusstseinsstörungen

Patient:innen mit schwerer HIE überleben häufig mit einer schweren, anhaltenden Bewusstseinsstörung (SRW, MCS/SMB) (Edlow et al., 2021). Der Wertepluralismus in unserer Gesellschaft erstreckt sich auch auf die Einstellungen zu solchen chronischen Bewusstseinsstörungen. Dies drückt sich schon in der Frage aus, ob bei den Betroffenen eine Krankheit, eine Behinderung oder nur eine besondere Lebensform vorliege. Unbestritten ist, dass die Betroffenen wie kaum eine andere Personengruppe vulnerabel sind und ihre Interessen und Bedürfnisse besonders leicht übergangen werden können. Dies betrifft letztlich ebenso ihr Interesse zu sterben wie ihr Interesse zu leben.

Wissenschaftliche Befragungen in der Allgemeinbevölkerung und in der Ärzteschaft verschiedener Länder, darunter auch Deutschland, ergaben relativ konsistent, dass eine Mehrheit für den Fall chronischer Bewusstlosigkeit lebensverlängernde Behandlung ablehnt (Demertzi et al., 2011; Dierickx et al., 1998; Gipson et al., 2014; Grubb et al., 1996; Kissane et al., 2015; Kuehlmeier et al., 2012; Payne et al., 1996; Solarino et al., 2011). Gemäß einer psychologisch-experimentellen Studie und einer groß angelegten Onlinebefragung erachtet die Mehrheit der US-amerikanischen Bürger eine dauerhafte Bewusstlosigkeit sogar für schlimmer als den Tod (Gray et al., 2011; Wilson et al., 2021).

Das deutsche Recht stuft die Gehirnschädigung beim SRW und MCS/SMB als den schwersten aller Gesundheitsschäden ein. Im Schadensrecht werden hier die höchsten Schmerzensgeldsummen zugesprochen (400.000,00 € bis 500.000,00 €). Bei Vorliegen eines MCS/SMB liegen diese Summen sogar noch höher (650.000,00 €) mit der Begründung, dass Patient:innen den schlimmsten aller Schädigungszustände, wenn auch nur in geringstem Maße, auch noch miterleben müssten.

9.2 Legitimation allen ärztlichen Handelns

9.2.1 Einstufung der Organsubstitution als ärztliche Behandlung

Unabhängig von manchen Vorstellungen, wonach künstliche Beatmung oder Ernährung nur das Stillen von Grundbedürfnissen oder Basispflege darstelle, handelt es sich, ethisch und rechtlich betrachtet, in erster Linie um andauernde ärztliche Behandlungen (Substitution von Organfunktionen), ohne welche die Betroffenen nicht weiterleben würden. Wie jede ärztliche Behandlung sind sie daher Eingriffe in die körperliche Integrität von Patient:innen und stellen somit den Tatbestand einer Körperverletzung dar. Diese bleibt strafbar, solange sie nicht legitimiert ist.

9.2.2 Notwendige Bedingungen für die Legitimation

Nach deutschem Recht haben Ärzt:innen kein originäres Behandlungsrecht. Jede ärztliche Behandlung muss durch Indikation und Patient:innenwillen legitimiert werden, auch wenn die Behandlung die einzige Möglichkeit der Lebensverlängerung ist und die Betroffenen ohne sie sterben würden. Rechtlich stellt sich nicht die Frage, ob „wir die Patient:innen sterben lassen dürfen“, sondern die Frage: „Dürfen wir das Sterben durch ärztliche Behandlung verhindern?“ Letzteres muss stets legitimiert werden. Hierfür müssen eine ärztliche Indikation und zusätzlich ein entsprechender Patient:innenwille vorliegen. Fehlt die eine Komponente oder die andere oder fehlen beide, so fehlt es an der Legitimation der tatbestandsmäßigen Körperverletzung mit der Folge möglicher Bestrafung und zivilrechtlicher Haftung von Ärzt:innen.

9.2.2.1 Indikation

Indiziert sind ärztliche Maßnahmen, die notwendig und geeignet sind, ein Behandlungsziel zu erreichen, welches das Wohlergehen von Patient:innen fördert. Insofern ist eine Maßnahme nicht schon dadurch indiziert, dass sie physiologisch wirksam („machbar“) ist, ohne dass diese Wirkung den Betroffenen nützt. Die Indikation ist daher ein ärztliches Urteil, das neben fachlichen Kriterien (etwa über Prognose und Behandlungsoptionen) auch wertende Kriterien enthält. Insoweit ist die Indikation auch nie vollständig objektiv. Sie hängt von allgemeinen Wertvorstellungen einer Kultur oder Region ebenso ab wie von eher objektiven Kriterien wie dem Stand von Medizin und Technik.

9.2.2.2 Patient:innenwille

Die Voraussetzungen des Patient:innenwillens als Grundlage der Legitimation ärztlicher Behandlung sind in den letzten 50 Jahren der Rechtsprechung und schließlich durch das Patientenverfügungsgesetz von 2009 und das Patientenrechtegesetz von 2013 umfassend geregelt. Danach bindet der Patient:innenwille als Begrenzung des ärztlichen Handelns die Ärzt:innen absolut, unabhängig davon, ob der Patient:innenwille aktuell geäußert ist, schriftlich im Voraus geäußert ist (Patient:innenverfügung), mündlich im Voraus geäußert ist (Behandlungswünsche) oder sich als mutmaßlicher aktueller Wille aus der Biografie, den Wertvorstellungen und früheren Äußerungen der Patient:innen ergibt.

9.2.3 Legitimation der lebensverlängernden Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Als ärztliche Behandlung muss auch die lebenserhaltende bzw. -verlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen (unabhängig von der Einstufung dieses Zustands) durch Indikation und Patient:innenwillen legitimiert werden.

9.2.3.1 Indikation für eine lebensverlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Die Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung von 2011 stellen keine generelle Behandlungsindikation für Patient:innen mit „schwersten zerebralen Schädigungen“ fest, sondern betonen, dass die Indikation von den Ärzt:innen im Einzelfall sorgfältig zu stellen und zu verantworten sei (Bundesärztekammer, 2011). Sie erwähnen zudem, dass die anhaltende Bewusstseinsbeeinträchtigung allein nicht den Verzicht auf lebenserhaltende Maßnahmen rechtfertigt, dass es vielmehr auf die Gesamtprognose, hinzukommende Erkrankungen bzw. Komplikationen und den Patient:innenwillen ankommt. Das deckt sich auch mit der höchstrichterlichen Feststellung, dass hier Behandlung nicht per se indiziert ist, sondern ein Ermessensspielraum besteht (Budick et al., 2012). Es muss gefragt werden, was sinnvoll ist, was dem Wohl der Patient:innen dient, was den Patient:innen mehr nutzt als schadet, was allgemeinen Wertvorstellungen entspricht. So beweist die Indikationsstellung für die Lebenserhaltung bei chronischen Bewusstseinsstörungen in besonderem Maße die Abhängigkeit der Indikation von allgemeinen Wertvorstellungen. Daher erklären sich auch die beträchtlichen interkulturellen Unterschiede in der Behandlung dieser Patient:innen (Demertzi et al., 2011; Kuehlmeier et al., 2014).

Bei der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, ob neben der schweren Hirnschädigung noch andere Krankheiten, seien sie vorbestehend oder nicht, oder Komplikationen der Hirnschädigung vorhanden sind. Dabei ist zu fragen, wie sich das Zusammenspiel der Schädigungen, Krankheiten und Komplikationen auf die langfristige Prognose hinsichtlich Lebensqualität und Lebenserwartung auswirkt. Verliert etwa ein/eine Patient:in, die/der an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leidet und wiederholt von Gangrän bedroht ist, durch eine HIE dauerhaft das Bewusstsein, so ist darin nicht eine Linderung, sondern eine Kumulierung der Leiden zu sehen. Dasselbe gilt, wenn bei einer vorbestehenden chronischen Bewusstseinsstörung schwerste Erkrankungen hinzutreten, etwa ein Malignom. Wenn Patient:innen im Rahmen einer unheilbaren demenziellen Erkrankung in einen minimalen Bewusstseinszustand geraten, so ist zu beachten, dass eine lebenserhaltende Substitution wie die künstliche Ernährung die Progression der Grunderkrankung nicht aufhält, sondern im Gegenteil erst ermöglicht, während auf natürlichem Wege bereits der krankheitsbedingte Tod eingetreten wäre. Wenn ein Leidenszustand lediglich verlängert werden kann, ohne dass Aussicht auf prognostische Besserung und Förderung des Wohlergehens besteht, kann dafür keine Indikation bestehen.

In einem Pilotverfahren hat das Oberlandesgericht (OLG) München am 21.12.2017 als sog. letzte Tatsacheninstanz (und damit verbindlich für die Folgeinstanzen des Rechtszugs) eine nicht indizierte Lebensverlängerung als Behandlungsfehler gewertet. Dies ergab sich für die Richter aus der Gesamtheit der einschlägigen ärztlichen Leitlinien, Verlautbarungen der Fachgesellschaften und Grundsätzen der Bundesärztekammer. Diesen Vorgaben folgend, kamen der Gerichtsgutachter und, ihm wiederum folgend, die Richter des OLG zur

Feststellung, dass im konkreten Fall die Beendigung der PEG-Substitution geboten gewesen wäre. Daher bewertete das Gericht die künstliche Lebensverlängerung als Behandlungsfehler.

Mit der Frage, ob sich der Arzt/die Ärztin mit einer solchen Fehlbehandlung, die ja zugleich das Leben verlängert, haftbar machen könne, ging das Verfahren weiter bis zum Bundesverfassungsgericht. Dieses befand: „Will der Patient ... tatsächlich selbstbestimmt sterben, tritt die Schutzpflicht des Staates für das Leben aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz hinter dem Selbstbestimmungsrecht zurück.“ Dann, so das Urteil, könne sich der Arzt/die Ärztin mit einer rein lebensverlängernden Lebenserhaltung haftbar machen. Er/Sie müsse etwa die Kosten für den Pflegeaufwand und den Unterhalt für die Dauer der künstlichen Lebensverlängerung erstatten. (BVerfG, Beschluss vom 07.04.2022).

9.2.3.2 Der Patient:innenwille für die lebensverlängernde Behandlung bei chronischen Bewusstseinsstörungen

Befinden sich Patient:innen aufgrund einer HIE in einem Zustand chronischer Bewusstseinsstörung, können sie in der Regel aktuell ihren Willen nicht äußern. Es ist daher nach dem im Gesetz verankerten Subsidiaritätsprinzip vorrangig auf eine Patient:innenverfügung, so vorhanden, zurückzugreifen. Sofern die Formulierung hinsichtlich der von der Patient:innenverfügung erfassten Behandlungssituation oder hinsichtlich der von den Patient:innen gewünschten oder abgelehnten Behandlungsmaßnahmen unklar oder medizinisch nicht umsetzbar formuliert erscheint, ist nach dem Gesetz durch Auslegung der tatsächliche Wille der Patient:innen bei Abfassung der Patient:innenverfügung zu erforschen und „nicht an dem buchstäblichen Sinne des Ausdrucks zu haften“, wie § 133 BGB vorgibt. Patient:innenverfügungen sind nicht auf bestimmte (etwa progredient zum Tode führende) Krankheitsbilder eingeschränkt, gelten also ebenso für chronische Bewusstseinsstörungen. Hilfsweise ist auf eine mündliche Ablehnung von Lebensverlängerung im eingetretenen Zustand abzustellen (rechtlicher Begriff „Behandlungswünsche“), welche durch Zeugenaussagen festgestellt werden. Liegt auch dies nicht vor, ist gemäß konkreten früheren Äußerungen, Wertvorstellungen und Lebensentscheidungen der Person zu rekonstruieren, ob sie für die aktuelle Situation weiterhin lebensverlängernd behandelt werden wollte oder nicht („mutmaßlicher Wille“).

Fehlt es an der Indikation oder am Patient:innenwillen als Legitimation einer lebensverlängernden Behandlung, so darf diese nicht durchgeführt werden. Ist sie bereits begonnen worden, so muss sie beendet werden. Ein Behandlungsbeginn in der Vergangenheit, egal, ob er damals indiziert bzw. vom Patient:innenwillen getragen war oder nicht, rechtfertigt nicht die Weiterbehandlung, sofern in einer aktuell veränderten Situation die gebotene Legitimation nicht mehr vorhanden ist.

Lässt sich bei der sorgfältigen Prüfung kein Patient:innenwille für oder gegen die lebensverlängernde Behandlung ermitteln, so ist eine indizierte Behandlung vorzunehmen.

9.2.3.3 Zweifelhafte Indikation

Lässt sich die ärztliche Indikation für oder gegen eine lebensverlängernde Behandlung nicht eindeutig treffen, so ist nach dem Grundsatz „in dubio pro vita“ die Behandlung fortzusetzen. Wie bei jeder Dauerbehandlung ist die Indikationsstellung regelmäßig zu überprüfen, weil, wie bei jeder Dauerbehandlung, die Indikation auch durch veränderte Umstände entfallen kann.

10 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal, Stand 2022, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN vor Beginn der Texterstellung eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatoren PD Dr. Christoph Leithner und Prof. Dr. Andreas Bender, deren Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie, der Verlage und Gesellschaften oder zu mithilfe von Drittmitteln aus staatlicher Förderung entstandenen Produkten, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachterinteressen zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie oder der Verlage und Gesellschaften, die in der Leitlinie besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur Leitlinie; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der Leitlinie behandelt wird.

Ergebnisse

Zwei Autoren geben Interessen mit Bezug zur Leitlinie durch Einnahmen an, die als moderat bewertet wurden. Beide Autoren haben sich bei Abstimmungen zu Targeted Temperature Management (TTM) enthalten.

Bei zwei Mitwirkenden wurden nur geringe und bei 12 Mitgliedern der Autorengruppe keine Interessenkonflikte festgestellt, weshalb hier keine Konsequenzen, z. B. Enthaltungen, erforderlich waren.

Die 50%-Regel der DGN, d. h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

11 Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit aller Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar.

12 Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine aktualisierte S1-Leitlinie.

12.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Da die Betreuung von Patient:innen mit HIE eine interdisziplinäre Aufgabe ist, bei der sowohl neurologisches als auch kardiologisches, intensivmedizinisches und neurorehabilitatives Fachwissen sowie Kenntnis medizinethischer Aspekte erforderlich ist, wurde das Redaktionskomitee durch Vertreter der entsprechenden Fachgesellschaften besetzt. Alle Mitglieder des Redaktionskomitees mit Ausnahme von Herrn W. Putz wurden von ihren jeweiligen Fachgesellschaften bestätigt und erhielten ein entsprechendes Mandat. Herr Putz arbeitete als Experte für Medizinrecht mit dem Schwerpunkt Patientenrechte am Ende des Lebens als Individuum ohne Mandat einer Fachgesellschaft im Redaktionskomitee dieser Leitlinie mit.

12.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es erfolgte eine aktualisierte Literaturrecherche in der Datenbank von PubMed. Zunächst wurde für die Zeit seit der letzten Leitlinienversion (seit dem 15.05.2017) eine Literaturrecherche mit folgendem Suchsynthax durchgeführt: („hypoxic ischemic encephalopathy“ OR „global cerebral ischemia“ OR „hypoxic brain injury“ OR „hypoxic encephalopathy“ OR „hypoxic brain damage“ OR „cerebral hypoxia“ OR „brain hypoxia“ OR „anoxic brain injury“ OR „anoxic brain damage“ OR „anoxic encephalopathy“ OR „anoxic ischemic encephalopathy“) [Filters: Humans, English, German]. Diese Suche erbrachte bis zum 30.06.2022 1.703 unselektionierte Treffer. Die Abstracts dieser Treffer wurden mithilfe der

webbasierten Software Rayyan (https://rayyan.ai/users/sign_in) von den Mitgliedern der Leitliniengruppe im Vieraugenprinzip bewertet und den Kapitelverantwortlichen und Kapitelarbeitsgruppen zugeordnet. Zusätzlich erfolgte eine händische Suche weiterer Literaturstellen, basierend auf der Expertise der Mitglieder der Leitliniengruppe sowie Querverweisen in den gefundenen Literaturstellen. Der Stand der wissenschaftlichen Belege ist aktuell bis zum 10.02.2023. Für die gemeinsame Beurteilung der Literatur wurde teilweise das Leitlinienentwicklungsportal (www.guideline-service.de) verwendet.

12.3 Verfahren zur Konsensfindung

Es wurde ein mehrstufiges Konsensfindungsverfahren per Online-Videokonferenzen (Zoom®) durchgeführt. Insgesamt fanden 5 Videokonferenzen als Arbeits- und Konsentierungstreffen statt. In der ersten Videokonferenz am 16.09.2022 wurde die Methodik des Leitlinienupdates konsentiert (Zustimmung 11/11 = 100 %). Zunächst wurden für die Bearbeitung der jeweiligen Kapitel dieser Leitlinie drei bis fünf federführende Autoren aus dem Redaktionskomitee benannt, die eine erste Arbeitsfassung des jeweiligen Kapitels auf Basis der Leitlinienversion von 2017 erstellten und innerhalb dieser Kleingruppe per E-Mail- und Telefonkommunikation konsentierten. Der vollständige Leitlinientext wurde dann in insgesamt drei Konsentierungsrunden online mittels Videokonferenzen (letztmals am 16.12.2022 von 15–18 Uhr) sowie abschließend im Umlaufverfahren per E-Mail konsentiert.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

13 Abkürzungen

ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
ADC	apparent diffusion coefficient
ALS	Advanced Life Support
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BLS	Basic Life Support
CBF	zerebraler Blutfluss
cCT	kranielle Computertomographie
CMD	kognitiv-motorische Dissoziation
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CRS-R	Coma Recovery Scale – Revised
DWI	diffusion weighted imaging
DoC	Disorders of Consciousness
ERC	European Resuscitation Council
ESE	Elektroenzephalographischer Status epilepticus
fHb	freies Hämoglobin
GCS	Glasgow Coma Scale
GWR	gray-white-matter ratio
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
MCS	Minimally Conscious State
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NfL	Neurofilament-Leichtketten
NNFR	neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation
NSE	neuronenspezifische Enolase
OHCA	Out-of-Hospital Cardiac Arrest
PCI	perkutane coronare Intervention
PEA	pulslose elektrische Aktivität
pVT	pulslose ventrikuläre Tachykardie
ROSC	return of spontaneous circulation
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMB	Syndrom des minimalen Bewusstseins
SRW	Syndrom reaktionsloser Wachheit
SSEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTM	Targeted Temperature Management

14 Literatur

- Abella, B. S. & Gaieski, D. F. (2019). Coronary Angiography after Cardiac Arrest - The Right Timing or the Right Patients? *N Engl J Med*, 380(15), 1474-1475.
- Adler, C., Paul, C., Michels, G., Pfister, R., Sabashnikov, A., Hinkelbein, J. et al. (2019). One year experience with fast track algorithm in patients with refractory out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 144, 157-165.
- Admiraal, M. M., van Rootselaar, A. F., Hofmeijer, J., Hoedemaekers, C. W. E., van Kaam, C. R., Keijzer, H. M. et al. (2019). Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol*, 86(1), 17-27.
- Admiraal, M. M., van Rootselaar, A. F. & Horn, J. (2017). Electroencephalographic reactivity testing in unconscious patients: a systematic review of methods and definitions. *Eur J Neurol*, 24(2), 245-254.
- Ameloot, K., De Deyne, C., Eertmans, W., Ferdinande, B., Dupont, M., Palmers, P. J. et al. (2019). Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *Eur Heart J*, 40(22), 1804-1814.
- American Clinical Neurophysiology Society (2006). Guideline 9D: Guidelines on short-latency somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*, 23(2), 168-179.
- Amorim, E., Ghassemi, M. M., Lee, J. W., Greer, D. M., Kaplan, P. W., Cole, A. J. et al. (2018). Estimating the False Positive Rate of Absent Somatosensory Evoked Potentials in Cardiac Arrest Prognostication. *Crit Care Med*, 46(12), e1213-e1221.
- Amorim, E., Rittenberger, J. C., Baldwin, M. E., Callaway, C. W., Popescu, A. & Post Cardiac Arrest, S. (2015). Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation*, 90, 127-132.
- Amorim, E., Rittenberger, J. C., Zheng, J. J., Westover, M. B., Baldwin, M. E., Callaway, C. W. et al. (2016). Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*, 109, 121-126.
- Andersen, L. W. & Granfeldt, A. (2022). Letter regarding "Effects of targeted temperature management at 33 degrees C vs. 36 degrees C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy" by Nutma et al. *Resuscitation*, 173, 189-190.
- Arch, A. E., Chiappa, K. & Greer, D. M. (2014). False positive absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 85(6), e97-98.
- Arnaout, M., Mongardon, N., Deye, N., Legriel, S., Dumas, F., Sauneuf, B. et al. (2015). Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort*. *Crit Care Med*, 43(2), 453-460.
- Backman, S., Cronberg, T., Friberg, H., Ullen, S., Horn, J., Kjaergaard, J. et al. (2018). Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation*, 131, 24-28.
- Backman, S., Cronberg, T., Rosen, I. & Westhall, E. (2020). Reduced EEG montage has a high accuracy in the post cardiac arrest setting. *Clin Neurophysiol*, 131(9), 2216-2223.
- Banoub, M., Tetzlaff, J. E. & Schubert, A. (2003). Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. *Anesthesiology*, 99(3), 716-737.

- Barbella, G., Novy, J., Marques-Vidal, P., Oddo, M. & Rossetti, A. O. (2020a). Added value of somato-sensory evoked potentials amplitude for prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*, 149, 17-23.
- Barbella, G., Novy, J., Marques-Vidal, P., Oddo, M. & Rossetti, A. O. (2020b). Prognostic role of EEG identical bursts in patients after cardiac arrest: Multimodal correlation. *Resuscitation*, 148, 140-144.
- Barth, R., Zubler, F., Weck, A., Haenggi, M., Schindler, K., Wiest, R. et al. (2020). Topography of MR lesions correlates with standardized EEG pattern in early comatose survivors after cardiac arrest. *Resuscitation*, 149, 217-224.
- Bauer, E., Funk, G. C., Gendo, A., Kramer, L., Zauner, C., Sterz, F. et al. (2003). Electrophysiological assessment of the afferent sensory pathway in cardiac arrest survivors. *Eur J Clin Invest*, 33(4), 283-287.
- Beeskow, A. B., Oberstadt, M., Saur, D., Hoffmann, K. T. & Lobsien, D. (2018). Delayed Post-hypoxic Leukoencephalopathy (DPHL)-An Uncommon Variant of Hypoxic Brain Damage in Adults. *Front Neurol*, 9, 708.
- Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., Franek, O., Smid, O., Pokorna, M. et al. (2022). Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(8), 737-747.
- Benarous, L., Gavaret, M., Soda Diop, M., Tobarias, J., de Ghaisne de Bourmont, S., Allez, C. et al. (2019). Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract*, 4, 20-26.
- Bender, A. (2016). Schwere Bewusstseinsstörungen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurol Rehabil*, 22(3), 255-260.
- Bender, A., Blödt, S., Bodechtel, U., Eifert, B., Elsner, B., Feddersen, B. et al. (2022). S3-LL Neurologische Rehabilitation bei Koma und schwerer Bewusstseinsstörung im Erwachsenenalter. In *Leitlinien für die Neurorehabilitation: Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR)*.
- Bender, A., Howell, K., Frey, M., Berlis, A., Naumann, M. & Buheitel, G. (2012). Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. *J Neurol*.
- Beniczky, S., Hirsch, L. J., Kaplan, P. W., Pressler, R., Bauer, G., Aurlien, H. et al. (2013). Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 54 Suppl 6, 28-29.
- Berdowski, J., Berg, R. A., Tijssen, J. G. & Koster, R. W. (2010). Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*, 81(11), 1479-1487.
- Beretta, S. & Coppo, A. (2020). Post-cardiac arrest patients with epileptiform EEG: Better selection for better treatment. *Neurology*, 94(16), 685-686.
- Beretta, S., Coppo, A., Bianchi, E., Zanchi, C., Carone, D., Stabile, A. et al. (2018). Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology*, 91(23), e2153-e2162.
- Bernard, S. A., Bray, J. E., Smith, K., Stephenson, M., Finn, J., Grantham, H. et al. (2022). Effect of Lower vs Higher Oxygen Saturation Targets on Survival to Hospital Discharge Among Patients Resuscitated After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The EXACT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 328(18), 1818-1826.

- Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G. et al. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 346(8), 557-563.
- Bisschops, L. L., van Alfen, N., Bons, S., van der Hoeven, J. G. & Hoedemaekers, C. W. (2011). Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: A retrospective study. *Resuscitation*.
- Boltzmann, M., Schmidt, S. B., Gutenbrunner, C., Krauss, J. K., Stangel, M., Hoglinger, G. U. et al. (2021). The influence of the CRS-R score on functional outcome in patients with severe brain injury receiving early rehabilitation. *BMC Neurol*, 21(1), 44.
- Bottiger, B. W., Hellmich, M. & Wetsch, W. A. (2022). The effectiveness of targeted temperature management following cardiac arrest may depend on bystander cardiopulmonary resuscitation rates. *Eur J Anaesthesiol*, 39(4), 401-402.
- Bouwes, A., Binnekade, J. M., Kuiper, M. A., Bosch, F. H., Zandstra, D. F., Toornvliet, A. C. et al. (2012a). Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol*, 71(2), 206-212.
- Bouwes, A., van Poppelen, D., Koelman, J. H., Kuiper, M. A., Zandstra, D. F., Weinstein, H. C. et al. (2012b). Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol*, 12, 63.
- Bronder, J., Cho, S. M., Geocadin, R. G. & Ritzl, E. K. (2022). Revisiting EEG as part of the multidisciplinary approach to post-cardiac arrest care and prognostication: A review. *Resusc Plus*, 9, 100189.
- Brownlee, N. N. M., Wilson, F. C., Curran, D. B., Lyttle, N. & McCann, J. P. (2020). Neurocognitive outcomes in adults following cerebral hypoxia: A systematic literature review. *NeuroRehabilitation*, 47(2), 83-97.
- Budick, T., Vogel, S. & Jox, R. (2012). Treatment decisions for patients in the vegetative state-analysis of German court decisions and law. *Nervenheilkunde*, 31, 231-235.
- Bunch, T. J., White, R. D., Gersh, B. J., Meverden, R. A., Hodge, D. O., Ballman, K. V. et al. (2003). Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med*, 348(26), 2626-2633.
- Bundesärztekammer. (2011). Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*, 107(18), A877-A882.
- Callaway, C. W., Donnino, M. W., Fink, E. L., Geocadin, R. G., Golan, E., Kern, K. B. et al. (2015). Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 132(18 Suppl 2), S465-482.
- Carrai, R., Scarpino, M., Lolli, F., Spalletti, M., Lanzo, G., Peris, A. et al. (2019). Early-SEPs' amplitude reduction is reliable for poor-outcome prediction after cardiac arrest? *Acta Neurol Scand*, 139(2), 158-165.
- Chakraborty, T., Braksick, S., Rabinstein, A. & Wijdicks, E. (2022). Status Myoclonus with Post-cardiac-arrest Syndrome: Implications for Prognostication. *Neurocrit Care*, 36(2), 387-394.
- Choi, S. P., Park, K. N., Wee, J. H., Park, J. H., Youn, C. S., Kim, H. J. et al. (2017). Can somatosensory and visual evoked potentials predict neurological outcome during targeted temperature management in post cardiac arrest patients? *Resuscitation*, 119, 70-75.

- Claassen, J., Taccone, F. S., Horn, P., Holtkamp, M., Stocchetti, N., Oddo, M. et al. (2013). Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*, 39(8), 1337-1351.
- Cloostermans, M. C., van Meulen, F. B., Eertman, C. J., Hom, H. W. & van Putten, M. J. (2012). Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med*, 40(10), 2867-2875.
- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthelémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L. et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42(14), 1289-1367.
- Coppler, P. J., Kusztos, A. E., Andrae, M., Butcher, B. W., Doshi, A., Baldwin, M. E. et al. (2021). Awakening from post anoxic coma with burst suppression with identical bursts. *Resusc Plus*, 7, 100151.
- Crepeau, A. Z., Rabinstein, A. A., Fugate, J. E., Mandrekar, J., Wijdicks, E. F., White, R. D. et al. (2013). Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology*, 80(4), 339-344.
- Cristia, C., Ho, M. L., Levy, S., Andersen, L. W., Perman, S. M., Giberson, T. et al. (2014). The association between a quantitative computed tomography (CT) measurement of cerebral edema and outcomes in post-cardiac arrest-a validation study. *Resuscitation*, 85(10), 1348-1353.
- Cronberg, T. (2015). Should Postanoxic Status Epilepticus Be Treated Aggressively? Yes! *J Clin Neurophysiol*, 32(6), 449-451.
- Cronberg, T., Greer, D. M., Lilja, G., Moulaert, V., Swindell, P. & Rossetti, A. O. (2020). Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol*, 19(7), 611-622.
- Cronberg, T., Lilja, G., Horn, J., Kjaergaard, J., Wise, M. P., Pellis, T. et al. (2015). Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33 degrees C vs 36 degrees C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 72(6), 634-641.
- Cronberg, T., Rundgren, M., Westhall, E., Englund, E., Siemund, R., Rosen, I. et al. (2011). Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology*, 77(7), 623-630.
- Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J. C., Levin, H., Ullen, S. et al. (2021). Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 384(24), 2283-2294.
- Daubin, C., Quentin, C., Allouche, S., Etard, O., Gaillard, C., Seguin, A. et al. (2011). Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 11, 48.
- De Stefano, P., Kaplan, P. W., Quintard, H., Seeck, M. & Sutter, R. (2023). Nonconvulsive status epilepticus following cardiac arrest: overlooked, untreated and misjudged. *J Neurol*, 270(1), 130-138.
- Demertzi, A., Ledoux, D., Bruno, M. A., Vanhauzenhuyse, A., Gosseries, O., Sodd, A. et al. (2011). Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey. *J Neurol*, 258(6), 1058-1065.
- Desch, S., Freund, A., Akin, I., Behnes, M., Preusch, M. R., Zelniker, T. A. et al. (2021). Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 385(27), 2544-2553.

- Dhakal, L. P., Sen, A., Stanko, C. M., Rawal, B., Heckman, M. G., Hoyne, J. B. et al. (2016). Early Absent Pupillary Light Reflexes After Cardiac Arrest in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 6(3), 116-121.
- Dhakar, M. B., Sivaraju, A., Maciel, C. B., Youn, T. S., Gaspard, N., Greer, D. M. et al. (2018). Electro-clinical characteristics and prognostic significance of post anoxic myoclonus. *Resuscitation*, 131, 114-120.
- Dierickx, K., Schotsmans, P., Grubb, A., Walsh, P. & Lambe, N. (1998). Belgian doctors' attitudes on the management of patients in persistent vegetative state (PVS): ethical and regulatory aspects. *Acta Neurochir (Wien)*, 140(5), 481-489.
- Dragancea, I., Backman, S., Westhall, E., Rundgren, M., Friberg, H. & Cronberg, T. (2015a). Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav*, 49, 173-177.
- Dragancea, I., Horn, J., Kuiper, M., Friberg, H., Ullen, S., Wetterslev, J. et al. (2015b). Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation*, 93, 164-170.
- Duez, C. H. V., Ebbesen, M. Q., Benedek, K., Fabricius, M., Atkins, M. D., Beniczky, S. et al. (2018). Large inter-rater variability on EEG-reactivity is improved by a novel quantitative method. *Clin Neurophysiol*, 129(4), 724-730.
- Ebner, F., Moseby-Knappe, M., Mattsson-Carlgrén, N., Lilja, G., Dragancea, I., Udden, J. et al. (2020). Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 154, 61-68.
- Edlow, B. L., Claassen, J., Schiff, N. D. & Greer, D. M. (2021). Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*, 17(3), 135-156.
- Elmer, J., Rittenberger, J. C., Faro, J., Molyneaux, B. J., Popescu, A., Callaway, C. W. et al. (2016a). Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 80(2), 175-184.
- Elmer, J., Torres, C., Aufderheide, T. P., Austin, M. A., Callaway, C. W., Golan, E. et al. (2016b). Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation*, 102, 127-135.
- Endisch, C., Storm, C., Ploner, C. J. & Leithner, C. (2015). Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology*, 85(20), 1752-1760.
- Endisch, C., Westhall, E., Kenda, M., Streitberger, K. J., Kirkegaard, H., Stenzel, W. et al. (2020). Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Evaluated by Brain Autopsy and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol*, 77(11), 1430-1439.
- Estraneo, A., Moretta, P., Loreto, V., Lanzillo, B., Cozzolino, A., Saltalamacchia, A. et al. (2013). Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology*, 80(5), 464-470.
- Estraneo, A., Moretta, P., Loreto, V., Lanzillo, B., Santoro, L. & Trojano, L. (2010). Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*, 75(3), 239-245.
- Estraneo, A., Moretta, P., Loreto, V., Santoro, L. & Trojano, L. (2014). Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: a case series. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(4), 711-716.

- Feldstein, E., Dominguez, J. F., Kaur, G., Patel, S. D., Dicapinigitis, A. J., Semaan, R. et al. (2022). Cardiac arrest in spontaneous subarachnoid hemorrhage and associated outcomes. *Neurosurg Focus*, 52(3), E6.
- Fischer, M., Ruegg, S., Czaplinski, A., Strohmeier, M., Lehmann, A., Tschan, F. et al. (2010). Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*, 14(2), R64.
- Fischer, M., Wnent, J., Grasner, J. T., Seewald, S., Brenner, T., Bein, B. et al. (2022). Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2021. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 63, V1-V6.
- Forgacs, P. B., Devinsky, O. & Schiff, N. D. (2020). Independent Functional Outcomes after Prolonged Coma following Cardiac Arrest: A Mechanistic Hypothesis. *Ann Neurol*, 87(4), 618-632.
- Fugate, J. E., Wijdicks, E. F., Mandrekar, J., Claassen, D. O., Manno, E. M., White, R. D. et al. (2010). Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 68(6), 907-914.
- Geocadin, R. G., Buitrago, M. M., Torbey, M. T., Chandra-Strobos, N., Williams, M. A. & Kaplan, P. W. (2006). Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology*, 67(1), 105-108.
- Geocadin, R. G., Callaway, C. W., Fink, E. L., Golan, E., Greer, D. M., Ko, N. U. et al. (2019). Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 140(9), e517-e542.
- Geocadin, R. G., Peberdy, M. A. & Lazar, R. M. (2012). Poor survival after cardiac arrest resuscitation: a self-fulfilling prophecy or biologic destiny?*. *Crit Care Med*, 40(3), 979-980.
- Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I. et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3), 349-353.
- Gipson, J., Kahane, G. & Savulescu, J. (2014). Attitudes of Lay People to Withdrawal of Treatment in Brain Damaged Patients. *Neuroethics*, 7(1), 1-9.
- Glimmerveen, A. B., Keijzer, H. M., Ruijter, B. J., Tjepkema-Cloostermans, M. C., van Putten, M. & Hofmeijer, J. (2020). Relevance of Somatosensory Evoked Potential Amplitude After Cardiac Arrest. *Front Neurol*, 11, 335.
- Gold, B., Puertas, L., Davis, S. P., Metzger, A., Yannopoulos, D., Oakes, D. A. et al. (2014). Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation*, 85(2), 211-214.
- Grasner, J. T. & Bossaert, L. (2013). Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 27(3), 293-306.
- Grasner, J. T., Lefering, R., Koster, R. W., Masterson, S., Bottiger, B. W., Herlitz, J. et al. (2016). EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*, 105, 188-195.
- Gray, K., Knickman, T. A. & Wegner, D. M. (2011). More dead than dead: perceptions of persons in the persistent vegetative state. *Cognition*, 121(2), 275-280.
- Greer, D. M. & Wu, O. (2017). Neuroimaging in Cardiac Arrest Prognostication. *Semin Neurol*, 37(1), 66-74.

- Greer, D. M., Yang, J., Scripko, P. D., Sims, J. R., Cash, S., Wu, O. et al. (2013). Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 84(11), 1546-1551.
- Grindegard, L., Cronberg, T., Backman, S., Blennow, K., Dankiewicz, J., Friberg, H. et al. (2022). Association Between EEG Patterns and Serum Neurofilament Light After Cardiac Arrest: A Post Hoc Analysis of the TTM Trial. *Neurology*, 98(24), e2487-e2498.
- Grubb, A., Walsh, P., Lambe, N., Murrells, T. & Robinson, S. (1996). Survey of British clinicians' views on management of patients in persistent vegetative state. *Lancet*, 348(9019), 35-40.
- Hanning, U., Sporns, P. B., Lebiez, P., Niederstadt, T., Zoubi, T., Schmidt, R. et al. (2016). Automated assessment of early hypoxic brain edema in non-enhanced CT predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Resuscitation*, 104, 91-94.
- Hayashi, M., Shimizu, W. & Albert, C. M. (2015). The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*, 116(12), 1887-1906.
- Heimbürger, D., Durand, M., Gaide-Chevronnay, L., Dessertaine, G., Moury, P. H., Bouzat, P. et al. (2016). Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, 103, 88-93.
- Hirsch, K. G., Fischbein, N., Mlynash, M., Kemp, S., Bammer, R., Eyngorn, I. et al. (2020). Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology*, 94(16), e1684-e1692.
- Hirsch, K. G., Mlynash, M., Eyngorn, I., Pirsaheli, R., Okada, A., Komshian, S. et al. (2016). Multi-Center Study of Diffusion-Weighted Imaging in Coma After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*, 24(1), 82-89.
- Hirsch, L. J., Fong, M. W. K., Leitinger, M., LaRoche, S. M., Beniczky, S., Abend, N. S. et al. (2021). American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*, 38(1), 1-29.
- Hirsch, L. J., LaRoche, S. M., Gaspard, N., Gerard, E., Svoronos, A., Herman, S. T. et al. (2013). American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*, 30(1), 1-27.
- Hofmeijer, J., Beernink, T. M., Bosch, F. H., Beishuizen, A., Tjepkema-Cloostermans, M. C. & van Putten, M. J. (2015). Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*, 85(2), 137-143.
- Hofmeijer, J., Tjepkema-Cloostermans, M. C. & van Putten, M. J. (2014). Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*, 125(5), 947-954.
- Hofmeijer, J. & van Putten, M. J. (2016). EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*, 127(4), 2047-2055.
- Holgersson, J., Ceric, A., Sethi, N., Nielsen, N. & Jakobsen, J. C. (2022). Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*, 378, e069620.
- Horn, J. & Tjepkema-Cloostermans, M. C. (2017). Somatosensory Evoked Potentials in Patients with Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Semin Neurol*, 37(1), 60-65.
- Howell, K., Grill, E., Klein, A. M., Straube, A. & Bender, A. (2013). Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation*, 84(10), 1409-1415.
- Hubner, P., Meron, G., Kurkciyan, I., Weiser, C., Wallmüller, C., Stockl, M. et al. (2014). Neurologic causes of cardiac arrest and outcomes. *J Emerg Med*, 47(6), 660-667.

- Huntgeburth, M., Adler, C., Rosenkranz, S., Zobel, C., Haupt, W. F., Dohmen, C. et al. (2014). Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care*, 20(3), 358-366.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 346(8), 549-556.
- In, Y. N., Lee, I. H., Park, J. S., Kim, D. M., You, Y., Min, J. H. et al. (2022). Delayed head CT in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Does this improve predictive performance of neurological outcome? *Resuscitation*, 172, 1-8.
- Inamasu, J., Miyatake, S., Suzuki, M., Nakatsukasa, M., Tomioka, H., Honda, M. et al. (2010). Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation*, 81(5), 534-538.
- Inamasu, J., Miyatake, S., Tomioka, H., Suzuki, M., Nakatsukasa, M., Maeda, N. et al. (2009). Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation*, 80(9), 977-980.
- Jennett, B. & Teasdale, G. (1977). Aspects of coma after severe head injury. *Lancet*, 1(8017), 878-881.
- Jentzer, J. C., Herrmann, J., Prasad, A., Barsness, G. W. & Bell, M. R. (2019). Utility and Challenges of an Early Invasive Strategy in Patients Resuscitated From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(8), 697-708.
- Johnsson, P., Blomquist, S., Luhrs, C., Malmkvist, G., Alling, C., Solem, J. O. et al. (2000). Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 69(3), 750-754.
- Jou, C., Shah, R., Figueroa, A. & Patel, J. K. (2020). The Role of Inflammatory Cytokines in Cardiac Arrest. *J Intensive Care Med*, 35(3), 219-224.
- Kalmar, K. & Giacino, J. T. (2005). The JFK Coma Recovery Scale--Revised. *Neuropsychol Rehabil*, 15(3-4), 454-460.
- Kamps, M. J., Horn, J., Oddo, M., Fugate, J. E., Storm, C., Cronberg, T. et al. (2013). Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Med*, 39(10), 1671-1682.
- Katz, D. I., Polyak, M., Coughlan, D., Nichols, M. & Roche, A. (2009). Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Prog Brain Res*, 177, 73-88.
- Kenda, M., Scheel, M., Kemmling, A., Aalberts, N., Guettler, C., Streitberger, K. J. et al. (2021). Automated Assessment of Brain CT After Cardiac Arrest-An Observational Derivation/Validation Cohort Study. *Crit Care Med*, 49(12), e1212-e1222.
- Kern, K. B., Radsel, P., Jentzer, J. C., Seder, D. B., Lee, K. S., Lotun, K. et al. (2020). Randomized Pilot Clinical Trial of Early Coronary Angiography Versus No Early Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: The PEARL Study. *Circulation*, 142(21), 2002-2012.
- Kim, J. H., Kim, M. J., You, J. S., Lee, H. S., Park, Y. S., Park, I. et al. (2019). Multimodal approach for neurologic prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation*, 134, 33-40.
- Kim, Y. J., Ahn, S., Sohn, C. H., Seo, D. W., Lee, Y. S., Lee, J. H. et al. (2016). Long-term neurological outcomes in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 101, 1-5.

- Kirsch, K., Heymel, S., Gunther, A., Vahl, K., Schmidt, T., Michalski, D. et al. (2021). Prognostication of neurologic outcome using gray-white-matter-ratio in comatose patients after cardiac arrest. *BMC Neurol*, 21(1), 456.
- Kissane, L. A., Ikeda, B., Akizuki, R., Nozaki, S., Yoshimura, K. & Ikegami, N. (2015). End-of-life preferences of the general public: Results from a Japanese national survey. *Health Policy*, 119(11), 1472-1481.
- Kjaergaard, J., Moller, J. E., Schmidt, H., Grand, J., Molstrom, S., Borregaard, B. et al. (2022). Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 387(16), 1456-1466.
- Koht, A., Schutz, W., Schmidt, G., Schramm, J. & Watanabe, E. (1988). Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesth Analg*, 67(5), 435-441.
- Kondziella, D., Bender, A., Diserens, K., van Erp, W., Estraneo, A., Formisano, R. et al. (2020). European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*, 27(5), 741-756.
- Kragholm, K., Wissenberg, M., Mortensen, R. N., Fonager, K., Jensen, S. E., Rajan, S. et al. (2015). Return to Work in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors: A Nationwide Register-Based Follow-Up Study. *Circulation*, 131(19), 1682-1690.
- Kramer, A. H. (2022). Status Myoclonus: A Nuanced Predictor of Poor Outcome Post Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*, 36(2), 346-349.
- Krumnikl, J. J., Bottiger, B. W., Strittmatter, H. J. & Motsch, J. (2002). Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46(9), 1168-1170.
- Kuehlmeier, K., Palmour, N., Riopelle, R. J., Bernat, J. L., Jox, R. J. & Racine, E. (2014). Physicians' attitudes toward medical and ethical challenges for patients in the vegetative state: comparing Canadian and German perspectives in a vignette survey. *BMC Neurol*, 14, 119.
- Kuehlmeier, K., Racine, E., Palmour, N., Hoster, E., Borasio, G. D. & Jox, R. J. (2012). Diagnostic and ethical challenges in disorders of consciousness and locked-in syndrome: a survey of German neurologists. *J Neurol*, 259(10), 2076-2089.
- Lamartine Monteiro, M., Taccone, F. S., Depondt, C., Lamanna, I., Gaspard, N., Ligot, N. et al. (2016). The Prognostic Value of 48-h Continuous EEG During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*, 24(2), 153-162.
- Lance, J. W. & Adams, R. D. (1963). The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*, 86, 111-136.
- Lang, M., Nielsen, N., Ullen, S., Abul-Kasim, K., Johnsson, M., Helbok, R. et al. (2022). A pilot study of methods for prediction of poor outcome by head computed tomography after cardiac arrest. *Resuscitation*, 179, 61-70.
- Langkjaer, S., Hassager, C., Kjaergaard, J., Salam, I., Thomsen, J. H., Lippert, F. K. et al. (2015). Prognostic value of reduced discrimination and oedema on cerebral computed tomography in a daily clinical cohort of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 92, 141-147.
- Lascarrou, J. B., Merdji, H., Le Gouge, A., Colin, G., Grillet, G., Girardie, P. et al. (2019). Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med*, 381(24), 2327-2337.

- Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijssen, J., Leon-Carrion, J., Sannita, W. G. et al. (2010). Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*, 8, 68.
- Lee, B. K., Kim, W. Y., Shin, J., Oh, J. S., Wee, J. H., Cha, K. C. et al. (2016). Prognostic value of gray matter to white matter ratio in hypoxic and non-hypoxic cardiac arrest with non-cardiac etiology. *Am J Emerg Med*, 34(8), 1583-1588.
- Lee, D. H., Cho, Y. S., Lee, B. K., Lee, H. Y., Jeung, K. W., Jung, Y. H. et al. (2022a). Late Awakening Is Common in Settings Without Withdrawal of Life-Sustaining Therapy in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors Who Undergo Targeted Temperature Management. *Crit Care Med*, 50(2), 235-244.
- Lee, J. W. (2019). Good Outcome in Cardiac Arrest Patients in Refractory Status Epilepticus: A Result of Aggressive Treatment or EEG Reclassification. *Epilepsy Curr*, 19(3), 168-170.
- Lee, K. Y., So, W. Z., Ho, J. S. Y., Guo, L., Shi, L., Zhu, Y. et al. (2022b). Prevalence of intracranial hemorrhage amongst patients presenting with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 176, 136-149.
- Leithner, C., Ploner, C. J., Hasper, D. & Storm, C. (2010). Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology*, 74(12), 965-969.
- Leitinger, M., Beniczky, S., Rohrachner, A., Gardella, E., Kalss, G., Qerama, E. et al. (2015). Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav*, 49, 158-163.
- Lemkes, J. S., Janssens, G. N., van der Hoeven, N. W., Jewbali, L. S. D., Dubois, E. A., Meuwissen, M. et al. (2019). Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 380(15), 1397-1407.
- Lemkes, J. S., Janssens, G. N., van der Hoeven, N. W., Jewbali, L. S. D., Dubois, E. A., Meuwissen, M. M. et al. (2020). Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST Segment Elevation: One-Year Outcomes of the COACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 5(12), 1358-1365.
- Levin, H., Lybeck, A., Frigyesi, A., Arctaedijs, I., Thorgeirsdóttir, B., Annborn, M. et al. (2023). Plasma neurofilament light is a predictor of neurological outcome 12 h after cardiac arrest. *Crit Care*, 27(1), 74.
- Lissner Ostlund, E., Levin, H., Nielsen, N., Frigyesi, A. & Lybeck, A. (2021). Neuron-specific enolase and long-term neurological outcome after OHCA - A validation study. *Resuscitation*, 168, 206-213.
- Lopez Soto, C., Dragoi, L., Heyn, C. C., Kramer, A., Pinto, R., Adhikari, N. K. J. et al. (2020). Imaging for Neuroprognostication After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*, 32(1), 206-216.
- Lucas, J. M., Cocchi, M. N., Saliccioli, J., Stanbridge, J. A., Geocadin, R. G., Herman, S. T. et al. (2012). Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation*, 83(2), 265-269.
- Lybeck, A., Cronberg, T., Borgquist, O., Doring, J. P., Mattiasson, G., Piro, D. et al. (2020). Bedside interpretation of simplified continuous EEG after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*, 64(1), 85-92.
- Lybeck, A., Friberg, H., Aneman, A., Hassager, C., Horn, J., Kjaergaard, J. et al. (2017). Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation*, 114, 146-151.

- Mani, R., Schmitt, S. E., Mazer, M., Putt, M. E. & Gaieski, D. F. (2012). The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 83(7), 840-847.
- Marangos, P. J. & Schmechel, D. E. (1987). Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*, 10, 269-295.
- Matthews, E. A., Magid-Bernstein, J., Sobczak, E., Velazquez, A., Falo, C. M., Park, S. et al. (2018). Prognostic Value of the Neurological Examination in Cardiac Arrest Patients After Therapeutic Hypothermia. *Neurohospitalist*, 8(2), 66-73.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Nielsen, N., Blennow, K., Dankiewicz, J., Friberg, H. et al. (2017). Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol*, 82(5), 665-675.
- Maurer-Karattup, P., Giacino, J., Luther, M. & Eifert, B. (2010). Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil*, 16(5), 232-246.
- May, T. L., Ruthazer, R., Riker, R. R., Friberg, H., Patel, N., Soreide, E. et al. (2019). Early withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest is common and may result in additional deaths. *Resuscitation*, 139, 308-313.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Bohm, M. et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-3726.
- Metter, R. B., Rittenberger, J. C., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. (2011). Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 82(9), 1180-1185.
- Michels, G., Bauersachs, J., Bottiger, B. W., Busch, H. J., Dirks, B., Frey, N. et al. (2022). [Guidelines of the European Resuscitation Council (ERC) on cardiopulmonary resuscitation 2021: update and comments]. *Anaesthesist*, 71(2), 129-140.
- Michels, G., Wengenmayer, T., Hagl, C., Dohmen, C., Bottiger, B. W., Bauersachs, J. et al. (2019). Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC. *Clin Res Cardiol*, 108(5), 455-464.
- Mlynash, M., Buckwalter, M. S., Okada, A., Caulfield, A. F., Venkatasubramanian, C., Eyngorn, I. et al. (2013). Serum neuron-specific enolase levels from the same patients differ between laboratories: assessment of a prospective post-cardiac arrest cohort. *Neurocrit Care*, 19(2), 161-166.
- Mlynash, M., Campbell, D. M., Leproust, E. M., Fischbein, N. J., Bammer, R., Eyngorn, I. et al. (2010). Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke*, 41(8), 1665-1672.
- Morrison, L. J. & Thoma, B. (2021). Translating Targeted Temperature Management Trials into Postarrest Care. *N Engl J Med*, 384(24), 2344-2345.
- Moseby-Knappe, M., Mattsson, N., Nielsen, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Dankiewicz, J. et al. (2019). Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol*, 76(1), 64-71.
- Moseby-Knappe, M., Mattsson-Carlgren, N., Stammet, P., Backman, S., Blennow, K., Dankiewicz, J. et al. (2021). Serum markers of brain injury can predict good neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 47(9), 984-994.

- Moseby-Knappe, M., Pellis, T., Dragancea, I., Friberg, H., Nielsen, N., Horn, J. et al. (2017). Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation*, 119, 89-94.
- Moulaert, V. R., Verbunt, J. A., van Heugten, C. M. & Wade, D. T. (2009). Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*, 80(3), 297-305.
- Moulaert, V. R., Wachelder, E. M., Verbunt, J. A., Wade, D. T. & van Heugten, C. M. (2010). Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 42(6), 553-558.
- Moulaert, V. R. M., van Heugten, C. M., Gorgels, T. P. M., Wade, D. T. & Verbunt, J. A. (2017). Long-term Outcome After Survival of a Cardiac Arrest: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Neurorehabil Neural Repair*, 31(6), 530-539.
- Mure, H., Toyoda, N., Morigaki, R., Fujita, K. & Takagi, Y. (2020). Clinical Outcome and Intraoperative Neurophysiology of the Lance-Adams Syndrome Treated with Bilateral Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus: A Case Report and Review of the Literature. *Stereotact Funct Neurosurg*, 98(6), 399-403.
- Nakstad, E. R., Staer-Jensen, H., Wimmer, H., Henriksen, J., Alteheld, L. H., Reichenbach, A. et al. (2020). Late awakening, prognostic factors and long-term outcome in out-of-hospital cardiac arrest - results of the prospective Norwegian Cardio-Respiratory Arrest Study (NORCAST). *Resuscitation*, 149, 170-179.
- Nawfal, O., El Halabi, T., Dib, G., Dirani, M. & Beydoun, A. (2022). Bilateral Reappearance of the N20 Potential in a Normothermic Young Woman Post-Anoxic Brain Injury. *J Clin Neurophysiol*, 39(5), e21-e25.
- Nee, J., Schroeder, T., Vornholt, F., Schaeuble, J., Leithner, C., Stockmann, M. et al. (2020). Dynamic determination of functional liver capacity with the LiMAx test in post-cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management-A prospective trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 64(4), 501-507.
- Neumar, R. W., Nolan, J. P., Adrie, C., Aibiki, M., Berg, R. A., Bottiger, B. W. et al. (2008). Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*, 118(23), 2452-2483.
- Newton, C. R., Kirkham, F. J., Johnston, B. & Marsh, K. (1995). Inter-observer agreement of the assessment of coma scales and brainstem signs in non-traumatic coma. *Dev Med Child Neurol*, 37(9), 807-813.
- Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C. et al. (2013). Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 369(23), 2197-2206.

- Nishikimi, M., Ogura, T., Nishida, K., Takahashi, K., Fukaya, K., Liu, K. et al. (2018). Differential effect of mild therapeutic hypothermia depending on the findings of hypoxic encephalopathy on early CT images in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Resuscitation*, 128, 11-15.
- Nolan, J. P., Sandroni, C., Bottiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H. et al. (2021). European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*, 47(4), 369-421.
- Nutma, S., Tjepkema-Cloostermans, M. C., Ruijter, B. J., Tromp, S. C., van den Bergh, W. M., Foudraïne, N. A. et al. (2022). Effects of targeted temperature management at 33 degrees C vs. 36 degrees C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy. *Resuscitation*, 173, 147-153.
- Oddo, M., Sandroni, C., Citerio, G., Miroz, J. P., Horn, J., Rundgren, M. et al. (2018). Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive Care Med*, 44(12), 2102-2111.
- Oh, S. H., Park, K. N., Choi, S. P., Oh, J. S., Kim, H. J., Youn, C. S. et al. (2019). Beyond dichotomy: patterns and amplitudes of SSEPs and neurological outcomes after cardiac arrest. *Crit Care*, 23(1), 224.
- Oh, S. H., Park, K. N., Shon, Y. M., Kim, Y. M., Kim, H. J., Youn, C. S. et al. (2015). Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation*, 132(12), 1094-1103.
- Oksanen, T., Tiainen, M., Skrifvars, M. B., Varpula, T., Kuitunen, A., Castren, M. et al. (2009). Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 80(2), 165-170.
- Olasveengen, T. M., Semeraro, F., Ristagno, G., Castren, M., Handley, A., Kuzovlev, A. et al. (2021). [Basic life support]. *Notf Rett Med*, 24(4), 386-405.
- Olson, D. M., Stutzman, S., Saju, C., Wilson, M., Zhao, W. & Aiyagari, V. (2016). Interrater Reliability of Pupillary Assessments. *Neurocrit Care*, 24(2), 251-257.
- Ouweneel, D. M., Schotborgh, J. V., Limpens, J., Sjaauw, K. D., Engstrom, A. E., Lagrand, W. K. et al. (2016). Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 42(12), 1922-1934.
- Pareek, N., Beckley-Hoelscher, N., Kanyal, R., Cannata, A., Kordis, P., Sunderland, N. et al. (2022). MIRACLE(2) Score and SCAI Grade to Identify Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest for Immediate Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv*, 15(10), 1074-1084.
- Paul, M., Bougouin, W., Geri, G., Dumas, F., Champigneulle, B., Legriel, S. et al. (2016). Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med*, 42(7), 1128-1136.
- Payne, K., Taylor, R. M., Stocking, C. & Sachs, G. A. (1996). Physicians' attitudes about the care of patients in the persistent vegetative state: a national survey. *Ann Intern Med*, 125(2), 104-110.
- Peluso, L., Legros, B., Caroyer, S., Taccone, F. S. & Gaspard, N. (2021). Falsely predictive EEG and clinical signs after post-anoxic brain injury under sevoflurane anesthesia. *Clin Neurophysiol*, 132(5), 1080-1082.

- Perera, K., Khan, S., Singh, S., Kromm, J., Wang, M., Sajobi, T. et al. (2022). EEG Patterns and Outcomes After Hypoxic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*, 36(1), 292-301.
- Perkins, G. D., Callaway, C. W., Haywood, K., Neumar, R. W., Lilja, G., Rowland, M. J. et al. (2021a). Brain injury after cardiac arrest. *Lancet*, 398(10307), 1269-1278.
- Perkins, G. D., Grasner, J. T., Semeraro, F., Olasveengen, T., Soar, J., Lott, C. et al. (2021b). [Executive summary]. *Notf Rett Med*, 24(4), 274-345.
- Petzinka, V. N., Endisch, C., Streitberger, K. J., Salih, F., Ploner, C. J., Storm, C. et al. (2018). Unresponsive wakefulness or coma after cardiac arrest-A long-term follow-up study. *Resuscitation*, 131, 121-127.
- Pfeifer, R., Weitzel, S., Gunther, A., Berrouschot, J., Fischer, M., Isenmann, S. et al. (2013). Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation*, 84(10), 1375-1381.
- Phua, J., Joynt, G. M., Nishimura, M., Deng, Y., Myatra, S. N., Chan, Y. H. et al. (2015). Withholding and withdrawal of life-sustaining treatments in intensive care units in Asia. *JAMA Intern Med*, 175(3), 363-371.
- Rajajee, V., Muehlschlegel, S., Wartenberg, K. E., Alexander, S. A., Busl, K. M., Chou, S. H. Y. et al. (2023). Guidelines for Neuroprognostication in Comatose Adult Survivors of Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*.
- Reis, C., Akyol, O., Araujo, C., Huang, L., Enkhjargal, B., Malaguit, J. et al. (2017). Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury. *Int J Mol Sci*, 18(1).
- Rey, A., Rossetti, A. O., Miroz, J. P., Eckert, P. & Oddo, M. (2019). Late Awakening in Survivors of Postanoxic Coma: Early Neurophysiologic Predictors and Association With ICU and Long-Term Neurologic Recovery. *Crit Care Med*, 47(1), 85-92.
- Richardson, A. S. C., Tonna, J. E., Nanjaya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L. et al. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*, 67(3), 221-228.
- Rittenberger, J. C., Popescu, A., Brenner, R. P., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. (2012). Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care*, 16(1), 114-122.
- Rittenberger, J. C., Sangl, J., Wheeler, M., Guyette, F. X. & Callaway, C. W. (2010). Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 81(9), 1128-1132.
- Rob, D., Smalcova, J., Smid, O., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D. et al. (2022). Extracorporeal versus conventional cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the Prague OHCA trial. *Crit Care*, 26(1), 330.
- Rossetti, A. O., Oddo, M., Liaudet, L. & Kaplan, P. W. (2009). Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*, 72(8), 744-749.
- Rossetti, A. O., Oddo, M., Logroscino, G. & Kaplan, P. W. (2010a). Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol*, 67(3), 301-307.
- Rossetti, A. O., Rabinstein, A. A. & Oddo, M. (2016). Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol*, 15(6), 597-609.

- Rossetti, A. O., Tovar Quiroga, D. F., Juan, E., Novy, J., White, R. D., Ben-Hamouda, N. et al. (2017). Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med*, 45(7), e674-e682.
- Rossetti, A. O., Urbano, L. A., Delodder, F., Kaplan, P. W. & Oddo, M. (2010b). Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care*, 14(5), R173.
- Ruijter, B. J., Hofmeijer, J., Meijer, H. G. E. & van Putten, M. (2017). Synaptic damage underlies EEG abnormalities in postanoxic encephalopathy: A computational study. *Clin Neurophysiol*, 128(9), 1682-1695.
- Ruijter, B. J., Hofmeijer, J., Tjepkema-Cloostermans, M. C. & van Putten, M. (2018). The prognostic value of discontinuous EEG patterns in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*, 129(8), 1534-1543.
- Ruijter, B. J., Keijzer, H. M., Tjepkema-Cloostermans, M. C., Blans, M. J., Beishuizen, A., Tromp, S. C. et al. (2022). Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 386(8), 724-734.
- Ruijter, B. J., Tjepkema-Cloostermans, M. C., Tromp, S. C., van den Bergh, W. M., Foudraïne, N. A., Kornips, F. H. M. et al. (2019a). Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: A prospective cohort study. *Ann Neurol*, 86(2), 203-214.
- Ruijter, B. J., van Putten, M., van den Bergh, W. M., Tromp, S. C. & Hofmeijer, J. (2019b). Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*, 130(8), 1263-1270.
- Ruijter, B. J., van Putten, M. J. & Hofmeijer, J. (2015). Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia*, 56(11), 1845-1854.
- Rundgren, M., Karlsson, T., Nielsen, N., Cronberg, T., Johnsson, P. & Friberg, H. (2009). Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*, 80(7), 784-789.
- Rundgren, M., Westhall, E., Cronberg, T., Rosen, I. & Friberg, H. (2010). Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*, 38(9), 1838-1844.
- Ryoo, S. M., Jeon, S. B., Sohn, C. H., Ahn, S., Han, C., Lee, B. K. et al. (2015). Predicting Outcome With Diffusion-Weighted Imaging in Cardiac Arrest Patients Receiving Hypothermia Therapy: Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*, 43(11), 2370-2377.
- Samaniego, E. A., Mlynash, M., Caulfield, A. F., Eyngorn, I. & Wijman, C. A. (2011). Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care*, 15(1), 113-119.
- San-Juan, D., Chiappa, K. H. & Cole, A. J. (2010). Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*, 121(7), 998-1006.
- Sandroni, C., D'Arrigo, S., Cacciola, S., Hoedemaekers, C. W. E., Kamps, M. J. A., Oddo, M. et al. (2020). Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*, 46(10), 1803-1851.
- Sandroni, C., D'Arrigo, S., Cacciola, S., Hoedemaekers, C. W. E., Westhall, E., Kamps, M. J. A. et al. (2022a). Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*, 48(4), 389-413.
- Sandroni, C. & Geocadin, R. G. (2015). Neurological prognostication after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*, 21(3), 209-214.

- Sandroni, C., Nolan, J. P., Andersen, L. W., Bottiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T. et al. (2022b). ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*, 48(3), 261-269.
- Scarpino, M., Carrai, R., Lolli, F., Lanzo, G., Spalletti, M., Valzania, F. et al. (2020). Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: The ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation*, 147, 95-103.
- Scarpino, M., Lolli, F., Lanzo, G., Carrai, R., Spalletti, M., Valzania, F. et al. (2021a). Does a combination of ≥ 2 abnormal tests vs. the ERC-ESICM stepwise algorithm improve prediction of poor neurological outcome after cardiac arrest? A post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*, 160, 158-167.
- Scarpino, M., Lolli, F., Lanzo, G., Carrai, R., Spalletti, M., Valzania, F. et al. (2019a). Neurophysiology and neuroimaging accurately predict poor neurological outcome within 24 hours after cardiac arrest: The ProNeCA prospective multicentre prognostication study. *Resuscitation*, 143, 115-123.
- Scarpino, M., Lolli, F., Lanzo, G., Carrai, R., Spalletti, M., Valzania, F. et al. (2019b). Neurophysiological and neuroradiological test for early poor outcome (Cerebral Performance Categories 3-5) prediction after cardiac arrest: Prospective multicentre prognostication data. *Data Brief*, 27, 104755.
- Scarpino, M., Lolli, F., Lanzo, G., Carrai, R., Spalletti, M., Valzania, F. et al. (2021b). SSEP amplitude accurately predicts both good and poor neurological outcome early after cardiac arrest; a post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*, 163, 162-171.
- Scheel, M., Storm, C., Gentsch, A., Nee, J., Luckenbach, F., Ploner, C. J. et al. (2013). The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 21, 23.
- Scheibe, F., Neumann, W. J., Lange, C., Scheel, M., Furth, C., Kohnlein, M. et al. (2020). Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. *Eur J Neurol*, 27(10), 1937-1947.
- Schick, A., Prekker, M. E., Kempainen, R. R., Mulder, M., Moore, J., Evans, D. et al. (2022). Association of hypoxic ischemic brain injury on early CT after out of hospital cardiac arrest with neurologic outcome. *Am J Emerg Med*, 54, 257-262.
- Schmidt, H., Kjaergaard, J., Hassager, C., Molstrom, S., Grand, J., Borregaard, B. et al. (2022). Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 387(16), 1467-1476.
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S. et al. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 9, 35.
- Scholz, K. H., Busch, H. J., Frey, N., Kelm, M., Rott, N., Thiele, H. et al. (2021). [Quality indicators and structural requirements for Cardiac Arrest Centers-Update 2021]. *Notf Rett Med*, 24(5), 826-830.
- Seder, D. B., Sunde, K., Rubertsson, S., Mooney, M., Stammet, P., Riker, R. R. et al. (2015). Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med*, 43(5), 965-972.
- Sherman, A. L., Tirschwell, D. L., Micklesen, P. J., Longstreth, W. T., Jr. & Robinson, L. R. (2000). Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology*, 54(4), 889-894.

- Sinning, C., Ahrens, I., Cariou, A., Beygui, F., Lamhaut, L., Halvorsen, S. et al. (2020). The cardiac arrest centre for the treatment of sudden cardiac arrest due to presumed cardiac cause - aims, function and structure: Position paper of the Association for Acute CardioVascular Care of the European Society of Cardiology (AVCV), European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Resuscitation Council (ERC), European Society for Emergency Medicine (EUSEM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9(4_suppl), S193-S202.
- Sivaraju, A., Gilmore, E. J., Wira, C. R., Stevens, A., Rampal, N., Moeller, J. J. et al. (2015). Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med*, 41(7), 1264-1272.
- Snider, S. B., Fischer, D., McKeown, M. E., Cohen, A. L., Schaper, F., Amorim, E. et al. (2022). Regional Distribution of Brain Injury After Cardiac Arrest: Clinical and Electrographic Correlates. *Neurology*, 98(12), e1238-e1247.
- Soar, J., Bottiger, B. W., Carli, P., Couper, K., Deakin, C. D., Djarv, T. et al. (2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*, 161, 115-151.
- Solari, D., Rossetti, A. O., Carteron, L., Miroz, J. P., Novy, J., Eckert, P. et al. (2017). Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol*, 81(6), 804-810.
- Solarino, B., Bruno, F., Frati, G., Dell'erba, A. & Frati, P. (2011). A national survey of Italian physicians' attitudes towards end-of-life decisions following the death of Eluana Englaro: reply to M.Y. Rady. *Intensive Care Med*, 37(8), 1394-1395.
- Sondergaard, K. B., Riddersholm, S., Wissenberg, M., Moller Hansen, S., Barcella, C. A., Karlsson, L. et al. (2020). Out-of-hospital cardiac arrest: 30-day survival and 1-year risk of anoxic brain damage or nursing home admission according to consciousness status at hospital arrival. *Resuscitation*, 148, 251-258.
- Sondergaard, K. B., Wissenberg, M., Gerds, T. A., Rajan, S., Karlsson, L., Kragholm, K. et al. (2019). Bystander cardiopulmonary resuscitation and long-term outcomes in out-of-hospital cardiac arrest according to location of arrest. *Eur Heart J*, 40(3), 309-318.
- Song, H., Bang, H. J., You, Y., Park, J. S., Kang, C., Kim, H. J. et al. (2023). Novel serum biomarkers for predicting neurological outcomes in postcardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Crit Care*, 27(1), 113.
- Stammet, P., Collignon, O., Hassager, C., Wise, M. P., Hovdenes, J., Aneman, A. et al. (2015). Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol*, 65(19), 2104-2114.
- Steffen, I. G., Hasper, D., Ploner, C. J., Schefold, J. C., Dietz, E., Martens, F. et al. (2010). Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Critical care*, 14(2), R69.
- Steinberg, A., Callaway, C. W., Arnold, R. M., Cronberg, T., Naito, H., Dadon, K. et al. (2019). Prognostication after cardiac arrest: Results of an international, multi-professional survey. *Resuscitation*, 138, 190-197.
- Steinbusch, C. V. M., van Heugten, C. M., Rasquin, S. M. C., Verbunt, J. A. & Moolaert, V. R. M. (2017). Cognitive impairments and subjective cognitive complaints after survival of cardiac arrest: A prospective longitudinal cohort study. *Resuscitation*, 120, 132-137.

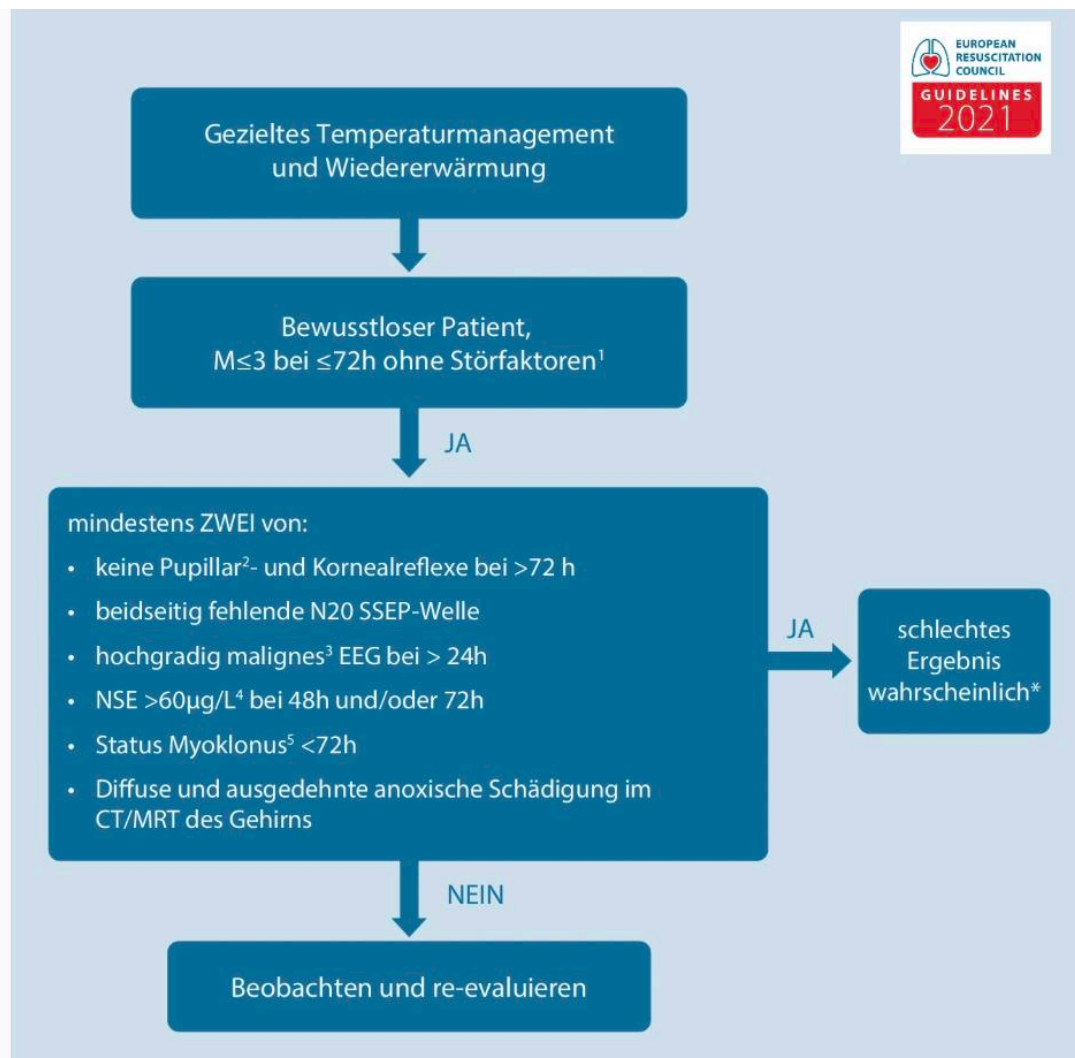
- Storm, C., Meyer, T., Schroeder, T., Wutzler, A., Jorres, A. & Leithner, C. (2014). Use of target temperature management after cardiac arrest in Germany--a nationwide survey including 951 intensive care units. *Resuscitation*, 85(8), 1012-1017.
- Storm, C., Nee, J., Jorres, A., Leithner, C., Hasper, D. & 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.
- Streitberger, K. J., Endisch, C., Ploner, C. J., Stevens, R., Scheel, M., Kenda, M. et al. (2019). Timing of brain computed tomography and accuracy of outcome prediction after cardiac arrest. *Resuscitation*, 145, 8-14.
- Streitberger, K. J., Leithner, C., Wattenberg, M., Tonner, P. H., Hasslacher, J., Joannidis, M. et al. (2017). Neuron-Specific Enolase Predicts Poor Outcome After Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management: A Multicenter Study on 1,053 Patients. *Crit Care Med*, 45(7), 1145-1151.
- Sunde, K., Dunlop, O., Rostrup, M., Sandberg, M., Sjöholm, H. & Jacobsen, D. (2006). Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 69(1), 29-32.
- Suverein, M. M., Delnoij, T. S. R., Lorusso, R., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Otterspoor, L., Elzo Kraemer, C. V. et al. (2023). Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 388(4), 299-309.
- Suys, T., Bouzat, P., Marques-Vidal, P., Sala, N., Payen, J. F., Rossetti, A. O. et al. (2014). Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest. *Neurocrit Care*, 21(2), 300-308.
- Thacker, A. K., Asthana, A. B. & Sarkari, N. B. (1995). Delayed post-anoxic encephalopathy. *Postgrad Med J*, 71(836), 373-374.
- Thomke, F., Marx, J. J., Sauer, O., Hundsberger, T., Hagele, S., Wiechelt, J. et al. (2005). Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol*, 5, 14.
- Tjepkema-Cloostermans, M. C., Hofmeijer, J., Hom, H. W., Bosch, F. H. & van Putten, M. (2017). Predicting Outcome in Postanoxic Coma: Are Ten EEG Electrodes Enough? *J Clin Neurophysiol*, 34(3), 207-212.
- Tjepkema-Cloostermans, M. C., Hofmeijer, J., Trof, R. J., Blans, M. J., Beishuizen, A. & van Putten, M. J. (2015). Electroencephalogram predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*, 43(1), 159-167.
- Tolan, N. V., Vidal-Folch, N., Algeciras-Schimmich, A., Singh, R. J. & Grebe, S. K. (2013). Individualized correction of neuron-specific enolase (NSE) measurement in hemolyzed serum samples. *Clin Chim Acta*, 424, 216-221.
- Torgersen, J., Strand, K., Bjelland, T. W., Klepstad, P., Kvale, R., Soreide, E. et al. (2010). Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 54(6), 721-728.
- Tsai, M. S., Chen, W. J., Chen, W. T., Tien, Y. T., Chang, W. T., Ong, H. N. et al. (2022). Should We Prolong the Observation Period for Neurological Recovery After Cardiac Arrest? *Crit Care Med*, 50(3), 389-397.
- van den Berge, J. H., Schouten, H. J., Boomstra, S., van Drunen Littel, S. & Braakman, R. (1979). Interobserver agreement in assessment of ocular signs in coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42(12), 1163-1168.
- van Putten, M., Jansen, C., Tjepkema-Cloostermans, M. C., Beernink, T. M. J., Koot, R., Bosch, F. et al. (2019). Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma. *Resuscitation*, 134, 26-32.

- van Soest, T. M., van Rootselaar, A. F., Admiraal, M. M., Potters, W. V., Koelman, J. & Horn, J. (2021). SSEP amplitudes add information for prognostication in postanoxic coma. *Resuscitation*, 163, 172-175.
- Velly, L., Perlberg, V., Boulter, T., Adam, N., Delphine, S., Luyt, C. E. et al. (2018). Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol*, 17(4), 317-326.
- Wade, D. T. (2018). How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clinical rehabilitation*, 32(11), 1551-1564.
- Wannez, S., Heine, L., Thonnard, M., Gosseries, O., Laureys, S. & Coma Science Group, c. (2017). The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*, 81(6), 883-889.
- Wengenmayer, T., Rombach, S., Ramshorn, F., Biever, P., Bode, C., Duerschmied, D. et al. (2017). Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care*, 21(1), 157.
- Werdan, K., Buerke, M., Geppert, A., Thiele, H., Zwissler, B., Russ, M. et al. (2021). Infarction-Related Cardiogenic Shock- Diagnosis, Monitoring and Therapy-A German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int*, 118(6), 88-95.
- Werdan, K., Ferrari, M. W., Prondzinsky, R. & Russ, M. (2022). [Cardiogenic shock complicating myocardial infarction]. *Herz*, 47(1), 85-100.
- Westhall, E. (2017). Electroencephalography as a Prognostic Tool after Cardiac Arrest. *Semin Neurol*, 37(1), 48-59.
- Westhall, E., Rosen, I., Rossetti, A. O., van Rootselaar, A. F., Wesenberg Kjaer, T., Friberg, H. et al. (2015). Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol*, 126(12), 2397-2404.
- Westhall, E., Rossetti, A. O., van Rootselaar, A. F., Wesenberg Kjaer, T., Horn, J., Ullen, S. et al. (2016). Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*, 86(16), 1482-1490.
- Westhall, E., Rundgren, M., Lilja, G., Friberg, H. & Cronberg, T. (2013). Postanoxic status epilepticus can be identified and treatment guided successfully by continuous electroencephalography. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 3(2), 84-87.
- Wihersaari, L., Ashton, N. J., Reinikainen, M., Jakkula, P., Pettila, V., Hastbacka, J. et al. (2021). Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: a post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med*, 47(1), 39-48.
- Wihersaari, L., Reinikainen, M., Furlan, R., Mandelli, A., Vaahersalo, J., Kurola, J. et al. (2022). Neurofilament light compared to neuron-specific enolase as a predictor of unfavourable outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 174, 1-8.
- Wijdicks, E. F., Hijdra, A., Young, G. B., Bassetti, C. L. & Wiebe, S. (2006). Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 67(2), 203-210.
- Wijdicks, E. F., Parisi, J. E. & Sharbrough, F. W. (1994). Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol*, 35(2), 239-243.
- Wilson, J. E., Shinall, M. C., Jr., Leath, T. C., Wang, L., Harrell, F. E., Jr., Wilson, L. D. et al. (2021). Worse Than Death: Survey of Public Perceptions of Disability Outcomes After Hypothetical Traumatic Brain Injury. *Ann Surg*, 273(3), 500-506.

- Wolfrum, S., Roedel, K., Hanebutte, A., Pfeifer, R., Kurowski, V., Riessen, R. et al. (2022). Temperature Control After In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 146(18), 1357-1366.
- Wyckoff, M. H., Greif, R., Morley, P. T., Ng, K. C., Olasveengen, T. M., Singletary, E. M. et al. (2022). 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*, 146(25), e483-e557.
- Xiao, A., Callaway, C. W., Coppler, P. J. & University of Pittsburgh Post-Cardiac Arrest, S. (2022). Long-term outcomes of post-cardiac arrest patients with severe neurological and functional impairments at hospital discharge. *Resuscitation*, 174, 93-101.
- Yannopoulos, D., Bartos, J., Raveendran, G., Walser, E., Connett, J., Murray, T. A. et al. (2020). Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10265), 1807-1816.
- Yoon, J. R., Kim, Y. S. & Kim, T. K. (2012). Thiopental-induced burst suppression measured by the bispectral index is extended during propofol administration compared with sevoflurane. *J Neurosurg Anesthesiol*, 24(2), 146-151.
- Youn, C. S., Callaway, C. W., Rittenberger, J. C. & Post Cardiac Arrest, S. (2017). Combination of initial neurologic examination, quantitative brain imaging and electroencephalography to predict outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 110, 120-125.
- Youn, C. S., Park, K. N., Kim, S. H., Lee, B. K., Cronberg, T., Oh, S. H. et al. (2022). External validation of the 2020 ERC/ESICM prognostication strategy algorithm after cardiac arrest. *Crit Care*, 26(1), 95.
- Young, P., Mackle, D., Bellomo, R., Bailey, M., Beasley, R., Deane, A. et al. (2020). Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with suspected hypoxic ischaemic encephalopathy. *Intensive Care Med*, 46(12), 2411-2422.
- Zamora, C. A., Nauen, D., Hyncek, R., Ilica, A. T., Izbudak, I., Sair, H. I. et al. (2015). Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: a case series and review of the literature. *Brain Behav*, 5(8), e00364.
- Zellner, T., Gartner, R., Schopohl, J. & Angstwurm, M. (2013). NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*, 84(10), 1382-1386.
- Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., de Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A. et al. (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 43(40), 3997-4126.
- Zhang, X. N., Chi, Q. Q., Zhang, X., Zhang, Y., Sun, X. T., Wang, R. R. et al. (2020). Effects of comprehensive rehabilitation on complications and long-term prognoses of patients in vegetative and minimal consciousness states. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(10), 5627-5632.
- Zhou, S. E., Maciel, C. B., Ormseth, C. H., Beekman, R., Gilmore, E. J. & Greer, D. M. (2019). Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 139, 343-350.

15 Anhang

15.1 Prognose-Algorithmus der ERC-Leitlinien von 2021



Algorithmus für die Prognoseerstellung. EEG Elektroenzephalographie; NSE neuronenspezifische Enolase; SSEP somatosensorisch evozierte Potenziale; ROSC Rückkehr des Spontankreislaufs. ¹ Neben (Analgo-)Sedierung und neuromuskulärer Blockade stellen Hypothermie, schwere Hypotonie, Sepsis, Hypoglykämie, Sepsis sowie Stoffwechsel- oder Atemstörungen andere wesentliche Probleme dar. ² Verwenden Sie ein automatisiertes Pupillometer, um die Lichtreaktion der Pupillen zu bestimmen, falls verfügbar. ³ Suppression (niedrigamplitudige bis isoelektrische Muster) im Hintergrund-EEG, generalisierte periodische Entladungen bei ansonsten flachem EEG oder Burst-Suppression gemäß ACNS ⁴ Steigende NSE-Werte zwischen 24 und 48 h oder 24/48 h und 72 h deuten weiterhin auf ein wahrscheinlich schlechtes Ergebnis hin. ⁵ Definiert als anhaltende, generalisierte Muskelzuckungen (Myoklonus) von 30 min Dauer oder länger. * Vorsicht bei widersprüchlichen Befunden, da diese möglicherweise auf ein gutes Ergebnis hinweisen (Einzelheiten siehe Text)

Abdruck mit Genehmigung der Autoren (Nolan et al., 2021); Deutsche Übersetzung: Nolan, J.P., Sandroni, C., Böttiger, B.W. et al. Postreanimationsbehandlung. *Notfall Rettungsmed* **24**, 524–576 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10049-021-00892-y>. © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2021.