

STEFAN M. GOLASZEWSKI & FRANZ GERSTENBRAND

Hirnfunktionsdiagnostik bei Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen

Einleitung

Die Einführung von Beatmungsgeräten in den fünfziger Jahren und Fortschritte in der Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten haben die Überlebenschancen von Patienten mit akuten schweren Hirnschädigungen deutlich erhöht und die Anzahl der Komapatienten steigen lassen [1, 2]. Während einige dieser Patienten sich nach wenigen Tagen erholen und aus dem Koma erwachen, durchlaufen andere verschiedene Stadien schwerer chronischer Bewusstseinsstörungen. Die Patienten öffnen zwar die Augen, verbleiben jedoch ohne Bewusstsein für ihre Umgebung oder sich selbst [3]. Wenn ein Koma länger als 4 Wochen andauert, wird es als „Apallisches Syndrom“ (AS) bezeichnet. Der Begriff „Apallisches Syndrom“ wurde erstmals von Kretschmer 1940 an Hand der Analyse über die schweren Ausfälle bei einem einzelnen Patienten mit einer Enzephalitis nicht aufgeklärter Genese in die Literatur eingeführt [4]. Bei dem Patienten, dessen Krankheitsbild als Panenzephalitis bezeichnet wurde, war es zum Ausfall aller Großhirnfunktionen mit einem Absinken des zerebralen Funktionsniveaus auf die Mittelhirnebene gekommen, ein Zustand mit Funktionsausfall der gesamten Großhirnrinde. Kretschmer fasste dieses Krankheitsbild von Anfang an als ein Durchgangssyndrom auf, welches trotz schwerster neurologischer Ausfälle eine weitgehende Rückbildung aufweisen kann.

Die ausführliche Beschreibung des apallischen Syndroms wurde 1967 von Gerstenbrand nach einer eingehenden Analyse von 74 Patienten publiziert [5]. Gerstenbrand beschrieb die Entwicklung des AS zum Vollbild über ein Initialstadium und ein Übergangsstadium und wies darauf hin, dass bei jedem Patienten prinzipiell eine Remission möglich ist, mit eventuell Verbleiben einer Rest- bzw. Defektsymptomatik. Eine erweiterte Darstellung des AS in Klinik, Neuro-pathologie, Zusatzuntersuchungen und Therapiemaßnahmen wurde in einer englischsprachigen Version von Gerstenbrand zusammen mit einer zentraleuropäischen Forschungsgruppe [6] veröffentlicht [7].

Von Gerstenbrand war von Anfang an der Begriff „apallisch“ für den Ausfall der kortikalen Funktionen – des Hirnmantels – verwendet worden, wobei nach

Kretschmer der Begriff „pallium“ – das lateinische Wort für den antiken griechischen Übermantel – für die Hirnrinde verwendet wurde. Das apallische Syndrom als Durchgangssyndrom weist im Initialstadium einen Komazustand mit den typischen Symptomen eines akuten Mittelhirnsyndroms, mitunter auch eines passageren Bulbärhirnsyndroms, auf. In einem Übergangsstadium entwickelt sich das Vollbild bei Abklingen der Mittelhirn-Enthemmungssymptome (Beuge-Streck-Krämpfe etc.) und es stellt sich das sogenannte Coma vigilé, das „Wachkoma“ ein, verbunden mit dem Ausfall des Erkennens der Umgebung und einem Fehlen der Selbstwahrnehmung bei gleichzeitigem Wegfall aller willkürmotorischen Aktivitäten, gleichzeitig aber bei Auftreten von primitiven motorischen Bewegungsabläufen. Nur bei wenigen Patienten bleibt das Vollbild des apallischen Syndroms bestehen, abgelöst von einem Remissionsstadium, das nach Gerstenbrand und Rumpel [8] acht abgrenzbare Phasen durchlaufen kann und in ein Defektstadium übergeht, in seltenen Fällen auch weitgehend defektlos ausklingen kann [6]. Ein Stillstand der Remission ist schon in frühen Remissionsphasen möglich, dies mitunter schon in den Phasen II-III, mit Verbleib einer unterschiedlichen Bewusstseinsstörung und mit ausgeprägten motorischen Ausfällen. Im Defektstadium besteht bei diesen Patienten ein Teilkontakt zur Umgebung. Diese Gruppe von Patienten wurde von Giacino et al. ohne wesentliche Beachtung der Vorgeschichte als Minimally Conscious State (MCS) bezeichnet. Die Autoren haben dabei sowohl die klinischen Details als auch den vorbestandenen Entwicklungsverlauf in ihrer Beschreibung vermissen lassen, abgesehen von etwaigen Versuchen einer topischen Zuordnung [9].

Ein dem AS analoges Krankheitsbild ist im anglo-amerikanischen Schrifttum erst 1972 unter dem Begriff „persistent vegetative state“ von Jennett und Plum beschrieben worden [10]. Die Autoren mussten die Zusatzbezeichnung „persistent“ nach zunehmender Erfahrung revidieren. Die endgültige Diagnose „permanent vegetative state“ wird nach der Remission nur für die Krankheitsfälle verwendet, die im Vollbild oder in einem frühen Remissionsstadium stehen bleiben. Im klinischen Alltagsgebrauch wurde immer wieder für die meist voll pflegebedürftigen und abhängigen Patienten im Jargon die Bezeichnung „vegetables“ verwendet. Der Begriff „persistent vegetative state“ hat auch dadurch eine zunehmende Ablehnung erfahren. Verschiedene Bezeichnungen stehen dzt. zur Diskussion, wobei der Begriff „Apallisches Syndrom“ vor allem in Mittel- und Osteuropa die meiste Zustimmung hat. Die Bezeichnung „Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS)“ setzt sich bisher nicht richtig durch.

Ein AS nach einer akuten schweren Großhirnschädigung mit dem Initialstadium eines akuten Mittelhirnsyndroms kann als Folge einer Hirnverletzung sowie einer Anoxie (Herzstillstand, Ertrinken etc.), nach einer Enzephalitis aber auch nach einer Subarachnoidalblutung, nach Hirndurchblutungsstörungen und schließlich als Folge von endogenen und exogenen Intoxikationen auftreten. Das AS nach akuter schwerer Großhirnschädigung wird heute weitgehend als dynamischer Prozess in Form eines Durchgangssyndroms mit der Möglichkeit einer Rückbildung und dem Ablauf von verschiedenen Phasen akzeptiert [11]. Die Anerkennung einer Rückbildungsmöglichkeit hatte in der anglo-amerikanischen Literatur auf Therapie und

Rehabilitation der apallischen Patienten nach akuter schwerer Großhirnschädigung einen entscheidenden Einfluss.

Eine apallische Symptomatik kann sich auch nach einer progredienten Großhirnerkrankung einstellen. Im Entwicklungsverlauf dieser Patienten entspricht das AS einem Endzustand. Im Ablauf zeigt sich eine dem Remissionsstadium des AS nach akuter Hirnschädigung analoge Phasenentwicklung, allerdings in umgekehrter Reihenfolge, mit am Beginn deutlichen, später weniger fassbaren superponierten Herdausfällen. Ein AS nach progredientem Hirnprozess hat als Endzustand keine Therapiemöglichkeiten. Eine apallische Symptomatik ist bei der Jakob-Creutzfeld-Erkrankung obligat und tritt mitunter auch bei einer Alzheimer-Erkrankung oder nach einem schweren metabolischen Hirnschaden auf.

Eine klare Zuordnung der schweren chronischen Bewusstseinsstörungen beim AS und seinen Remissionsfolgen ist für die Betreuung und Therapie, aber auch für die Prognose dieser Patienten von großer Wichtigkeit. Ethische Fragestellungen wie Schmerztherapie und Entscheidungen über lebenserhaltende Maßnahmen, aber auch über die Fortsetzung des Therapieprogramms werden durch die Beurteilung des Bewusstseinsstadiums maßgeblich beeinflusst [12]. Zur Abgrenzung der Bewusstseinsstörung steht die klinische Untersuchung im Mittelpunkt. Diese stützt sich allerdings vornehmlich auf die Beobachtung des spontanen Verhaltens der Patienten und deren Reaktionen auf externe Reize [13]. Da vor allem die verwendeten motorischen Reaktionen beim AS-Patienten nur vermindert, inkonsistent oder auch zweideutig sein können, kommt der klinischen Diagnose einer Bewusstseinsstörung keine volle Verwertbarkeit zu [2]. Die aus der klinischen Einschätzung resultierende hohe Rate an Fehldiagnosen – bis zu 40 % – stellt ein großes Problem dar und konnte auch in den letzten 15 Jahren nicht wesentlich verbessert werden [14]. Aus diesem Grund wurden im Laufe der Zeit komplementäre und objektivere Diagnosemethoden entwickelt. Dazu zählen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der Verwendung radioaktiv markierter Wasser- oder Glukosemoleküle, ferner die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und das Elektroenzephalogramm (EEG). Durch diese Methoden gelingt es, anhand verschiedener Paradigmen festzustellen, was ein Patient bewusst von sich selbst und seiner Umgebung wahrnimmt. Aus den Resultaten ist es möglich, einen Rückschluss auf das bestmögliche Therapieprogramm zu ziehen. Für das Pflegepersonal und vor allem für die Angehörigen und deren Umgang mit den Patienten sind die Resultate der Untersuchungen von entscheidender Bedeutung.

Im Folgenden sollen die Möglichkeiten der Diagnostik schwerer chronischer Bewusstseinsstörungen unter Verwendung moderner Methoden dargestellt und kritisch vor dem Hintergrund auch ethischer Überlegungen diskutiert werden.

Bewusstsein

Bevor näher auf die Bewusstseinsstörungen eingegangen werden kann, soll der Begriff „Bewusstsein“ definiert werden. Das Wort „Bewusstsein“ stammt von dem lateinischen Wort „conscientia“ ab, welches ursprünglich „Mitwissen, Gewissen“

bedeutete. Es dient als Lehnbegriff für „Bewusstsein“ und wurde von René Descartes' berühmten Zitat „Cogito ergo sum. – Ich denke, also bin ich.“ als Basis verwendet [15]. Bis jetzt überschneidet sich die Bedeutung von Bewusstsein mit den Begriffen „Geist“, „Gewissen“, „Denken“ etc. In den Naturwissenschaften wird hauptsächlich das Wort „Bewusstsein“ verwendet. In der Literatur gibt es dazu verschiedenste, jedoch keine einheitliche akzeptierte Definition [16]. David Chalmers sieht das Problem der Definition des Bewusstseins darin, dass es sich um einen Grenzbereich zwischen Philosophie und Naturwissenschaften handelt. Sobald sich die Frage nach dem Bewusstsein ergibt, sollte sowohl der wissenschaftliche als auch der philosophische Aspekt betrachtet und definiert werden [17].

Es gibt mehrere philosophische Theorien für das Bewusstsein. Descartes, ein Vertreter des Geist-Körper-Dualismus, definierte den Körper als begrenztes physikalisches Material und den Geist als unbegrenztes physikalisches *Res cogitans* („denkendes Ding“) [15]. Zeitgenössische philosophische Ansichten besagen, dass Änderungen im Zustand des Gehirns verschiedene Bewusstseinszustände erzeugen können [18]. Vom Standpunkt der Neurowissenschaft sehen Antonio Damasio und Kasper Meyer zwei Perspektiven, die das Bewusstsein ausmachen, die innere Perspektive, die der 1. Person, und die externe Perspektive, die der 3. Person [19].

Klinisch kann das Bewusstsein über zwei Komponenten definiert werden, die Wahrnehmung der Umwelt und die Selbstwahrnehmung sowie die Wachheit, die Vigilanz. Die zwei hauptsächlichsten Anteile, die das Bewusstsein ausmachen, sind dessen Inhalt und dessen Ausmaß [20, 21]. Die Wahrnehmung einer Person wird in eine externe und eine interne unterteilt. Die externe Wahrnehmung bezieht sich auf die Umwelt, die interne Wahrnehmung auf Vorstellungen und den Gedankenbereich [22].

Es gibt keine objektive Apparatur, die das Vorhandensein von Bewusstsein messen könnte. Daher ist es notwendig, die verschiedenen klinischen Symptome des Bewusstseins und seiner Störungen richtig zu interpretieren und zusätzliche standardisierte Testverfahren zu entwickeln und diese zu implementieren [23]. Klinisch wird im Vordergrund der Wachheitszustand geprüft, indem das Vorhandensein von spontanem oder durch einen Stimulus induziertem Öffnen der Augen untersucht wird [16]. Die externe Wahrnehmung wird durch „reproduzierbares Kommandobefolgen“ getestet [24]. Die motorische Antwort auf den Reiz sollte gezielt und nicht reflexhaft sein [25]. Bei schweren Bewusstseinsstörungen kommt es jedoch zu einer Trennung der beiden Anteile des Bewusstseins (Abb. 1). Der Patient ist wach, hat aber eine gestörte Wahrnehmung. In der Definition des Bewusstseins besteht daher kein „Alles-oder-Nichts-Phänomen“. Es handelt sich vielmehr um verschiedene Stadien, die oft sehr schwer voneinander zu unterscheiden sind [1].

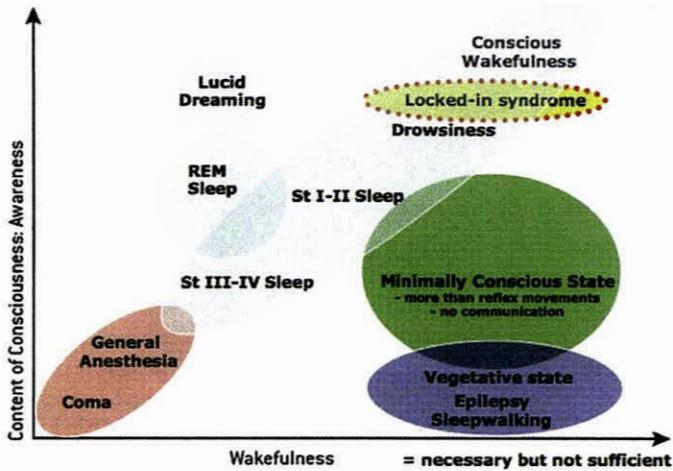


Abbildung 1: Die beiden Komponenten des Bewusstseins und deren Auftreten [26]

Bewusstseinsstörungen

Chronische Bewusstseinsstörungen sind das führende Symptom bei einem schweren neurologischen Zustandsbild wie dem apallische Syndrom/„vegetative state“, in abgeschwächter Form beim Minimally Conscious State sowie in den Remissionsstadien des AS. Bereits 1977 führte Higashi in einer epidemiologischen Studie an, dass ein stattgehabtes Trauma (38 %) und ein zerebraler Insult sowie eine Hypoxie des Gehirns als häufigste Ursachen einer schweren chronischen Bewusstseinsstörung anzusehen sind [27]. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zählen das Schädel-Hirn-Trauma und die nicht-traumatische-hypoxisch-ischämische Enzephalopathie zu den beiden führenden Ursachen einer Bewusstseinsstörung, neben Ursachen wie Tumore des zentralen Nervensystems, zerebrovaskuläre Ereignisse, sowie metabolische Entgleisung (Urämie, Hypoglykämie etc.) aber auch Zerebral-Infektionen und neurodegenerative Erkrankungen im Endzustand (Morbus Pick, Morbus Alzheimer etc.). Auch bei Fehlbildungen des zentralen Nervensystems wie Anecephalie, Lissenzephalie, Hydranenzephalie können Bewusstseinsstörungen bestehen [9, 28, 29].

Die Folge einer schweren Hirnschädigung ist das akute Koma mit Verlust aller Großhirnfunktionen verbunden mit Symptomen des akuten Mittelhirn- und Bulbärhirnsyndroms. Bei Ausfall des Hirnstamms tritt der Hirntod ein. Aus dem akuten Koma kann sich ein apallisches Syndrom mit Augenöffnen und Eintreten eines Schlaf-Wach-Rhythmus entwickeln [20]. Die einzelnen Patienten zeigen einen Remissionsverlauf der verschiedenen Stadien mit entsprechenden Bewusstseinsstörungen aufweist. Bei dem Modell nach Laureys geht der komatöse Zustand zunächst in das apallische Syndrom über, gefolgt von einem Remissionsstadium mit verschiedenen Abfolgen. Auch nach Laureys kann beim apallischen Syndrom eine weitgehende Wiederherstellung eintreten [1, 16]. In Abb. 2 ist eine schematische

Übersicht des Verlaufs einer akuten Hirnschädigung dargestellt.

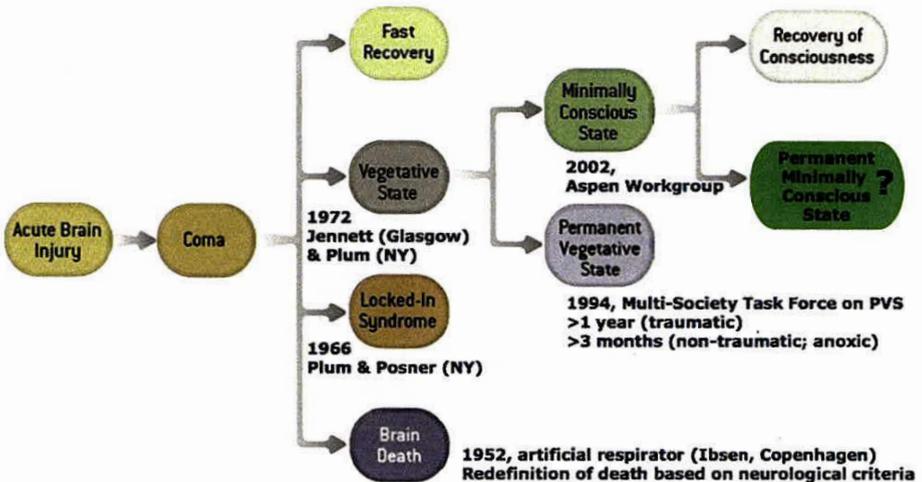


Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Stadien der Bewusstseinsstörung [16]

Apallisches Syndrom

Die Darstellung der Grundlagen eines AS sind in der Einleitung ausgeführt. Prinzipiell ist festzustellen, dass ein AS nach akutem Großhirnschaden als Durchgangssyndrom aufzufassen ist und mit einem Initialstadium, einem typischen Vollbild und einem Remissionsstadium abläuft, das meist in einen Defektzustand verschiedener Ausprägung übergeht. Eine apallische Symptomatik kann sich aber auch nach progredienten Großhirn-Prozessen als Endzustand und ohne therapeutische Möglichkeiten entwickeln. In der Terminologie ist bis jetzt keine einheitliche Literaturlinie gefunden worden. Der Begriff „Apallisches Syndrom“ scheint aber dzt. die beste Aussagekraft zu besitzen und ist in Zentraleuropa auch sozialmedizinisch und forensisch tief verwurzelt. In Abwandlung findet dabei auch der Begriff Wachkoma häufig Verwendung.

Nach den Richtlinien der Multi-Society Task Force on Permanent Vegetative State werden 1994 die dem AS weitgehend gleich kommenden Kriterien wie folgt angeführt: vorhandener Schlaf-Wach-Rhythmus (ermüdungszeitlich), fehlende Hinweise auf Kommunikationsmöglichkeiten mit der Umgebung und auf ein Bewusstsein für sich selbst und für die Umgebung, fehlende Hinweise für ein anhaltendes, reproduzierbares, willentliches und zielgerichtetes Verhalten auf auditive, visuelle und auch auf schädliche oder taktile Reize, fehlender Hinweis auf Sprachverständnis oder auf Sprachäußerung, Bestehen von minimalen Funktionen des Hirnstammes und des Hypothalamus zur Sicherung des Überlebens, Harn- und Stuhlinkontinenz, vorhandene Spinal- und Hirnnervenreflexe. In der von Gersten-

brand im Detail beschriebenen Symptomatik scheinen in Ergänzung verschiedene neurologische Detailsymptome auf, wie spezifische optomotorische und auch willkürmotorische Störungen sowie verschiedene motorische Primitivschablonen, die in der Multi-Society Task Force als „Hirnnervenreflexe“ angeführt sind.

Da die Bezeichnung „vegetative state“ klinisch kein im Detail verwertbares Bild vermittelt, ist die Suche nach einem allgemein akzeptierten Begriff weiterhin aufrecht. Ursprünglich sollte unter vegetative state nur der Verlust der intellektuellen Fähigkeiten und der sozialen Interaktionen bei einem noch erhaltenen vegetativen Nervensystem beschrieben werden. Von der European Task Force on Disorders of Consciousness wurde 2010 der Begriff „Unresponsive Wakefulness Syndrom“ vorgeschlagen [30]. Ein Begriff der sich bis jetzt aus verschiedenen Gründen nicht voll durchgesetzt hat.

Minimally Conscious State

Der Zustand eines Minimally Conscious State (MCS) wird durch das minimale Vorhandensein von Bewusstsein für sich selbst und für die Umgebung klar vom AS unterschieden. Dabei zeigt der Patient bereits bewusstes und reproduzierbares, aber nicht nur reflexartiges Verhalten, wenn auch nur zeitweise. Die Differenzierung erfolgt durch eine regelmäßige und wiederholte klinische Evaluierung. Vor allem die funktionsbezogene Kommunikation mit der Umwelt und der funktionelle Gebrauch zweier unterschiedlicher Gegenstände implizieren höhere Bewusstseinsformen, was auch für eine weitere Remissionsentwicklung spricht [9]. Dem MCS wird wie dem AS eine akute Phase, Reversibilität und ein chronisch irreversibler Zustand zugeschrieben [31]. Um die Symptomatik richtig interpretieren zu können, müssen in der klinischen Analyse topisch bedingte Störungen der höheren Hirnleistungen wie Aphasie, Agnosie etc. aber auch sensomotorische Defizite ausgeschlossen bzw. beachtet werden.

Die Aspen Group 2002 hat folgende Kriterien für ein MCS entwickelt [9]: Ja/Nein Antwort durch Gesten oder Sprechen, einfache Befehlsbefolgung, verständliche Verbalisierung, willentliches Verhalten mit emotioneller Reaktion oder Gestikulation sowie Reaktionen die nicht auf reflexartiges Verhalten zurückzuführen sind.

Zum MCS ist kritisch zu bemerken, dass es keinem der Autoren gelungen ist, eine klare Zuordnung zu topischen Gegebenheiten zu finden, aber auch einen Entwicklungsverlauf darzulegen. Zu vermerken ist, dass McQuillan bereits 1991 ein adequates Zustandsbild beschrieben hat [32]. In der deutschsprachigen Literatur findet sich immer wieder der Hinweis, dass die in einem unterbrochenen Remissionsverlauf eines AS entstandenen Defektphasen einem MCS entsprechen. Von Bruno et al. wird beim MCS eine Dynamik beschrieben und ein MCS Plus und MCS Minus unterschieden [24].

Koma

Das Koma beschreibt einen Zustand tiefer und anhaltender Bewusstlosigkeit. Das Koma ist klar von temporären Bewusstlosigkeitszuständen wie Delir oder Synkopen zu differenzieren. Im Koma ist der Patient nicht weckbar und reagiert nicht adäquat auf äußere Stimuli, er liegt scheinbar schlafend da und nimmt weder sich selbst noch die ihn umgebende Umwelt wahr [28, 29, 33]. Das akute Koma nach schwerem Hirnschaden zeigt aber, wie früher angeführt, verschiedene Zusatzsymptome wie Beuge-Streck-Synergismen und ist von einer vegetativen Dysregulation begleitet. Der Begriff Koma stellt somit nur ein Symptom dar, das Koma nach schwerster Hirnschädigung sollte als Mittelhirnsyndrom bezeichnet werden.

Hirntod

Das Konzept des Hirntodes als Tod des Individuums ist weitgehend akzeptiert. Die meisten Länder haben grundsätzliche Empfehlungen für die Hirntoddiagnostik festgelegt, mit nur geringen Unterschieden in der verlangten Diagnoseerstellung [34]. Der Hirntod ist ein irreversibler Zustand und geht mit einem kompletten Funktionsausfall des Hirnstamms einher [35]. Zu den festen Diagnostikkriterien zählen die Klarstellung des zugrunde liegenden Hirnschadens sowie der Nachweis des völligen Erlöschens aller Hirnstammreflexe bei bestehender Apnoe. Zusätzlich wird ein Nulllinien-EEG verlangt und in Europa der Nachweis der Unterbrechung der Blutzirkulation im Gehirn, nachgewiesen mit einer verlässlichen Methode, wie der transcraniellen Dopplersonographie (TCD). Wiederholte neurologische Kontrollen sind vorgeschrieben, die Einhaltung der sogenannten Schwebzeit ist unterschiedlich geregelt, von Bedeutung ist der negative Nachweis von Barbituraten und Benzodiazepinen.

Locked-In Syndrom

Das Locked-In Syndrom (LIS) zählt zu einer besonders relevanten Differentialdiagnose des apallischen Syndroms. 1966 wurde der Terminus des LIS erstmals von Plum und Posner eingeführt [33]. Das LIS weist keine chronischen Bewusstseinsstörungen auf, die Patienten haben ihre Bewusstseinsfähigkeiten behalten. Aufgrund einer Aphonie und einer Tetraplegie fehlt jede Kommunikation bis auf die Möglichkeit durch Blinzeln des oberen Augenlids und einer vertikalen Augenbewegung Kontakt aufzunehmen [33, 36]. Ursache eines LIS ist eine Schädigung auf der Höhe des Pons mit Unterbrechung der kortikobulbären und kortikospinalen Bahnen. Da verschiedenste Ausprägungen eines LIS auftreten und die Kommunikation mit der Umwelt sehr eingeschränkt ist, kann es leicht zur Fehldiagnose AS kommen [33]. Bei diesen Patienten ist es oft schwer das erhaltene Bewusstsein durch eine klinische Untersuchung nachzuweisen [37].

Bauer, Gerstenbrand und Rimpl haben 1979 drei Kategorien eines LIS unterschieden, ein klassisches, ein inkomplettes und ein totales LIS [38]. Bei dem

klassischen LIS handelt es sich um einen totalen motorischen Ausfall bis auf Restfunktionen im optomotorischen Bereich bei völlig erhaltenem Bewusstsein, beim inkompletten LIS sind zusätzliche Bewegungen möglich, nicht nur der Augen, bei einem totalen LIS sind auch die Augenbewegungen völlig ausgefallen. Beim Mitbetroffensein von weiteren Hirnstamm-Formationen, vor allem im periaquäduktalen Grau, können zusätzliche neurologische Symptome wie Parasomnie und auch thalamische Ausfälle auftreten. Es wurde dafür der Begriff „Locked-In-Plus Syndrom“ vorgeschlagen [39]. Durch die zusätzlichen neurologischen Ausfälle ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten zum AS.

Führend in den Ursachen eines klassischen LIS sind vaskuläre Störungen (86 %), nur in 14 % werden traumatische Hirnschäden ätiologisch angenommen [40]. Als seltene Ursachen wurden Tumore, entzündliche Prozesse im Hirnstamm und auch Intoxikationen beschrieben [41].

Akinetischer Mutismus

Der akinetische Mutismus ist ein seltenes Zustandsbild das mitunter auch als eine Unterkategorie des MCS angeführt wird [36]. Akinesie steht für Bewegungslosigkeit und Mutismus bedeutet Sprachlosigkeit. Die Patienten liegen wach, ohne jegliche Emotion zu zeigen. Im Gegensatz zum Locked-In Syndrom scheint bei den Patienten kein Empfinden für sich selbst oder für ihre Umwelt zu bestehen [42].

Klinische Untersuchung bei AS und dessen Bewusstseinsstörungen

Für die klinische Beurteilung des Bewusstseinszustandes von Patienten mit einem AS und Folgesymptomen werden verschiedene Skalen verwendet. Eine der ersten Skalen war neben dem Glasgow Coma Scale (GCS) die Innsbrucker Remissionskala (IRS). Es kann damit der Remissionsverlauf eines AS in den 8 Stufen erfasst werden (Abb. 3).

Die erste Remissionsphase ist durch optisches Fixieren und beginnende gerichtete Abwehrbewegungen auf Schmerzreize und einer Umstellung des Schlaf-Wach-Rhythmus auf die Tageszeit gekennzeichnet. In der zweiten Remissionsphase zeigt der Patient ein optisches Folgen und eine beginnende Differenzierung der Abwehrbewegungen und auch der motorischen Primitivschablonen bei primitiven emotionalen Reaktionen. Die weiteren Remissionsfolgen sind zunächst durch Symptome des Klüver-Bucy-Syndroms gekennzeichnet mit schrittweisem Abbau der Bewusstseinsstörungen und Aufbau der Willkürmotorik. In der weiteren Folge wurden dann auch zunehmend die am John F. Kennedy (JFK) Medical Center in New Jersey, USA, entwickelte und 1991 veröffentlichte Coma Recovery Scale (CRS) in ihrer 2004 revidierten Fassung – die JFK-Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) – vor allem für die Beurteilung der Bewusstseinsstörungen aber auch für prognostische Aussagen verwendet [43]. Dabei löst die CRS-R die GCS zunehmend ab und gilt heute als „State-of-the-Art“-Skala für Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen. In der CRS-R werden zusätzlich visuelle Erregbarkeit und Augen-

folgebewegungen bei Bewegungen eines Spiegels vor den Augen untersucht. Für den Rehabilitationsverlauf bei Patienten nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma wird seit wenigen Jahren auch die Wessex Head Injury-Matrix verwendet [44].

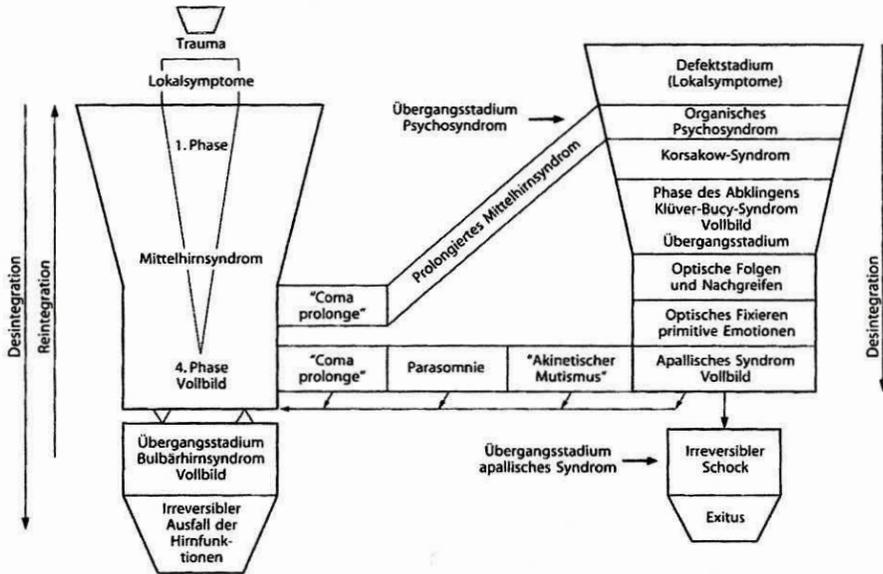


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Entwicklungsverlaufes eines akuten Mittelhirnsyndroms nach Trauma: 1. Verlaufsform: rasche Rückbildung (Reintegration), 2. Verlaufsform: prolongiertes Mittelhirnsyndrom mit direktem Übergang in ein hirnorganisches Psychosyndrom, 3. Verlaufsform: Entwicklung eines apallischen Syndroms mit seinen 8 Remissionsphasen. Im akinetischen Mutismus hat der Patient die Augen länger geöffnet ohne sich jedoch in irgendeiner Form zu artikulieren [7].

Zusatzuntersuchungen für Bewusstseinsstörungen, EEG und bildgebende Verfahren

Elektroenzephalographie (EEG)

Für die Diagnose und Prognose bei schweren Bewusstseinsstörungen sind die klassischen elektrophysiologischen Verfahren wie Elektroenzephalographie (EEG) und evozierte Potenziale (EVPs) wenig geeignet. Das EEG ist nicht genug spezifisch um Veränderungen beim AS oder beim MCS zu erfassen. Der Nachweis einer allgemeinen Verlangsamung – typischerweise auf unter 5 Hz – korreliert jedoch mit der Schwere einer chronischen Bewusstseinsstörung.

Somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP)

Bei den SSEP lässt ein bilateraler Verlust des kortikalen Primärkomplexes N20/P25 in der Frühphase nach einer schweren Hirnschädigung eine schlechte Prognose mit einem negativen prädiktiven Wert von 90 – 100 % erwarten. Das Outcome ist für Patienten nach einer zerebralen Hypoxie schlechter als für Hirnverletzungen. Die

prognostische Wertigkeit physiologischer SSEPs ist deutlich geringer mit einem positiven prädiktiven Wert von 71 %, wobei in der Frühphase bei Nachweis physiologische SSEP-Werte in zumindest einer Hirnhemisphäre von einem prädiktiven Wert von 93 % für die Rückkehr des Bewusstseins berichtet wird. Im Unterschied zur Frühphase nach einer schweren Hirnschädigung verlieren die SSEP-Werte im weiteren Verlauf ihre prognostische Bedeutung. So zeigt die klinische Entwicklung apallischer Patienten mit normalen SSEP-Werten keinen Unterschied im Vergleich zum Verlauf apallischer Patienten mit bilateral erloschenen SSEP. Eine Metaanalyse von 25 Studien hat aber gezeigt, dass die Bestimmung von SSEP-Werten in der Frühphase dem Glasgow Coma Scale, dem EEG und der Computertomografie in der prognostischen Aussagekraft nach schwerer Hirnschädigung überlegen ist.

Akustisch evozierte Potenziale (AEP)

Bei Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen dienen die frühen AEP (FAEP) nicht zur Abschätzung der Prognose, sondern der Beurteilung der im Hirnstamm gelegenen Anteile der Hörbahn und deren Kollaterale, die als Teil verschiedener Reflexbögen reflektorische motorische Phänomene beim apallischen Patienten auslösen können (konjugierte Augenbewegungen in Richtung eines Geräusches, Weckreaktion, Kopfwendung zum Geräusch) und beim AS bei Nachweis einer physiologischen FAEP akustische Orientierungsphänomene vermuten lassen.

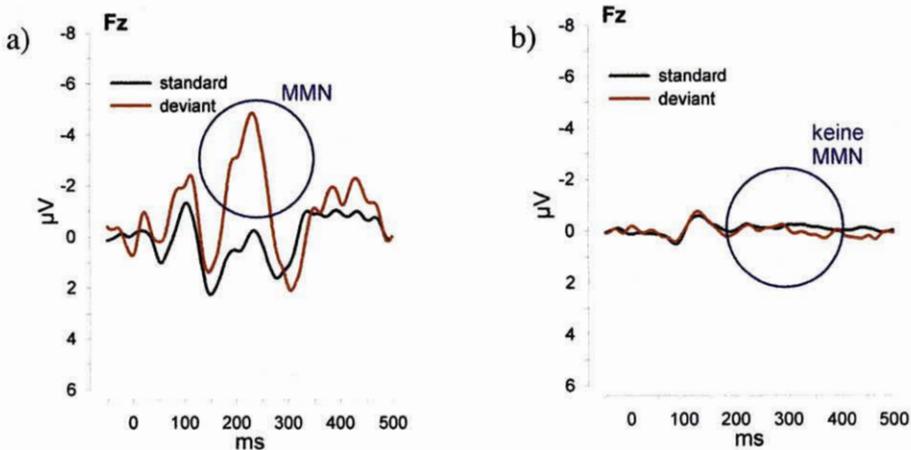


Abbildung 4: Mismatch-Negativität (MMN) beim Hören von semantisch korrekten Sätzen (semantisch kongruent), die zufällig immer wieder von einem semantisch nicht korrekten Satz (semantisch inkongruent) unterbrochen werden. a) Erkennt der Patient den semantisch inkongruenten Satz, sieht man im EEG ca. 300 ms nach dem Ende des Hörens des semantisch inkongruenten Satzes die deviante rote Kurve (Mismatch-Negativität) als Reaktion des Gehirns auf den semantisch inkongruenten Satz, die sich deutlich von der schwarzen Kurve als Reaktion auf die semantisch kongruenten Sätze unterscheidet. b) Keine MMN, der semantisch inkongruente Satz wurde vom Patienten nicht erkannt.

Ereigniskorrelierte kognitive Potenziale (ERP)

Eine viel untersuchte Methode zur Prognoseerstellung ist die Mismatch-Negativität (MMN), eine elektrophysiologische Komponente, die bei den ereigniskorrelierten Potenzialen (event related potentials, ERP) mit einem auditiven Oddball-Paradigma nachweisbar ist (Abb. 4).

Auf Details kann nicht eingegangen werden. In größeren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Fehlen der MMN in 91 % der Patienten eine Rückbildung des Bewusstseins ausbleibt. Durch die ERP kann unter Verwendung verschiedener Namensparadigmen das Vorliegen von Bewusstseinsstörungen und deren Entwicklung erfasst werden.

Bildgebende Untersuchungen

Morphologische Bildgebung

Mit der morphologischen Bildgebung ist der eingetretene Strukturschaden zu erfassen, Rückschlüsse auf klinische Symptomatik und Prognose sind möglich. Kampf et al. haben eine Prognose aus MR-morphologischen Kriterien abgeleitet [45]. Bei insgesamt 89 Patienten in einem traumatischen apallischen Syndrom ergab sich bei einer Kombination von Läsionen im Corpus callosum und im dorso-lateralen Hirnstamm, festgestellt nach einem Jahr der Hirnverletzung, eine 95 %ige Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben einer Remission. Dagegen konnte eine Remission nach einem Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 88 % vorhergesagt werden, wenn ein derartiges Läsionsmuster nicht vorlag. Firsching und Frowein fanden bei Hirn-Trauma-Patienten eine 100 %ige Mortalität bei bilateralen pontinen Läsionen [46]. Paterakis et al. konnten zeigen, dass hämorrhagische Scherkräfteverletzungen sowie traumatische Läsionen mit Raumforderung ein schlechtes Outcome aufweisen [47].

Funktionelle Bildgebung, Positronenemissionstomographie (FDG-PET)

18-Fluoro-Deoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) konnte bei Patienten im hypoxischen oder traumatischen Koma einen kortikalen Glukose-metabolismus von 50 – 70 % der normalen Werte zeigen, wobei der prognostische Wert von Messungen des zerebralen Blutflusses schon sehr früh erkannt werden kann. Bei Patienten mit AS korreliert jedoch der Ganzhirn-metabolismus nur sehr wenig mit dem Bewusstseinszustand. Bisher konnte keine Korrelation zwischen dem zerebralen Metabolismus und dem Outcome gefunden werden. Im AS ist der kortikale Glukosemetabolismus mit 40 – 50 % der Normalwerte noch niedriger als im Koma, d.h. im Akutstadium.

Diese Ergebnisse haben im Einklang mit den Resulten in den ERP-Untersuchungen erstmals gezeigt, dass Patienten mit der klinischen Diagnose eines AS nicht apallisch im eigentlichen Sinn sind, da bei ihnen neokortikale Funktionen teilweise erhalten sind.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Hirnaktivierungsstudien mit funktioneller MRT (fMRT) eröffnen wie die PET mit radioaktivem Wasser (H_2O -PET) beim Fehlen von motorischen Reaktionen eines Patienten die Möglichkeit, residuelle Hirnfunktionen mit kontrollierten externen Stimuli zu verbinden. Owen et al. haben ein hierarchisches Vorgehen bei der fMRT-Bildgebung vorgeschlagen, um residuelles Bewusstsein zu untersuchen [48]. Die Untersuchung ist auf die auditorische Modalität fokussiert, weil sie bei nicht kooperativen Patienten einfach adressiert werden kann. Akustische, perzeptuelle, phonologische und semantische Verarbeitungsebenen werden zu differenzieren versucht. In der fMRT konnte bei Patienten mit AS mit akustischer Stimulierung und schmerzhafter Stimulation am Handgelenk Hirnaktivierung in primären sensorischen Hirnzentren nachgewiesen werden, die nicht mit Assoziationsarealen vernetzt war [49]. Die fehlende Integration von Information über den betreffenden sensorischen Kanal durch dieses sogenannte „Diskonnektionssyndrom“ soll eine der Ursachen für das fehlende Bewusstsein sein. Mit der fMRT-Methode konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit der klinischen Diagnose eines AS motorische Imaginationen wie Tennisspielen oder Navigieren durch die eigene Wohnung durchführen können, wobei sie dabei ähnliche Hirnaktivierungsmuster wie gesunde Probanden zeigen [50]. Die Instruktion etwa sich vorzustellen, Tennis zu spielen, führte zu einer Aktivierung der supplementär- und primär-motorischen Region (Abb. 5a), und während sich der Patient eine Navigation durch alle Räume seiner Wohnung vorstellte, aktivierte er den Gyrus parahippocampalis, den post-

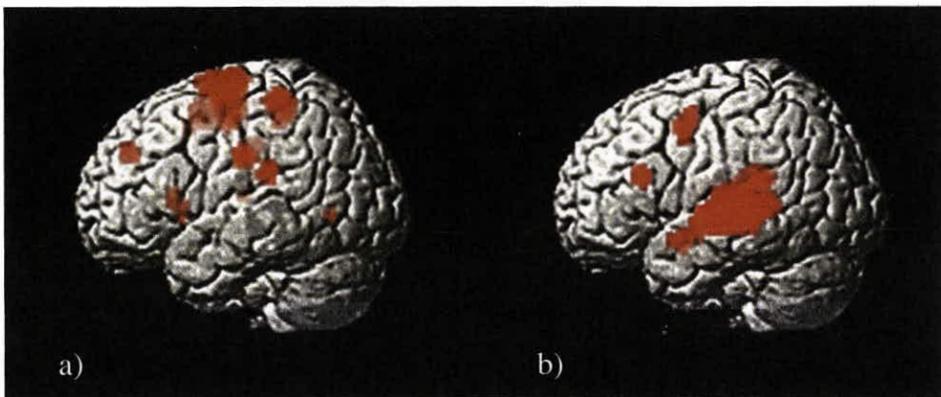


Abbildung 5: Hirnaktivierungsmuster eines gesunden Probanden in der fMRT bei der Vorstellung a) Tennis zu spielen und b) durch alle Räume der eigenen Wohnung in einer bestimmten Reihenfolge zu gehen. Die fMRT zeigt bei den beiden motorischen Imaginationsaufgaben verschiedene, eindeutig voneinander differenzierbare Hirnaktivitätsmuster. Ein Patient mit Bewusstseins- und der Fähigkeit zu motorischer Imagination, was klinisch-neurologisch bei fehlender motorischer Ausdrucksmöglichkeit infolge einer schweren Hirnschädigung nicht erkannt werden kann, könnte mithilfe dieser beiden Imaginationsaufgaben dem Untersucher mit „Ja“ oder „Nein“ antworten und ihm damit sein Befinden oder seinen Willen zum Ausdruck bringen.

erior parietalen und temporalen sowie den lateral prämotorischen Kortex (Abb. 5b). Mit diesem Imaginationsparadigma wurden von Monti et al. 54 Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen in der fMRT untersucht, um willentlich Ja/Nein-Antworten auf einfache Fragen zu geben. Fünf von den 54 Patienten waren dabei in der Lage, willentlich ihre Hirnaktivitäten zu modulieren. Bei drei Patienten zeigte eine zusätzliche klinische Untersuchung am Krankenbett Hinweise für Bewusstsein. Bei den anderen beiden Patienten konnte in der klinischen Untersuchung kein willentliches Verhalten erkannt werden. Bei einem Patienten war trotz positivem Resultat der fMRT-Untersuchung eine Kommunikation am Krankenbett nicht möglich [25].

In Ergänzung zu FDG-PET- und Single-Photonen-Emissions-Computertomografie (SPECT)-Studien über die Gehirnaktivität im nicht stimulierten, ruhenden Zustand, welche hilfreich sind, um potenziell wieder rekrutierbare Hirnregionen zu identifizieren, kann man auch in der fMRT Untersuchungen der Ruhenetzwerke im Gehirn im nicht stimulierten Zustand durchführen. Die Aktivität im bekanntesten dieser Ruhenetzwerke, im Ruhenetzwerk für die Aufmerksamkeit ("Default Mode Network") korreliert klar mit dem Level des Bewusstseins [22].

Zukünftige Entwicklungen der Diagnose von Bewusstseinsstörungen

Eine Kombination von funktioneller Bildgebung und Elektrophysiologie eröffnet in Zukunft die Möglichkeit für eine bessere Diagnose und Prognose bei Patienten mit AS und MCS mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen. In beiden Untersuchungsmodalitäten eignen sich personenbezogene, sogenannte „selbstreferenzielle“ Stimuli wie der eigene Vorname oder emotionale Stimuli (menschliche Schreie oder menschliches Lachen) besonders gut, um eine gerichtete Aufmerksamkeitsreaktion hervorzurufen. Perrin et al. fanden bei Patienten mit AS beim Hören des eigenen Namens in der Elektrophysiologie eine variabel erhaltene P3-Komponente mit viel längerer Latenz als bei Gesunden, jedoch ebenso parietaler Lokalisation [51]. Staffen et al. verglichen die Hirnaktivität eines Patienten im AS beim Hören des eigenen Vornamens referenziert mit einem anderen Namen, wobei der Patient ebenso wie gesunde Probanden eine Hirnaktivierung im medialen präfrontalen Kortex zeigte, einer Hirnregion, die mit der Wahrnehmung der eigenen Persönlichkeit in Verbindung gebracht wird [52]. Dieser Befund spricht für ein selektives kortikales Verarbeiten des eigenen Namens in frontalen Persönlichkeitszentren und für ein residuelles Sprachverständnis. Der eigene Name ist ein Stimulus mit extrem hoher persönlicher Prägnanz. Sein Erkennen setzt basale Sprachleistungen voraus. In einer Studie von Di et al mit dem Namensparadigma zeigten alle vier Patienten mit MCS und zwei von sieben AS-Patienten eine Aktivierung in temporalen Assoziationsarealen bei nachweisbarer klinischer Verbesserung in einer Drei-Monats-Kontrolle [53].

Aufgrund neuerer Studienergebnisse ist zu hoffen, dass mit der Elektrophysiologie und der funktionellen Bildgebung neue Kommunikationsmöglichkeiten mit schwer bewusstseinsgestörten Patienten im chronischen Stadium mit fehlender

motorischer Responsivität zu finden sein wird. Zur Verbesserung der motorischen Responsivität bei MCS- und AS-Patienten wurde auch das EMG während der Instruktion eingesetzt, „bitte bewegen Sie Ihre linke bzw. rechte Hand“. Dabei kam es bei allen MCS- und bei einem von acht AS-Patienten in einer kürzlich veröffentlichten Studie zu einer höheren EMG-Response verglichen mit dem EMG ohne diese Instruktion [54]. In den klinischen Assessments zeigten ein MCS- und ein AS-Patient keine motorische Reaktion. Dieses Ergebnis weist auf die Bedeutung von neurophysiologischen Untersuchungen zur Unterstützung der Kommunikation mit Patienten hin, deren Bewusstsein dauerhaft schwer gestört ist.

Zukünftige Untersuchungsprojekte für die Prognoseeinschätzung sollen das Ansprechen der Patienten auch auf Therapien zum Ziel haben, wie etwa auf Vibration der Fußsohle. Diese Behandlungsmethode führt bei gesunden Probanden zu einer α -Desynchronisation im EEG, bei AS- oder MCS-Patienten könnte dies ein Hinweis auf somatosensorische Lernprozesse sein. Ob Reaktionen der Patienten auf Therapieinterventionen in Zukunft prognostische Bedeutung bekommen werden, muss jedoch erst in größeren Studien untersucht werden.

Zusammenfassung

Durch die Kombination von klinischer Untersuchung und Bedside-Examination mit neurophysiologischen Methoden wie ERP und bildgebenden Untersuchungen wie fMRT sollen in der Hirnfunktionsdiagnostik Fehldiagnosen bei Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen verringert werden. Rehabilitationsmaßnahmen können durch die gewonnenen Resultate besser umgesetzt und begründet werden, das Outcome der Rehabilitation eine Verbesserung erfahren. Die Verwendung der Kombinationsmethoden von Neurophysiologie und Bildgebung ist vor allem bei Patienten mit schweren chronischen Bewusstseinsstörungen, die nicht über ihre Motorik kommunizieren können, eine wichtige Möglichkeit, ihren Zustand zu erfassen und über Schmerzreaktionen aber auch Willensäußerungen Informationen zu erhalten, was ethisch und rechtlich von größter Bedeutung ist und in der heutigen Medizin gefordert werden muss.

Literatur

- [1] Laureys S.: Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation* 2004;19:335-341
- [2] Laureys S., Schiff N.D.: Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 2012;61:478-491
- [3] Laureys S., Perrin F., Faymonville M.E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P.: Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004;63:916-918
- [4] Kretschmer E.: Das apallische Syndrom. *Ztschr Neurol Psychiat* 1940;169:576-579
- [5] Gerstenbrand F.: *Das traumatische apallische Syndrom*. Wien: 1967 Springer
- [6] Gerstenbrand F.: 2. The symptomatology of the apallic syndrome. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie* 1977;14:14-21

- [7] Dalle Ore G., Gerstenbrand F., Lücking G., Peters G, Peters U.H.: *The Apallic Syndrome*. Berlin, Heidelberg: 1977 Springer
- [8] Gerstenbrand F., Rimpl E.: Prolonged midbrain syndrome of traumatic origin. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie Beihefte* 1983;29:236-248
- [9] Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D.: *The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria*. *Neurology* 2002;58:349-353
- [10] Jennett B., Plum F.: Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-737
- [11] Medical Aspects of the Persistent Vegetative State: The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994;340:1499-1508
- [12] Bruno M.A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., Boveroux P., Kirsch M., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Moonen G., Laureys S.: Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of Neurology* 2012;259:1087-1098
- [13] Schnakers C., Chatelle C., Demertzi A., Majerus S., Laureys S.: What about pain in disorders of consciousness? *The AAPS journal* 2012;14:437-444
- [14] Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., Moonen G., Laureys S.: Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology* 2009;9:35
- [15] Wohlers C. *Descartes: Die Prinzipien der Philosophie*. Hamburg: 2005 Felix Meiner Verlag
- [16] Laureys S., Perrin F., Bredart S.: Self-consciousness in non-communicative patients. *Consciousness and Cognition* 2007;16:722-741; discussion 742-725
- [17] Chalmers D.J.: *The conscious mind in search of a fundamental theory*. 1996 Oxford University Press
- [18] Searle J.R.: *The rediscovery of the mind*. MIT, Cambridge: 1992 MA
- [19] Damasio A.R.: *Consciousness: an overview of the phenomenon and of its possible neural basis*. In: Laureys S, Tononi G. *The Neurology of Consciousness*. pp 3-14, 2009: Academic Elsevier
- [20] Plum F.P.J.B.: *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed. Philadelphia: 1983 FA Davis
- [21] Zeman A.Z., Grayling A.C., Cowey A.: Contemporary theories of consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;62:549-552
- [22] Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J., Bruno M.A., Boveroux P., Schnakers C., Soddu A., Perlberg V., Ledoux D., Brichant J.F., Moonen G., Maquet P., Greicius M.D., Laureys S., Boly M.: Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain: A Journal of Neurology* 2010;133:161-171
- [23] Laureys S., Antoine S., Boly M., Elincx S., Faymonville M.E., Berre J., Sadzot B., Ferring M., De Tiegge X., van Bogaert P., Hansen I., Damas P., Mavrouidakis N., Lambermont B., Del Fiore G., Aerts J., Degueldre C., Phillips C., Franck G., Vincent J.L., Lamy M., Luxen A., Moonen G., Goldman S., Maquet P.: Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002;102:177-185
- [24] Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A., Moonen G., Laureys S.: From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology* 2011;258:1373-1384
- [25] Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S.: Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New Engl J of Med* 2010;362:579-589

- [26] Laureys S., Piret S., Ledoux D.: Quantifying consciousness. *Lancet Neurology* 2005;4:789-790
- [27] Higashi K., Sakata Y., Hatano M., Abiko S., Ihara K., Katayama S., Wakuta Y., Okamura T., Ueda H., Zenke M., Aoki H.: Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1977;40:876-885
- [28] Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *New Engl J Med* 1994;330:1499-1508
- [29] Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *New Engl J Med* 1994;330:1572-1579
- [30] Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijsen J., Leon-Carrion J., Sannita W.G., Szobon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G.: Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine* 2010;8:68, 2010
- [31] Bernat J.L.: Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367:1181-1192
- [32] McQuillen M.P.: Can people who are unconscious or in the "vegetative state" perceive pain? *Issues in Law & Medicine* 1991;6:373-383
- [33] Posner J. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*. 4^{ed} New York: 2007 Oxford University Press
- [34] Haupt W.F., Rudolf J.: European brain death codes: a comparison of national guidelines. *Journal of Neurology* 1999;246:432-437
- [35] Wijdicks E.F.: The diagnosis of brain death. *New Engl J Med* 2001;344:1215-1221
- [36] Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76:205-209
- [37] Gutling E., Isenmann S., Wichmann W.: Electrophysiology in the locked-in-syndrome. *Neurology* 1996;46:1092-1101
- [38] Bauer G., Gerstenbrand F., Rimpl E.: Varieties of the locked-in syndrome. *Journal of Neurology* 1979;221:77-91
- [39] Golaszewski S.M.: Das Locked-in-Syndrom und Locked-in-Plus-Syndrom. *Jatros Neurologie & Psychiatrie* 2012;2:12-16
- [40] Leon-Carrion J., van Eeckhout P., Dominguez-Morales Mdel R., Perez-Santamaria F.J.: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Injury* 2002;16:571-582
- [41] Cherington M., Stears J., Hodges J.: Locked-in syndrome caused by a tumor. *Neurology* 1976;26:180-182
- [42] Damasio A.R.: *Ich fühle, also bin ich: Die Entschlüsselung des Bewusstseins*. 9. Auflage, 126-127 Berlin: 2001 Ullstein Buchverlage GmbH
- [43] Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J.: The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;85:2020-2029
- [44] Shiel A., Horn S.A., Wilson B.A., Watson M.J., Campbell M.J., McLellan D.L.: The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clinical Rehabilitation* 2000;14:408-416
- [45] Kampfl A., Schmutzhard E., Franz G., Pfausler B., Haring H.P., Ulmer H., Felber S., Golaszewski S., Aichner F.: Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998;351:1763-1767
- [46] Firsching R., Frowein R.A.: Multimodality evoked potentials and early prognosis in comatose patients. *Neurosurgical Review* 1990;13:141-146
- [47] Paterakis K., Karantanas A.H., Komnos A., Volikas Z.: Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *The Journal of Trauma* 2000;49:1071-1075

- [48] Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., Berry E.L., Johnsrude I.S., Rodd J.M., Davis M.H., Pickard J.D.: Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Progress in Brain Research* 2005;150:457-471
- [49] Laureys S., Majerus S., Moonen G. *Assessing consciousness in critically ill patients*. In: Intensive Care Medicine, pp. 715-727. Heidelberg: 2002 Springer
- [50] Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.: Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402
- [51] Perrin F., Peigneux P., Fuchs S., Verhaeghe S., Laureys S., Middleton B., Degueldre C., Del Fiore G., Vandewalle G., Baeteu E., Poirrier R., Moreau V., Luxen A., Maquet P., Dijk D.J.: Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Current Biology* 2004;14:1842-1846
- [52] Staffen W., Kronbichler M., Aichhorn M., Mair A., Ladurner G.: Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006;77:1383-1384
- [53] Di H.B., Yu S.M., Weng X.C., Laureys S., Yu D., Li J.Q., Qin P.M., Zhu Y.H., Zhang S.Z., Chen Y.Z.: Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 2007;68:895-899
- [54] Bekinschtein T.A., Coleman M.R., Niklison J. 3rd, Pickard J.D., Manes F.F.: Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79:826-828

Forschungsbeiträge der Naturwissenschaftlichen Klasse

Redaktion

Guenter J. Krejs, Rudolf Fritsch, Elisabeth Fabian, Barbara Gießmann

MÜNCHEN 2014

**Schriften der
Sudetendeutschen Akademie
der Wissenschaften und Künste
Band 34**



**Forschungsbeiträge der
Naturwissenschaftlichen
Klasse**