

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Magnetresonanztomografie und Langzeitergebnisse bei Patienten im  
posttraumatischen apallischen Syndrom

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Peter Johannes Neumann

aus Gera

Magdeburg 2018

## Dokumentationsblatt

### *Bibliografische Beschreibung*

Neumann, Peter Johannes:

Magnetresonanztomografie und Langzeitergebnisse bei Patienten im posttraumatischen apallischen Syndrom.

- 2018. - 67 S. : 19 Abbildungen, 7 Tabellen, 1 Anlage

### *Kurzreferat*

Für diese Dissertation wurden 25 Patienten im posttraumatischen apallischen Syndrom daraufhin untersucht, welche Hirnstrukturen sich in einer frühzeitig nach Unfall durchgeführten MRT als pathologisch darstellten. Die Langzeitverläufe der Patienten wurden erhoben und auf Einflussfaktoren bezüglich der Letalität und des Behandlungsergebnisses untersucht. In allen Fällen lagen Ergebnisse über ein Jahr, in 19 der 25 Fälle darüber hinaus vor. Letztere Gruppe konnte im Durchschnitt 7 Jahre und 5 Monate nachverfolgt werden. Insgesamt verstarben sechs Patienten (24%). Drei Monate nach Trauma verblieben neun (36%), zwölf Monate nach Trauma fünf Patienten (20%) im apallischen Syndrom. Von diesen verbesserte sich ein Patient noch nach vier Jahren. Alle Patienten wiesen in der MRT eine beidseitige Läsion im Bereich des Mesencephalon auf. Die Wahrscheinlichkeit für apallische Patienten zu versterben war signifikant geringer, wenn ihr Alter zum Unfallzeitpunkt unter 30 Jahren lag, innerhalb der ersten 24 Stunden keine Strecksynergismen und/oder beidseitig weite und lichtstarre Pupillen auftraten oder die ursächliche Traumatisierung in einem PKW stattfand. Der Anteil der Patienten, die nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis erreichten, war signifikant jünger als die restliche Kohorte. Die Wahrscheinlichkeit für Patienten in einem apallischen Syndrom zu verbleiben war signifikant abhängig von der Dauer des Komas. Hierbei deutete eine Komalänge von unter zwölf Tagen auf eine höhere Erholungswahrscheinlichkeit hin. Kein Patient unserer Studie, der innerhalb dieser Zeitspanne erwachte, befand sich ein Jahr nach Trauma noch in einem apallischen Syndrom.

### *Schlüsselwörter*

Apallisches Syndrom, Schädel-Hirn-Trauma, Magnetresonanztomografie, Prognose, Mesencephalon

Für Claudi und Knut

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Fragestellung</b>	<b>14</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>15</b>
3.1. Patienten . . . . .	15
3.2. Magnetresonanztomografie . . . . .	21
3.3. Datenerhebung . . . . .	21
3.4. Auswertung . . . . .	24
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>25</b>
4.1. Magnetresonanztomografie . . . . .	25
4.2. Beschreibung des Langzeitverlaufes . . . . .	27
4.3. Letalität . . . . .	30
4.4. Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis . . . . .	34
4.4.1. Alter . . . . .	34
4.4.2. Dauer des Kommas . . . . .	34
<b>5. Diskussion</b>	<b>37</b>
5.1. Studiendesign . . . . .	37
5.2. Magnetresonanztomografie . . . . .	38
5.2.1. Untersuchungszeitpunkt . . . . .	38
5.2.2. Mesencephalon . . . . .	38
5.3. Patientencharakteristika und klinische Befunde . . . . .	41
5.3.1. Alter . . . . .	42
5.3.2. Unfallmodalität . . . . .	43
5.3.3. Grad der Bewusstlosigkeit . . . . .	44
5.3.4. Dauer des Kommas . . . . .	46
<b>6. Schlussfolgerungen</b>	<b>47</b>

<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>Danksagung</b>	<b>64</b>
<b>Erklärung</b>	<b>65</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges</b>	<b>66</b>
<b>A. Anlagen</b>	<b>67</b>
A.1. Aktenzeichen der Patienten . . . . .	67

# Abkürzungsverzeichnis

acC	anteriorer cingulärer Kortex
ARAS	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomografie, Computertomogramm
DAI	diffuse axonal injury, diffuse axonale Schädigung
dlpfc	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DW-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score
ISS	Injury Severity Score
Lfd. Nr.	Laufende Nummer
MCS	minimally conscious state, Zustand minimalen Bewusstseins
MRT	Magnetresonanztomografie, Magnetresonanztomogramm
pcC	posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PKW	Personenkraftwagen
plpC	posteriorer lateraler parietaler Kortex
PVS	persistent vegetativ state, persistierender vegetativer Zustand
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons



# 1. Einleitung

## Terminologie

Im Jahr 1940 beschrieb der deutsche Psychiater Ernst Kretschmer ein Syndrom, welches er nicht in die damals bekannten dementiellen oder somnolenten Störungen einordnen konnte.

*Der Patient liegt wach da mit offenen Augen. Der Blick starrt gerade oder gleitet ohne Fixationspunkt verständnislos hin und her (...) Ansprechen, Anfassen, Vorhalten von Gegenständen erweckt keinen sinnvollen Widerhall (...) Dagegen sind vegetative Elementarfunktionen (...) erhalten [76].*

Bereits 1899 wurde vom kasseler Arzt Rosenblath über einen 15-jährigen Seiltänzer berichtet, welcher in Folge eines Sturzes zwei Wochen im Koma lag und danach zwar die Augen öffnete, jedoch bis zu seinem Tod nach acht Monaten scheinbar nie zu Bewusstsein gekommen war [116]. Der von Kretschmer geprägte und in Deutschland gebräuchliche Terminus „apallisch“ stammt aus dem Lateinischen von „a-pallium“ und bedeutet „ohne Mantel“. Dieser Begriff leitet sich von Kretschmers Auffassung ab, dass einzig ein sehr ausgedehnter Schaden des Kortex bzw. der subkortikalen Faserbahnen unter Mitbeteiligung mehrerer funktioneller Felder diesen Zustand verursachen könne [76]. Seine damalige Hypothese verfehlt unter dem heutigen Wissensstand eine vollständige Erklärung, da wiederholt eine Restfunktion der Großhirnrinde bewiesen werden konnte [66, 73, 82, 104, 128]. Im englischsprachigen Raum führten 30 Jahre später Jennett und Plum „persistent vegetativ state“ (PVS) als alternative Syndrombezeichnung ein. Oft wird „persistierend“ jedoch mit „permanent“, welches eine feste irreversible Prognose impliziert, gleichgesetzt [62, 77]. Entgegen der eigentlichen Intention trugen zusätzliche Definitionen zur weiteren Verwirrung bei. Nach der Definition der Multi-Society Task Force on PVS von 1994 bezeichnet „persistierend“ eine Dauer ab vier Wochen und „permanent“ soll als Bezeichnung für die chronische Verlaufsform genutzt werden [137]. Nach Trauma gilt das Krankheitsbild ab zwölf, bei anderer Ätiologie hingegen schon nach sechs Monaten als chronisch [117]. Diese Spezifizierungen verschwimmen jedoch, da die weiterhin gebräuchliche Abkürzung „PVS“ keine Differenzierung



zulässt [64]. Außerdem kritisierten verschiedene soziale und religiöse Vereinigungen, darunter auch Papst Johannes Paul II., diesen Terminus aufgrund der Assoziation mit dem englischen Wort „vegetable“ für Gemüse [113, 144]. Die von Laien häufig benutzten Begriffe des „Wachkomas“ oder „Koma vigile“ sind widersprüchlich. „Koma“ stammt aus dem Griechischen und steht für den tiefen Schlaf und schließt somit die Wachheit aus [144]. Eine weitere seltener gesehene Bezeichnung stellt die „postcomatose unawareness“ dar [122]. Aufgrund der geäußerten Kritik und Vielstimmigkeit der Bezeichnungen versuchte 2010 die European Task Force on Disorders of Consciousness eine neue treffendere Bezeichnung zu finden. Man einigte sich auf das „Unresponsive wakefulness syndrome“ [78, 145] bzw. „Syndrom reaktionsloser Wachheit“ [144]. Dieser Begriff soll lediglich die typischen Charakteristika hervorheben ohne eine mutmaßliche Prognose oder Pathophysiologie zu unterstellen [78]. Hierbei steht allerdings zur Diskussion, inwieweit die Bezeichnung „reaktionslos“ tatsächlich zutreffend gewählt wurde, da diese Patienten sehr wohl im Stande sind Spontanbewegungen, Schmerzabwehr oder Reflexe zu zeigen [37].

## Prävalenz

Ergebnis der unstimmgigen Terminologie und des langzeitigen Fehlens einheitlicher klinischer Diagnosekriterien sind erhebliche Schwierigkeiten bei der präzisen Bestimmung epidemiologischer Daten [8, 140]. Unter der Prämisse, dass sowohl die Diagnosekriterien der Multi-Society Task Force on PVS [137] als auch eine Differenzierung zum minimally conscious state (MCS) [45] berücksichtigt wurden, legen Untersuchungen eine Prävalenz zwischen 0.2/100.000, in den Niederlanden [84], und 6.1/100.000, in der Lombardia Region in Italien [111], dar. Weitere Erhebungen stellten eine Prävalenz von 1.9/100.000 [130] bis 3.36/100.000 [30] in Österreich, sowie 0.86/100.000 in Frankreich [120, 140] fest. In Deutschland wurden noch keine entsprechenden Häufigkeiten erfasst. Die Aussagekraft dieser Daten ist jedoch begrenzt. Zur Unterschätzung trug bei, dass keine der Studien apallische Patienten mit einbezog, welche im familiären Umfeld gepflegt wurden [8]. Die Rate falscher ärztlicher Einschätzungen zur Abgrenzung des apallischen Syndroms vom MCS beträgt ungefähr 41% [4, 21, 124]. Dadurch wurde die tatsächliche Prävalenz überschätzt. Die auffallenden internationalen Schwankungen gehen auf drei Hauptursachen zurück [140]. Erstens variiert die Häufigkeit des schweren Schädel-Hirn-Traumas (SHT) als eine der Hauptursachen für das apallische Syndrom [8, 133]. Zweitens herrscht eine unterschiedliche Versorgungsqualität- und Kapazität in der Notfallversorgung und Intensivpflege [75]. Drittens zeigt sich ein unterschiedlicher ethischer, juristischer und sozialer Umgang mit apallischen Patienten, insbesondere in Bezug auf lebensbeendende Entscheidungen [11, 129].

## Ätiologie

Das apallische Syndrom kann als Folge einer akuten Schädigung des Gehirns auftreten oder als Terminalstadium degenerativer oder metabolischer Störungen vorkommen [137]. Die zwei häufigsten Ursachen bilden die akute hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und das schwere SHT. Diese Dissertation befasst sich hierbei ausschließlich mit Patienten nach schwerem SHT. Eine Meta-Analyse von 21 Kohorten-Studien ergab, dass einem SHT in 2.77% der Fälle nach sechs Monaten ein apallisches Syndrom folgte [135]. Nach einer Auswertung der amerikanischen Traumatic Coma Data Bank verblieben 14% der Patienten ein Jahr nach schwerem SHT im apallischen Syndrom [87]. Während der letzten vier Jahrzehnte hat sich die Häufigkeit mit der das apallische Syndrom nach SHT auftritt nicht verändert [135].

## Grundlage des Bewusstseins

Das Bewusstsein benötigt zwei hauptsächliche Komponenten: Wachheit und Wahrnehmung. Dabei ist Wachheit die Voraussetzung, um etwas wahrnehmen zu können. Im Gegenzug kann Wachheit von der Wahrnehmung entkoppelt vorliegen [117]. Der daraus resultierende Zustand ist das apallische Syndrom.

### Wachheit

Laut dem Royal College of Physicians of London definiert sich Wachheit als Zustand mit geöffneten Augen und einer gewissen motorischen Aktivität [117]. Das zentrale System der Weckreaktion und Wachheit bildet das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS), welches einem diffusen Kernsystem im unteren Mesencephalon und oberer Pons entspricht [114]. Dieses unterhält Efferenzen über drei Hauptwege [109]. Der ventrale Weg zieht über den Hypothalamus zum basalen Frontalhirn. Von dort projizieren zwei Hauptbündel diffus in verschiedene Kortexareale [126]. Der mittlere Hauptweg führt vom ARAS zum retikulären Kern des Thalamus. Dieser wiederum weist eine Vielzahl von Verbindungen zu den anderen Kernen des Thalamus auf. Der dritte Projektionspfad des ARAS mündet direkt in bestimmte Rindenareale [109]. Resultat all dieser Wege ist die simultane, allgemeine Aktivierung der Großhirnrinde. Durch eine Beschädigung des ARAS können mannigfaltige Störungen des Bewusstseins resultieren [59].

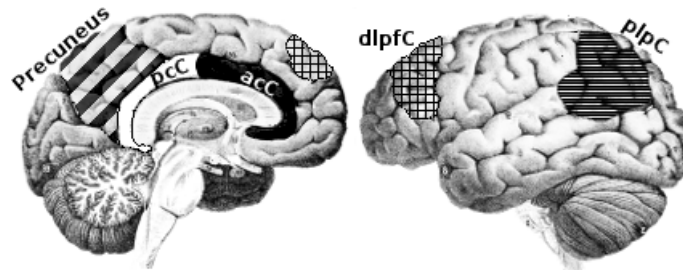


Abbildung 1.1.: *Frontoparietales Assoziationsnetzwerk der Wahrnehmung (Abbildung mit Ergänzungen des Autors) [18]. Das intrinsische System (linke Abbildung) durchzieht Mittellinienareale, wie den anterioren/mesiofrontalen (acC, schwarz) und posterioren (pcC, weiß) cingulären Kortex sowie den Precuneus (schräg gestreift). Das lateral gelegene extrinsische System (rechte Abbildung) umfasst den dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlpfc, kariert) sowie den posterioren lateralen parietalen Kortex (plpC, quer gestreift)*

## Wahrnehmung

Unter Wahrnehmung versteht man laut dem Royal College of Physicians of London die Fähigkeit eines Organismus Erfahrungen jedweder Form zu erleben und zu speichern [117]. Das neuroanatomische Korrelat der Wahrnehmung stellt sich als ein komplexes frontoparietales Netzwerk heraus. Die Wahrnehmung lässt sich hierbei in zwei Subnetzwerke unterteilen [141]. Das extrinsische System, welches für die äußere Wahrnehmung, zum Beispiel die Stimulus- oder Umgebungswahrnehmung, zuständig ist und das intrinsische System, welches für stimulusunabhängige und selbstbezogene Gedanken verantwortlich ist. Diese beiden Untersysteme befinden sich, wie in Abbildung 1.1 ersichtlich, in verschiedenen spezifischen Kortexarealen [141].

## Pathophysiologie und Neuropathologie

Die neuronale Integrität eines traumatisierten Gehirns wird durch eine Vielzahl von Pathomechanismen gestört. Aus Blutungen, Kontusionen, diffuser axonaler Schädigung (DAI), Hirnschwellung und Ödem, sowie deren Folgen, wie Erhöhung des Schädelinnendrucks oder Ischämien resultieren mannigfaltige neurologische Ausfallerscheinungen und Bewusstseinsstörungen. Neuropathologische Studien messen den verschiedenen Pathomechanismen eine unterschiedliche Gewichtung bei. Sowohl Ausmaß als auch Lokalisation der Läsionen bestimmen den Schweregrad der Bewusstseins Einschränkung. Konkrete Schäden des Hirnstammes, vor allem am Boden des dritten Ventrikels sowie in medialen Anteilen des Mittelhirns, werden

als Hauptbefund zum Todeszeitpunkt apallischer Patienten diskutiert [60]. In diesen Teil des Hirnstammes liegen Teile des ARAS sowie dessen Efferenzen, worüber ein komplexes neuronales Netzwerk zum Thalamus, Hypothalamus und Kortex unterhalten wird [109, 114]. Aber auch Thalamusläsionen sowie einer diffusen Verletzung der gesamten Hirnsubstanz attribuiert ein Teil der Wissenschaft Hauptursache des apallischen Syndroms zu sein [1, 53, 63, 74]. Unter der DAI versteht man ein über das gesamte Gehirn verteiltes Verletzungsbild. Ausgelöst durch Beschleunigungskräfte kommt es aufgrund von Scherkräften zur Zerreißung [2] und Degeneration [98] von Axonen der weißen Substanz. Dieses Phänomen lässt sich nur histologisch sichern. In schweren Fällen führt die Akzeleration zur Rotation der Hemisphären und des Kleinhirns gegeneinander, welche fokale Läsionen im dorsalen Balken (DAI Grad II) und in den dorsolateralen Quadranten des rostralen Hirnstammes (DAI Grad III) verursacht [2].

## **Klinisches Bild**

Eine Definition für das apallische Syndrom wurde vom Royal College of Physicians of London formuliert. Hierbei handelt es sich um eine Charakterisierung, welche zwingende Grundercheinungen umfassen muss, aber auch weitere typische und atypische Begleitphänomene beinhalten kann [117].

### **Obligate Symptome**

Der Betroffene zeichnet sich durch das Fehlen sämtlicher Wahrnehmung, sowohl seiner selbst als auch seiner Umgebung, aus. Ihm ist es in keiner Weise möglich zu kommunizieren, Sprache zu produzieren oder zu verstehen. Es existiert kein Anhalt für reproduzierbare, ausdauernde, zielgerichtete oder willentliche Reaktionen auf visuelle, auditive, taktile oder schmerzhaft Reize, auf die Fähigkeit Absichten zu formen oder an seiner Umwelt teilzuhaben. Dabei erscheint der Betroffene aber wach mit Phasen offener und geschlossener Augen. In der Regel atmet er spontan bei intaktem Kreislauf. Seine Harn- und Stuhlkontrolle ist inkontinent. Er zeigt eine variable Erhaltung der spinalen- und cranialen Reflexe [117, 137].

### **Typische Symptome**

Apallische Patienten sind keineswegs immobil oder stumm. Sie zeigen eine Variation verschiedener zum Teil komplexer Reflexschablonen. Diese verlangen keine kortikale Aktivität oder Integrität und treten in keiner Weise situationsbedingt auf. Das Spektrum reicht

von spontanen unwillkürlichen Bewegungen der Arme und Beine, über mimische Expressionen wie lächeln, weinen, Zähne zeigen, bis hin zu unartikulierten Lautäußerungen oder umherschweifenden Augenbewegungen ohne Fixation. Es spricht nicht gegen das Syndrom, wenn ein Patient auf einen schmerzhaften, lauten oder hellen Reiz einen kurzen Orientierungsreflex mit seinem Kopf und Augen in Richtung der Quelle vollzieht. Dabei kann es im Zuge eine allgemeinen Erregungsreaktion auch zu weiteren Bewegungen oder vegetativer Begleiterscheinungen wie Frequenzerhöhung des Herzschlages und der Atmung kommen. Diese Phänomene erfordern keine kognitive Wahrnehmung und werden im Hirnstamm und im retikulären System erzeugt [62, 117, 123]. Ein erhaltener Schlaf-Wach-Rhythmus kann vorliegen, muss aber nicht [23]. Dabei zeigt sich bei den Betroffenen meist eine veränderte Schlafstruktur. Es bleibt fraglich, ob das Vorliegen von Rapid-Eye-Movement-Schlafphasen als Zeichen eines minimalen Bewusstseins zu bewerten ist [22]. Weiterhin bleibt die Frage der Schmerzwahrnehmung nicht hinreichend geklärt [112]. Nach dem Modell der „Pain Matrix“ wird die Schmerzverarbeitung in zwei Subsysteme gegliedert [58]. Den somatosensorischen Knoten bilden das primäre (S1) und sekundäre (S2) somatosensorische Rindenfeld. Die affektive Bewertung der dort registrierten Nozizeption als Leid findet im acC statt. Bei apallischen Patienten fand sich eine isolierte Aktivität des Areals S1 ohne Weiterleitung an höhere Assoziationskortex, wie S2 oder den acC. So erscheint die Wahrnehmung von Schmerzen als unwahrscheinlich [79, 12]. Jedoch gab es auch Untersuchungen, die eine ubiquitäre Aktivierung der Pain Matrix herausstellen konnten [71].

## **Atypische Symptome**

Das klinische Bild verkompliziert sich durch die Möglichkeit der isolierten Restaktivität einzelner Hirnrindenabschnitte. Dadurch können komplexe Verhaltensmuster unabhängig vom Bewusstsein generiert werden. In der Literatur sind einige dieser besonderen Fälle eingehend untersucht und beschrieben worden. Ein Patient zum Beispiel, den Ärzte in wiederholten klinischen Untersuchungen als apallisch diagnostizierten, äußerte alle zwei bis drei Tage einzelne oder kurze Aneinanderreihungen verständlicher Wörter aus einem Wortschatz von fünf. Funktionelle Bildgebung konnte aufdecken, dass für die Sprache anatomisch essentielle Areale der linken Hemisphäre, wie die Broca- und Wernicke-Region, sowie deren kortikale und subkortikale Verbindungen als isolierte Inseln eine Restfunktion aufwiesen. Diese waren in der Lage verständliche Lautäußerungen als motorische Muster zu generieren, ohne dass diese willentlich oder der Umwelt angepasst gesteuert würden [123]. Es bleibt zu betonen, dass es sich hierbei um die Beschreibungen gut untersuchter Ausnahmefälle handelt. Im ärztlichen Alltag sollte bei solch einer Klinik die Diagnose des apallischen Syndroms nicht gestellt werden.

## Auswahl an Differentialdiagnosen

### Minimally Conscious State

Schwierigste, aber prognostisch und therapeutisch wichtige [32, 46] Differentialdiagnose stellt der „minimally conscious state“ (MCS), der Zustand minimalen Bewusstseins, dar. Klinisch präsentiert sich dieses Krankheitsbild dem apallischen Syndrom sehr ähnlich. Jedoch finden sich bei dieser sehr schweren Bewusstseinsverminderung marginale, aber eindeutige und reproduzierbare Beweise einer gewissen Selbst- und/oder Umgebungswahrnehmung [45]. Diese zu erkennen und von primitiven Reflexmustern abzugrenzen erweist sich als eine medizinische Herausforderung. Die Anzeichen unterliegen einer qualitativen Abstufung. Hinweise auf einen niedrigen Grad der Wahrnehmung geben Augenfolgebewegungen (MCS-). Das Befolgen einfacherer Aufforderungen oder die Fähigkeit mündlich oder gestikulierend Ja-Nein-Antworten zu erteilen, deutet auf einen höheren Grad des Bewusstseins hin (MCS+) [47]. Patienten im MCS haben sowohl bezüglich ihrer Überlebens- als auch ihrer Erholungswahrscheinlichkeit eine bessere Prognose als Patienten im apallischen Syndrom [32].

### Koma

Beim Koma zeigt der Patient eine Bewusstlosigkeit und weder Wahrnehmung noch Wachheit. Die Augen bleiben selbst auf starke externe Reize geschlossen ohne Phasen der Öffnung. Patienten im Koma sind nicht in der Lage zu kommunizieren oder Aufforderungen zu befolgen. Sie können sich bewegen, aber nicht willentlich [43, 114].

### Klinische Beurteilung

Die Diagnose „G.93.80 Apallisches Syndrom“ (nach ICD-10-GM 2016 [54]) stützt sich vorrangig auf die klinische Einschätzung des Verhaltens. Dies ermöglicht jedoch nur einen indirekten und damit unsicheren Rückschluss auf den Bewusstseinsgrad [48]. Zunächst sollte der Arzt die Voraussetzungen für die klinischen Beurteilung prüfen. Darunter zählt, dass Medikamente und metabolische Störungen als Ursachen ausgeschlossen sind und die Möglichkeit einer behandelbaren strukturellen Veränderung nicht in Betracht kommt. Danach prüft ein Untersucher die bereits genannten Symptome. Um die Diagnosequalität zu erhöhen wurden eine Reihe standardisierter Beurteilungsskalen entwickelt. Der American Congress of Rehabilitation Medicine kam in einem Review [125] zu dem Schluss, dass in Anbetracht der inhaltlichen Schwerpunkte und der Standardisierung die Coma Recovery Scale - Revised [67]

zu bevorzugen sei. Diese erfasst neben dem Grad der Wachheit die Reaktion des Patienten auf auditive und visuelle Reize, die motorischen Funktionen sowie die sprachliche Produktion und die Möglichkeit der Kommunikation.

## **Einflussfaktoren und Untersuchungsbedingungen**

Es gibt eine Vielzahl von externen und internen Faktoren, welche die klinische Beurteilung beeinflussen. Zum Ersten unterliegen die zerebralen Leistungen eines Patienten den tageszeitlichen Fluktuationen seines Schlaf-Wach-Rhythmus. Zum Zweiten kommt hinzu, dass ein Patient nicht bei jedem Untersucher den selben Antrieb oder Wunsch zeigt, mitzuarbeiten [94]. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Untersuchung wiederholend durch zwei erfahrene Ärzte und unter Einbeziehung der nahen Angehörigen sowie der nicht ärztlichen Kollegenschaft durchzuführen [117]. Der Patient sollte zur Exploration im guten Ernährungs- und Gesundheitszustand sein. Bei Patienten mit schweren Hirnverletzungen ist von einer verlangsamten kognitiven Verarbeitung, einer schnelleren Ermüdung und mit Schwierigkeiten bei der selektiven Aufmerksamkeitsrichtung auszugehen. Deshalb ist auf ein ruhiges Umfeld mit kurzen und geduldigen Untersuchungsperioden intermittierend mit Phasen der Pause zu achten. Eventuell lässt sich das Untersuchungsergebnis des Patienten in sitzender Position verbessern [94].

## **Grenzen der klinischen Beurteilung**

Die Rate der klinischen Fehldiagnose eines apallischen Syndroms, obwohl der Patient Zeichen von Bewusstsein zeigt, liegt bei ungefähr 41% [124]. Diese Quote hat sich in den letzten 20 Jahren trotz Einführung diagnostischer Kriterien kaum verändert [4, 21]. Nur wenige Untersucher weisen genügend Erfahrung auf, um diese Krankheitsbilder voneinander zu unterscheiden [51]. Dem Untersucher bleibt die intrinsische Wahrnehmung eines Patienten verborgen und lediglich seine extrinsische Wahrnehmung zugänglich [138]. Dabei wird diese nur indirekt über sein Verhalten ergründet und es ergeben sich hierbei erschwerte Bedingungen, sobald Begleitsymptome seine Reaktionen maskieren. Blinde oder schwer sehbehinderte Patienten im MCS können eventuell keine Augenfolgebewegungen zeigen [4], aphasische Patienten sind womöglich nicht in der Lage, Aufforderungen zu verstehen und umzusetzen [93]. Kontraktionen sowie Paresen können motorische Antworten verhindern [9, 94].

## Radiologische Befunde

Nach SHT mit Bewusstseinsveränderungen gilt laut Leitlinie von 2015 als initiale Diagnostik die Computertomografie als Goldstandard [36], da mit dieser behandlungsbedürftige Blutungen am besten und schnellsten detektiert werden können [100]. Die Magnetresonanztomografie (MRT) zeigt ihre Überlegenheit bei der Darstellung umschriebener Hirnläsionen [61] und bei der Visualisierung des Hirnstammes [38].

## Magnetresonanztomografie

### Konventionelle MRT-Sequenzen

Welche Hirnverletzungen bei Patienten im apallischen Syndrom in der konventionellen MRT-Diagnostik (T1-, T2- und FLAIR-Sequenz) vorgefunden werden, rückte im Zuge funktionaler Bildgebungsmöglichkeiten in der Forschung zu Unrecht in den Hintergrund. Im klinischen Alltag stehen den meisten Versorgern diese Untersuchungsmethoden nicht flächendeckend zur Verfügung oder sind mit einem hohen finanziellen oder personellen Aufwand verbunden [110]. Trotz der allgemeinen Verfügbarkeit und breiten Erfahrung mit konventionellen MRT-Sequenzen sind prognostische und diagnostische Erkenntnisse zum apallischen Syndrom für die praktische Tätigkeit rar [69]. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Untersuchungszeitpunkt zu, da mit fortschreitender Zeitspanne zwischen Trauma und MRT initiale Verletzungen nur noch vermindert detektiert werden können [15, 56, 86, 88]. Untersuchungen in der Frühphase bei noch beatmeten Patienten gibt es kaum, da für diese intensivmedizinisch versorgten Patienten eine spezielle MRT-geeignete Geräteausstattung erforderlich ist. In einer Studie von Firsching et al. mit 102 Patienten wurde innerhalb der ersten acht Tage nach schwerem SHT eine MRT durchgeführt, um aus dem Verletzungsmuster eine prognostische Klassifikation abzuleiten [40]. Dabei wiesen 17 Patienten eine bilaterale mesencephale Läsion auf. Sechs von diesen (32%) zeigten im Verlauf ein apallisches Syndrom, welches ausschließlich bei dieser Läsion auftrat. Dieselbe Forschergruppe erhob eine prospektive Folgeuntersuchung mit 176 weiteren Patienten [41]. Das vorherige Ergebnis konnte bestätigt werden. 34 Unfallopfer erlitten eine bimesencephale Läsion, von denen neun (26%) ein apallisches Syndrom entwickelten. Die Wissenschaftler Kampfl et al. untersuchten retrospektiv 42 posttraumatisch apallische Patienten, deren bildgebende Diagnostik im Durchschnitt 50 Tage nach ihrem Unfall stattfand [68]. Als häufigste Befunde ermittelten sie eine Beteiligung des Balkens und des dorsolateralen Hirnstammes. Sie setzten ihr Ergebnis in die Beziehung zur DAI, bei der diese Läsionsverteilung dem typischen Befund eines hö-



heren Verletzungsgrades entspricht [2]. In einer weiterführenden Erhebung analysierte diese Forschergruppe 80 Patienten im apallischen Syndrom [69]. Sowohl das Vorliegen dieses Verletzungsmusters als auch eine hohe Gesamtzahl an Läsionen prognostizierten eine schlechte Erholung. Eine weitere Forschergruppe um Xu et al. untersuchten retrospektiv 73 Patienten, von denen ein Jahr nach Trauma 34 in einem apallischen Syndrom verblieben [148]. In der im Durchschnitt 31 Tage nach Trauma durchgeführten MRT zeigten diese Patienten signifikant öfter Verletzungen im Bereich des Tegmentum und des Tectum mesencephali sowie des Thalamus. Verletzungen des Balkens wurden nicht öfter ermittelt. Die Autoren diskutierten einen Zusammenhang mit dem ARAS, welches sich in diesem Hirnareal befindet.

### **Diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen**

Durch die Entwicklung der Diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie (DW-MRT) und der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) gelang es, neue Erkenntnisse über die Unversehrtheit vor allem der weißen Substanz nach schwerem SHT in vivo zu erlangen. Mit Hilfe dieser Verfahren sind Defekte des Hirngewebes darstellbar, welche konventionellen MRT-Sequenzen verborgen bleiben [85, 105, 119, 127]. Im Mausmodell gelang es durch die DTI Areale zu identifizieren, welche in der folgenden histopathologischen Aufarbeitung eine DAI zeigten [92]. Mithilfe der DW-MRT konnten Fernández-Espejo et al. zwischen dem apallischen Syndrom und dem MCS Differenzen feststellen [33]. Bei der Untersuchung der subkortikalen weißen Substanz, des Thalamus und des Hirnstammes fanden sich rein morphologisch keine Unterschiede. Jedoch deuteten die Diffusionshistogramme auf einen vermehrten Verlust gesunden Gewebes im Bereich der subkortikalen Substanz als auch des Thalamus bei apallischen Patienten hin. Im Hirnstamm hingegen ließ sich keine Varianz feststellen. Diese Forschergruppe differenzierte dabei nicht nach der Ätiologie, die zum apallischen Syndrom führte. Dabei sollte man betonen, dass Newcombe et al. eine signifikant erhöhte Anomalierate infratentorialer Strukturen in der DTI bei traumatisch apallischen Patienten im Vergleich zur hypoxischen Kohorte identifizierten [105].

### **Funktionelle Bildgebung**

Im Zuge des Fortschritts in der funktionellen Bildgebung erweiterte sich der Einblick nicht nur auf die Morphologie von Gewebe, sondern auch auf deren physiologische und biochemische Funktionen, sowie der Integrität der zerebralen Konnektionen. Diese radiologischen Verfahren können entweder den Ruhezustand untersuchen oder das Gehirn bei Aktivität darstellen. Zur Aktivierung führen sowohl geistige Tätigkeit als auch die Reaktion auf externe Stimuli [49].

## **Ruhezustand**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichte erstmals, den metabolischen Umsatz des Gehirns im apallischen Syndrom zu ermitteln. Frühere Studien zeigten hierzu, ungeachtet der Ätiologie, einen global stark beeinträchtigten Glucosemetabolismus auf 40 bis 60% der Norm [25, 89, 118, 139]. Neuere Untersuchungen ergaben wiederum, dass die fehlende Wahrnehmung nicht auf einen ubiquitär reduzierten Kortexstoffwechsel zurückzuführen war, sondern vielmehr einige spezifische Regionen als wichtige neuronale Netzwerke der externen und internen Wahrnehmung beeinträchtigt waren. Diese Studien identifizierten einen Hypometabolismus bei apallischen Patienten im Thalamus [66, 90, 104] und im frontoparietalen Assoziationsnetzwerk [66, 73, 82, 104, 128]. Das Ausmaß des Hypometabolismus zeigte eine Korrelation zum klinischen Grad der Bewusstseinsbeschränkung [73, 104]. Ähnliche Ergebnisse konnten mittels der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) reproduziert werden. So wies der Bewusstseinszustand eines Patienten eine enge Korrelation zur Konnektivität des auditiven Systems, des bilateral exekutiven und des intrinsischen Netzwerkes auf [20, 24, 142]. Auch zeigte sich bei apallischen Patienten ein fast völliger Verlust der spezifischen und unspezifischen Verbindungen des Thalamus in die medialen und lateralen Anteile des frontalen Kortex sowie der spezifischen Verbindung mit dem Precuneus [149]. Die Unterscheidung zwischen apallischen Syndrom und dem MCS gelang mit Hilfe der PET nicht, jedoch gab es Hinweise, dass im MCS im Gegensatz zum apallischen Syndrom lediglich das intrinsische Default Mode Network sowie der Thalamus und nicht das extrinsische Netzwerk der Wahrnehmung einen dysfunktionellen Stoffwechsel zeigten [138]. Während der klinischen Besserung konnte eine metabolische Normalisierung der beeinträchtigten Kortexareale und deren Verbindungen sowie des Thalamus gefunden werden [81, 143].

## **Externe Stimulation**

Unter visueller [50, 101], auditiver [13, 27, 80] und schmerzhafter Stimulation [12, 79] zeigten apallische Patienten meist nur kortikale Antworten der primär sensorischen Areale ohne Integration höherer Kortexzentren. Bei Patienten im MCS hingegen blieben die interkortikalen Verbindungen zu den sekundären Assoziationskortex erhalten [12, 13]. Die Minderheit der apallischen Patienten, welche ebenfalls dieses Muster aufwiesen, verbesserten oft in der Folgezeit ihren Bewusstseinsgrad [26].

## Aktive Aufgaben

Des Weiteren kann die fMRT angewandt werden, um Patienten neue Möglichkeiten bei der Befolgung von Aufforderungen zu ermöglichen [106]. Es existieren unterschiedliche Untersuchungsparadigmen imaginärer Aufgabenstellungen ohne von einer äußerlich sichtbaren motorischen Reaktion abhängig zu sein. In mehreren Studien wurden Patienten identifiziert, die klinisch als Apalliker imponierten, aber in der fMRT situationsabhängige Aufmerksamkeit zeigten. So veränderte sich die Blutoxygenierung des kontralateralen motorischen Kortexes nach der Aufforderung die rechte oder linke Hand zu bewegen [10]. Regionen des Sprachnetzwerkes wurden aktiviert, nachdem die Aufgabe gestellt wurde, Gegenstände still zu benennen [115]. Die Vorstellung Tennis zu spielen oder sich in seinem Zuhause zu bewegen, weist ein charakteristisches Aktivierungsmuster auf. Dieses konnte zum Teil auch bei klinisch apallischen Patienten nach Aufgabenstellung reproduziert werden [102, 107]. Der Forschergruppe um Monti et al. gelang es dabei sogar, mit Hilfe dieses Vorstellungstasks eine Kommunikation zu ermöglichen. Ein vermeintlich apallischer Patient beantwortete fünf von sechs autobiographische Ja/Nein-Fragen unter Anwendung dieser Methode richtig [102]. Eine Untersuchung, durchgeführt von Naci et al., beschreibt einen für zwölf Jahre als apallisch diagnostizierten Patienten, welcher durch die selektive Aufmerksamkeitslenkung bei einer Zähltaufgabe vier von vier autobiografische Ja/Nein-Fragen richtig beantworten konnte [103].

## Verlauf und Prognose

Das posttraumatische apallische Syndrom schließt sich in der Regel dem Koma zeitlich an. Dieser Zustand kann eine temporäre Stufe des Erholungsprozesses sein oder sich als dauerhafter Zustand verankern. Den Verlauf eines einzelnen Patienten vorherzusagen, bleibt nach heutigem Wissensstand spekulativ. Als wichtigster prognostischer Faktor zur Abschätzung einer Erholung gilt die bereits vorausgegangene Dauer des apallischen Syndroms.

Wie auch in Tabelle 1.1 ersichtlich, stirbt jeder dritte apallische Patient im ersten Jahr. Die Chancen aus dem apallischen Syndrom zu erwachen, sind während der ersten drei Monate am höchsten und schwinden mit der Fortbestehensdauer des Zustandes [6, 16, 62, 72, 137]. Darüber hinaus beträgt die Lebenserwartung eines jungen apallischen Patienten nach Überleben des ersten Jahres durchschnittlich weitere zehn Jahre [132]. Jedoch sind Langzeituntersuchungen jenseits von zwölf Monaten rar [31, 137]. In unserer Untersuchung gelang es, apallische Patienten bis zu 16 Jahre nach Trauma nachzuverfolgen. Die vereinzelt Fallberichte einer späteren Erholung konnten kein gutes Behandlungsergebnis feststellen. Die

Tabelle 1.1.: *Einjähriges Behandlungsergebnis der Patienten im traumatischen apallischen Syndrom in Abhängigkeit der vorherigen Dauer [62, 137]. Bei etwa der Hälfte der Patienten, welche sich erst einen Monat im apallischen Syndrom befinden, zeigt sich eine Verbesserung des Bewusstseinszustandes ein Jahr nach Trauma. Erstreckt sich das apallische Syndrom jedoch schon über sechs Monate, verbleiben circa die Hälfte der Patienten auch ein Jahr nach Trauma in diesem Krankheitsbild. Der Anteil der Verstorbenen beträgt ungeachtet der Dauer ungefähr ein Drittel*

Vorherige Dauer des apallischen Syndroms	Verstorben	Apallisch	Verbessert
1 Monat	28%	18%	54%
3 Monate	31%	30%	39%
6 Monate	28%	53%	19%

Patienten verblieben meist im MCS oder schwerbehindert [31, 137]. Weitere Aspekte zur Verlaufsbestimmung lassen sich mit Hilfe des Lebensalters sowie der Ätiologie ermitteln. Sowohl ein junges Lebensalter [6, 117] als auch die traumatische Genese [117] sprechen für ein besseres Behandlungsergebnis der Patienten. Hierbei scheint weiterhin ein Patient, welcher seinen Unfall in einem PKW erlitt die bessere Prognose zu haben [121, 148]. Außerdem habe das männliche Geschlecht [6], das Auftreten von epileptischen Anfällen [6], ein niedriger Wert auf der GCS [114, 148] und das Vorliegen eines DAI [6] einen positiven Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zur Erholung. Kommt es im klinischen Verlauf zu einer Besserung bestehender Paresen, dem Wiedererlangung von Augenfolgebewegungen oder dem Verschwinden von oralen Automatismen des Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Behandlungsergebnis laut einer Erhebung von Dolce et al. erhöht [28]. Die meisten apallischen Patienten sterben an den Komplikationen einer Pneumonie oder eines Harnwegsinfektes [137]. Unvorteilhaft mit der Sterblichkeit korreliert sind sowohl die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung als auch einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie [132].

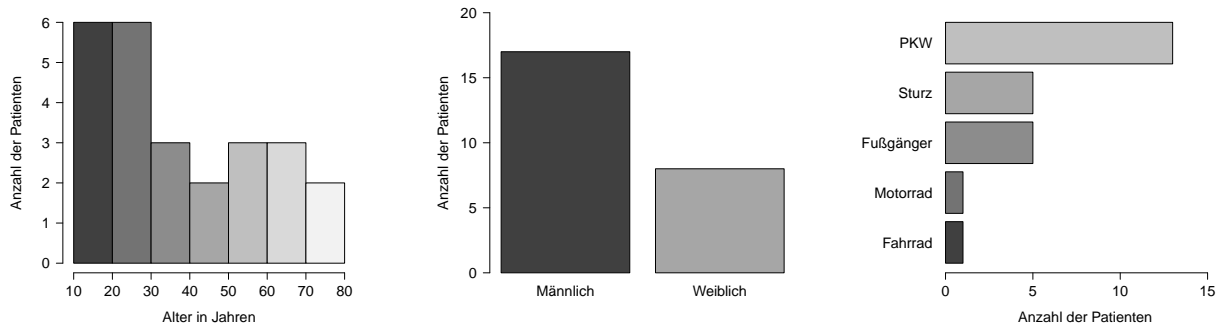
## 2. Fragestellung

Für diese Dissertation wurden Patienten im posttraumatischen apallischen Syndrom daraufhin untersucht, welche Hirnstrukturen sich in einer frühzeitig nach Unfall durchgeführten MRT als pathologisch darstellten. Entsprechende Langzeitverläufe der Patienten wurden erhoben und auf Einflussfaktoren der Letalität und des Behandlungsergebnisses hin untersucht. Die Ziele dieser Arbeit sind von praktischem Interesse, da die Prognose dieser Patienten ungewiss ist. Der breite und routinierte Einsatz der konventionellen MRT im Alltag der Kliniken steht hierbei im Missverhältnis zum geringen Erkenntnisstand in Bezug auf das Befundmuster apallischer Patienten. Besondere Bedeutung kommt dabei dem frühen Untersuchungszeitpunkt zuteil, da mit steigender Zeitspanne zwischen Unfall und Diagnostik die Detektierbarkeit der pathologischen Veränderungen abnimmt.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1. Patienten

Für diese Arbeit wurden 25 Patienten (siehe Anlage A.1) nach SHT im akuten apallischen Syndrom eingeschlossen. Diese wurden zwischen 1997 und 2012 auf der neurochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Magdeburg behandelt. Der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Magdeburg waren, aus einer vorherigen retrospektiven Studie mit prospektivem Verlauf, 51 Patienten bekannt, welche zwischen den Jahren 1996 bis 2008 als apallisch aus der Klinik entlassen wurden. Die Patientendokumentation dieser 51 Patienten wurde erneut analysiert. Als Einschlusskriterien für diese Arbeit wurden die initiale Bewusstlosigkeit nach schwerem SHT über mindestens 24 Stunden und das Vorliegen eines apallischen Syndroms zum Zeitpunkt der Verlegung aus der oben genannten Klinik festgelegt. Um den klinischen Zustand retrospektiv möglichst umfassend abschätzen zu können, wurde analog zu den Empfehlungen der klinischen Diagnosefindung die ärztliche und pflegerische Dokumentation gesichtet. In der Krankenakte musste obligat verzeichnet sein, dass der Patient wach gewesen ist oder die Augen geöffnet hat, dabei aber keine Anzeichen von Bewusstsein gezeigt hat. Dies beinhaltete, dass der Patient zu keiner Form der Kommunikation fähig war, der Patient keine Aufforderungen befolgte und keine Augenfolgebewegungen oder Fixation darbot. Das Vorliegen eines Schlaf-Wach-Rhythmus konnte ebenso wie die Integrität der hypothalamischen Strukturen aufgrund fehlender oder wechselhafter Dokumentation nicht als Kriterium gewertet werden. Auch war es nicht möglich, alle klinischen Ausschlusskriterien retrospektiv zu beurteilen. Nach der erneuten Untersuchung der Krankenakten ließen sich in 18 der ursprünglichen 51 Fälle diese Kriterien zweifelsfrei bestätigen. Die übrigen 33 Patienten waren retrospektiv nicht sicher in einem apallischen Syndrom und wurden aus diesem Grund ausgeschlossen. Hierbei waren in 15 Fällen Anzeichen von Bewusstsein notiert. Weitere 15 Patienten blieben von der Aufnahme bis zum Verlegungszeitpunkt komatös. In drei Fällen konnte die Patientenakte nicht oder nur unvollständig aufgefunden werden. Zur Rekrutierung weiterer Fälle wurden alle elektronisch hinterlegten Entlassungsbriefe vom Januar 2009 bis einschließlich Juni 2012 der neurochirurgischen Abteilung gesichtet. Dadurch konnten sieben



(a) Altersverteilung zum Unfallzeitpunkt

(b) Geschlechterverteilung

(c) Unfallmodalität

Abbildung 3.1.: Personendaten und Unfallhergang der Patientenkohorte

weitere Patienten identifiziert werden und die Untersuchungspopulation auf 25 Fälle erweitert werden. Zum Zeitpunkt des Unfalls waren die Patienten im Median 33 Jahre alt. Die jüngsten Betroffenen waren 18 Jahre, der Älteste 80 Jahre alt (siehe Abbildung 3.1(a)). Das männliche Geschlecht überwog mit 17 Patienten (68%) gegenüber acht Frauen (32%, siehe Abbildung 3.1(b)). 19 der 25 Fälle (76%) verunglückten im Straßenverkehr (siehe Abbildung 3.1(c)). Davon verunfallten 13 Personen (52%) in einem Personenkraftwagen (PKW), eine Person (4%) auf dem Motorrad und eine Person (4%) auf dem Fahrrad. Vier Personen (16%) wurden als Fußgänger von einem Kraftfahrzeug erfasst. In dieser Gruppe wird zusätzliche eine Patientin (Anlage A.1, Lfd. Nr. 25) geführt, welche ein Rasanztrauma auf einer Skipiste erlitt, als sie kniend von einem Skibobfahrer am Kopf getroffen wurde. Fünf weitere Patienten (20%) waren gestürzt. Hiervon fielen zwei Betroffene eine Treppe hinunter, ein Patient stürzte auf Arbeit von einem hohen Gerüst, ein Patient verletzte sich im Zuge eines fraglichen Krampfanfalls und beim letzten Fall konnte der Sturzhergang nicht genau nachvollzogen werden. Alle Fälle waren initial bewusstlos und intubationspflichtig. Die Schwere des Komas der Patienten wurde nach der Komagraddklassifikation der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS, Tabelle 3.1) eingeordnet. Drei Patienten (12%) zeigten zur Aufnahme neben der Bewusstlosigkeit keine weiteren neurologischen Ausfälle (Koma Grad I). Paresen und/oder Pupillendifferenzen fanden sich in zehn Fällen (Koma Grad II, 40%). Strecksynergismen (Koma Grad III) wiesen drei (12%), beidseits weite, lichtstarre Pupillen (Koma Grad IV) neun Fälle (36%) auf. Nach 24 Stunden reagierten bei sieben Patienten die Augen wieder auf Licht und der Koma Grad verbesserte sich von Grad IV auf Grad III (fünf Patienten) oder Grad II (zwei Patienten). Bei vier weiteren Patienten verschlechter-

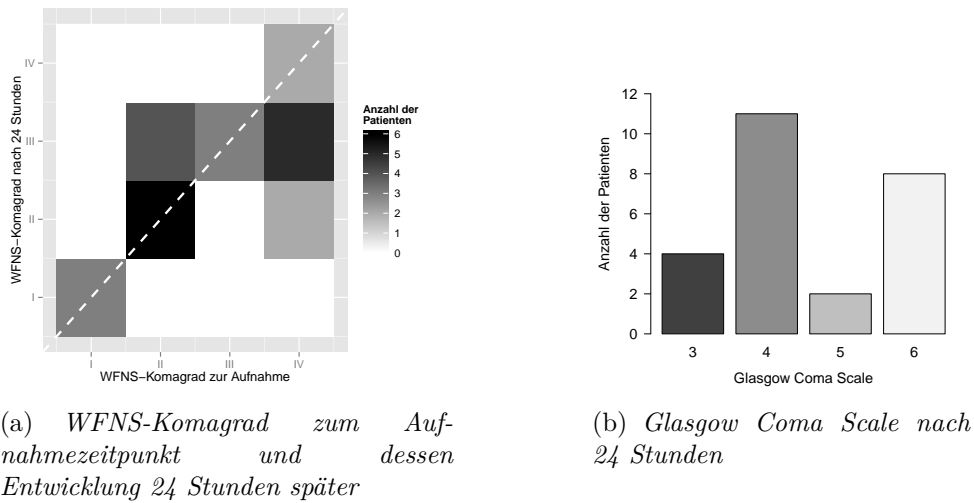


Abbildung 3.2.: Quantifizierung des initialen Komagrades anhand von Scoresystemen. Patienten, welche in der linken Grafik (a) durch Rechtecke oberhalb der weißen Linie dargestellt werden, haben sich innerhalb der ersten 24 Stunden klinisch verschlechtert. Patienten unterhalb der Linie entsprechend verbessert. Die Rechtecke auf der Linie entsprechen Patienten, deren WFNS-Komagrad unverändert blieb

Tabelle 3.1.: Einteilung des Komagrades nach Definition der WFNS [17]

Komagrad	Definition
I	Bewusstlos ohne weitere neurologische Störungen
II	Bewusstlos mit Paresen und/oder Anisokorie
III	Bewusstlos mit Strecksynergismen
IV	Bewusstlos mit beidseits weiten, lichtstarren Pupillen



Tabelle 3.2.: *Einteilung des Bewusstseinsgrades nach der Glasgow Coma Scale [136]. Durch Aufsummation der drei Reaktionen ergibt sich ein Gesamtpunktwert zwischen 15 und 3. Als schwere Bewusstseinsstörung gilt der Bereich von 3 bis 8 Punkten.*

Prüfung	Reaktion	Punkte
Augen öffnen	spontan	4
	auf Ansprache	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine	1
Beste sprachliche Antwort	orientiert	5
	desorientiert aber konversationsfähig	4
	unzusammenhängende Worte	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Beste motorische Antwort der Arme	auf Aufforderung	6
	gezielte Abwehrreaktion	5
	zurückziehende Bewegung	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1

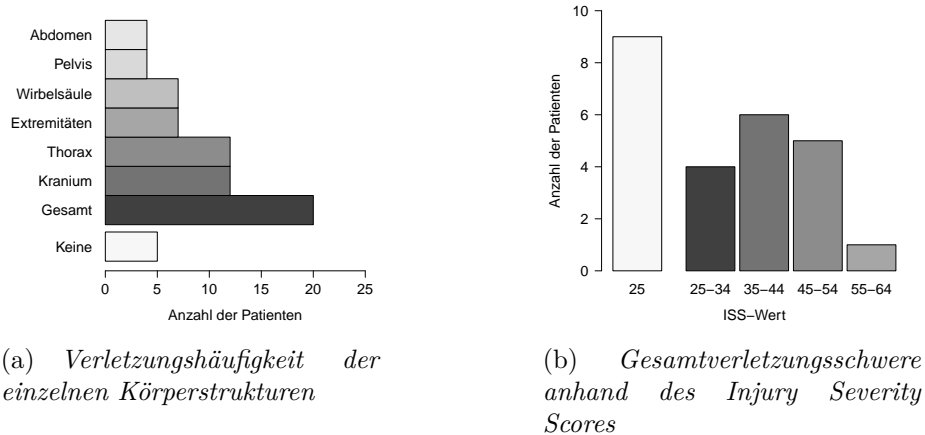


Abbildung 3.3.: *Extrazerebrale Begleitverletzungen nach Trauma*

te sich der Koma Grad II auf Koma Grad III durch das Auftreten von Strecksynergismen. 14 Patienten blieben unverändert (siehe Abbildung 3.2(a)). Außerdem wurde der Wert der GCS (Tabelle 3.2) nach 24 Stunden ermittelt. Die Patienten erreichten nur eine maximale Bewertung von sechs Punkten (siehe Abbildung 3.2(b)). Der Zustand des Komas endete mit dem Öffnen der Augen. Das Koma hielt im Median neun Tage an mit einer Spannweite von drei bis 21 Tagen. Die Dauer der Krankenhausbehandlung in der neurochirurgischen Klinik betrug zwischen sechs und 31 Tagen (Durchschnitt: 15.2 Tage). Dabei wurden 15 Patienten (60%) neurochirurgisch operiert und zehn Patienten (40%) konservativ behandelt. Die neurochirurgischen Interventionen umfassten neben der Implantation von Drucksensoren und Drainagen die Kraniektomie sowie die Ausräumung epiduraler-, subduraler- und intrazerebraler Hämatome. 16 der 25 Fälle (64%) waren von intrakraniellen Blutungen betroffen. Insgesamt wiesen zehn Patienten eine subdurale (40%), acht Patienten eine subarachnoidale (32%) und ein Patient eine epidurale (4%) Blutung auf. Davon zeigten drei Patienten ein Mischbild mit simultanem Vorliegen mehrerer Blutungsarten. Extrazerebrale Begleitverletzungen lagen in 20 Fällen (80%) vor (siehe Abbildung 3.3(a)). Dokumentiert wurden zwölf Fälle (48%) mit zum Teil multiplen Verletzungen des Schädels. Diese umfassten sowohl das Neurokranium mit insgesamt sieben Kalottenfrakturen und einer Felsenbeinfraktur, als auch den Gesichtsschädel mit insgesamt vier Mittelgesichtsfrakturen, vier Orbitafrakturen, einer Jochbogenfraktur, einer Unterkieferfraktur, sowie vier Frakturen der Nasennebenhöhlen im variablen Ausmaß. Bei zwölf Patienten (48%) stellte man Traumafolgen im Bereich des Thorax fest. Diese reichten von sechs Thorax- bzw. Lungenkontusionen über fünf Fälle mit Rippen- bzw. Rippenreihenfraktur bis zum Pneumothorax in drei Fällen, Hämatothorax

in einem Fall und Hämatothorax in zwei Fällen. Außerdem erlitt ein Patient eine Diaphragmaruptur. Auch diese Verletzungen traten zum Teil in Kombination auf. In sieben Fällen (28%) erkannte man Verletzungen der Wirbelsäule. Davon war bei drei Patienten die Halswirbelsäule isoliert geschädigt. Bei einem Patienten brach alleinig die Brustwirbelsäule und in zwei weiteren Fällen war einzig die Lendenwirbelsäule betroffen. Ein Fall zeigte mehrere Frakturen sowohl der Halswirbelsäule als auch der Brustwirbelsäule. Sieben der 27 Patienten (28%) erlitten Begleitverletzungen an den Gliedmaßen. An den unteren Extremitäten fanden sich in vier Fällen Frakturen des Unterschenkels oder des Sprunggelenkes sowie bei zwei Patienten Frakturen des Oberschenkels. Die oberen Extremitäten wiesen in vier Fällen eine Fraktur des Humerus auf. Verletzungen des Beckens konnten in vier Fällen (16%) diagnostiziert werden. Dabei kam es in einem Fall zur isolierten Symphysensprengung und in drei Fällen zur knöchernen Beckenringfraktur. Intraabdominelle Traumafolgen erfuhr vier Patienten (16%). Ein Patient erlitt ein stumpfes Bauchtrauma ohne weitere Befunde. In drei Fällen rupturierte die Milz. Unter Anwendung des Injury Severity Score (ISS) liegt bei 16 von 25 Patienten (64%) ein Polytrauma vor (siehe Abbildung 3.3(b)). Der ISS wurde gewählt, um die bestehenden Verletzungen zu quantifizieren. Da alle Patienten länger als 24 Stunden bewusstlos blieben und von einer schwerwiegenden neurologischen Symptomatik auszugehen war, wurden alle mit 5<sup>2</sup> gleich 25 Punkten im Kopf-Nackebereich gescored. Dadurch werden neun Patienten (36%) mit einem Wert gleich 25 bewertet, da bei ihnen nach der Einteilung des ISS im engeren Sinne kein Polytrauma vorlag, sondern lediglich Verletzungen im Bereich des Kopfes und Nackens.

## 3.2. Magnetresonanztomografie

Als Magnet-Resonanz-Tomograph kam ein 1.5 Tesla Gerät der Marke Siemens zu Anwendung. Neben axialen T1- (TR 462 ms, TE 12 ms) und T2- (TR 5400 ms, TE 99 ms) gewichteten Bildern in 6 mm Schichten kamen koronare Turbo-Inversion Recovery-Magnitude Sequenzen (TR 9999 ms, TE 105 ms, TI 180ms) von 4-6 mm und sagittale T2- gewichtete Bilder mit einer Schichtdicke von 3 mm zu Anwendung. Besondere Bedeutung kommt dem frühen Untersuchungszeitpunkt zuteil. So wurde die MRT bei einem Drittel der Patienten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführt. Die Hälfte aller Untersuchten erhielt diese Diagnostik spätestens zum dritten posttraumatischen Tag. Lediglich bei drei Patienten (12%) konnte die MRT erst in der zweiten Woche nach Trauma realisiert werden. Durch die besonders kurze Zeitspanne zwischen Unfall und Diagnostik wird gewährleistet, das tatsächliche Verletzungsmuster festzustellen, da die Detektierbarkeit der Läsionen mit der Zeit abnimmt. Der Großteil der radiologischen Befunde wurde durch die Unterstützung des Instituts für Neuroradiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erstellt. Die Radiologen waren zuvor nicht über das klinische Bild der Patienten informiert worden. Lediglich in sieben Fällen wurde der Bildbefund durch einen Facharzt für Neurochirurgie beurteilt. Die T1- und T2-gewichteten Bilder zeigten Kontusionen, Läsionen, Blutungen oder Ödeme an, welche ihrer Lokalisation nach in den Dokumentationsbogen aufgenommen wurden. Die Bilder wurden auf das Bestehen von Schädigungen im Bereich der Hemisphären oder des Balkens sowie auf das ein- oder beidseitige Vorliegen von Läsionen an den Basalganglien, des Thalamus, des Mesencephalon, der Pons, der Medulla oblongata und des Kleinhirns hin untersucht.

## 3.3. Datenerhebung

Die Daten der Anamnese, des Unfallhergangs, des Verletzungsmusters, des Krankenhausverlaufes und der Therapie wurden aus der schriftlichen Patientendokumentation entnommen. Für den Langzeitverlauf standen verschiedene Quellen zur Verfügung. Gutachten und Berichte der ambulanten Wiedervorstellung wurden genutzt, sofern diese in der Patientenakte vorhanden waren bzw. beschafft werden konnten. Des Weiteren wurden Rehabilitationsberichte der Nachsorger angefordert und ausgewertet. Telefonische Befragungen zum aktuellen Beschwerdegrad und dessen Verlauf wurden zwischen dem 8. April und dem 15. Mai 2014 durchgeführt. Eine Einschätzung der aktuellen Beschwerden gaben die Patienten in zwei Gesprächen persönlich ab. Der Großteil der Telefonate fand jedoch mit ihren Verwandten ersten

Grades bzw. den Betreuern der Patienten statt. Weitere Einschätzungen boten die Telefonate mit den aktuell oder früher behandelnden Hausärzten und Therapeuten sowie mit dem betreuenden Pflegepersonal oder den Pflegedienstleitungen der entsprechenden Pflegeeinrichtungen. Durch offenes Zuhören und gezieltes Nachfragen wurden die Aussagen zur Quantifizierung der aktuellen Krankensituation und deren Entwicklung genutzt und mit Hilfe des Glasgow Outcome Score (GOS, Tabelle 3.3) codiert. Bei unserer Erhebung galt die Erholung eines Patienten aus dem apallischen Syndrom in den MCS als Verbesserung. Es wurde gewährleistet, dass ein Patient im MCS die korrekte Einschätzung mit einem GOS von 3 erfuhr. Die Erhebung fand zwischen zwei und 16 Jahren, im Durchschnitt elf Jahre, nach Trauma statt. Von 17 der 25 Patienten liegen weitere Ergebnisse über einen Zeitraum länger als ein Jahr nach Trauma vor. Zwei Patienten waren bereits binnen der ersten zwölf Monaten verstorben. Demnach erwies sich der Langzeitverlauf von sechs Patienten als unbekannt (24%). Für die bekannten Fälle wurde die Dokumentation des Gesundheitszustandes um ein weiteres Datum erweitert. Dieses war entweder der Erhebungszeitpunkt im April 2014 oder der letztmögliche sicher nachzuvollziehende Zeitpunkt davor. Dieser war zwischen 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate (Durchschnitt: 7 Jahre und 5 Monate) nach dem jeweiligen Unfall. Anonymisiert wurden die Daten durch die Verwendung einer fortlaufenden Nummer und der Aktennummer.

Tabelle 3.3.: *Einteilung des Behandlungsergebnisses anhand des Glasgow Outcome Score [64]*

GOS	Begriff	Erläuterung
1	Tod	
2	Apallisches Syndrom	Vergleiche Kapitel 1
3	Schwere Behinderung	Auf durchgehende Unterstützung angewiesen
4	Mäßige Behinderung	Im täglichen Leben unabhängig. Die Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel ist möglich. Behinderungen, wie Hemiparese, Ataxie oder Aphasie werden ebenso wie Veränderungen der Persönlichkeit oder der intellektuellen Leistung hierzu gezählt.
5	Gute Erholung	Wiedererlangen normalen Lebens. Neurologische und psychologische Defizite sind gering.

## 3.4. Auswertung

### Software

Die tabellarische Datenerfassung wurde mit Hilfe von Apache OpenOffice Version 4.1.0 durchgeführt. Zur Niederschrift wurde der Texmaker Version 4.3 und MiKTeX Version 2.9 genutzt. Zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde R Version 3.1.0 und RStudio Version 0.98.994 angewendet. Als Literaturverwaltungssoftware kam Citavi 4 Version 4.4.0.28 zur Anwendung. Zur Grafikbearbeitung wurde Gimp 2.8 verwendet.

### Statistik

Zur statistischen Überprüfung der stetigen, nicht metrischen Daten wurde der exakte Wilcoxon-Rangsummentest angewandt. Der Großteil der untersuchten Parameter hat einen qualitativen Charakter. Als Test auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Bei der Überlebenszeitanalyse sowie für Aussagen zur Verbesserungschance aus dem apallischen Syndrom wurden der Kaplan-Meier-Schätzer und der Logrank-Test zu Grunde gelegt. Unser Interesse galt bei letzterem allein der Erholungstendenz. Die betrachtete Zielgröße ist der Anteil der Verbesserungen. Deshalb fanden die drei verstorbenen Patienten keinen Einzug in die Analyse bezüglich der Verbesserungschance. Weiterhin wurde die darauf bezogene statistische Testung auch mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Das Signifikanzniveau liegt bei  $\alpha=0.05$ . Es fand eine explorative Analyse ohne  $\alpha$ -Adjustierung statt. Ergänzend wird die kritische Wahrscheinlichkeit mit angegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Magnetresonanztomografie

Aus den Befunden der Neuroradiologen ergab sich die Verteilung und Häufigkeit der einzelnen Läsionen in der MRT. Bei der Beurteilung der erstellten Bilder zeigte sich als Hauptbefund bei allen apallischen Patienten eine beidseitige Schädigung des Mesencephalon (siehe Abbildung 4.1). Als zweithäufigsten pathologischen Befund fanden sich bei allen Patienten mit einer Ausnahme (96%) Verletzungen im Bereich der Hemisphären. Die MRT des einzigen Patienten ohne Beteiligung der Hemisphären (Anlage A.1, Lfd. Nr. 5) zeigte eine mittelständige periaquäduktale Läsion im Tegmentum mesencephali als einzigen pathologischen Befund (siehe Abbildung 4.2). Klinisch entwickelte dieser Patient nach zehntägigem Koma ein apallisches Syndrom. In 13 Fällen (52%) fand sich eine Beteiligung der Basalganglien. Hierbei war bei zehn Patienten diese Struktur nur auf einer Seite und bei drei Patienten auf beiden Seiten verletzt. Eine Läsion im Bereich des Balkens war bei elf Patienten (44%) auszumachen. Der Thalamus wurde bei neun Betroffenen (36%) verändert dargestellt. In sechs Fällen war diese pathologische Veränderung einseitig und in drei Fällen beidseitig. Als weiteren Befund im Bereich des Hirnstammes zeigten fünf Patienten (20%) eine Schädigung der Brücke, wobei diese in drei Fällen einseitig und in zwei Fällen beidseitig vorlag. In keinem Fall konnte in der MRT eine Läsion im Bereich der Medulla oblongata ausgemacht werden. Bei fünf Patienten (20%) wurde eine einseitige Verletzung des Kleinhirns ausfindig gemacht.

Keiner der erhobenen Befunde weist einen signifikanten Zusammenhang mit dem Behandlungsergebnis nach drei Monaten, einem Jahr sowie der Langzeiterhebung (April 2014, entspricht 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma) auf.



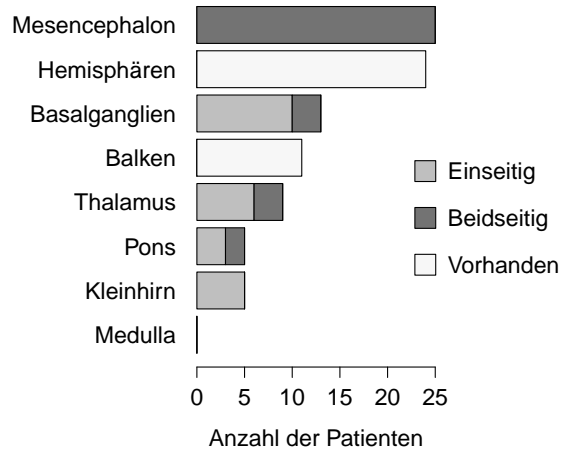


Abbildung 4.1.: Häufigkeit der pathologischen Befunde der einzelnen Hirnstrukturen in der initialen MRT. Eine bilaterale Schädigung des Mesencephalon stellt sich als Hauptbefund bei posttraumatisch apallischen Patienten dar

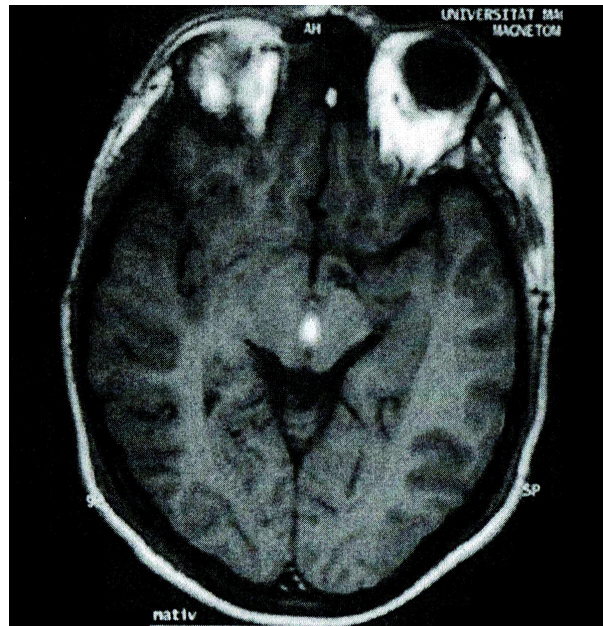
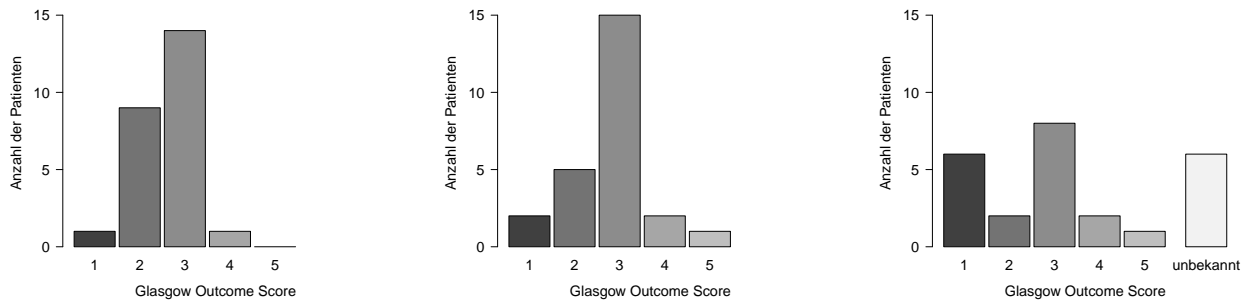


Abbildung 4.2.: Patient Anlage A.1, Lfd. Nr. 5, MRT (FLAIR-Sequenz, TR 462 ms, TE 12 ms) sechs Tage nach Trauma. Mittelständige periaquäduktale Läsion im Tegmentum mesencephali als solitären Befund



(a) Behandlungsergebnis drei Monate nach Trauma

(b) Behandlungsergebnis zwölf Monate nach Trauma

(c) Behandlungsergebnis im Langzeitverlauf (April 2014, entspricht 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma)

Abbildung 4.3.: Verteilung der Behandlungsergebnisse der Patienten über die Erhebungszeitpunkte

## 4.2. Beschreibung des Langzeitverlaufes

Wenn im Folgenden von einer „Erholung“ aus dem apallischen Syndrom gesprochen wird, ist damit eine zumindest teilweise wiedererlangte interne oder externe Wahrnehmung zu verstehen, welche ein apallisches Syndrom ausschließt. Dies umfasst ebenso schwere Bewusstseinsstörungen wie den MCS als auch eine komplette Remission der Wahrnehmungsstörungen. Mit „Erholung“ ist nicht zwangsläufig ein gutes Behandlungsergebnis gemeint. Zum Entlassungszeitpunkt aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Magdeburg befanden sich alle 25 Patienten im apallischen Syndrom. Zum Erhebungszeitpunkt drei Monate nach Trauma lebten noch 24 der 25 Patienten (96%). Neun Betroffene (36%) imponierten weiterhin im apallischen Syndrom. In 15 weiteren Fällen (60%) hatte sich der Bewusstseinszustand verbessert ( $GOS \geq 3$ ) (siehe Abbildung 4.3(a)). Ein Jahr nach Trauma lebten noch 23 der 25 Patienten (92%). Fünf Betroffene (20%) verblieben weiterhin apallisch. 18 Patienten (72%) konnten ein besseres Behandlungsergebnis erreichen. Davon galten 15 (60%) als schwer, zwei (8%) als moderat und eine Patientin (4%) als geringgradig behindert (siehe Abbildung 4.3(b)). Von 17 der 25 Patienten liegen weitere Ergebnisse über einen Zeitraum länger als ein Jahr nach Trauma vor. Zwei Patienten waren bereits binnen der ersten zwölf Monate verstorben. Demnach erweist sich der Langzeitverlauf von sechs Patienten als unbekannt (24%). Insgesamt lebten zum Erhebungszeitpunkt (April 2014, entspricht 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma) noch 13 der 19 (68%) Patienten. Zwei

Tabelle 4.1.: *Anteile an apallischen Patienten und Patienten mit gutem Behandlungsergebnis im Verlauf*

Erhebungszeitpunkt	Apallisch	Gutes Behandlungsergebnis (GOS $\geq$ 4)
3 Monate	36% (n = 9)	4% (n = 1)
12 Monate	20% (n = 5)	12% (n = 3)
Langzeitergebnis (nach 1 Jahr und 9 Monaten bis 16 Jahren und 2 Monaten)	11% (n = 2)	16% (n = 3)

Patienten verblieben nach jeweils 2 Jahren und 10 Monaten und 11 Jahren und 11 Monaten weiterhin im apallischen Zustand (11%, Anlage A.1, Lfd. Nr. 16 und 24). Die übrigen elf Betroffenen (58%) erlangten zumindest einen Teil ihrer Wahrnehmung wieder.

Davon galten acht Patienten (42%) als schwer, zwei Fälle (11%) als moderat und eine Betroffene (5%) als geringgradig behindert (siehe Abbildung 4.3(c)). Ein Patient mit gutem Behandlungsergebnis (GOS  $\geq$  4) konnte nur bis zum zwölften Monat nach Trauma nachverfolgt werden (Anlage A.1, Lfd. Nr. 5). Insgesamt erreichten somit vier von den 25 Patienten (16%) ein gutes Behandlungsergebnis. Drei Patienten aus dieser Gruppe erholten sich bereits binnen der ersten drei Monate aus dem apallischen Syndrom. Der vierte Patient (Anlage A.1, Lfd. Nr. 20) verweilte über drei Monate im apallischen Syndrom, erholte sich aber zwischen dem dritten und zwölften Monat nach Trauma. Eine Patientin (Anlage A.1, Laufende Nummer 25) nahm nach zwei Jahren ihr Lehramtsstudium wieder auf und lebt selbstständig in einer Wohngemeinschaft. Eine Übersicht der Anteile an apallischen Patienten und Patienten mit gutem Behandlungsergebnis über die Zeit gibt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.2.: *Langzeitergebnis der Patienten im apallischen Syndrom mit zwölfmonatiger Dauer*

Lfd. Nr. Anlage A.1	Alter	Dauer des Komas	Erhebungs- zeitpunkt nach	Glasgow Out- come Score
17	22 Jahre	12 Tage	1 Jahr und 9 Monaten	verstorben
2	54 Jahre	12 Tage	6 Jahren und 3 Monaten	verstorben
24	76 Jahre	21 Tage	2 Jahren und 10 Monaten	apallisch
16	18 Jahre	14 Tage	11 Jahren und 11 Monaten	apallisch
23	30 Jahre	20 Tage	4 Jahren	schwer- behindert

Waren zum Entlassungszeitpunkt alle eingeschlossenen Patienten apallisch, blieben es nur neun Betroffene (36%) bis zum dritten Monat nach Trauma. Davon erholten sich binnen neun Monaten weitere vier Patienten. Dadurch reduzierte sich die Anzahl auf fünf apallische Patienten (20%) am zwölften Monat nach Trauma (siehe Tabelle 4.1). Alle zu diesem Zeitpunkt apallischen Patienten konnten weiter nachverfolgt werden (siehe Tabelle 4.2). Bis zum April 2014 (entspricht 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma) verstarben zwei dieser Patienten. Zwei weitere Fälle verblieben in ihrem Zustand. Ein Patient (Anlage A.1, Lfd. Nr. 23) erlangte nach vier Jahren zumindest einen Teil seiner Wahrnehmung zurück und verbesserte seinen Zustand in einen MCS.

### 4.3. Letalität

Insgesamt verstarben sechs Patienten (24%) der untersuchten Gruppe (siehe Tabelle 4.3) bis zum Erhebungszeitpunkt im April 2014 (entspricht 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma). Keiner der untersuchten Parameter erreichte ein signifikantes Niveau zur Überlebenszeitanalyse während der ersten zwölf Monate. Für das Langzeitüberleben ließen sich verschiedene Faktoren ermitteln.

Die Wahrscheinlichkeit länger zu überleben stieg signifikant, wenn das Alter zum Unfallzeitpunkt unter 30 Jahren lag (Logrank-Test:  $\alpha=0.048$ , siehe Abbildung 4.4).

Die Wahrscheinlichkeit länger zu überleben stieg signifikant, wenn die traumatische Schädigung als Insasse eines PKWs und nicht als Fußgänger, Fahrrad- oder Motorradfahrer oder in Folge eines Sturzes stattfand (Logrank-Test:  $\alpha=0.008$ , siehe Abbildung 4.5). Die Patienten unter 30 Jahren waren signifikant öfter als Insasse eines PKWs verunglückt (Exakter Test nach Fisher:  $\alpha=0.015$ ).

Die Wahrscheinlichkeit länger zu überleben stieg signifikant, wenn der ungünstigste WFNS-Komograd zur Einschätzung der Bewusstlosigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden lediglich einem Wert von I oder II entsprach (Logrank-Test:  $\alpha=0.020$ , siehe Abbildung 4.6). Dies bedeutet, dass während der ersten 24 Stunden eine Bewusstlosigkeit vorlag, welche entweder ohne neurologische Begleitsymptomatik bestand oder nur durch Paresen und/oder Anisokorie begleitet wurde. Auf keinen Fall traten innerhalb der ersten 24 Stunden Strecksynergismen oder beidseits weite, lichtstarre Pupillen auf.

Einer initialen Komalänge von mindestens zwölf Tagen konnte kein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nachgewiesen werden (Logrank-Test:  $\alpha=0.361$ ). Ebenso ermangelte es einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wert der GCS nach 24 Stunden und der Überlebenswahrscheinlichkeit (Logrank-Test:  $\alpha=0.569$ ).

Tabelle 4.3.: *Todesursachen und Todeszeitpunkte der sechs verstorbenen Patienten. Die mit einem (\*) markierten Betroffenen haben sich nie aus dem apallischen Syndrom erholt*

Lfd. Nr. Anlage A.1	Alter	PKW- Unfall	WFNS- Komagrad (Ungünstigste in 24h)	Todesursache	Todes- zeitpunkt nach Trauma
2*	54 Jahre	Nein	IV	Pneumonie	6 Jahre und 3 Monate
4*	80 Jahre	Nein	IV	Pneumonie	2 Monate
6	33 Jahre	Nein	III	Bolustod nach Aspi- ration	4 Monate
9	49 Jahre	Nein	III	Komplikation während Magensondenentfernung	4 Jahre
14	35 Jahre	Nein	III	Herz-Kreislaferkrankung	3 Jahre und 6 Monate
17*	22 Jahre	Ja	IV	Herz-Kreislaferkrankung	1 Jahr und 9 Monate

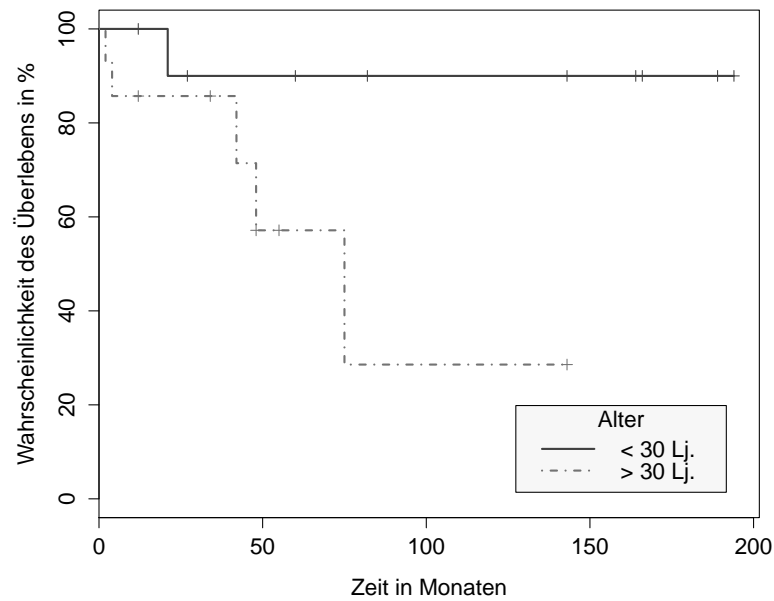


Abbildung 4.4.: Die Wahrscheinlichkeit, länger zu überleben, stieg signifikant, wenn das Alter zum Unfallzeitpunkt unter 30 Jahren lag (Logrank-Test:  $\alpha=0.048$ )

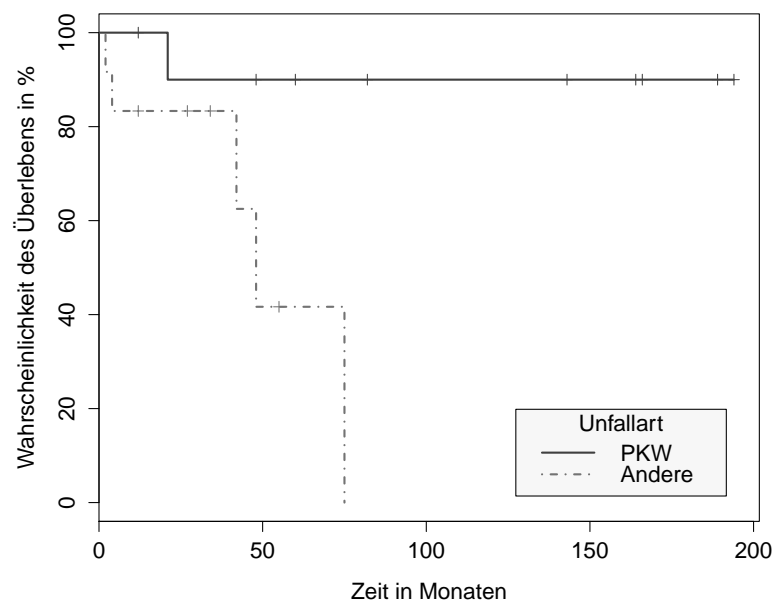


Abbildung 4.5.: Die Wahrscheinlichkeit, länger zu überleben, stieg signifikant, wenn die traumatische Schädigung als Insasse eines PKWs und nicht als Fußgänger, Fahrrad- oder Motorradfahrer oder in Folge eines Sturzes erfolgte (Logrank-Test:  $\alpha=0.008$ )

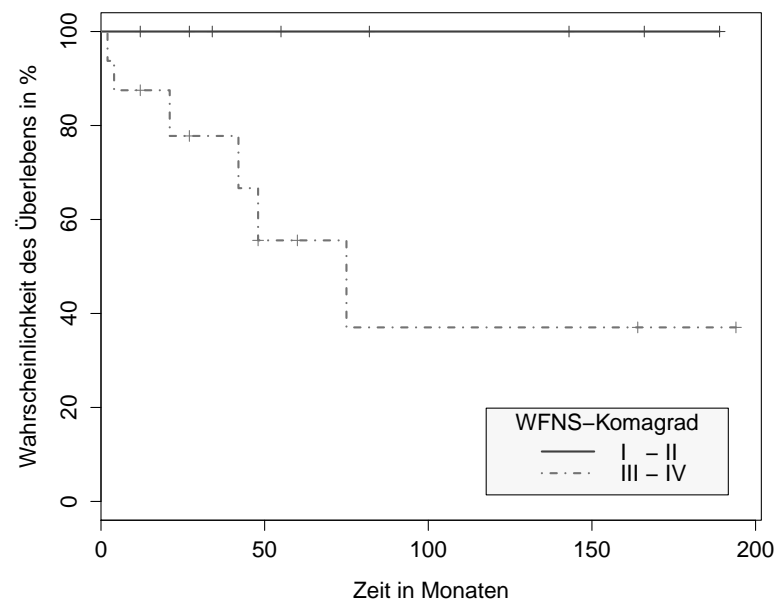


Abbildung 4.6.: Die Wahrscheinlichkeit, länger zu überleben, stieg signifikant, wenn der ungünstigste Wert der WFNS-Skala zur Einschätzung der Bewusstlosigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden lediglich einem Wert von I oder II entsprach. Dies bedeutet, dass weder Strecksynergismen noch beidseits weite, lichtstarre Pupillen auftraten (Logrank-Test:  $\alpha=0.020$ )



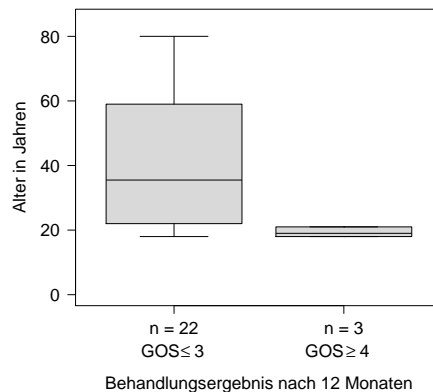


Abbildung 4.7.: Patienten, die nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis ( $GOS \geq 4$ ) erreichten waren signifikant jünger (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.040$ )

## 4.4. Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis

### 4.4.1. Alter

Patienten, die nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis ( $GOS \geq 4$ ) erreichten, waren signifikant jünger als jene Betroffenen, welche in diesem Zeitraum verstarben, apallisch oder schwerbehindert ( $GOS \leq 3$ ) blieben (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.040$ , siehe Abbildung 4.7). Patienten mit guter Erholung waren zum Zeitpunkt des Unfalls im Median 19 Jahre (Spannweite: 18 - 21 Jahre), Patienten mit einem schlechteren Behandlungsergebnis im Median 35.5 Jahre (Spannweite: 18 - 80 Jahre) alt.

### 4.4.2. Dauer des Komas

Die Länge der Bewusstlosigkeit war bei Patienten, welche drei bzw. zwölf Monate im apallischen Syndrom verblieben, im Vergleich zu Patienten, welche innerhalb dieses Zeitraumes ihre Wahrnehmung wiedererlangten, signifikant prolongiert (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.045$  für drei Monate bzw.  $\alpha=0.004$  für zwölf Monate, siehe Abbildung 4.8). Die mediane Komadauer der nach zwölf Monaten apallisch verbliebenen Patienten lag bei 14 Tagen (Spannweite: 12 - 21 Tage). Die nicht apallische Gruppe verweilte im Median 7.5 Tage (Spannweite: 3 - 16 Tage) im Koma. Die zwei Patienten, welche nach zwei Monaten bzw. vier Monaten verstarben, waren jeweils zuvor acht bzw. fünf Tage bewusstlos. Von diesen hatte sich ein Patient (Anlage A.1, Lfd. Nr. 6) zuvor innerhalb von drei Monaten aus dem apallischen Syndrom erholt.

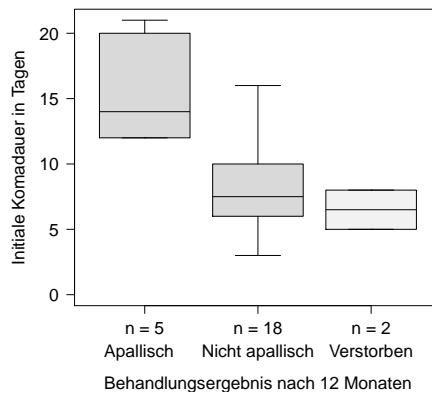


Abbildung 4.8.: Die Länge der Bewusstlosigkeit ist bei Patienten, welche zwölf Monate im apallischen Syndrom verblieben, im Vergleich zu Patienten, welche sich erholten, signifikant prolongiert (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.004$ )

Eine initiale Komadauer von mindestens zwölf Tagen verringerte signifikant die Wahrscheinlichkeit des Erholens aus dem apallischen Syndrom. Dieser Effekt traf sowohl auf die Chance während der ersten drei (Logrank-Test:  $\alpha=0.009$ ) und zwölf Monate (Logrank-Test:  $\alpha=0.001$ ) als auch auf den Langzeitverlauf (Logrank-Test:  $\alpha=0.006$ , siehe Abbildung 4.9) zu.

Lediglich drei der 16 Patienten (19%) mit einer Komadauer von unter zwölf Tagen verblieben nach drei Monaten im apallischen Syndrom. Diese erholten sich jedoch alle binnen der folgenden neun Monate, sodass kein Patient mit einer Komalänge von unter zwölf Tagen nach einem Jahr noch apallisch war. Anders verhielten sich die sechs Patienten mit einer initialen Komalänge von mindestens zwölf Tagen. Vier dieser Patienten (67%) blieben für mindestens drei Monate im apallischen Syndrom. Von diesen Patienten erholte sich lediglich ein weiterer in den folgenden neun Monaten, so dass nach einem Jahr immernoch ein Anteil von 50% im apallischen Syndrom verweilte. Nach vier Jahren konnte in einem dieser Fälle (Anlage A.1, Lfd. Nr. 23) noch eine Verbesserung festgestellt werden. Bei der statistischen Prüfung zur Erholungswahrscheinlichkeit blieben die verstorbenen Patienten unbeachtet (vergleiche hierzu Kapitel 3.4).

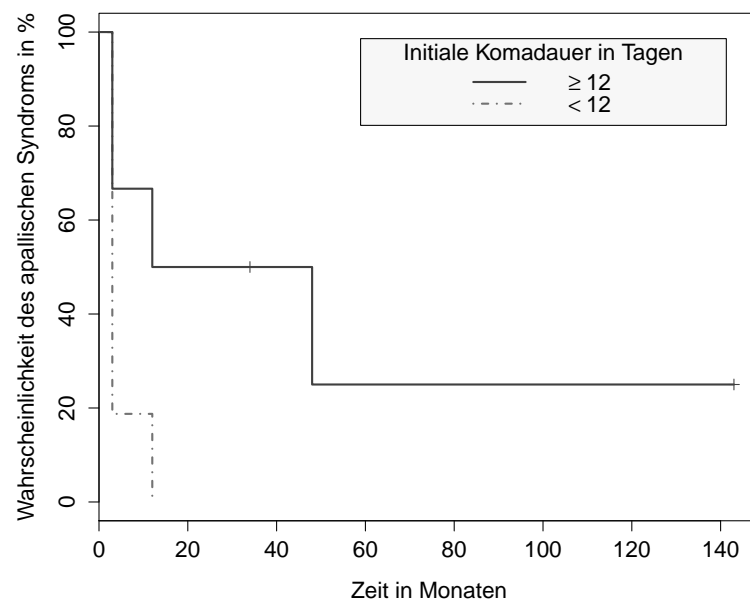


Abbildung 4.9.: Die Wahrscheinlichkeit, im apallischen Syndrom zu verbleiben, stieg signifikant, wenn das initiale Koma mindestens zwölf Tagen andauert hatte (Logrank-Test:  $\alpha=0.006$ )

# 5. Diskussion

## 5.1. Studiendesign

Diese Arbeit umfasst 25 Patienten, von denen alle über drei und zwölf Monate nachverfolgt werden konnten. In 19 Fällen erstreckt sich der Zeitraum der Nachverfolgung sogar über ein Jahr. Zur Ermittlung der Langzeitergebnisse fand der 1975 von Jennett und Bond vorgeschlagene GOS Anwendung [64]. Dieser Score gilt für die Einschätzung des neurorehabilitativen Behandlungsergebnisses als geeignet, ermangelt jedoch im Vergleich zu einer differenzierten klinischen und neuropsychologischen Untersuchung an Präzision [146]. Vorteil dieses Scores ist die hohe Übereinstimmung zwischen verschiedenen Anwendern [70, 99]. Die einzigen mir bekannten Erhebungen, welche sich gezielt mit den Befunden der konventionellen MRT bei apallischen Patienten beschäftigten, stammten von Kampf et al. [68] und Xu et al. [148]. Die Studie von Kampf et al. umfasste anfänglich 42 posttraumatisch apallische Patienten. In ihrer anschließenden Folgeuntersuchung konnten sie ihren Patientenumfang auf 80 erweitern [69]. Xu et al. untersuchten insgesamt 73 Patienten, von denen ein Jahr nach Trauma noch 31 Patienten in einem apallischen Syndrom waren [148]. Die im Vergleich geringere Patientenzahl in unserer Arbeit, limitiert die statistische Aussagekraft. Ferner lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse aufgrund explorativer Suchstrategie und fehlender  $\alpha$ -Anpassung nur eingeschränkt generalisieren. Eine Besonderheit unserer Arbeit ist hingegen, dass wir gezielt Patienten zu Beginn des apallischen Syndroms einschlossen. Kampf et al. standen nur Patienten aus einer neurorehabilitativen Einrichtung zur Verfügung. Bei diesen Patienten waren bereits sechs bis acht Wochen seit dem ursächlichem Trauma vergangen. Die Prognose in der akuten posttraumatischen Phase ist jedoch im praktischen Alltag von großen Interesse, um Angehörige entsprechend beraten zu können. Besondere Stärke unserer Erhebung ist es weiterhin, dass es uns nicht nur gelang die klinischen Verläufe binnen der ersten zwölf Monate wie Kampf et al. und Xu et al. zu untersuchen sondern in 19 Fällen (76%) auch Daten über einen Zeitraum von bis zu 16 Jahre und 2 Monate (Durchschnitt: 7 Jahre und 5 Monate) nach Trauma zur Verfügung zu stellen. In der Literatur sind derartige Langzeitergebnisse bezüglich des apallischen Syndroms rar [31].

## 5.2. Magnetresonanztomografie

### 5.2.1. Untersuchungszeitpunkt

Der Einsatz der MRT wird, laut deutscher Leitlinie zum SHT von 2015, bei allen Patienten mit neurologischen Störungen ohne entsprechende Auffälligkeiten in der CT empfohlen [36]. Der höhere apparative Aufwand rechtfertigt sich durch die höhere Sensitivität für umschriebene Hirnläsionen und bei der Visualisierung des Hirnstammes [38, 40, 41, 61]. Der große Vorteil konventioneller MRT-Sequenzen im Gegensatz zu funktionellen Bildgebungsverfahren ist die hohe Praktikabilität im klinischen Alltag durch ihre breite Verfügbarkeit und geringeren finanziellen sowie personellen Aufwand [110]. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Untersuchungszeitpunkt zuteil. Das Volumen und die Anzahl sichtbarer Verletzungsfolgen nimmt mit fortschreitender Zeit zwischen Trauma und Untersuchung ab [15, 56, 86]. Laut einer Studie von Levin et al. verringerte sich das Totalvolumen der sichtbaren Läsionen in der MRT während des ersten Monats nach Trauma um bis zu 85.2%. Die Reduktion der ermittelbaren Volumina nach dem ersten und bis zum dritten Monat stellte diese Forschergruppe als weniger relevant heraus [86, 88]. Hofman et al. ermittelten eine Volumenreduktion von 85.5% zwischen der ersten Woche und sechs Monaten nach Trauma [56]. Brandstack et al. verwiesen auf eine Reduktion der Gesamtanzahl detektierbarer Kontusionen um 29.3% während des ersten Jahres [15]. Als ursächlich für diese Abnahme der diagnostischen Präzision nimmt man an, dass einige der sichtbaren Schädigungen mit einem akuten Ödem einhergehen, welches im zeitlichen Verlauf verschwindet [7, 15, 96, 134]. Besonderheit unserer Erhebung ist der sehr frühe Untersuchungszeitpunkt der Patienten. Im Median erhielten die Patienten am dritten Tag ihre Bildgebung (Spannweite: 0 - 14 Tage). Hierdurch sollte gewährleistet werden, dass wir ein möglichst umfassendes und detailliertes initiales Verletzungsbild festhalten konnten. Eine zeitliche Verzögerung und der damit einhergehende Informationsverlust sollte vermieden werden.

### 5.2.2. Mesencephalon

Unsere Untersuchung stellte eine bilaterale Verletzung des Mesencephalon als Hauptbefund bei allen posttraumatisch apallischen Patienten heraus. Davon zeigten zwei Patienten (8%) zusätzlich eine beidseitige Schädigung der Pons und elf Patienten (44%) eine Balkenläsion. Firsching et al. berichteten über eine Klassifikation, welche anhand der magnetresonanztomografisch identifizierten Hirnstammverletzungen die Schwere einer Hirnschädigung einteilte [40, 41]. Es fanden sich ausschließlich bei Grad III Läsionen, also bei Patienten mit einer

bimesencephalen Beteiligung, Fälle eines apallischen Syndroms. Der nach sechs Monaten ermittelte Anteil der Apalliker betrug hierbei 26%. Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch unsere Arbeit. Kein Patient unserer Erhebung wurde apallisch nach einer reinen supratentoriellen Schädigung (Grad I) oder einer einseitigen Schädigung des Hirnstammes (Grad II). Jedoch identifizierten wir zwei Patienten mit einer zusätzlichen beidseitigen Verletzung der Brücke (Grad IV), welche Firsching et al. in ihrer Untersuchung mit einer Letalität von 97% beschrieben [41]. Erklärbar wird dies durch die vorgenommene Selektion. Durch den Ausschluss aller Patienten, welche während der Krankenhausbehandlung verstarben, selektiert unsere Studie nur die Patienten heraus, die diesen Zeitraum überlebten. Mit der Frage, welche MRT-Befunde Patienten unterscheidet die nach schwerem SHT entweder ohne Wahrnehmung verblieben (apallisch oder verstorben) oder sich in einen MCS oder besseren Wahrnehmungszustand verbesserten, beschäftigten sich auch Xu et al. [148]. Sie untersuchten hierfür retrospektiv 73 Patienten, welche im Durchschnitt nach 31 Tagen ihre MRT erhielten. Nach einem Jahr erreichten 39 Patienten einen MCS oder besseren Wahrnehmungszustand. Die übrigen 34 Betroffenen wurden in der Gruppe der Patienten mit fehlendem Bewusstsein zusammengefasst. Hiervon waren drei Patienten verstorben und 31 im apallischen Syndrom. Sie stellten fest, dass Läsionen im Bereich des Hirnstammes und des Thalamus eng mit fehlender Wahrnehmung assoziiert waren. Hierbei waren Verletzungen im Tegmentum und Tectum mesencephali signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit fehlender Wahrnehmung anzutreffen. Verletzungen des ventralen Mittelhirns, verschiedener Areale der Pons sowie des Balkens zeigten keine signifikanten Unterschiede. Bereits zuvor stellten Kampf et al. ein ähnliches Ergebnis fest. Laut ihrer Erhebung hatten Patienten, welche im apallischen Syndrom verblieben, mit 74% ein häufigeres Auftreten von dorsolateralen Verletzungen des oberen Hirnstammes in der MRT als jene 26% Patienten, die sich regenerierten [68, 69]. Dabei war häufiger das Tegmentum als das Tectum mesencephali betroffen. Im ventralen Gebiet des Mesencephalon und der Brücke fanden sie keine Unterschiede. Als weitere Auffälligkeiten apallischer Patienten in der MRT ermittelten sie, neben einer gesteigerten Gesamtanzahl an Läsionen, vermehrte Verletzungen im Bereich des Balkens und der Corona radiata. Sie diskutierten ihr Ergebnis in Beziehung zur DAI, bei der diese Läsionsverteilung dem typischen Befund eines höheren Verletzungsgrades entspricht [3]. Es ist aber zu betonen, dass die DAI eine rein histologisch zu sichernde Diagnose bleibt [39, 92, 127]. Die konkrete Lokalisation der von Kampf et al. festgestellten Verletzungen ist wahrscheinlich als wichtiger zu bewerten, als in diesem Verletzungsmuster nur den makroskopischen Befund der DAI zu vermuten. Die im Vergleich zu unserer Erhebung (100%) niedrigere Detektionsrate an mesencephalen Verletzungen bei Kampf et al. (74%) und Xu et al. (82%) liegt wahrscheinlich im späteren

Untersuchungszeitpunkt begründet. Kampff et al. führten die MRT im Durchschnitt 50 Tage, Xu et al. 31 Tage nach Traum durch. Dadurch konnten diese Forschergruppen initiale Verletzungen nicht mehr im vollen Umfang beurteilen. Beide Erhebungen stellten aber kongruent zu unserer Arbeit fest, dass eine Verletzung im Bereich des Mittelhirns der vorherrschende Befund apallischer Patienten war.

Hinsichtlich der neuropathologischen Erkenntnisse zum apallischen Syndrom herrscht Uneinigkeit in der Fachwelt. Hierbei messen pathologische Studien den verschiedenen Pathomechanismen eine unterschiedliche Gewichtung bei. Adams et al. untersuchten 35 Hirne von Patienten, welche im apallischen Syndrom verstarben. Sie publizierten, dass mit 71% das vorherrschende Verletzungsbild der DAI Grad II und III war [1]. Nur in 14% der Hirne fand sich eine Schädigung des Hirnstammes abseits einer DAI. Weiterführende Studien, welche Vergleichsgruppen hinzuzogen, hielten das Ausmaß der DAI für entscheidender auf das Behandlungsergebnis apallischer Patienten als die konkret vorliegenden Läsionen am Hirnstamm [53, 63]. Zu einem anderen Ergebnis kamen die Neuropathologen um Jellinger et al. [60]. Deren Studie umfasste 61 Gehirne von zuvor apallischer Patienten und elf Gehirne von Patienten, welche zuvor einen MCS zeigten. Alle apallischen Patienten wiesen eine Beteiligung des Hirnstammes auf. Davon war in 62% der Fälle der Boden des dritten Ventrikels bzw. das paramediane sowie dorsolaterale Tegmentum mesencephali betroffen. Jedoch nur in 49% der Hirne zeigte sich eine DAI. Patienten, welche in einen MCS starben, zeigten nur in 18% eine Beteiligung des Hirnstammes. Dabei waren jedoch nur Schäden im dorsolateralen Tegmentum der Brücke oder eine diffuse pontine Gliose zu finden. Der Nachweis einer DAI lag jedoch mit 64% höher als bei den Apallikern.

Unserer Untersuchung bleibt durch die Nutzung der MRT der Blick auf die Pathohistologie verborgen und eine Aussage zur DAI wäre rein spekulativ [39, 92, 127]. Nur ein Anteil von 44% unserer Patienten wies neben einer Beteiligung des Mittelhirns auch eine Balkenläsion auf. Dieser sichtbare Befund könnte, den Interpretationsgedanken von Kampff et al. folgend [68, 69], auf das Vorliegen einer höhergradigen DAI hindeuten. Dagegen spricht jedoch, dass der Großteil unserer Patienten eine mesencephale Verletzung ohne Balkenbeteiligung aufwies. Liegt zusätzlich zur Verletzung des Mittelhirns eine Schädigung des Balkens vor hatte dies in unserer Erhebung keinen signifikanten Unterschied auf die Sterbe- oder Erholungswahrscheinlichkeit. Zu einem gleichen Ergebnis kamen auch Xu et al. [148]. Aus unserer Sicht steht der konkrete Ort der Schädigung am Mittelhirn im Vordergrund. In diesem anatomischen Areal befindet sich das ARAS. Dieses Kernsystem stellt das zentrale System der Weckreaktion und Wachheit dar [114]. Durch seine drei Hauptwege zur kortikalen, thalamischen und hypothalamischen Stimulation hat es auf vielschichtige Weise Einfluss

auf die Erzeugung und Aufrechterhaltung von Wachheit, Wahrnehmung und Bewusstsein. Durch seine Beschädigung können mannigfaltige Störungen des Bewusstseins folgen [59]. Resultierend ist festzustellen, dass sich in unserer Arbeit die beidseitige Mesencephalonläsion bei allen posttraumatisch apallischen Patienten darstellt. Die einzigen zwei vergleichbaren Erhebung von Kampfl et al. [68, 69] und Xu et al. [148] fanden ebenfalls eine Verletzung des Mesencephalons als führenden MRT-Befund bei apallischen Patienten. Als möglicher Erklärungsansatz wurde eine Störung im Bereich des ARAS diskutiert. Eine Aussage zum DAI anhand der Befunden der MRT ist nicht möglich.

### **5.3. Patientencharakteristika und klinische Befunde**

Der Nachverfolgungszeitraum erstreckte sich im Durchschnitt über 7 Jahre und 5 Monate nach Trauma. Sechs Patienten (24%) verstarben innerhalb dieses Zeitraums. Drei Monate nach Trauma verblieben neun (33%), zwölf Monate nach Trauma fünf der Patienten (20%) im apallischen Syndrom. Von diesen erlangte ein Patient nach vier Jahren einen Teil seiner Wahrnehmung zurück und befindet sich nun in einem MCS. Vergleicht man diese Prozentanteile mit der Publikation der Multi-Society Task Force on PVS, welche eine Metaanalyse von 434 Patienten umfasste, findet sich ein ähnlicher Trend [137]. Neben einem Anteil von 28% verstorbener Patienten verbleiben laut dieser Untersuchung innerhalb der ersten drei Monate 52% und während des ersten Jahres insgesamt 15% der Patienten im apallischen Syndrom. Als ursächlich für die Diskrepanz der ersten drei Monate kommt der frühere Zeitpunkt der Diagnose in Betracht. Während unsere Patienten im Durchschnitt 15 Tage nach Trauma als apallisch diagnostiziert wurden, bestand dieser Zustand in der Erhebung der Task Force bereits einen Monat. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass die stärkste prognostische Aussagekraft die bereits vorbestehende Dauer des apallischen Syndroms hat [16, 62, 72, 137]. Entsprechend ist also festzustellen, dass die akut apallische Patienten aus unserer Studie im Vergleich zu den bereits länger apallischen Patienten wahrscheinlich eine höhere Erholungsrate zeigen. Beschriebene Verläufe einer Erholung nach zwölf Monaten finden sich in der Literatur selten und prophezeihen kein gutes Behandlungsergebnis [31, 137]. Estraneo et al. beschrieben 13 Patienten, bei denen nach fünf Jahren im apallischen Syndrom klinisch eine Erholung des Bewusstseinszustandes festgestellt werden konnte [31]. Neben zwei nach dieser Verbesserung verstorbenen Patienten (15%) wurde in fünf Fällen ein Verbleiben im MCS (38%) und in sechs Verläufen eine schwere funktionelle Beeinträchtigung (46%) berichtet.



### 5.3.1. Alter

#### **Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

Unserer Untersuchung gelang es, Hinweise auf den negativen Einfluss des Alters von über 30 Jahren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von apallischen Patienten zu geben (Logrank-Test:  $\alpha=0.048$ ). Dieses Ergebnis entspricht den geläufigen Erkenntnissen aus Studien, welche das Überleben nach schwerem SHT untersuchten [16, 19, 91]. Das steigende Alter nimmt dabei, unabhängig von anderen klinischen und radiologischen Befunden, negativen Einfluss auf das Überleben [52]. Die untersuchte Population wurde, nahe des ermittelten Medians von 33 Lebensjahren, in zwei Gruppen unterteilt. Dieser Grenzwert ist lediglich als Richtwert zu verstehen, da bekannt ist, dass zwischen Alter und Sterblichkeit eine lineare Beziehung besteht [57]. Geläufige Hypothesen attribuieren dem höheren Lebensalter dabei eine steigende Anzahl medizinischer Komplikationen und eine verringerte Reparaturkapazität des älteren Hirns [52, 57]. Zu beachten bleibt hierbei jedoch, dass sich diese Untersuchungen nicht gezielt auf Patienten im apallischen Syndrom beschränkten und vor allem eine andere zeitliche Gewichtung setzten. Während diese Studien vorrangig die Mortalität der ersten sechs Monate analysierten, legte unsere Studie den Schwerpunkt auf den langzeitlichen Verlauf und schloss Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, aus.

Unter Würdigung der Literatur zum SHT stellt unser Ergebnis das höhere Alter zum Unfallzeitpunkt ebenfalls als negativen Faktor für das Langzeitüberleben apallischer Patienten heraus. Der Cut-Off im 30. Lebensjahr gilt als Hinweis auf die abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter, könnte aber mit Hilfe einer größeren Patientenkohorte und einer statistischen ROC-Untersuchung weiter differenziert werden.

#### **Einfluss auf die Erholungswahrscheinlichkeit**

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung zwischen jenen Patienten, welche nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis ( $GOS \geq 4$ ) aufwiesen und der restlichen Kohorte (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.040$ ). Patienten, welche nur noch geringgradige Behinderungen hatten ( $GOS = 4$ ) oder sich sogar gut erholten ( $GOS = 5$ ), waren im Median zum Unfallzeitpunkt 19 Jahre (Spannweite: 18 - 21 Jahre) alt. Dem gegenüber waren alle Patienten mit einem schlechteren Behandlungsergebnis im Median 35.5 Jahre (Spannweite: 18 - 80 Jahre) alt gewesen.

Dieses Ergebnis entspricht früheren Studien. Braakman et al. erhoben anhand von 140 apallischen Patienten, dass Betroffene über 40 Jahre eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Erholung darboten als jüngere Patienten [14, 137]. Sazbon et. al zeigten an einer Serie von 580

Patienten, dass die Gruppe der unter 30-Jährigen mit 70.96% die höchste Erholungsrate aus dem apallischen Syndrom aufwies [29]. Pagni et al. stellten bei der Langzeituntersuchung von 62 apallischen Patienten in neun Fällen unter 20 Jahren eine gute Erholung fest, jedoch in keinem Fall der älter war [108]. Auch Baricich et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 49 apallischen Patienten Jugend als prognostisch günstigen Faktor feststellen ohne jedoch ein konkretes Alter zu nennen [6].

Unser Ergebnis steht nicht im Widerspruch zur Literatur. Ein jüngeres Alter zum Unfallzeitpunkt stellt einen potenziell positiven Faktor für die Rehabilitationsaussichten apallischer Patienten dar.

### 5.3.2. Unfallmodalität

Aus unserer Untersuchung ergaben sich Hinweise, dass die verschiedenen Unfallarten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten von apallischen Patienten haben. Insassen eines PKWs zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit des Langzeitüberlebens als Personen, die zu Fuß, auf dem Fahr- oder Motorrad sowie durch einen Sturz verunglückten und in dessen Folge ein apallisches Syndrom entwickelten (Logrank-Test:  $\alpha=0.008$ ).

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen von Sazbon et al. [121]. Bei der epidemiologischen Untersuchung von 70 Patienten, welche durch einen Unfall für mindestens einen Monat im apallischen Syndrom verblieben, wiesen Fußgänger eine höhere Mortalität auf. Während 56% der Fußgänger verstarben, waren es lediglich 38% der PKW-Insassen. Neben dem Einfluss auf die Mortalität postulierten Sazbon et al. außerdem prognostische Unterschiede in Anbetracht der Unfallmodalität. Dabei hatten Fußgänger mit 56% die schlechteste Prognose bis zum Lebensende apallisch zu bleiben. Demgegenüber bestand nur bei 37 - 40% der PKW-Insassen das apallische Syndrom fort. Ein Einfluss auf die Erholungswahrscheinlichkeit ließ sich anhand unserer Ergebnisse nicht reproduzieren. Zur Interpretation der unterschiedlichen Sterbewahrscheinlichkeiten bedarf es der Erkenntnisse zu den spezifischen Traumafolgen der unterschiedlichen Unfallarten. Fußgänger weisen im Vergleich zu PKW- oder Motorradfahrern allgemein die höchste Sterblichkeitsrate auf [95]. Unterschiede finden sich außerdem im Verletzungsmuster und den Todesursachen. Bei Fußgängern stellt man vermehrt Traumafolgen im Bereich des Kopfes und Hirns sowie des Beckens fest. Resultierend versterben Fußgänger auch signifikant häufiger an den Folgen eines SHT [95]. Demgegenüber stellten Forscher bei PKW-Insassen vermehrt Abdominal- und Rückenmarksverletzungen sowie ein häufigeres Ableben durch Verbluten fest [55, 95]. Schwere Verletzungen des Bauchraumes und traumatische Aorteneinrisse sind häufiger bei PKW-Insassen anzutreffen, jedoch

schwere Verletzungen des Gehirns häufiger bei Fußgängern [55]. Ein weiterer signifikanter Unterschied findet sich im Ort des Verscheidens. Tod durch Verbluten ist häufiger noch am Unfallort, im prästationären Setting, anzutreffen und der Tod in Folge der Hirnverletzung häufiger im späteren stationären Aufenthalt [55]. Ein weiterer Punkt, der bei der Bewertung unserer Ergebnisse zu beachten bleibt, ist eine unsymmetrische Verteilung der Unglücksarten über das Alter. Als PKW-Insassen verunfallten vornehmlich junge Patienten unter 30 Jahren (Exakter Test nach Fisher:  $\alpha=0.015$ ).

Aus der Literatur ergibt sich zusammenfassend, dass im PKW verunglückte Patienten häufiger noch im prästationären Setting an abdominellen und hämorrhagischen Folgen versterben. Fußgänger und Motorradfahrer hingegen erliegen häufiger erst im späteren stationären Verlauf den Folgen ihres SHT. Damit ein traumatisierter Patient im Zuge seines Krankheitsverlaufes überhaupt aus dem Koma in ein apallisches Syndrom übertreten kann, benötigt er Zeit. Als Folge sind alle am Unfallort oder im akuten stationären Verlauf verstorbenen Patienten in unserer Studie nicht erfasst, da sie nie in ein apallisches Syndrom übergingen. PKW-Insassen erfahren hierdurch eine Selektion, der nur den Anteil der Patienten einschließt, welcher von den typischen und häufigeren Todesursachen nicht betroffen war oder diese bereits überlebt hat. Dies führt zu einem Selektionseffekt zu ihren Gunsten und zu einer scheinbaren Erhöhung der Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit bei PKW-Insassen ab dem Moment der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Patienten, welche in einem Kraftwagen verunfallten, signifikant jünger waren als die übrige Kohorte (zur Diskussion dieses Faktors siehe auch Kapitel 5.3.1).

### 5.3.3. Grad der Bewusstlosigkeit

In unserer Studie wurde der WFNS-Komagrad zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 24 Stunden dokumentiert. Zwei Bestimmung ermöglichten eine zuverlässigere Aussage, da eventuelle medikamentöse Sedierungen oder Relaxierungen, welche im Notfall nötig waren, nur den ersten Wert beeinträchtigten. Es stellte sich heraus, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant anstieg, wenn der ungünstigste Grad der Bewusstlosigkeit binnen der ersten 24 Stunden lediglich einem WFNS-Komagrad von I oder II entsprach (Logrank-Test:  $\alpha=0.020$ ). Der WFNS-Komagrad III bzw. IV beinhaltet ein Koma mit Strecksynergismen bzw. mit beidseits weiten, lichtstarrten Pupillen [17]. Diese klinischen Bilder gelten als die Hauptsymptome des Mittelhirn- bzw. Bulbärhirnsyndroms, welche auch ineinander übergehen können [114]. Als Entstehungsmechanismus wäre zum einen die primäre Schädigung des Hirnstammes durch Einblutung, Infarkt oder Kontusion möglich, zum anderen kommt eine

sich sekundär entwickelnde Einklemmung in Betracht. Die resultierenden Hirnstammsyndrome weisen eine Letalität von 34.1% - 53.7% bzw. 97% - 100% auf [16, 44, 83]. Die in der Literatur beschriebene infauste Prognose des Bulbärhirnsyndroms scheint im Widerspruch zu unseren neun Patienten mit einem Komagrad von IV zu stehen, welche jedoch für mindestens zwei weitere Monate überlebten. Dies ist ein Effekt der vorgenommenen Selektion. Durch den Ausschluss aller Patienten, welche während der Versorgung im Akutkrankenhaus verstarben, selektiert unsere Studie nur die Patienten heraus, die diesen Zeitraum überlebten. Dennoch blieb auch deren Überlebenswahrscheinlichkeit auf längere Sicht vermindert. Der nach 24 Stunden erhobene Wert der GCS bietet keinen Hinweis, in Verbindung mit der Überlebens- oder Erholungswahrscheinlichkeit unserer Patienten zu stehen. Durch die Implementation der GCS in die Protokolle der Notrettung wird diese Skala in Deutschland am häufigsten bei der Einschätzung schädeltraumatisierter Patienten verwendet. Seine prognostische und praktische Wertigkeit steht jedoch seit Jahren zur Diskussion [5, 34, 42, 97, 131]. Der Informationsgehalt der GCS bei apallischen Patienten hat durch seine Zusammenfassung einzelner Faktoren nur eine geringe Aussagekraft. Vor allem die weitestgehende Ignoranz pathologischer Hirnstammbefunde führt zu einer ungenügenden prognostischen Differenzierung [131, 147]. Die GCS beschreibt zum überwiegenden Teil nicht die Vielfalt der komatösen Abstufungen, sondern dient vornehmlich der Quantifizierung der gesamten Breite an Bewusstseinszuständen [35].

Zusammenfassend ist die GCS, im Vergleich zum WFNS-Komagrad, nur ungenügend geeignet prognostische Aussagen bei apallischen Patienten zu treffen. Demgegenüber erweist sich das Vorliegen eines ungünstigen WFNS-Komagrades von III bis IV innerhalb der ersten 24 Stunden als ein negativer Faktor für die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit apallischer Patienten.

### 5.3.4. Dauer des Komas

Aus unserer Untersuchung ergaben sich Hinweise, dass eine Komalänge von mindestens zwölf Tagen einen negativen Einfluss auf die Erholungswahrscheinlichkeit apallischer Patienten hat. Dieser Effekt ließ sich sowohl für das Behandlungsergebnis nach drei Monaten (Logrank-Test:  $\alpha=0.009$ ), einem Jahr (Logrank-Test:  $\alpha=0.001$ ) sowie in der Langzeiterhebung (April 2014 bzw. 1 Jahr und 9 Monate bis 16 Jahre und 2 Monate nach Trauma, Logrank-Test:  $\alpha=0.006$ ) nachweisen. Kein Patient unserer Studie, der weniger als zwölf Tage im Koma verweilte, befand sich zwölf Monate nach Trauma noch im apallischen Syndrom. Der Anteil der Patienten, die mindestens zwölf Tage im Koma lagen und ein Jahr nach Trauma im apallischen Syndrom verblieben, lag bei 50%. Die Dauer der initialen Bewusstlosigkeit erwies sich bei Patienten, welche drei bzw. zwölf Monate im apallischen Syndrom verblieben, prolongiert (Wilcoxon-Rangsummentest:  $\alpha=0.045$  bzw.  $\alpha=0.004$ ). Die mediane Länge der Bewusstlosigkeit der nach zwölf Monaten apallischen Patienten lag bei 14 Tagen (Spannweite: 12 - 21 Tage), die der erholten Kohorte bei 7.5 Tagen (Spannweite: 3 - 16 Tage).

Dieses Resultat steht im Einklang mit prognostischen Studien zum SHT. Die Erholungsaussichten sind abhängig von der vorangegangenen Länge des Komas [19, 44, 65, 146]. Lyle et al. beschrieben, dass 89% ihrer Patienten mit einer Komalänge unter 14 Tagen nach zwei Jahren lediglich eine mäßiggradige Behinderung oder eine gute Erholung zeigten. Bestand die initiale Bewusstlosigkeit länger fort, erreichten nur noch 31% der Patienten dieses Behandlungsergebnis und 38% waren schwerbehindert ( $GOS \leq 3$ ) [91]. Bei Fortbestand des Komas über zwei Wochen erholten sich, laut Bricolo et al., noch 47% der Geschädigten auf einen Wert der GOS von 5 oder 4 binnen eines Jahres [16]. Der Patientenanteil, der vier, acht und zwölf Wochen im Koma lag, zeigte eine Rate an schweren Behinderungen ( $GOS \leq 3$ ) von 31.8%, 40.9% und 100%. Dies verdeutlicht, dass die Dauer der posttraumatischen Bewusstlosigkeit von über zwölf Tagen einen wertvollen Indikator für eine mögliche Persistenz des apallischen Syndroms darstellen kann.

## 6. Schlussfolgerungen

Die frühzeitig durchgeführte MRT von posttraumatisch bewusstlosen Patienten, die im weiteren Verlauf vorübergehend oder anhaltend ein apallisches Syndrom aufwiesen, zeigte in allen Fällen eine beidseitige Verletzung des Mesencephalon.

Die Wahrscheinlichkeit für Patienten zu versterben sank signifikant, wenn das Patientenalter zum Unfallzeitpunkt unter 30 Jahren lag. Sie sank ebenfalls signifikant wenn innerhalb der ersten 24 Stunden keine Strecksynergismen (WFNS-Komagrad III) oder weite, lichtstarre Pupillen (WFNS-Komagrad IV) auftraten.

Fand die ursächliche Traumatisierung in einem PKW statt, schien die Wahrscheinlichkeit zu versterben ebenfalls signifikant zu sinken. Dies ist jedoch am ehesten als ein Effekt der vorgenommenen Selektion zu werten.

Die Wahrscheinlichkeit für Patienten in einem apallischen Syndrom zu verbleiben war signifikant abhängig von der Dauer des Komas. Hierbei wies eine Komalänge von unter zwölf Tagen eine höhere Erholungswahrscheinlichkeit aus dem apallischen Syndrom auf.

Der Anteil der apallischen Patienten, die nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis erreichten, war signifikant jünger.

## 7. Zusammenfassung

Für diese Dissertation wurden 25 Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma, welche zwischen 1997 und 2012 aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Medizinischen Fakultät Magdeburg in einem apallischen Syndrom entlassen wurden, daraufhin untersucht, welche Hirnstrukturen sich in einer frühzeitig nach Unfall durchgeführten Magnetresonanztomografie (MRT) als pathologisch darstellten. Entsprechende Langzeitverläufe der Patienten wurden erhoben und auf Einflussfaktoren der Letalität und des Behandlungsergebnisses hin untersucht. Die initiale MRT wurde im Median drei Tage nach Unfall durchgeführt. Im Median waren die Patienten 33 Jahre alt und die ursächliche Traumatisierung fand in 52% der Fälle als PKW-Insasse statt. Die Verläufe wurden mittels Telefoninterview und/oder Anforderung ärztlicher Unterlagen erfasst. In allen Fällen lagen Ergebnisse über zwölf Monate, in 19 der 25 Fälle darüber hinaus vor. Die letztere Gruppe konnte im Durchschnitt 7 Jahre und 5 Monate nach Trauma nachverfolgt werden. Die Behandlungsergebnisse wurden mit Hilfe des Glasgow Outcome Scores (GOS) kodiert. Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  gewählt. Insgesamt verstarben sechs Patienten (24%). Drei Monate nach Trauma verblieben neun Betroffene (36%), zwölf Monate nach Trauma fünf Patienten (20%) im apallischen Syndrom. Von diesen erlangte ein Patient nach vier Jahren einen Teil seiner Wahrnehmung zurück. Alle Patienten wiesen in der MRT eine beidseitige Läsion im Bereich des Mesencephalon auf. Die Wahrscheinlichkeit für Patienten zu versterben sank signifikant, wenn das Alter zum Unfallzeitpunkt unter 30 Jahren lag ( $\alpha=0.048$ ), innerhalb der ersten 24 Stunden keine Strecksynergismen und/oder beidseits weite und lichtstarre Pupillen auftraten (WFNS-Komograd I oder II,  $\alpha=0.020$ ) oder die ursächliche Traumatisierung in einem PKW erfolgte ( $\alpha=0.008$ ). Letzteres scheint jedoch Folge der Selektionskriterien zu sein. Der Anteil der apallischen Patienten, die nach zwölf Monaten ein gutes Behandlungsergebnis ( $GOS \geq 4$ ) erreichten, war signifikant jünger als die restliche Kohorte ( $\alpha=0.040$ ). Die Wahrscheinlichkeit für Patienten in einem apallischen Syndrom zu verbleiben war signifikant abhängig von der Dauer des Komas. Hierbei wiesen Patienten mit einer Komadauer von unter zwölf Tagen eine höhere Erholungswahrscheinlichkeit im Verlauf auf ( $\alpha=0.001$ ). Kein Patient unserer Studie, der innerhalb dieser Zeitspanne erwachte, befand sich ein Jahr nach Trauma noch im apallischen Syndrom. Wurde diese Zeitspanne überschritten, bestand in 50% der Fälle das apallische Syndrom für mindestens ein Jahr fort.

# Literaturverzeichnis

- [1] Adams JH. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, 123(7):1327–1338, 2000.
- [2] Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*, 15(1):49–59, 1989.
- [3] Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Annals of neurology*, 12(6):557–563, 1982.
- [4] Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ (Clinical research ed.)*, 313(7048):13–16, 1996.
- [5] Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, Matta B, Pickard JD. Predictive value of glasgow coma scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(1):161–162, 2004.
- [6] Baricich A, Sire A, Antoniono E, Gozzerino F, Lamberti G. Recovery from vegetative state of patients with a severe brain injury: A 4-year real-practice prospective cohort study. *Functional neurology*, 32(3):131–136, 2017.
- [7] Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Ito J, Corwin F. Mri diffusion-weighted spectroscopy of reversible and irreversible ischemic injury following closed head injury. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 70:115–118, 1997.
- [8] Beaumont J, Kenealy P. Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):184–189, 2005.



- [9] Bekinschtein TA, Coleman MR, Niklison J, Pickard JD, Manes FF. Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(7):826–828, 2008.
- [10] Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in human neuroscience*, 5:5, 2011.
- [11] Beljaars D, Valckx W, Stepan C, Donis J, Lavrijsen J. Prevalence differences of patients in vegetative state in the netherlands and vienna, austria: A comparison of values and ethics. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 30(3):57–60, 2014.
- [12] Boly M, Faymonville M, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with pet activation: an observational study. *The Lancet. Neurology*, 7(11):1013–1020, 2008.
- [13] Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, Lambermont B, Damas P, Del Fiore G, Degueldre C, Franck G, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of neurology*, 61(2):233–238, 2004.
- [14] Braakman R, Jennett WB, Minderhoud JM. Prognosis of the posttraumatic vegetative state. *Acta neurochirurgica*, 95(1-2):49–52, 1988.
- [15] Brandstack N, Kurki T, Tenovuo O, Isoniemi H. Mr imaging of head trauma: visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Injury*, 20(4):409–416, 2006.
- [16] Bricolo A, Turazzi S, Feriotti G. Prolonged posttraumatic unconsciousness: therapeutic assets and liabilities. *Journal of neurosurgery*, 52(5):625–634, 1980.
- [17] Brihaye J, Frowein RA, Lindgren S, Loew F, Stroobandt G. Report on the meeting of the w.f.n.s. neuro-traumatology committee, brussels, 19–23 september 1976. *Acta Neurochirurgica*, 40(1-2):181–186, 1978.
- [18] Brown S. Responsibility in crime from the medical standpoint. *Popular Science Monthly*, (46), 1894.

- [19] Carlsson CA, von Essen C, Löfgren J. Factors affecting the clinical course of patients with severe head injuries. 1. influence of biological factors. 2. significance of posttraumatic coma. *Journal of neurosurgery*, 29(3):242–251, 1968.
- [20] Cauda F, Micon BM, Sacco K, Duca S, D’Agata F, Geminiani G, Canavero S. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(4):429–431, 2009.
- [21] Childs N, Mercer W, Childs H. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*, 43(8):1465–1467, 1993.
- [22] Cologan V, Drouot X, Parapatics S, Delorme A, Gruber G, Moonen G, Laureys S. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Journal of neurotrauma*, 30(5):339–346, 2013.
- [23] Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, Nantes J, Bruno M, Gosseries O, Vanhaudenhuyse A, Bekinschtein T, Owen A, Laureys S. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the vegetative and minimally conscious states. *BMC medicine*, 11:18, 2013.
- [24] Demertzi A, Gómez F, Crone JS, Vanhaudenhuyse A, Tshibanda L, Noirhomme Q, Thonnard M, Charland-Verville V, Kirsch M, Laureys S, Soddu A. Multiple fmri system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*, 52:35–46, 2014.
- [25] DeVolder AG. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. *Archives of Neurology*, 47(2):197, 1990.
- [26] Di HB, Boly M, Weng XC, Ledoux D, Laureys S. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine*, 8(5):502–507, 2008.
- [27] Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, Qin PM, Zhu YH, Zhang SZ, Chen YZ. Cerebral response to patient’s own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 68(12):895–899, 2007.
- [28] Dolce G, Quintieri M, Serra S, Lagani V, Pignolo L. Clinical signs and early prognosis in vegetative state: a decisional tree, data-mining study. *Brain Injury*, 22(7-8):617–623, 2008.

- [29] Dolce G, Sazbon L. *The post-traumatic vegetative state*. page 4-5. Fischer, Stuttgart and New York, 2002.
- [30] Donis J, Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in austria. *Brain Injury*, 25(11):1101–1107, 2011.
- [31] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Santoro L, Trojano L. Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: a case series. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(4):711–716, 2014.
- [32] Faugeras F, Rohaut B, Valente M, Sitt J, Demeret S. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain injury*, pages 1–6, 2017.
- [33] Fernández-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, Pickard JD, Junque C, Coleman MR, Owen AM. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *NeuroImage*, 54(1):103–112, 2011.
- [34] Firsching R. Predicting recovery. *Journal of neurosurgery*, 98(2):440–2; author reply 442, 2003.
- [35] Firsching R. Geschichte und epidemiologie des schädel-hirn-traumas. In Wallesch CW, editor, *Neurotraumatologie*, Referenz-Reihe Neurologie : Klinische Neurologie, page 2. Thieme, Stuttgart and New York, 2005.
- [36] Firsching R, Rickels E, Mauer UM, Sakowitz OW, Messing-Jünger M. Leitlinie schädel-hirn-trauma im erwachsenenalter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-0011\\_s2e\\_schaedelhirntrauma\\_sht\\_erwachsene\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-0011_s2e_schaedelhirntrauma_sht_erwachsene_2016-06.pdf): Stand: 05.11.2017, 2016.
- [37] Firsching R, Völlger B. Koma: Abgrenzung des komas von komaähnlichen syndromen: Das apallische syndrom. In Moskopp D, Wassmann H, editor, *Neurochirurgie*, Neurologie, page 51. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2015.
- [38] Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, Klein S, Rückert A, Wittig H, Döhring W. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *Journal of neurosurgery*, 89(5):707–712, 1998.
- [39] Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhring W, Peters B. Magnetic resonance imaging and brainstem injury. *Journal of neurosurgery*, 92(5):896–897, 2000.

- [40] Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta neurochirurgica*, 143(3):263–271, 2001.
- [41] Firsching R, Woischneck D, Reissberg S, Döhring W, Peters B. Prognostische bedeutung der mrt bei bewusstlosigkeit nach schädel-hirn-verletzung. *Deutsche Ärzteblatt*, 100(27), 2003.
- [42] Fischer J, Mathieson C. The history of the glasgow coma scale: implications for practice. *Critical care nursing quarterly*, 23(4):52–58, 2001.
- [43] Frowein RA. Classification of coma. *Acta Neurochirurgica*, 34(1-4):5–10, 1976.
- [44] Frowein RA, auf der Haar K, Terhaag D. Assessment of coma reliability of prognosis. *Neurosurgical review*, 3(1):67–74, 1980.
- [45] Giacino J, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz D, Kelly J, Rosenberg J, Whyte J, Zafonte R, Zasler N. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3):349–353, 2002.
- [46] Giacino J, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 12:36–51, 1997.
- [47] Giacino J, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):166–174, 2005.
- [48] Giacino J, Schnakers C, Rodriguez-Moreno D, Kalmar K, Schiff N, Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool’s gold? In *Coma Science: Clinical and Ethical Implications*, volume 177 of *Progress in Brain Research*, pages 33–48. Elsevier, 2009.
- [49] Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature reviews. Neurology*, 10(2):99–114, 2014.
- [50] Giacino JT, Hirsch J, Schiff N, Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87(12 Suppl 2):S67–76, 2006.
- [51] Gill-Thwaites H. Lotteries, loopholes and luck: misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Injury*, 20(13-14):1321–1328, 2006.

- [52] Gómez PA, Lobato RD, Boto GR, De la Lama A, González PJ, de la Cruz J. Age and outcome after severe head injury. *Acta neurochirurgica*, 142(4):373–80; discussion 380–1, 2000.
- [53] Graham DI, Adams JH, Murray LS, Jennett B. Neuropathology of the vegetative state after head injury. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):198–213, 2005.
- [54] Graubner B. *Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme : 10. Revision - German Modification*. ICD-10-GM. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2016.
- [55] Hill DA, Delaney LM, Duffou J. A population-based study of outcome after injury to car occupants and to pedestrians. *The Journal of trauma*, 40(3):351–355, 1996.
- [56] Hofman PA, Stapert SZ, van Kroonenburgh MJ, Jolles J, de Kruijk J, Wilmink JT. Mr imaging, single-photon emission ct, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22(3):441–449, 2001.
- [57] Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Murray GD, Maas AI. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *Journal of neurosurgery*, 99(4):666–673, 2003.
- [58] Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research*, 205(1):1–12, 2010.
- [59] Jellinger K. Funktionelle pathophysiologie des bewusstseins. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 23(2):115–133, 2009.
- [60] Jellinger K. Neuropathology of prolonged unresponsive wakefulness syndrome after blunt head injury: review of 100 post-mortem cases. *Brain Injury*, 27(7-8):917–923, 2013.
- [61] Jenkins A, Hadley MD, Teasdale G, Macpherson P, Rowan JO. Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injuries. *The Lancet*, 328(8504):445–446, 1986.

- [62] Jennett B. The vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(4):355–357, 2002.
- [63] Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology*, 56(4):486–490, 2001.
- [64] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1(7905):480–484, 1975.
- [65] Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*, 1(7968):1031–1034, 1976.
- [66] Juengling FD, Kassubek Jan, Huppertz HJ, Krause, T, Els T. Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-d mri and fdg-pet. *Journal of the neurological sciences*, 228(2):179–184, 2005.
- [67] Kalmar K, Giacino J. The jfk coma recovery scale–revised. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):454–460, 2005.
- [68] Kampfl A, Franz G, Aichner F, Pfausler B, Haring HP, Felber S, Luz G, Schocke M, Schmutzhard E. The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *Journal of neurosurgery*, 88(5):809–816, 1998.
- [69] Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, Felber S, Golaszewski S, Aichner F. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *The Lancet*, 351(9118):1763–1767, 1998.
- [70] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet. Neurology*, 5(7):603–612, 2006.
- [71] Kassubek J, Juengling FD, Els T, Spreer J, Herpers M, Krause T, Moser E, Lücking CH. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15o–h2o pet study. *Journal of the Neurological Sciences*, 212(1-2):85–91, 2003.
- [72] Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. 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. In *Coma Science: Clinical and*

- Ethical Implications*, volume 177 of *Progress in Brain Research*, pages 73–88. Elsevier, 2009.
- [73] Kim YW, Kim HS, An Y, Im SH. Voxel-based statistical analysis of cerebral glucose metabolism in patients with permanent vegetative state after acquired brain injury. *Chinese medical journal*, 123(20):2853–2857, 2010.
- [74] Kinney HC, Samuels MA. Neuropathology of the persistent vegetative state. a review. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 53(6):548–558, 1994.
- [75] Kohonen R, Lavrijsen J, Bor J, Koopmans R. The prevalence and characteristics of patients with classic locked-in syndrome in dutch nursing homes. *Journal of neurology*, 260(6):1527–1534, 2013.
- [76] Kretschmer E. Das apallische syndrom. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 169(1):576–579, 1940.
- [77] Laureys S. Permanent vegetative state and persistent vegetative state are not interchangeable terms. *British Medical Journal*, 321(7266):916, 2000.
- [78] Laureys S, Celesia G, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita W, Szabon L, Schmutzhard E, Wild K, Zeman A, Dolce G. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC medicine*, 8:68, 2010.
- [79] Laureys S, Faymonville M, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, Degueldre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, Lamy M, Moonen G, Maquet P. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*, 17(2):732–741, 2002.
- [80] Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, Janssens N, Aerts J, Franck G, Luxen A, Moonen G, Lamy M, Maquet P. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 123:1589–1601, 2000.
- [81] Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *The Lancet*, 355(9217):1790–1791, 2000.

- [82] Laureys S, Goldman S, Phillips C, van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using pet. *NeuroImage*, 9(4):377–382, 1999.
- [83] Lausberg G, Servet A, Wildförster U. Verlaufsformen und prognose akuter hirnstamm-syndrome. In E. Müller, editor, *Das traumatische Mittelhirnsyndrom und die Rehabilitation schwerer Schädelhirntraumen*, pages 6–17. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1982.
- [84] Lavrijsen J, van den Bosch J, Koopmans R, van Weel C. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in dutch nursing homes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(10):1420–1424, 2005.
- [85] Levin HS. Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Injury*, 17(8):665–674, 2003.
- [86] Levin HS, Amparo E, Eisenberg HM, Williams DH, High WM, McArdle CB, Weiner RL. Magnetic resonance imaging and computerized tomography in relation to the neurobehavioral sequelae of mild and moderate head injuries. *Journal of neurosurgery*, 66(5):706–713, 1987.
- [87] Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes M, Marshall LF, Ruff RM, Jane JA, Marmarou A. Vegetative state after closed-head injury. a traumatic coma data bank report. *Archives of neurology*, 48(6):580–585, 1991.
- [88] Levin HS, Williams DH, Eisenberg HM, High WM, Guinto FC. Serial mri and neuro-behavioural findings after mild to moderate closed head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(4):255–262, 1992.
- [89] Levy DE, Sidtis JJ, Rottenberg DA, Jarden JO, Strother SC, Dhawan V, Ginos JZ, Tramo MJ, Evans AC, Plum F. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Annals of neurology*, 22(6):673–682, 1987.
- [90] Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, Chirivella J, Ferri J, López-Aznar D, Sopena P, Robles M. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Injury*, 24(9):1098–1107, 2010.



- [91] Lyle DM, Pierce JP, Freeman EA, Bartrop R, Dorsch NW, Fearnside MR, Rushworth RG, Grant JM. Clinical course and outcome of severe head injury in australia. *Journal of neurosurgery*, 65(1):15–18, 1986.
- [92] Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, Bayly PV, Holtzman DM, Brody DL. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Experimental neurology*, 205(1):116–131, 2007.
- [93] Majerus S, Bruno M, Schnakers C, Giacino J, Laureys S. The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. In *Coma Science: Clinical and Ethical Implications*, volume 177 of *Progress in Brain Research*, pages 49–61. Elsevier, 2009.
- [94] Majerus, S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in brain research*, 150:397–413, 2005.
- [95] Markogiannakis H, Sanidas E, Messaris E, Koutentakis D, Alpantaki K, Kafetzakis A, Tsiftsis D. Motor vehicle trauma: analysis of injury profiles by road-user category. *Emergency medicine journal*, 23(1):27–31, 2006.
- [96] Marmarou A, Portella G, Barzo P, Signoretti S, Fatouros P, Beaumont A, Jiang T, Bullock R. Distinguishing between cellular and vasogenic edema in head injured patients with focal lesions using magnetic resonance imaging. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 76:349–351, 2000.
- [97] Matis GK, Birbilis TA. Poor relation between glasgow coma scale and survival after head injury. *Medical science monitor*, 15(2):CR62–65, 2009.
- [98] Maxwell WL, Kansagra AM, Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Freeze-fracture studies of reactive myelinated nerve fibres after diffuse axonal injury. *Acta neuropathologica*, 76(4):395–406, 1988.
- [99] McMillan TM, Weir CJ, Ireland A, Stewart E. The glasgow outcome at discharge scale: an inpatient assessment of disability after brain injury. *Journal of neurotrauma*, 30(11):970–974, 2013.
- [100] Mendelow AD, Teasdale G, Jennett B, Bryden J, Hessel C, Murray G. Risks of intracranial haematoma in head injured adults. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 287(6400):1173–1176, 1983.

- [101] Menon DK, Owen AM, Williams EJ, Minhas PS, Allen CM, Boniface SJ, Pickard JD. Cortical processing in persistent vegetative state. wolfson brain imaging centre team. *Lancet*, 352(9123):200, 1998.
- [102] Monti M, Vanhaudenhuyse A, Coleman M, Boly M, Pickard J, Tshibanda L, Owen A, Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England journal of medicine*, 362(7):579–589, 2010.
- [103] Naci L, Owen AM. Making every word count for nonresponsive patients. *JAMA neurology*, 70(10):1235–1241, 2013.
- [104] Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an fdg-pet study with statistical parametric mapping analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(7):856–862, 2006.
- [105] Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D, Cross J, Carpenter TA, Pickard JD, Menon DK. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(5):552–561, 2010.
- [106] Owen AM, Coleman MR. Detecting awareness in the vegetative state. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129:130–138, 2008.
- [107] Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313(5792):1402, 2006.
- [108] Pagni CA, Giovanelli M, Tomei G, Zavanone M, Signoroni G, Cappricci E. Long-term results in 62 cases of post-traumatic complete apallic syndrome. *Acta neurochirurgica*, 36(1-2):37–45, 1977.
- [109] Parvizi J. Consciousness and the brainstem. *Cognition*, 79(1-2):135–160, 2001.
- [110] Pickard JD, Hutchinson PJ, Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Chatfield DA, Aigbirhio F, Williams GB, Rice K, Clark JC, Salmond CH. Imaging of cerebral blood flow and metabolism in brain injury in the icu. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 95:459–464, 2005.
- [111] Pistarini C, Lucia L, Carla C, Simona S, Davide C, Gian L, Antonio C. Burden of the vegetative state in italy. *Brain Injury*, 24(3):120–121, 2010.

- [112] Pistoia F, Sacco S, Sarà M, Carolei A. The perception of pain and its management in disorders of consciousness. *Current pain and headache reports*, 17(11):374, 2013.
- [113] Pope John Paul II. Address of pope john paul ii to the participants in the international congress on "life-sustaining treatments and vegetative state: scientific advances and ethical dilemmas", saturday, 20 march 2004. *NeuroRehabilitation*, 19(4):273–275, 2004.
- [114] Posner J, Plum F. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*, volume 71 of *Contemporary neurology series*. Oxford University Press, Oxford and New York, 4th ed. edition, 2007.
- [115] Rodriguez MD, Schiff ND, Giacino J, Kalmar K, Hirsch J. A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*, 75(21):1871–1878, 2010.
- [116] Rosenblath W. Über einen bemerkenswerten fall von hirnerschütterung. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, (64):406–424, 1899.
- [117] Royal College of Physicians. The vegetative state: Guidance on diagnosis and management. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 2003.
- [118] Rudolf J, Ghaemi M, Haupt WF, Szelies B, Heiss WD. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 11(1):17–24, 1999.
- [119] Rugg-Gunn FJ. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(4):530–533, 2001.
- [120] Saoût V, Ombredane M, Mouillie J, Marteau C, Mathé J, Richard I. Patients in a permanent vegetative state or minimally conscious state in the maine-et-loire county of france: A cross-sectional, descriptive study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 53(2):96–104, 2010.
- [121] Sazbon L, Costeff H, Groswasser Z. Epidemiological findings in traumatic post-comatose unawareness. *Brain injury*, 6(4):359–362, 1992.
- [122] Sazbon L, Groswasser Z. Prolonged coma, vegetative state, post-comatose unawareness: semantics or better understanding? *Brain injury*, 5(1):1–2, 1991.

- [123] Schiff N, Ribary U, Moreno D, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, McCagg C, Fins J, Llinás R, Plum F. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain : a journal of neurology*, 125(6):1210–1234, 2002.
- [124] 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*, 9:35, 2009.
- [125] Seel R, Sherer M, Whyte J, Katz D, Giacino J, Rosenbaum A, Hammond F, Kalmir K, Pape T, Zafonte R, Biester R, Kaelin D, Kean J, Zasler N. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(12):1795–1813, 2010.
- [126] Selden N. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, 121(12):2249–2257, 1998.
- [127] Sharp DJ, Ham TE. Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury. *Current opinion in neurology*, 24(6):558–563, 2011.
- [128] Silva S, Alacoque X, Fourcade O, Samii K, Marque P, Woods R, Mazziotta J, Chollet F, Loubinoux I. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*, 74(4):313–320, 2010.
- [129] Sprung C, Cohen S, Sjokvist P, Baras M, Bulow H, Hovilehto S, Ledoux D, Lippert A, Paulo M, Phelan D, Schobersberger W, Wennberg E, Woodcock T. End-of-life practices in european intensive care units: the ethicus study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 290(6):790–797, 2003.
- [130] Stepan C, Haidinger G, Binder H. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in vienna. *European journal of neurology*, 11(7):461–466, 2004.
- [131] Sternbach GL. The glasgow coma scale. *The Journal of emergency medicine*, 19(1):67–71, 2000.
- [132] Strauss D, Shavelle R, Ashwal S. Life expectancy and median survival time in the permanent vegetative state. *Pediatric neurology*, 21(3):626–631, 1999.

- [133] Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in europe. *Acta neurochirurgica*, 148(3):255–68; discussion 268, 2006.
- [134] Takayama H, Kobayashi M, Sugishita M, Mihara B. Diffusion-weighted imaging demonstrates transient cytotoxic edema involving the corpus callosum in a patient with diffuse brain injury. *Clinical neurology and neurosurgery*, 102(3):135–139, 2000.
- [135] Tang Q, Lei J, Gao G, Feng J, Mao Q, Jiang J. Prevalence of persistent vegetative state in patients with severe traumatic brain injury and its trend during the past four decades: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 40(1):23–31, 2017.
- [136] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *The Lancet*, 304(7872):81–84, 1974.
- [137] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). the multi-society task force on pvs. *The New England journal of medicine*, 330(21):1499–1508, 1994.
- [138] Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, Gosseries O, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schnakers C, Thonnard M, Charland-Verville V, Bernard C, Bahri M, Phillips C, Boly M, Hustinx R, Laureys S. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *Journal of rehabilitation medicine*, 44(6):487–494, 2012.
- [139] Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F. Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 7(2):109–116, 1995.
- [140] van Erp W, Lavrijsen J, van de Laar F, Vos P, Laureys S, Koopmans R. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *European journal of neurology*, 2014.
- [141] Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, Phillips C, Soddu A, Luxen A, Moonen G, Laureys S. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(3):570–578, 2011.

- [142] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant JF, Moonen G, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133(1):161–171, 2010.
- [143] Voss HU, Uluç AM, Dyke JP, Watts R, Kobylarz EJ, McCandliss BD, Heier LA, Beattie BJ, Hamacher KA, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Ballon D, Giacino JT, Schiff ND. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *The Journal of clinical investigation*, 116(7):2005–2011, 2006.
- [144] Wild K, Laureys S, Dolce G, Schmutzhard E. Syndrom reaktionsloser wachheit: Zur begriffsbestimmung »apallisches syndrom« – wachkoma« – »permanenter vegetativer zustand«. *Neurologie & Rehabilitation*, 17(4), 2011.
- [145] Wild K, Laureys S, Gerstenbrand F, Dolce G, Onose G. The vegetative state—a syndrome in search of a name. *Journal of medicine and life*, 5(1):3–15, 2012.
- [146] Woischneck D, Firsching R. Efficiency of the glasgow outcome scale (gos)-score for the long-term follow-up after severe brain injuries. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 71:138–141, 1998.
- [147] Woischneck D, Firsching R, Schmitz B, Kapapa T. The prognostic reliability of the glasgow coma score in traumatic brain injuries: evaluation of mri data. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 39(1):79–86, 2013.
- [148] Xu W, Kaur H, Wang X, Li H. The role of magnetic resonance imaging in the prediction of minimally conscious state after traumatic brain injury. *World neurosurgery*, 94:167–173, 2016.
- [149] Zhou J, Liu X, Song W, Yang Y, Zhao Z, Ling F, Hudetz AG, Li SJ. Specific and nonspecific thalamocortical functional connectivity in normal and vegetative states. *Consciousness and cognition*, 20(2):257–268, 2011.

# Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Firsching, Direktor der Klinik für Neurochirurgie der Universität Magdeburg, für die Überlassung des interessanten Themas und für seine stetige Beratung und Betreuung, die diese wissenschaftliche Arbeit erst ermöglichte.

Dank gebührt Herrn Dr. med. Völlger, Oberarzt für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, der durch seine Unterstützung, seine konstruktiven Anregungen und Ratschläge geholfen hat diese Arbeit voranzubringen.

Ich danke dem Institut für Neuroradiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter Prof. Dr. med. Skalej für die Unterstützung bei der Befundung der radiologischen Bilder.

Ich danke Frau Jakobschak, Sekretärin der Klinik für Neurochirurgie der Universität Magdeburg, für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Aktenrecherche und Archivarbeit.

Für die statistische Beratung und Unterstützung möchte ich Herrn Dr. Röhl, Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Universität Magdeburg, danken.

Größte Dankbarkeit kommt meiner Familie zuteil. Ich danke meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung während meiner studentischen Ausbildung sowie bei der Erstellung dieser Dissertation. Ich bedanke mich bei meiner Lebensgefährtin Claudia Schuldt für ihre geduldige Hilfe bei der Korrektur und die vielen Aufmunterungen in schwierigen Phasen.

Besonderer Dank geht an Kathrin Ludwig und Karina Axt, die vor der Herausforderung der orthographischen Korrektur nicht zurückschreckten.

# Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

*„Magnetresonanztomografie und Langzeitergebnisse bei Patienten im posttraumatischen apallischen Syndrom.“*

in der Klinik für Neurochirurgie der Otto-von-Guericke-Universität ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19. April 2018

(Peter Johannes Neumann)



# Darstellung des Bildungsweges

Ich, Peter Johannes Neumann, geboren am 10. Januar 1991 in Gera, bestand 2009 nach 12-jähriger Schulbildung die Abiturprüfung am Friedrich-Schiller-Gymnasium in Eisenberg (Thüringen) mit der Durchschnittsnote 1.3 und erlangte am 12. Juni 2009 die allgemeine Hochschulreife. Vom 1. Oktober 2009 bis zum 26. Mai 2016 studierte ich Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Am 14. September 2011 bestand ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut (2.5)“. Am 16. April 2015 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote „gut (86.8%)“. Am 25. Mai 2016 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote „sehr gut (1.0)“. Am 17. Juni 2016 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seit dem 01. Oktober 2016 arbeite ich als Assistenzarzt in der Neurologie des Sophien- und Hufeland-Klinikums in Weimar.

Magdeburg, den 19. April 2018

(Peter Johannes Neumann)

# A. Anlagen

## A.1. Aktenzeichen der Patienten

---

Laufende Nummer	Aktenzeichen	Geschlecht
1	1161/97	weiblich
2	214/98	weiblich
3	340/98	weiblich
4	1190/98	männlich
5	487/99	männlich
6	657/99	männlich
7	755/99	männlich
8	1059/99	männlich
9	1341/99	männlich
10	1440/99	männlich
11	358/00	männlich
12	532/00	weiblich
13	672/01	männlich
14	1554/01	männlich
15	277/02	weiblich
16	346/02	weiblich
17	1139/02	weiblich
18	774/07	männlich
19	234/09	männlich
20	448/09	männlich
21	949/09	männlich
22	1226/09	weiblich
23	575/10	männlich
24	776/11	männlich
25	9/12	weiblich

---