

**Diplomarbeit**

**Magnetresonanztomographische zerebrale  
Befunde  
von PatientInnen mit höhergradigen  
Bewusstseinsstörungen**

eingereicht von

**Ingrid Trobisch**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Dr. Simon Fandler-Höfler**

**&**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger**

**&**

**Prim. Dr. Gerald Pichler, MSc**

Graz, 10.11.2018

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 10.11.2018*

*Ingrid Trobisch eh*

## Danksagungen

Meine Hochachtung und mein aufrichtiger Dank gelten den Betreuern dieser Diplomarbeit, Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger, Herrn Dr. Simon Fandler der Abteilung für allgemeine Neurologie der Medizinischen Universität Graz und Herrn Prim. Dr. Gerald Pichler, MSc der Albert Schweitzer Klinik.

Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger möchte ich für die Entscheidung danken, mir dieses Thema anzuvertrauen und damit die Möglichkeit zu schaffen, die Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz zu verfassen sowie diese auf einem Kongress vorstellen zu dürfen. Mit seiner herausragenden wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung behielt er stets den Überblick und lenkte das Projekt mittels Hilfestellungen und Ratschlägen.

Herrn Dr. Simon Fandler-Höfler möchte ich für sein großes Engagement und seine Hilfsbereitschaft danken. Stets konnte ich auf eine hervorragende Unterstützung, nicht nur durch große fachliche Fähigkeiten, sondern auch durch eine einzigartige Motivationsgabe und menschliche Kompetenz bauen.

Bei Herrn Prim. Dr. Gerald Pichler, MSc sowie Frau OA Dr. Monika Scarpatetti möchte ich mich recht herzlich für die Bereitstellung der PatientInnen-daten bedanken.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und Begleitung in allen Entscheidungen auf meinem gesamten Lebensweg. An dieser Stelle möchte ich die Arbeit meinem Vater widmen, der stolz auf mich wäre.

Mein allergrößter Dank aus tiefstem Herzen gilt meinem Ehemann Andrew, der mir stets eine Quelle der Inspiration ist und mich in allen Lebenslagen motiviert und bedingungslos unterstützt.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Bewusstseinsstörungen (Disorders of Consciousness, DOC) können nach schwerwiegenden Hirnschädigungen wie durch Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfällen und zerebraler Hypoxie auftreten. In Europa besteht eine Prävalenz von PatientInnen mit DOC von 0,5-2/100.000 mit einer Tendenz zur Steigerung und Dominanz des männlichen Geschlechts. Aufgrund fehlender einheitlicher Diagnosekriterien und unterschiedlichen Untersuchungsmethoden variieren die in der Literatur beschriebenen Zahlen zur Epidemiologie deutlich. Je nach klinischer Präsentation werden DOC in das „Unresponsive Wakefulness Syndrome“ (UWS) oder den „Minimally Conscious State“ (MCS) unterteilt.

**Methoden:** Es wurden zehn PatientInnen mit unterschiedlichen Ausprägungen von DOC an einem 3 Tesla-MRT Gerät untersucht. Parallel wurden auch die Notwendigkeit und die Effekte einer Sedierung zur Durchführbarkeit der MRT-Untersuchungen exploriert. Morphologische zerebrale Veränderungen in der MRT bei DOC-PatientInnen wurden semi-quantitativ anhand von T1-, T2-, FLAIR- und SWI-Sequenzen analysiert. Bewertet wurden die Lokalisation fokaler Läsionen, der Ausprägungsgrad der Hirnatrophie, Marklagerveränderungen und Hämosiderinablagerungen. Die klinischen Daten, einschließlich Ätiologie und aktuellem Schweregrad des DOC wurden seitens der Albert-Schweitzer-Klinik erhoben.

**Ergebnisse:** Das durchschnittliche Alter der PatientInnen betrug 49 Jahre (20-79 Jahre), 60% waren Männer. Die zerebrale Hypoxie stellte die häufigste Ätiologie von DOC (50%), gefolgt von Hirnblutungen (30%), Hirninfarkten (10%) und Schädel-Hirn-Traumata (10%). Generalisierte morphologische Veränderungen wie Atrophie zeigten sich insbesondere bei PatientInnen mit hypoxischer Hirnschädigung und langer Dauer des DOC, während fokale Schädigungen in Stammganglien und Hirnstamm vor allem bei PatientInnen mit Hirnblutungen, Hirninfarkten und Schädel-Hirn-Traumata zu finden waren. Bei diffuser zerebraler Schädigung zeigte sich klinisch häufiger der Zustand des UWS (4/5 PatientInnen, 80%), während bei fokaler Schädigung das MCS überwog (4/5 PatientInnen, 80%). Die Sedierung mit intravenöser Gabe von 0,03 mg Midazolam pro kg

Körpergewicht zeigte keine relevanten klinischen Nebenwirkungen und erbrachte durchwegs eine gute Untersuchungsqualität mittels MRT.

**Diskussion:** Nach Aufbau einer entsprechenden Logistik gelang es, unter ärztlicher Begleitung DOC-PatientInnen in der MRT in hoher Untersuchungsqualität näher morphologisch zu charakterisieren. In Fällen, wo eine Sedierung notwendig war, ergaben sich keine relevanten Probleme. Insgesamt legt die vorliegende interdisziplinäre Arbeit den Grundstein für weiterführende prospektive MRT-Untersuchungen in größerer Fallzahl, mit dem ultimativen Ziel der Identifikation möglicher bildgebenden prognostischen Faktoren für das Langzeit-Outcome von DOC-PatientInnen.

## Abstract

**Introduction:** Disorders of consciousness (DOC) can occur after severe brain damage, e.g. resulting from traumatic brain injury, stroke or diffuse cerebral hypoxia. In Europe the prevalence of DOC has been estimated to range between 0,5-2/100.000, with numbers tending to increase and a trend to a preponderance of the male gender. However, due to lacking unified diagnostic criteria and varying diagnostic methods, epidemiological numbers vary significantly. Depending on the clinical phenotype, DOC are subclassified in “Unresponsive Wakefulness Syndrome” (UWS) or “Minimally Conscious State” (MCS).

**Methods:** Brains of ten patients with different forms of DOC were examined on a 3 Tesla MRI scanner. Morphological cerebral changes on MRI in DOC patients were analyzed semi-quantitatively using T1-, T2-, FLAIR- and SWI-sequences. The location of focal lesions, degree of global brain atrophy, white matter changes and hemosiderin deposits were rated. Clinical data, including etiology and severity of DOC, were assessed by the Apallic Care Unit of the Albert-Schweitzer-Clinic Graz. In addition, aspects of sedation for obtaining MRI scans in sufficient quality were also examined.

**Results:** On average, patients were 49 years old (20-79 years), 60% were men. The most common etiology of DOC was cerebral hypoxia (50%), followed by cerebral hemorrhage (30%), cerebral infarction (10%), and traumatic brain injury (10%). Diffuse and global morphological changes, such as atrophy, occurred particularly in patients with hypoxia and prolonged DOC duration, while focal lesions in the basal nuclei and brainstem were found primarily in patients with cerebral hemorrhage, cerebral infarctions and traumatic brain injury. In patients with diffuse injury, the condition of the UWS was clinically more frequent (4/5 patients, 80%), whereas in the context of focal lesions, the MCS overweighed (4/5 patients, 80%). Sedation with intravenous administration of 0.03 mg Midazolam per kg body weight did not show any relevant clinical side effects and consistently resulted in good MRI images.

**Discussion:** This master thesis served to set up the logistics needed for further characterization of DOC patients using MRI of the brain as high quality examination under medical supervision. The intravenous sedation was unproblematic. This study thus lays the foundation for further prospective MRI examinations in larger numbers of cases in order to investigate possible imaging prognostic factors for the long-term outcome of DOC-patients.



2.2 Literatursuche.....	30
2.3 Datenerhebung.....	31
2.4 Datenauswertung.....	31
2.5 Patientenkollektiv-Einschlusskriterien.....	32
2.5.1 Einwilligung.....	33
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Deskription des Patientenkollektivs.....	34
3.2 MRT-Befunde.....	35
3.3 Zusammenfassung.....	53
3.4 Sedierung.....	57
4 Diskussion.....	58
5 Literaturverzeichnis.....	65
Anhang - MRT Beurteilungsschema.....	70
Anhang – Sedierungsprotokoll.....	73

## Glossar und Abkürzungen

<b>AP</b>	Apallisches Syndrom
<b>ASK</b>	Albert Schweitzer Klinik
<b>CPR</b>	Cardiopulmonale Reanimation
<b>DOC</b>	Disorders of Consciousness
<b>FA</b>	Fraktionierte Anisotropie
<b>fDT MRI</b>	Funktionelles Diffusions-Tensor Magnetic Resonance Imaging
<b>FLAIR</b>	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>LIS</b>	Locked In Syndrome
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MCS</b>	Minimally Conscious State
<b>OE</b>	Obere Extremität
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PVS</b>	Persistent Vegetative State
<b>rsfMRI</b>	Resting State functional MRI
<b>SHT</b>	Schädel-Hirn-Trauma
<b>SWI</b>	Susceptibility-Weighted Imaging
<b>UWS</b>	Unresponsive Wakefulness Syndrome
<b>VF</b>	Vitalfunktionen
<b>Vgl.</b>	Vergleiche
<b>VS</b>	Vegetative State
<b>WMH</b>	White Matter Hyperintensities (=Marklagerläsionen)
<b>Z.n.</b>	Zustand nach

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Graphische Darstellung der zwei Dimensionen des Bewusstseins.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Ätiologien des Apallischen Syndroms.....	19
<b>Abbildung 3:</b> Verteilung der Ätiologie.....	35
<b>Abbildung 4:</b> MRT-Bilder Fall 01.....	38
<b>Abbildung 5:</b> MRT-Bilder Fall 02.....	39
<b>Abbildung 6:</b> MRT-Bilder Fall 03.....	40
<b>Abbildung 7:</b> MRT-Bilder Fall 04.....	42
<b>Abbildung 8:</b> MRT-Bilder Fall 05.....	43
<b>Abbildung 9:</b> MRT-Bilder Fall 06.....	45
<b>Abbildung 10:</b> MRT-Bilder Fall 07.....	47
<b>Abbildung 11:</b> MRT-Bilder Fall 08.....	49
<b>Abbildung 12:</b> MRT-Bilder Fall 09.....	50
<b>Abbildung 13:</b> MRT-Bilder Fall 10.....	52
<b>Abbildung 14:</b> Ausprägung der Atrophie nach Ätiologie.....	55
<b>Abbildung 15:</b> V1-V8.....	71
<b>Abbildung 16:</b> S1-S8.....	71
<b>Abbildung 17:</b> Marklagerläsionen Grad 1, Grad 2, Grad 3.....	72

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Überblick Schädigungsmuster.....	23
<b>Tabelle 2:</b> Überblick Patientendaten.....	36
<b>Tabelle 3:</b> MCS und UWS.....	53
<b>Tabelle 4:</b> Atrophie.....	54
<b>Tabelle 5:</b> Anzahl der Fälle mit betroffenen Lokalisationen bei hypoxisch bedingtem DOC.....	55
<b>Tabelle 6:</b> Übersicht Zusammenhang.....	56
<b>Tabelle 7:</b> Blutungen.....	57

# 1 Einleitung

## 1.1 Einteilung

Einleitend wird hier der Begriff des Bewusstseins erläutert.

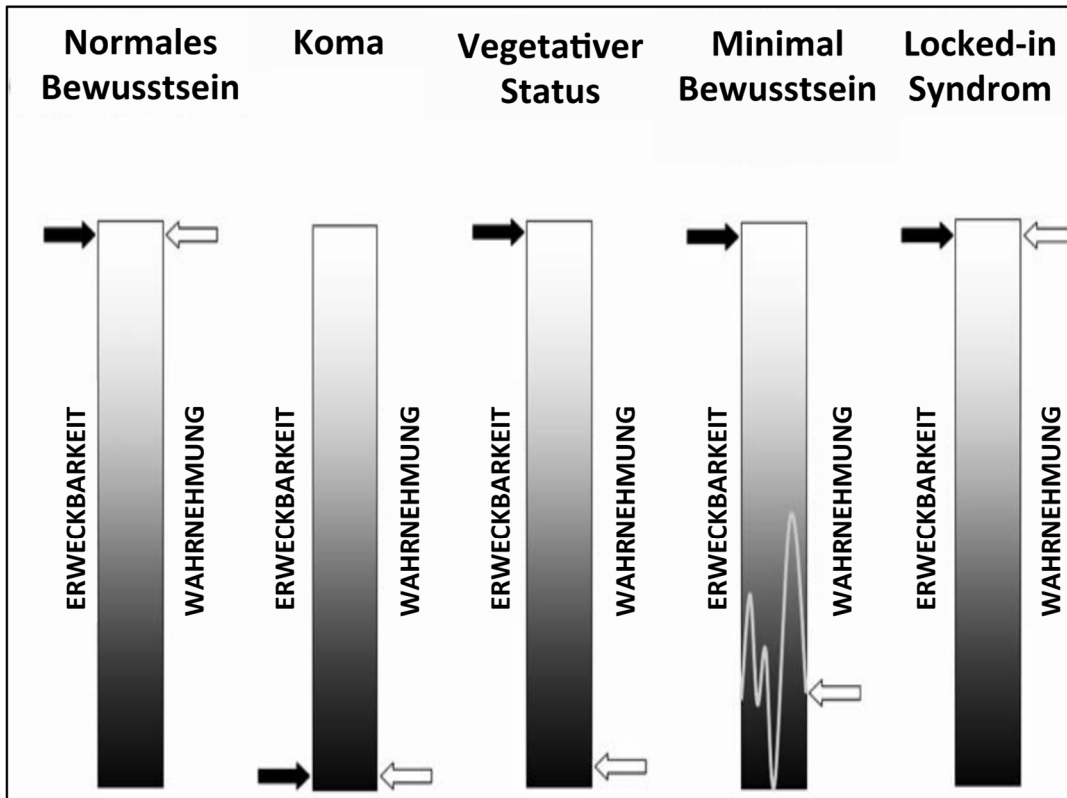
Das Bewusstsein wird generell in zwei Dimensionen eingeteilt: Erweckbarkeit oder Wachheit, welche das allgemeine Bewusstseinsniveau beschreibt - und die Wahrnehmung, welche Information über den Inhalt des Bewusstseins gibt. Beim Gesunden bestehen beide nebeneinander.<sup>1</sup>

Bei VS jedoch werden diese zwei Dimensionen voneinander getrennt.

Neuroanatomisch wird die Erweckbarkeit vom Hirnstamm über Thalamuskern zu kortikalen Neuronen vermittelt, wie es unter anderem von *Laureys et al.* beschrieben wurde<sup>1</sup>. Dabei kann eine Schädigung entlang dieses Regelkreises zu fehlender Erweckbarkeit führen. Klinisch kann die Erweckbarkeit durch Testung der Hirnstammreflexe oder die Fähigkeit bzw. Unfähigkeit des Augenöffnens differenziert werden.

Für eine uneingeschränkte Wahrnehmung ist ein funktionierendes Zusammenspiel von Cortex und subkortikalen Bahnen notwendig<sup>1</sup>. Vermutet wird, dass wenn die Wahrnehmung betroffen ist, dies mit morphologischen Veränderungen bzw. Unterschieden im zerebralen Metabolismus in beschriebenen Bereichen korrelieren kann.

In folgender Abbildung soll der Zusammenhang von Wachheit und Wahrnehmung und deren Veränderungen in Bezug auf die verschiedenen Erkrankungen dargestellt werden.<sup>1</sup>



**Abbildung 1:** Graphische Darstellung der zwei Dimensionen des Bewusstseins: Erweckbarkeit (schwarzer Pfeil) und Wahrnehmung (weißer Pfeil) und ihre Veränderungen in Koma, vegetativem Status, minimalem Bewusstseinszustand und im Locked-in-Syndrom. Nach Laureys, S., A.M. Owen, and N.D. Schiff (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 3, 537–546

### 1.1.1 Das „Unresponsive Wakefulness Syndrome“

1972 beschrieben *Jennet und Plum* den „Persistent Vegetative State“. („Vegetativer Status“)<sup>2,3</sup> PatientInnen in diesem Zustand haben einen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine funktionierende Verdauung, Respiration und Thermoregulation. Das wichtigste beschreibende Merkmal ist jegliches Fehlen von Zeichen des Bewusstseins<sup>4</sup>.

1994 wurde von der „*Multi Society Task Force*“ der Begriff des „Permanent Vegetative State“ eingeführt.<sup>10</sup> Dieser Zustand wird dadurch definiert, dass oben genannter Zustand irreversibel, d.h. länger als ein Jahr nach traumatischer Ursache und länger als drei Monate bei nicht-traumatischer Ätiologie, besteht.

In Europa wurde und wird noch teilweise fälschlicherweise der Begriff des apallischen Syndroms verwendet. Dieser ist sprachlich insofern nicht korrekt, da die Betroffenen nicht zwingend gänzlich ohne verbliebene Funktion im Pallium (Kortex) sind<sup>5</sup>. Auf die Morphologie wird im Punkt „Magnetresonanztomographie“ näher eingegangen.

Die „*European Task Force on Disorders of Consciousness*“ hat den Begriff „vegetativ“ als abwertend erachtet und den neutraleren Begriff „Unresponsive Wakefulness Syndrom“ (UWS) eingeführt.<sup>2,6,1</sup>

Bezeichnend für diesen Zustand, wie bereits kurz erwähnt wurde, ist, dass diese PatientInnen kein Bewusstsein aufweisen, weder für sich selbst noch für ihre Umgebung. In der klinischen Beobachtung bedeutet dies, dass auf jegliche Art von Stimuli, seien diese visuell, auditiv, taktil oder gar schädlich keine bewusste Reaktion vonseiten der Betroffenen erfolgt. Auch ist kein sprachliches Verständnis vorhanden bzw. eine adäquate Reaktion darauf.<sup>9</sup>

Sehr wohl aber sind UWS-PatientInnen in der Lage die Augen zu öffnen, intermittierend und verlangsamt Objekten visuell zu folgen, bisher aber ohne fehlenden klinischen Beweis, dies gezielt zu tun. Auch das Erzeugen von Geräuschen oder längere Wachperioden sind möglich.<sup>9</sup>

Es bestehen eine Harn- und Stuhlinkontinenz, aber autonome Störungen, wie Hypertonie, Tachykardie und Hypersalivation, können auftreten. Neben einer ausreichenden spontanen Respiration, ist eine intakte Kreislaufregulation wichtig und zumeist gegeben.<sup>9</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das UWS vor allem durch einen vorhandenen Schlaf-Wach-Rhythmus vom Koma unterscheidet. Sowohl der Übergang vom Koma in ein UWS ist möglich, als auch die Verbesserung des UWS in ein MCS, wobei letzteres oft sehr schwierig zu verifizieren ist.<sup>7,8,1,9</sup>

### **1.1.2 „Minimally Conscious State“**

Der „Minimally Conscious State“ („Minimalbewusstsein“) wird durch das Vorhandensein von inkonstantem, doch eindeutig reproduzierbaren zielgerichteten Verhalten definiert.<sup>9</sup>

Das wichtigste Unterscheidungskriterium zum UWS ist das Vorhandensein von Wahrnehmung. Unumgänglich als Voraussetzung für die richtige Einstufung des Zustandes ist der Ausschluss einer Aphasie, Agnosie oder Apraxie oder sonstiger sensomotorischer Einschränkungen, welche zu einer Falscheinschätzung führen können.<sup>10</sup>

Für DOC-PatientInnen, die sich von einem UWS erholen, wurde von der „*Aspen Neurobehavioral Conference*“ die Bezeichnung „Minimally Conscious State“ eingeführt<sup>10</sup>.

Die Betroffenen zeigen anders als beim UWS mehr als nur Reflexe. Allerdings sind keine vollständige und uneingeschränkte funktionale Kommunikation oder gar gezielter Objektgebrauch möglich.<sup>2</sup>

Betroffene sind in der Lage, Objekten oder Menschen visuell zu folgen und zu fixieren. Der ausschlaggebende Unterschied zum UWS ist, dass dieser Vorgang auch reproduzierbar ist. Nicht nur visuell, sondern auch körperlich sind Bewegungen gezielt zu Dingen oder Personen hin möglich. Situationsadäquate Reaktionen auf äußere Reize werden beobachtet. Teilweise sind sogar Ja-Nein-Antworten möglich.<sup>7</sup>

In diesem Zustand kann es transient oder dauerhaft zu Verbesserungen der kommunikativen Fähigkeiten kommen, aber auch zu einem unveränderten konstanten Verlauf.<sup>6</sup>

Die bisherigen Daten zeigen, dass der MCS eine bessere Prognose bezüglich möglicher Verbesserung des Bewusstseins aufweist als das UWS.<sup>1</sup>

### **1.1.3 Locked-In Syndrome**

Diese Bezeichnung wurde im Jahr 1966 von *Plum und Posner* geprägt. Definiert wird das „Locked-In Syndrome“ (LIS) durch Verlust von Sprache und Willkürmotorik, wobei bei manchen Formen sowohl Motorik als auch Sprache teils erhalten sein können<sup>11</sup>. Die Vigilanz als auch die kognitiven Leistungen sind zur Gänze erhalten. Darin besteht der große Unterschied zu UWS und MCS.

Die PatientInnen weisen Symptome wie Tetraplegie und Anarthrie auf. Als morphologische Ursache ist eine Defferenzierung kortikobulbärer und kortikospinaler Bahnen verantwortlich. Die Trennung dieser efferenten Bahnen

von Kortex zu Bulbus bzw. Rückenmark ist meist durch eine bilaterale Schädigung des Hirnstamm, wie durch Ischämie oder eine intrazerebrale Blutung bedingt.<sup>12</sup>

Teilweise können sich LIS PatientInnen durch eingeschränkte motorische Fähigkeiten, wie Blinzeln oder vertikale Augenbewegungen mitteilen. Dies ist ein weiterer Aspekt, durch welchen dieser Zustand strikt von UWS und MCS zu trennen ist.<sup>11,13</sup>

Das LIS kann nach je nach Ausprägung der motorischen Schädigung weiter unterteilt werden:

*Klassisches LIS:* Dieser Zustand ist definiert durch totale Immobilisation und es sind nur vertikale Augenbewegungen und/oder Blinzeln möglich.

*Inkomplettes LIS:* Hier ist eine geringe willkürliche Restmotorik vorhanden.

*Totales LIS:* Zu kompletter Immobilisation kommt hinzu, dass weder Augenbewegungen noch Blinzeln möglich sind, das Bewusstsein ist jedoch gänzlich intakt.

Es kann sehr schwierig sein, das LIS zu diagnostizieren, denn die Symptome sind denen von Bewusstseinsstörungen nicht unähnlich. Oft bemerken Angehörige Veränderungen oder Zeichen des vorhandenen Bewusstseins und Kognition zuerst. Die Dauer bis zur korrekten Diagnose beträgt im Schnitt 2,5 Monate.<sup>1</sup>

## **1.2 Epidemiologie**

Einleitend muss festgehalten werden, dass aufgrund fehlender einheitlicher Diagnosekriterien bezüglich Bewusstseinsstörungen und dessen spezifischen Unterteilungen die in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Daten teilweise sehr stark variieren.<sup>14,15,5,7,12</sup>

Auch Faktoren wie regionale Unterschiede, Uneinigkeit betreffend der Bezeichnung des Krankheitsbildes und eine vermutlich hohe Rate an unkorrekten Diagnosen beeinflussen die Erhebung exakter epidemiologischer Daten.<sup>14,2</sup> Ein weiteres Problem stellt die vergleichsweise kleine Population dar, welche oft nicht in forschenden Zentren, sondern in Einrichtungen für Langzeitpflege untergebracht ist. Dieser Aspekt erschwert die Erfassung aller Fälle mit „Unresponsive

Wakefulness Syndrome“ (UWS), „Minimally Conscious State“ (MCS) und „Locked-In Syndrome“ (LIS).

Weiterführend werden diese Syndrome daher zusammenfassend als Disorders of Consciousness (DOC) bezeichnet. Trotz vorhandener Skalen zur klinischen Einschätzung von Bewusstseinsstörungen ist eine Fehlinterpretation durch die Subjektivität der Beobachtenden gegeben. Daraus resultieren divergierende Zahlen von PatientInnen mit DOC.<sup>14,5,8</sup>

Ein Review bezüglich der weltweiten Epidemiologie, welcher sowohl VS als auch UWS inkludierte, zeigte eine Prävalenz an DOC-PatientInnen von 0,2-6,1/100.000 in Japan, den Niederlanden, Frankreich, USA, Dänemark, Italien und Österreich. Keine Angaben wurden zu den Regionen Afrika, Lateinamerika und Asien, mit Ausnahme von Japan, gefunden.<sup>14,15,6</sup> Allein auf UWS, vormals in der Literatur auch als „(Persistent) Vegetative State“ (PVS) bezeichnet, bezogen finden sich international wechselnde Prävalenz-Raten von 0,13-16,8/100.000 PatientInnen. Die Prävalenz der MCS wird in den USA mit 4,8-9,6/100.000 angegeben. In der Steiermark wurde in einer aktuellen Arbeit eine Inzidenz von UWS von 1,88/100.000 angegeben, ältere Daten für Österreich im Vergleich zeigen bei PVS eine Prävalenz von 3,36/100.000, für MCS 1,5/100.000 PatientInnen.<sup>15,7</sup> Rechnet man die aktuellen Zahlen aus der Steiermark auf die österreichische Bevölkerung hoch, ergäbe dies eine Inzidenz von 164,8/8.770.000 Einwohnern allein auf UWS bezogen.

Für Deutschland existieren keine validen Daten, anhand der amerikanischen Vorlage geht man von etwa 3000 PatientInnen mit Bewusstseinsstörungen aus.<sup>12</sup> Zusammengefasst für Europa ergibt sich hier eine Prävalenz von DOC-PatientInnen in Krankenhäusern von 0,5-2/100.000 mit einer Tendenz zur Steigerung.<sup>5</sup>

Die regionalen und nationalen Unterschiede lassen sich neben den bereits erwähnten Einflussfaktoren auch durch Unterschiede in der Qualität der Notfallversorgung, der Verfügbarkeit von Intensivstationen und Pflegeeinrichtungen, sowie gesellschaftlichen Unterschieden in den Entscheidungen betreffend lebenserhaltender Maßnahmen sowie unterschiedlicher Datenerhebung und Auswertung erklären.<sup>14,15</sup>

Untersuchungen in der Steiermark zeigen eine deutliche Dominanz von UWS beim männlichen Geschlecht. Der Anteil von Männern beträgt 78,9%. Das

Durchschnittsalter aller PatientInnen (beide Geschlechter) beträgt 57,8 Jahre (18 bis 78). Ein mögliches Erklärungsmodell für das häufigere Auftreten bei Männern stellt die höhere Rate an Herzinfarkten bei gleichzeitig häufigerem Überleben aufgrund verbesserter medizinischer Maßnahmen dar.<sup>15,2</sup>

### **1.3 Ätiologie**

Das Auftreten von persistierenden Bewusstseinsstörungen kann auf eine Reihe unterschiedlicher Ursachen zurückgeführt werden. Die häufigsten Ätiologien stellen schwere Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfälle und die zerebrale Hypoxie (vor allem bei Reanimationen nach Herz-Kreislaufstillstand).

Neben den bereits erwähnten Ursachen gibt es allerdings eine Vielzahl weiterer verschiedenster Ätiologien, welche eine Störung des Bewusstseins bedingen können. Diese werden nachfolgend gemäß den „Guidelines for Quality Management of Apallic Syndrome / Vegetative State“ auszugsweise (Abbildung 1) aufgelistet<sup>5</sup>.

Studien zur Häufigkeit von verschiedener DOC-Ätiologien, erbrachten divergierende Ergebnisse. In einer österreichischen Erhebung waren 22,9 % der DOC traumatisch bedingt, weitere 35,8 % durch Schlaganfälle und Hirnblutungen. 28,4 % der DOC standen in Zusammenhang mit zerebraler Hypoxie aufgrund prolongierter Reanimation<sup>7</sup>.

In den westlichen Ländern ging die Häufigkeit traumatisch bedingter Bewusstseinsstörungen in den letzten Jahren stark zurück<sup>15</sup>, als Erklärungsmodell dafür werden unter anderem die verbesserte Sicherheitstechnologie als verantwortlich herangezogen, welche vor allem bei Verkehrsunfällen zu tragen kommt.

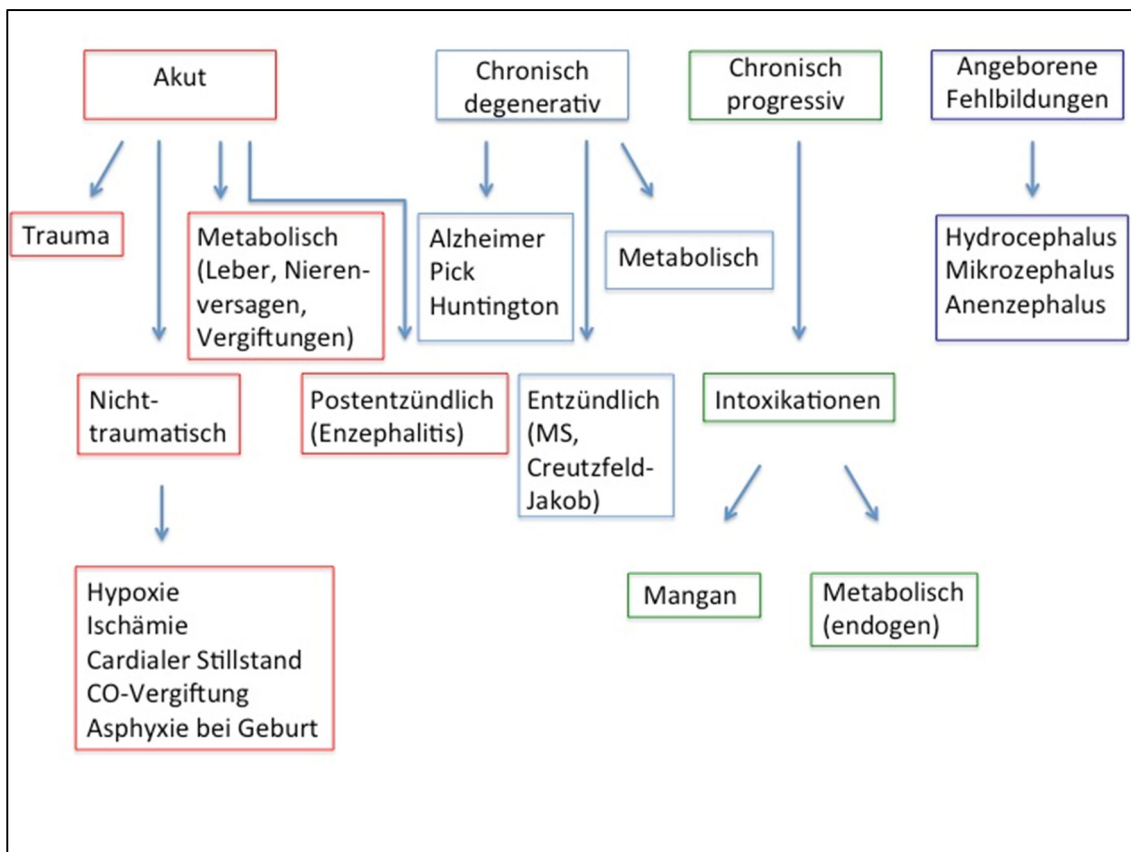
Die Zahl der hypoxisch bzw. ischämisch bedingten DOC-Fälle ist im Gegensatz dazu im Steigen. Immer mehr PatientInnen überleben durch die bessere medizinische Versorgung Herz-Kreislaufstillstände und Schlaganfälle<sup>7</sup>.

Wenn man nun die Situation in der Steiermark näher betrachtet, dann zeigen neueste Daten, dass die Ursache der Hirnschädigung durch prolongierte

Reanimation und daraus resultierender zerebraler Hypoxie mit 63% deutlich an erster Stelle steht. Danach kommen Hirnblutungen mit 21% und Traumata mit 16%. Auch Studien in Italien oder Bayern zeigen einen Rückgang bei den Zahlen traumatisch bedingter Wachkomafälle<sup>16,17</sup>.

Daraus ergibt sich eine Verschiebung des Alters und zwar nach oben hin, welche sich durch diese Ätiologien erklären lässt. Herzinfarkt und Schlaganfall sind vorwiegend bei Älteren, Unfälle vermehrt bei Jüngeren die Ursache für Wachkoma.

In den USA zum Beispiel überleben 30-50% aller PatientInnen einen Herzstillstand mit der Folge schwerer Hirnschädigung<sup>15</sup>.



**Abbildung 2:** Ätiologien des Apallischen Syndroms. Modifiziert nach von Wild, Klaus R; Gerstenbrand, Franz; Dolce, Giuliano; Binder H et al. Guidelines for quality management of apallic syndrome / vegetative state. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2007:268-292.

## **1.4 Magnetresonanztomographische Befunde bei DOC**

### **1.4.1 Morphologie**

Die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) ist die Methode der Wahl zur bildgebenden Diagnostik bei chronischen Gewebsschädigungen im Gehirn<sup>13</sup>.

Die strukturelle MRT-Untersuchung hat eine hohe diagnostische Sensitivität, jedoch keine DOC-Spezifität um Pathologien wie z.B. sekundäre Hirnatrophie oder diffuse axonale Verletzungen bei Scherverletzungen zu zeigen.<sup>5,6</sup>

In diesem Kapitel werden zunächst die bisher berichteten morphologischen zerebralen Veränderungen bei DOC-PatientInnen unter Berücksichtigung der jeweiligen zugrunde liegenden Ätiologie beschrieben. Bei der Auswertung der MRT Ergebnisse im Rahmen der gegenwärtigen Arbeit erfährt auch die Unterscheidung zwischen MCS und UWS unter Berücksichtigung der Klinik eine große Bedeutung.

Nach derzeitigem Wissensstand geht man von einem Modell aus, bei welchem bei anoxischen PatientInnen ausgedehnte Gehirngewebsschädigungen vom Mittelhirn bis zum Kortex bestehen und bei traumatischen PatientInnen fokale oder multifokale kortikale Läsionen vorliegen<sup>18</sup>.

#### **1.4.1.1 Traumatische Schädigung**

Nach einem stumpfen Schädeltrauma resultiert das Wachkoma zumeist aus ausgedehnter und bilateraler Schädigung der weißen Substanz in den Hemisphären, als Folge von diffusen axonalen Verletzungen „diffuse axonal injury“ (DAI). Charakteristisch sind ausgedehnte Schädigungen der Axone in den Hemisphären, dem Corpus Callosum, Zerebellum und Hirnstamm. Je nach Überlebensdauer zeigen sich charakteristische histologische Merkmale<sup>19</sup>. Bei Überleben von Tagen bis Wochen zeigen sich Mikroglialnarben, bei längerem Überleben von Wochen bis Monaten sogenannte Waller'sche Degenerationen<sup>19</sup>. Darunter versteht man ein Zugrundegehen des Nervenzellfortsatzes nach Axondurchtrennung distal der Schädigung, da dieser Bereich nicht mehr

ausreichend versorgt wird. Zudem werden von *Kinney und Samuels* bei stumpfem Trauma Hämorrhagien im Corpus Callosum und hämorrhagische Foci im dorsolateralen Quadranten des rostralen Hirnstammes beschrieben. Mit der Zeit zeigt sich reduziertes Volumen und erhöhte Dichte der weißen Substanz, ein sich verschmälerndes Corpus Callosum und kompensatorisch erweiterte Ventrikel.<sup>20</sup>

#### **1.4.1.2 Hypoxische Schädigung**

Das typische Schädigungsmuster entsteht durch selektive Suszeptibilität des zerebralen Gewebes gegenüber Sauerstoffmangel. Am anfälligsten sind der Neokortex, Hippocampus und der Kleinhirnkortex. Das Thalamusgewebe reagiert mäßig sensibel auf Sauerstoffmangel und am wenigsten anfällig sind Hirnstamm und Hypothalamus.<sup>16</sup>

Ein akutes globales hypoxisch/ischämisches PVS resultiert aus laminären Nekrosen im Kortex, welche diffus oder multifokal ausgedehnt sein können. Eine ischämische arterielle Grenzzonenschädigung (parasagittaler parieto-okzipitaler Kortex) kann überlagert sein von diffusen kortikalen Läsionen, außerdem ist eine zerebrale Nekrose oft begleitet von Neuronenverlust und/oder kleinen Infarktarealen der Basalganglien, des Thalamus oder des Zerebellum. Nicht betroffen sind hier der Hypothalamus, der Hirnstamm, das basale Vorderhirn und die Amygdala.<sup>16</sup>

Ein weiteres typisches Schadensmuster ist die Leukoenzephalopathie. Es finden sich ausgedehnte symmetrische Nekrosen in der zentralen weißen Substanz der zerebralen Hemisphären, mit geringer oder fehlender Schädigung der grauen Substanz. Dies ist typisch für sehr lange anoxische, aber auch hypertensive Zustände und auch bei langdauernden erhöhten venösen Druckverhältnissen<sup>20</sup>.

### 1.4.1.3 Fokale zerebrale Schädigung

Diese Art von Schädigungen, also fokale oder multifokale Läsionen, werden sowohl bei traumatischen, als auch bei Blutungs- oder Infarkt- bedingten zerebralen Schädigungen beobachtet<sup>18</sup>.

Im Detail konnte bei PatientInnen mit AS/VS aufgrund von Schädel-Hirn-Trauma primäre Läsionen des oberen Hirnstammes beschrieben werden<sup>21</sup>. Zudem wurden aber auch primäre diffuse Schäden innerhalb von Mittelhirnstrukturen über Basalganglien bis hin zum Neocortex führend beschrieben<sup>5</sup>.

*Firsching et al.* haben sogar den Schluss gezogen, dass ein durch akutes schweres SHT (Hirnschaden resultierend aus externer mechanischer Kraft)<sup>22</sup> verursachtes VS niemals in Abwesenheit von bilateraler Schädigung des Mesenzephalons auftritt, diese Pathologie also typisch für VS sei. Zudem zeigte sich, dass primäre bilaterale Läsionen von Pons und unterer Medulla Oblongata Prädiktoren eines fatalen Outcomes sind, da 98% der untersuchten Patienten mit dieser nachgewiesenen Pathologie starben<sup>23</sup>.

Prognostisch bedeutsam wurde bei *Von Wild* beschrieben, wenn in einer frühen Bildgebung primäre bilaterale Läsionen von Pons, oberem Hirnstamm und Mesenzephalon gezeigt wurden.<sup>5,6</sup>

### 1.4.1.4 Generalisierte zerebrale Schädigung

Ausgedehnte zerebrale Schäden vom Mesenzephalon bis zum Kortex findet man bei ischämisch bzw. hypoxisch bedingter Hirngewebsschädigung. Häufig werden auch Läsionen in der weißen Substanz, im Kleinhirn, Thalamus, Hippocampus sowie speziell im frontalen und parietalen Kortex beschrieben.<sup>15</sup> Ebenso typisch sind eine ausgeprägte Atrophie und erweiterte Ventrikel<sup>18,24</sup>.

Nicht nur traumatisch bedingt können Schäden im Thalamus und diffuse Schädigungen der subkortikalen weißen Substanz sog. „Diffuse axonal injury“ auftreten. *Jellinger et al.* formulierte die Hypothese, dass diffuse axonale Schädigung auch sekundär nach Hypoxie aufgrund zu hohen Hirndrucks auftreten können.<sup>3</sup>

Aufgrund der hohen Suszeptibilität grauer Substanz in den Hemisphären finden sich bei ischämisch/hypoxisch bedingten Bewusstseinsstörungen ausgedehnte Nekrosen im zerebralen Neokortex, welche fast immer mit Schädigungen des Thalamus assoziiert waren.<sup>5,6</sup> Einen Überblick zeigt Tabelle 1.

Schädigungsmuster	Ätiologie	Lokalisation	Besonderheiten
<b>Fokal/Multifokal</b>	Trauma, Blutung, Infarkt	oberer Hirnstamm, Mittelhirn, Basalganglien, Neocortex	bilaterale Schädigung Mesenzephalon, schlechteres Outcome bei primärer Schädigung von Pons/Medulla oblongata
<b>Generalisiert</b>	Ischämie, Hypoxie	Mesenzephalon bis Kortex, weiße Substanz, Kleinhirn, Thalamus, Hippocampus, frontaler/parietaler Kortex	Nekrosen, Atrophie, erweiterte Ventrikel, Thalamus fast immer geschädigt, hohe Anfälligkeit grauer Substanz

**Tabelle 1:** Überblick Schädigungsmuster

#### 1.4.1.5 Vergleich zwischen traumatischer und nichttraumatischer Ätiologie

In einem Vergleich. traumatisch und nicht-traumatisch bedingte zerebrale Befunde beobachteten *Guldenmund et al.*, dass traumatisch verursachte DOC vergleichsweise häufiger Schädigungen im Thalamus, Mesenzephalon, Pons, Hypothalamus, basalem Vorderhirn und Zerebellum aufweisen.<sup>25</sup>

Eine Postmortem-Studie von *Kinney and Samuels* 1994 zeigte nach Trauma häufig diffuse Störungen subkortikaler weißer Substanz, nach Hypoxie meist ausgedehnte Nekrosen im zerebralen Kortex.<sup>20,26</sup>

#### 1.4.1.6 Spezielle Lokalisationen

*Thalamus*: Eine weitere Folge der Hypoxie ist die selektive Nekrose des Thalamus, wobei auch der Kortex nicht zwingend zur Gänze ausgespart wird<sup>27</sup>. Die Läsionen sind fokal begrenzt und der Thalamus ist unverhältnismäßig involviert. Hirnstamm, Hypothalamus und basales Vorderhirn sind intakt<sup>27</sup>. Diese spezielle Morphologie findet sich weit weniger häufig als ausgedehnte kortikale Schädigungen, jedoch wiegen die Folgen nicht weniger schwer. Der Mechanismus lässt sich wie folgt erklären. Ein Hirnödem kann bei Ischämie zu transtentorialer Herniation führen, wodurch die Arteria cerebri posterior und deren Äste, welche den Thalamus versorgen, komprimiert werden<sup>28</sup>.

*Mesenzephalon*: *Firsching et al.* beschreiben, dass ein durch akutes schweres Schädelhirntrauma verursachtes VS immer ein Auftreten von bilateraler Schädigung des Mesenzephalon nach sich zieht, und bezeichnet dies als „typisches“ Phänomen bei VS<sup>5</sup>.

#### **1.4.2 Aussagekraft von MRT- Signalabnormitäten auf verschiedenen Sequenzen**

Im Rahmen dieser Arbeit werden T1, T2, FLAIR und SWI-Sequenzen bei der Befundung verwendet.

In der T1-Gewichtung erscheint die weiße Substanz hell, die graue dunkel und Liquor schwarz. Umgekehrt ist es der Fall bei der T2-Gewichtung. Dieser Unterschied ergibt sich aus differierenden Spin und Echozeiten der angeregten Wasserstoff-Ionen<sup>29</sup>.

Eine weitere Sequenz ist die T2\*-Sequenz. Hier wird das Gradientenecho durch Heterogenität, welche durch paramagnetische Blutabbauprodukte entsteht, verkürzt. Somit ist diese Sequenz in der Lage, auch kleine Hämosiderin Ablagerungen selbst Jahre nach dem Geschehen zu detektieren<sup>30</sup>.

Die *Fluid Attenuated Inversion Recovery* oder *Fluid-attentuierte Inversionsgewinnung* (FLAIR) zeigt sich der T2-Sequenz überlegen in Bezug auf zerebrale Läsionen in der Nähe von Liquor, welche besser detektiert werden.

Hohe Signale in FLAIR-Sequenzen können neben Entzündungen auch Demyelinisierung, parenchymale Zerstörung oder posttraumatische ischämische oder gliotische Veränderungen repräsentieren<sup>30</sup>.

SWI (Susceptibility-Weighted Imaging) ist eine Technik, welche den Bildkontrast zwischen Geweben verbessert und ist sowohl für paramagnetische als auch diamagnetische Substanzen empfindlich. SWI entsteht durch Kombination der Daten von Größe und Phase im Gradientenecho. Diese Methode ist in der Lage, hochauflösende Abgrenzungen der zerebralen Venenarchitektur darzustellen und außerdem besonders sensibel auf deoxygeniertes Blut. Somit verwendet man diese Sequenz unter anderem um venöse Anomalien, intrakranielle Blutungen oder traumatische Hirnverletzungen zu untersuchen.<sup>31</sup>

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass klassische MRT-Sequenzen prognostischen Wert bezüglich des Langzeit-Outcomes haben<sup>13</sup>. Zum Beispiel korreliert das Vorhandensein von Läsionen im Corpus Callosum und dorsolateralem Hirnstamm mit schlechterem Outcome<sup>32</sup>.

Daneben zu erwähnen sind noch die funktionelle MRT, die Diffusions-Tensor-Bildgebung sowie das Resting State functional MRI, auch wenn diese im Rahmen dieser Arbeit nicht angewendet wurden.

Funktionelle Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomographie (fDT-MRI) ist eine verbesserte Technik, welche mikroskopisch dreidimensionale Wasserbewegung im Gewebe misst.<sup>26</sup> Im Liquor ist diese isotrop, also in alle Richtungen gleich. Anders in der weißen Substanz des ZNS, hier ist die Bewegung der Wasserteilchen anisotrop, wenn auch innerhalb dieser Faserbündel aus Nervengewebe eingeschränkt. fDT MRI misst die gesamte Diffusionsmenge und die Anisotropie.<sup>26,33</sup> Diese Methode ist daher in der Lage die Integrität der weißen Substanz im Gehirn zu messen.<sup>1</sup>

Ebenso könnte fDT MRI helfen VS und MCS in Zukunft funktionell-morphologisch zu unterscheiden, da bei VS die kortiko-kortikale und thalamo-kortikale Bahn gestört ist.<sup>34,35</sup>

Durch diese Methode konnte eine validere 1-Jahres-Vorhersage des individuellen Outcomes getroffen werden, als durch klinische Marker. Dies betrifft sowohl

traumatisch als auch anoxisch bedingte Gehirnschädigungen<sup>13,26</sup>. Bei schweren traumatischen Hirnschädigungen konnte ein schlechteres 1-Jahres-Outcome prognostiziert werden, wenn 8 Wochen nach Verletzung mittels DTI eine verminderte regionale fraktionierte Anisotropie (FA) im Gehirn verzeichnet wurde<sup>36</sup>. Bei PatientInnen mit anoxischer Hirnschädigung waren FA Veränderungen, welche vermehrte Desorganisation der weissen Substanz widerspiegeln, mit schlechterem Outcome (Tod oder schweren neurologischen Einschränkungen) assoziiert<sup>37</sup>.

Funktionelle MRT untersucht metabolisch aktive Regionen im ZNS, wie etwa die wichtige kortiko-kortikale und thalamo-kortikale Verbindungen.<sup>38</sup> So kann zum Beispiel die Gehirnaktivität und deren Veränderung dargestellt werden, wenn der Patient/die Patientin in der Lage ist, Geräusche oder Stimmen wahrzunehmen.<sup>39</sup> Sensorische Einschränkungen, wie Aphasie können bei dieser Methode zu einem falsch negativen Ergebnis führen.<sup>39</sup>

Zur erweiterten Datengewinnung kann auch ein Resting State functional MRI (rsfMRI) durchgeführt werden. Es zeigt das multiple Zusammenwirken des kortikalen und subkortikalen Netzwerks bei zeitgleicher Aktivierung.<sup>35</sup> Der Patient/die Patientin befindet sich hier in einem wachen Zustand, bekommt aber keine gezielten Stimuli oder Aufgaben.<sup>39</sup> Da es sehr sensitiv auf Kopfbewegungen des Patienten/der Patientin ist<sup>35</sup>, ist eine Sedierung oft von Vorteil.

## **1.5 Sedierung**

Um eine ausreichende Qualität der Bildgebung gewährleisten zu können, ist es von großer Wichtigkeit, dass DOC-PatientInnen während der Durchführung der MRI Untersuchung ruhig liegen und sich nicht bewegen. Da diese im Gegensatz zu anderen PatientInnen nicht dazu aufgefordert werden können, müssen die Betroffenen für die Untersuchung meist sediert werden. Bisher gibt es kaum Daten dazu.<sup>39</sup>

Es wurde nur eine Studie gefunden, welche dieses Thema aufgreift<sup>39</sup>. Propofol wurde zur Sedierung während rsfMRI Untersuchungen verwendet. Verglichen

wurden Gesunde, nicht-sedierte DOC Patienten/innen und sedierte DOC PatientInnen. Zusammengefasst zeigt sich bei der sedierten Gruppe verminderte Propofol-induzierte Kommunikation von Thalamus und Insula, wobei diese Verminderung relativ gering ist im Vergleich zu den bereits bestehenden Verbindungsproblemen bei DOC. Nebenwirkungen der Sedierung wurden nicht berichtet.<sup>39</sup>

Neben Propofol finden vor allem Midazolam und Lorazepam Anwendung in der Sedierung bei Untersuchungen. Im Folgenden sollen diese kurz beschrieben werden. Inwieweit die Wirkung dieser Medikamente bei DOC-Patient/innen im Vergleich zu gesunden PatientInnen differiert, ist nicht bekannt.

### **Propofol**

Propofol ist ein Kurzanästhetikum und wirkt bei einmaliger Injektion 5-8 Minuten. Auf das Herzkreislauf-System hat es einen ausgeprägten vasodilatatorischen und stark negativ inotropen Effekt. Zudem reduziert es den Sympathikotonus und schwächt den Barorezeptorreflex, was bei Bolusgabe zu einer Senkung von Herzminutenvolumen und arteriellem Mitteldruck führt.

Propofol verursacht dosisabhängig eine Atemdepression bis hin zum Atemstillstand, weshalb häufig eine mechanische Beatmung von PatientInnen notwendig ist. Propofol bewirkt außerdem eine Bronchodilatation und vermindert das Auftreten von reflektorischen Bronchospasmen.

Im Gehirn wird der Blutfluss und Metabolismus gehemmt und der intrakranielle Druck sinkt ab. Propofol wirkt antikonvulsiv und wird auch in der Behandlung des Status epilepticus eingesetzt. Zu erwähnen ist noch, dass keine analgetische, jedoch eine antiemetische Wirkung besteht.<sup>40</sup>

### **Midazolam und Lorazepam**

Midazolam und Lorazepam zählen zu den injizierbaren Benzodiazepinen. Der wichtigste Unterschied ist die Wirkdauer: Midazolam ist kurzwirksam, während Lorazepam zu den mittellang wirksamen Benzodiazepinen zählt. Benzodiazepine, wirken je nach Dosis anxiolytisch, sedativ, myotonolytisch, anterograd amnestisch und antikonvulsiv. Wie Propofol sind sie nicht analgetisch.

Der Atemantrieb kann je nach Dosissteigerung bis zum Atemstillstand gehemmt werden. Äußerste Vorsicht ist hier insbesondere bei Kombinationen mit Opioiden

oder anderen Hypnotika geboten. Eine erhöhte Hypoxietoleranz kann auftreten, der  $\text{CO}_2$  abhängige Atemantrieb bleibt aber bestehen. Durch die muskelrelaxierende Wirkung kann es zur Erschlaffung von Hals- und Rachenmuskulatur und daraus resultierender mechanischer Verlegung der Atemwege führen.

Die zerebrale Wirkung ist mit jener von Propofol vergleichbar. Es kommt zu Reduktion von Metabolismus, Durchblutung und Sauerstoffversorgung.

Benzodiazepine wirken antikonvulsiv, können aber gerade bei älteren PatientInnen auch zu paradoxen Erregungszuständen mit Angst, gesteigerter Unruhe oder Schlaflosigkeit führen.<sup>41</sup>

Wie sich aus oben Beschriebenem ergibt, sind Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung wichtige Parameter für die Überwachung bei der Gabe von Sedativa.

## **1.6 Zielsetzung**

In dieser Arbeit sollen die zerebralen morphologischen Veränderungen bei Wachkomapatienten/innen basierend auf strukturellen MRT-Untersuchungen beschrieben und verglichen werden. Des Weiteren sollen mögliche Korrelationen mit ätiologischen Faktoren und dem klinischen Zustandsbild, hier sei vor allem die Unterscheidung von MCS und UWS genannt, in der Auswertung miteinbezogen werden.

Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung ist es die Sedierung bei DOC-PatientInnen zu beleuchten, gerade auch da zu diesem Thema in der Literatur nur eine einzelne Studie finden ist. Es wird dabei insbesondere untersucht, welche Dosis und Überwachung notwendig sind, um bei DOC-PatientInnen eine sichere und wirksame Sedierung durchführen zu können. Es soll beobachtet werden, wie PatientInnen mit Bewusstseinsstörungen auf Sedativa reagieren und ob Komplikationen auftreten.

Anhand von zehn prospektiv untersuchten PatientInnen sollen Befunde aus dedizierten MRT-Untersuchungen bei DOC-PatientInnen in Bezug auf die stattgehabte Ätiologie, den klinischen Zustand (UWS und MCS) und Verlauf

beschrieben werden. Unterschiedlichste morphologische Veränderungen sind je nach Ätiologie der Hirnschädigung, wie beispielsweise globale Hypoxie, Z.n. Hirnblutungen etc., zu erwarten.

Die Fragestellung beschäftigt sich einerseits damit einen Zusammenhang zwischen Ätiologie und Morphologie zu finden, andererseits soll damit auch die Grundlage für weiterführende zukünftige Studien generiert werden, die sich damit beschäftigen, ob sich aus derartigen Befunden möglicherweise langfristig zukünftige Krankheitsverläufe vorhersagen lassen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchungsdesign**

Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen einer kollaborativen Studie durchgeführt, in welcher unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten bei DOC-PatientInnen angewandt werden, um (patho-)physiologische Prozesse im Wachkoma zu erforschen. Eine der verwendeten Modalitäten ist die MRT.

Aufgrund der vergleichweisen Seltenheit des Erkrankungsbildes, der damit verbundenen kleinen Anzahl an DOC-PatientInnen und der Aufwendigkeit der Untersuchungen wurde als Studiendesign dieser Diplomarbeit Fallkasuistiken gewählt.

Bezüglich der Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

### **2.2 Literatursuche**

Über Mendeley und Pubmed wurde mit den Begriffen „Vegetative State“, „Unresponsive Wakefulness Syndrome“, „Locked-in syndrome“, „MRI“, „cerebral morphology“, „Diffusion-Tensor-Imaging“, „Sedation of DOC patients“, Midazolam, Lorazepam und Propofol sowie „Flair“ und „SWI“ gesucht. Die Begriffe wurden in mehrfachen Kombinationen eingegeben. Verwendet wurden Artikel, wenn sie einen direkten Zusammenhang zum Thema aufweisen konnten. Verworfen wurde all jene, sich primär auf neurodegenerative Erkrankungen bezogen. Nur ein Artikel wurde über Sedierung bei DOC gefunden und verwendet. Lehrbücher wurden für die Beschreibung der Medikamente verwendet<sup>40</sup>.

## **2.3 Datenerhebung**

Im Zeitraum 01.09.2016 bis 30.11.2017 wurden bei insgesamt 10 PatientInnen mit unterschiedlichen Formen des Wachkomas MRT-Untersuchungen des Gehirns durchgeführt. In der Regel wurden hierzu die PatientInnen per Rettungstransport in Arztbegleitung von der Albert-Schweitzer-Klinik (ASK) zum MRT an die Universitätsklinik für Radiologie transferiert, in einzelnen Fällen wurden PatientInnen mit Bewusstseinsstörung nach Anschluss der Akutbehandlung unmittelbar vor Erstaufnahme in der ASK untersucht.

Während der gesamten Untersuchungsdauer war ein in der Notfallmedizin ausgebildeter Arzt sowie eine/ein Radiologietechnologin/Radiologietechnologe anwesend. Die PatientInnen wurden durch Pulsoxymetrie, EKG-Monitoring und oszillatorische Blutdruckmessung überwacht. Sieben PatientInnen wurden nach prospektiv gestaltetem Sedierungsprotokoll sediert, bei drei PatientInnen war dies aus organisatorischen Gründen nicht der Fall.

Angewendet wurden unterschiedliche MR- Sequenzen, neben den Standard Gewichtungen T1 und T2 wurden auch SWI und FLAIR zur besseren Beurteilung von Blutungen und Hämosiderinablagerungen miteinbezogen.

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla-MRT (Tim Trio, Siemens Erlangen) durchgeführt, dieses ist für klinische Studien zugelassen. Sowohl die Gesamtuntersuchungsaufsicht und als auch die Koordination erfolgte durch den Leiter der Forschungseinheit für Neuronale Plastizität & Reparatur, Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger.

## **2.4 Datenauswertung**

Im folgenden Arbeitsschritt wurden die MRT-Bilder aller PatientInnen analysiert.

Der dafür notwendige Zugriff auf das Bildarchivierungssystem erfolgte dabei über das Krankenhausinformationssystem MEDocs. Die Befundung der MRT-Bilder für diese Arbeit wurde jedoch direkt ab der Befundungskonsole in axialer und teils auch sagittaler Schichtführung durchgeführt. Die Befunde wurden schließlich gemeinsam mit Prof. Enzinger unter Verwendung aller morphologischen Sequenzen nach dem im Anhang befindlichen Schema ausgewertet, um danach Fallkasuistiken unter Berücksichtigung und Einbezug der Krankengeschichte zu erstellen und in dieser Arbeit zu präsentieren.

Beurteilt wurden hier insbesondere die Lokalisation der Hauptschädigung, der Grad der Atrophie, wobei hier Augenmerk auf Weite der Ventrikel und Sulci gelegt wurde, sowie weitere morphologische Abnormitäten. Diese umfassen Veränderungen des Marklagers, Makro- und Mikroblutungen, Hämosiderosezeichen und Hinweise auf Waller'sche Degeneration. Zusätzlich sind im Anhang die verschiedenen Grade von Atrophie und Marklagerläsionen anhand eines in der SIFAP-Studie<sup>42-44</sup> verwendeten Schemas aufgezeigt und beschrieben.

## **2.5 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Inkludiert wurden PatientInnen beider Geschlechter mit UWS, MCS und LIS über 18 Jahren, unabhängig der zugrundeliegenden Ätiologie und ohne Rücksicht auf Komorbiditäten.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen, welche generelle Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT- Untersuchung aufwiesen. Dazu gehören zum Beispiel alle Betroffenen mit jeglicher Form von magnetischen Metallimplantaten.

Die DOC-PatientInnen werden in der ASK auf der eigens dafür spezialisierten Wachkomastation betreut (<https://ggz.graz.at/de/Einrichtungen/Klinik/Albert-Schweitzer-Klinik>), die Dauer des DOC war kein Auswahlkriterium.

### **2.5.1 Einwilligung**

Alle Teilnehmer mussten schriftlich zur Studienteilnahme zustimmen. Da alle ProbandInnen nicht einwilligungsfähig waren, wurde dies durch deren gesetzliche Vertreter/innen übernommen.

Informationen bezüglich Zweck, Methoden, Finanzierung, Datenschutz, eventuelle Interessenskonflikte, Zugehörigkeit des Forschers zu einer Institution, erwarteten Nutzen sowie Risiken der Studie wurden fachgerecht vermittelt. Auch wurden die TeilnehmerInnen beziehungsweise deren gesetzliche Vertreter/innen über den jederzeit möglichen Ausstieg aus der Studie informiert.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 *Deskription des Patientenkollektivs***

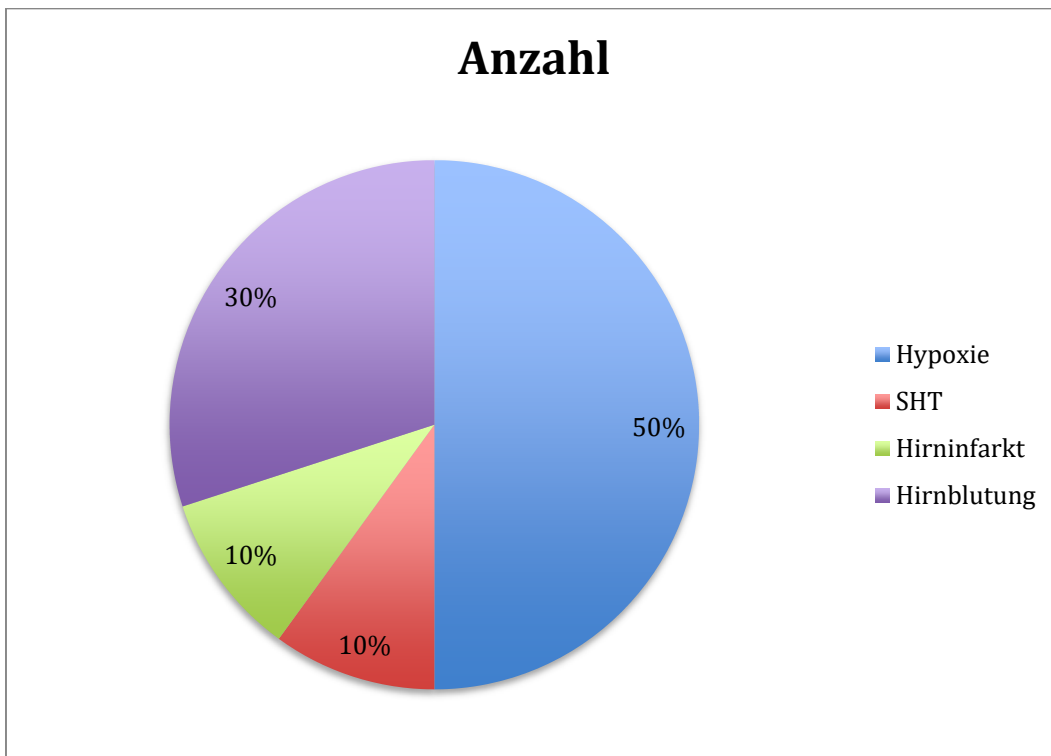
Die Geschlechterverteilung in dieser Studie zeigt, dass der Anteil der betroffenen Männer überwiegt. Von den 10 PatientInnen waren 6 Personen männlich und 4 weiblichen Geschlechts.

Das Alter der StudienteilnehmerInnen betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 49,3 Jahre. Bei einem Median von 54 Jahren reichte die Spannweite von 20 bis 79 Jahren, wobei die Standardabweichung 16,3 Jahre beträgt.

Wie in folgender Abbildung gezeigt, sind 50 % der betroffenen 10 DOC-Fälle durch Hypoxie bedingt. Bei 3 PatientInnen war eine Hirnblutung die Ursache und bei je einem ein Hirninfarkt und SHT.

5 PatientInnen waren klinisch im Zustand des MCS, wovon 3 eine Hirnblutung und jeweils eine(r) eine Hypoxie bzw. ein SHT als Ätiologie aufwies. Wiederum 5 PatientInnen befanden sich klinisch im UWS, hier hatten 4 eine Hypoxie und 1 einen Hirninfarkt als Ursache.

Die durchschnittliche Dauer zwischen dem Zeitpunkt des ursächlichen Ereignisses und der Durchführung der MRT Untersuchung für diese Studie betrug rund 3,2 Jahre. Die Spannweite mit einem Minimum von 17 Tagen bis zu einem Maximum von 16 Jahren ist hier enorm. Der errechnete Median beträgt 6 Monate.



**Abbildung 3:** Verteilung der Ätiologie

### **3.2 MRT-Befunde**

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der Datenauswertung anhand von 10 Fallvignetten dargestellt. Neben einer allgemeinen Überblickstabelle werden für jeden einzelnen Fall auch die morphologischen Befunde aus der MRT-Untersuchung in verschiedenen Sequenzen nach dem im Anhang beschriebenen Beurteilungsschema angeführt. Zusätzlich werden auch die Daten bezüglich der Sedierung während den Untersuchungen präsentiert.

Abschließend werden die unterschiedlichen zerebralen Morphologien tabellarisch verglichen und in Zusammenhang mit Ätiologie, Dauer, Art der Bewusstseinsstörungen (UWS, MCS) und Alter der Betroffenen gesetzt.

StudienID	Geschlecht	Alter (Jahre)	Ätiologie	Datum	MRT
01	M	37	SHT	18.06.2000	20.09.2016
02	W	54	Hypoxie	06.01.2010	02.12.2016
03	M	63	Hirnfarkt	24.09.2016	10.01.2017
04	W	46	Hypoxie	22.11.2016	14.02.2017
05	W	20	Hypoxie	24.09.2015	16.03.2017
06	W	54	Hirnblutung	12.07.2016	28.03.2017
07	M	79	Hirnblutung	28.03.2016	06.04.2017
08	M	55	Hirnblutung	30.04.2017	06.06.2017
09	M	28	Hypoxie	20.05.2017	07.06.2017
10	M	57	Hypoxie	04.07.2017	09.11.2017

**Tabelle 2:** Überblick der Patientendaten

## Fall 01

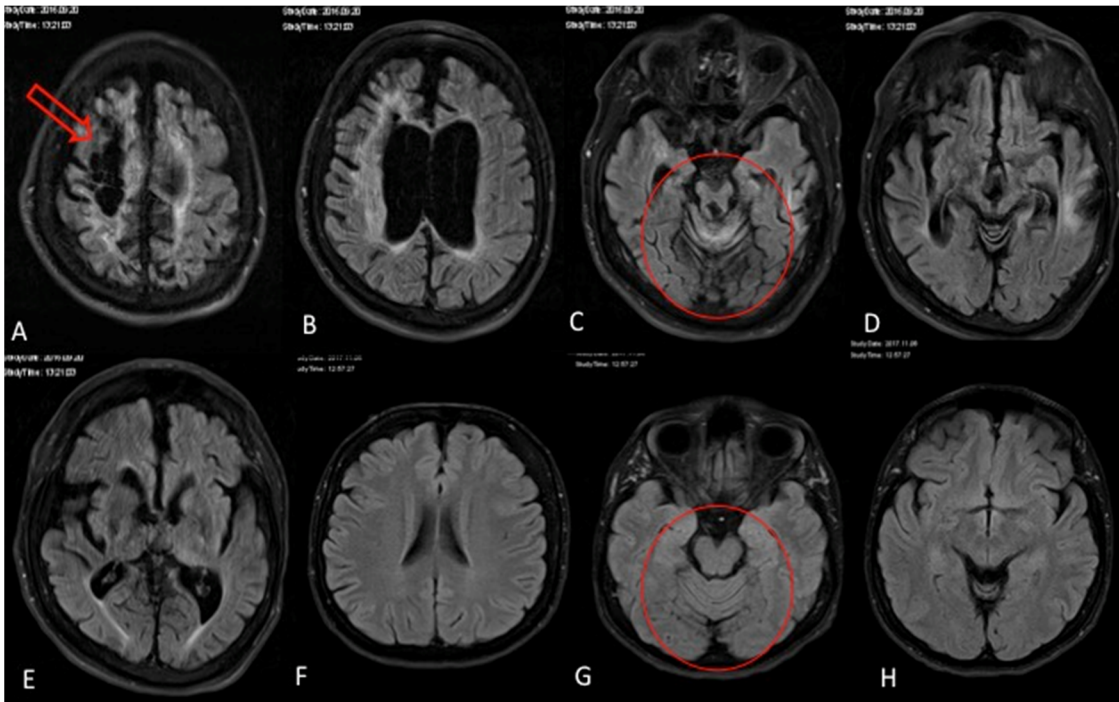
Der männliche 37-jährige Patient erlitt vor 17 Jahren ein schweres Schädel-Hirn-Trauma bei einem Verkehrsunfall. An der ASK wurde das Zustandsbild im Sinne eines Minimalbewusstseins (MCS) angegeben.

Klinisch zeigt der Patient Blickfixation und Augenfolgebewegungen auf akustische, visuelle oder taktile Reize, keine sprachlichen oder stimmlichen Äußerungen, keine Spontan- oder Willkürbewegung, jedoch ist ein situatives Verständnis auf Grundlage einer Basiskommunikation gegeben.

In der MRT vom 20.09.2016 zeigen sich bei deutlicher Artefaktüberlagerung ausgeprägte Parenchymdefekte vorwiegend rechts hochfrontal, aber auch zerebellär beidseits, links mehr als rechts. Zudem finden sich flächige Signalalterationen im supratentoriellen Marklager beidseits rechts mehr als links, in erster Linie im Sinne einer Gliose.

Eine ausgeprägte Ausweitung der inneren Liquorräume sowie eine diffuse globale zerebrale und geringer auch zerebelläre Atrophie sprechen für Sekundärschäden im Rahmen der Erkrankung. Als weitere Korrelate des längerfristigen Wachkomazustandes liegen eine auffällige Volumsreduktion des Hirnstamms und der Kleinhirnstiele vor (Ausdruck der Deafferentierung).

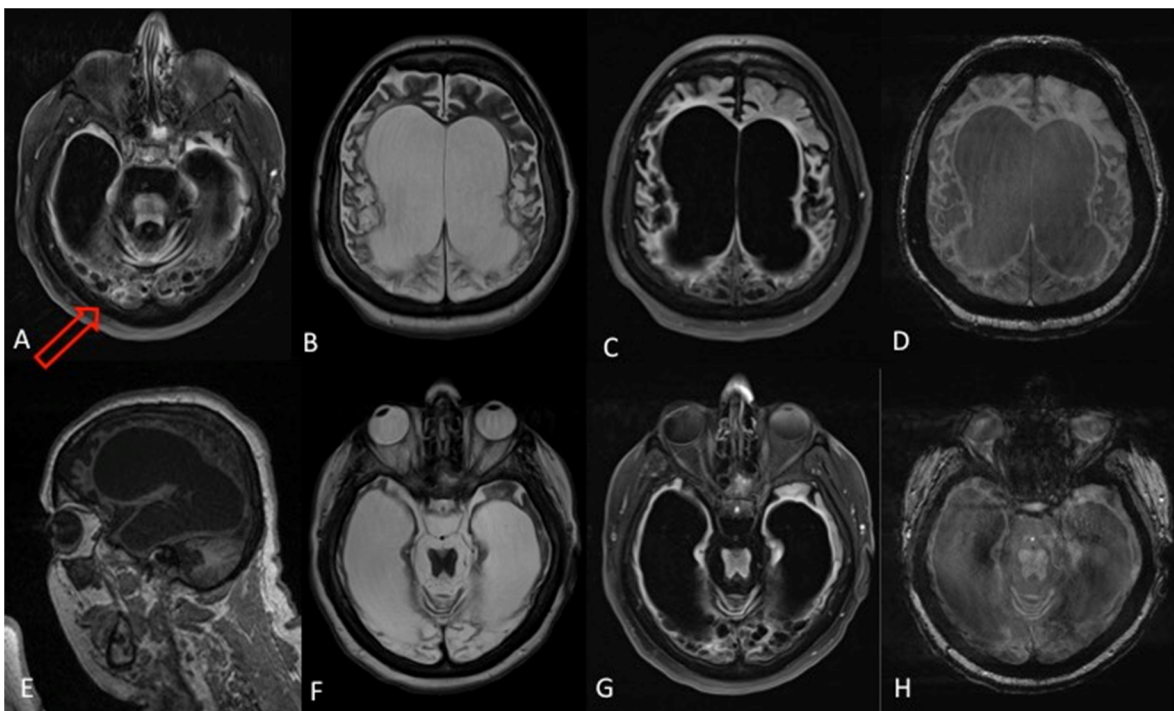
Aufgrund gravierender Bewegungsartefakte musste die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden.



**Abbildung 4, 37 jähriger Mann mit MCS (A-E) im Vergleich zu einer gesunden Probandin (F-H),** Ausgeprägter Parenchymdefekt rechts hochfrontal (A), flächige Signalalterationen im rechten supratentoriellen Marklager (E), deutliche Ausweitung insbesondere der inneren Liquorräume beim Patienten (B) im Vergleich zu einer gesunden Probandin (F), zerebrale und zerebelläre Atrophie beim Patienten (C, D) im Vergleich zu einer gesunden Probandin (G, H)

## Fall 02

Weibliche 54-jährige Patientin, befindet sich seit protrahierter kardiopulmonaler Reanimation mit zerebraler Hypoxie im Jänner 2010 im DOC-Zustand (UWS). Klinisch zeigt sich eine kurzfristige Blickfixation auf Ansprache, jedoch keine Blickfolgebewegungen, kein Befolgen von Aufforderungen und keine Spontan- oder Willkürmotorik oder Abwehrbewegungen. Der Schluckreflex ist induzierbar. In der Bildgebung vom 02.12.2016 findet sich eine massive Ventrikulomegalie bei ausgedehnt regressiv transformiertem, teilweise "wabig" imponierendem und liquefiziertem Restparenchymgewebe. Insbesondere die Okzipital- und Temporalregionen, aber auch die Zentralregionen sind höchstgradig atrophiert. Ebenso zeigt sich eine höchstgradige Atrophie der Kleinhirnhemisphären und Kleinhirnstiele, sowie der Crura cerebri und des Hirnstamms, was für eine retrograde Degeneration und Deafferentierung spricht. Diese Veränderungen sind in betroffenem Fall als Spätfolge einer diffusen hypoxischen Enzephalopathie zu werten.



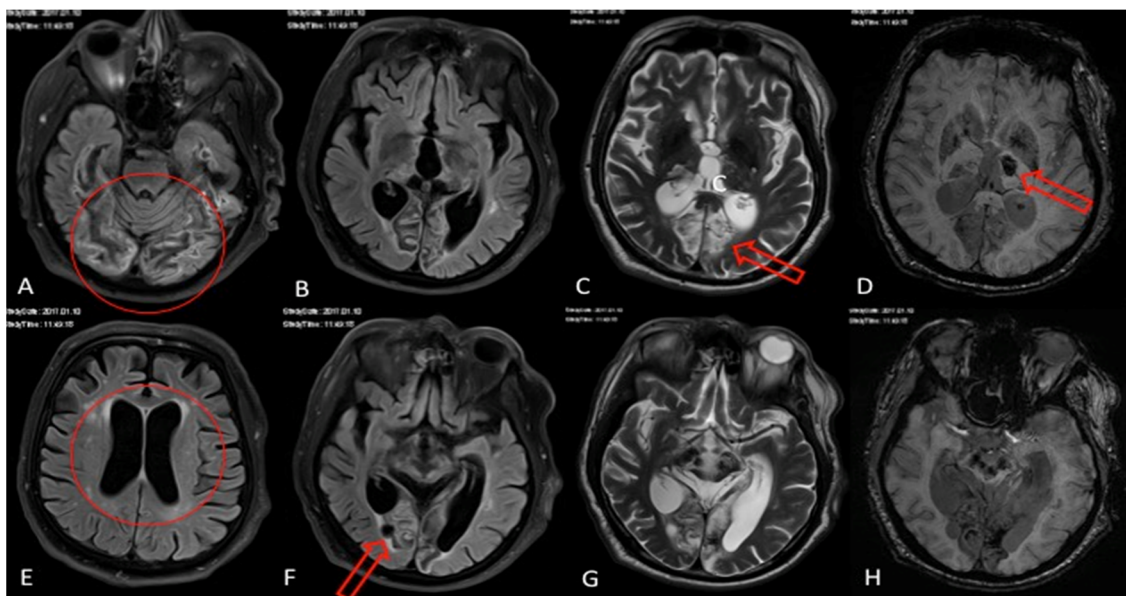
**Abbildung 5, 54 jährige Patientin im Wachkoma, FLAIR-Sequenz:** „wabig“ imponierendes Parenchym (A), **T1-Sequenz:** massive Ventrikulomegalie im Sagittalschnitt (E), ebenso massive Ventrikulomegalie im Vergleich **T2-** (B,F), **FLAIR-** (C,G) und **SWI-Sequenz** (D,H)

### Fall 03

Männlicher 63-jähriger Patient, anamnestisch im Zustand des UWS nach ischämischen Infarkten im Mesencephalon, Thalamus sowie Posteriorstromgebiet beidseits. Als Ätiologie wurde eine Basilarisspizenthrombose mit spontaner Rekanalisation suspiert.

In der MRT vom 10.01.2017 stellen sich ausgedehnte Parenchymuntergangsbezirke mit laminaren kortikalen Nekrosen biokzipital unter Einbeziehung der Mesiotemporalregion im Posteriorstromgebiet beidseits dar, darüber hinaus eine weitreichende Destruktion des Mittelhirns. Zudem zeigen sich ausgeprägte bithalamische Substanzdefekte postischämischer Genese.

Im Vergleich zu einer Voruntersuchung kurz nach dem stattgehabten Schlaganfall lässt sich eine zunehmende Ausweitung der inneren und äußeren Liquorräume, insbesondere auch eine zunehmende zerebelläre Atrophie als möglicher Ausdruck einer Deafferenzierung erkennen. Im Bereich der beschriebenen Infarktareale Suszeptibilitätsartefakte in der SWI-Sequenz, in erster Linie als Folgezustand nach hämorrhagischer Transformierung des ischämisch infarzierten Gewebes zu werten.



**Abbildung 6, 63 jähriger Patient im UWS, FLAIR-Sequenz:** Parenchymuntergangsbezirke okzipital (A) erweiterte Liquorräume (E), Vgl. **FLAIR-** (B,F), **T2-** (C;G) und **SWI-Sequenz** (D,H): ischämische Infarkte im Mesenzephalon, Thalamus sowie Posteriorstromgebiet beidseits, hämorrhagische Transformation insbesondere im linken Thalamus (D, Pfeil).

## Fall 04

Eine weibliche 46-jährige Patientin bei Zustand nach Alkoholintoxikation mit Aspiration, Bradykardie und kardiopulmonaler Reanimation im November 2016. Anamnestisch besteht seitdem ein Wachkomazustand (UWS).

Klinisch spontanes Augenöffnen ohne Blickkontakt oder Blickfolge, keine sprachlichen Äußerungen, Spontanmotorik oder Reaktion auf Schmerzreize vorhanden.

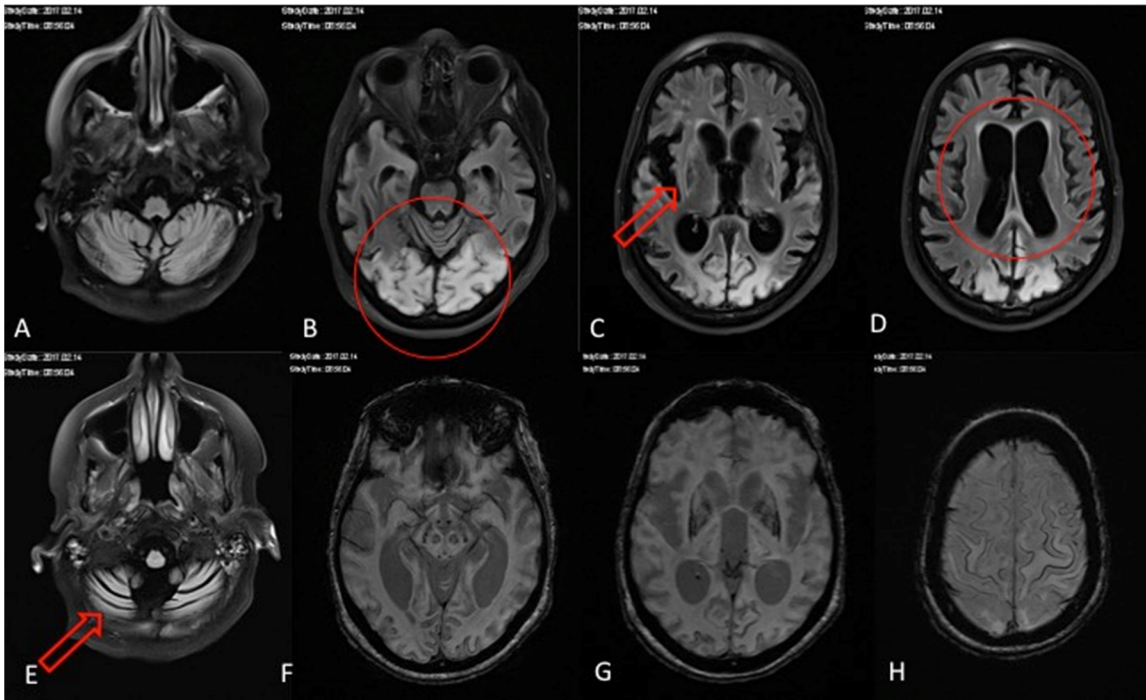
Im Bereich der Okzipitalregionen lassen sich in der MRT vom 14.02.2017, also 2 ½ Monate nach dem Akutereignis, beidseits kortikale bzw. subkortikale Schwellungen erkennen, zudem ausgedehnte Marklagerveränderungen parietookzipital sowie in der Zentralregion beidseits.

Zusätzlich sind pathologisch lineare Signalaufhellung auf T1-gewichteten Sequenzen im Claustrum und Globus pallidus beidseits zu erkennen, was auch bei metabolischer Enzephalopathie zu finden ist.

Eine ausgeprägte Atrophie der äußeren Stammganglien, sowie sulkale Ausweitungen auch im gesamten supratentoriellen Kompartiment, etwas geringer auch zerebellär, ist zudem zu sehen. Auch der Hirnstamm sowie die inneren und äußeren Liquorräume erscheinen massiv atroph.

Eine vermehrte Signalabsenkung auf gradientenechogewichteten Sequenzen im Bereich des Striatum deutet möglicherweise auf vermehrte Eisendeposition hin. Auf den SWI-Sequenzen zeigen sich zudem Suszeptibilitätsstörungen entlang des Kortex, wahrscheinlich als Ausdruck des neuronalen Untergangs - dies akzentuiert im Bereich des Gyrus präzentralis, aber auch okzipital beidseits.

Der Befund ist vereinbar mit ausgeprägter posthypoxischer zerebraler und zerebellärer Schädigung.



**Abbildung 7, 46 jährige weibliche Patientin im UWS, FLAIR-Sequenz:** Zerebelläre Atrophie (A,E), Signalanhebung im Bereich der äußeren Stammganglienregion mit Abräumungszeichen (C) sowie okzipital beidseits (B), **SWI-Sequenz:** (F,G) Suszeptibilitätsstörungen entlang des Kortex, akzentuiert im Gyrus präcentralis und okzipital beidseits, vereinbar mit superfizieller Hämosiderose (H)

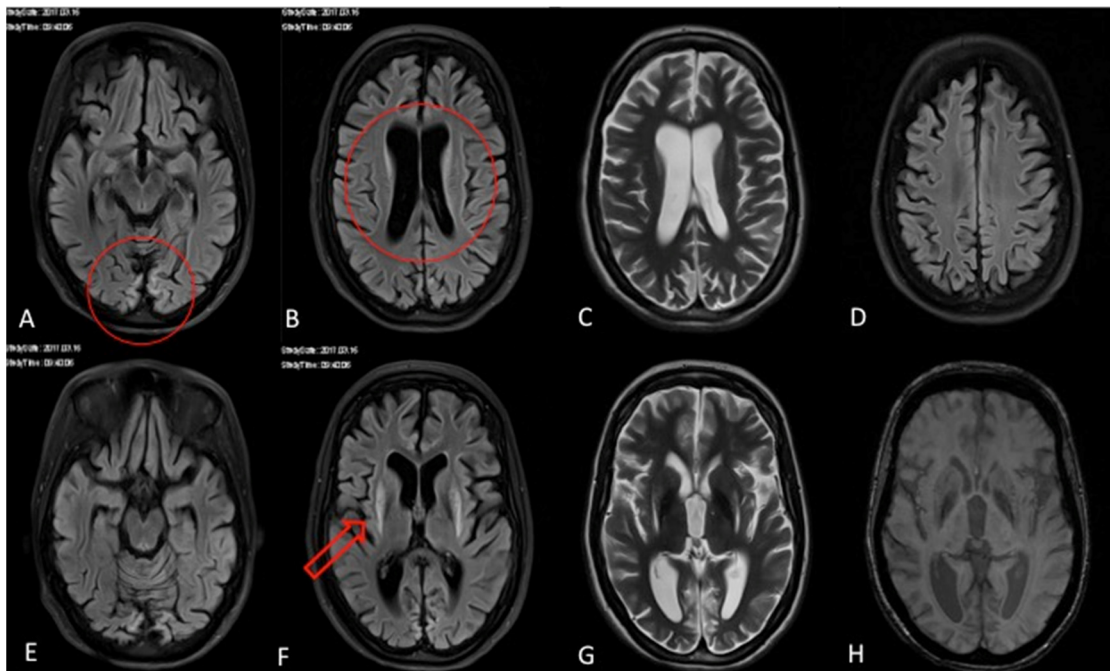
## Fall 05

Eine weibliche 20-jährige Patientin erlitt 2015 einen Verkehrsunfall mit Polytrauma und Herz-Kreislaufstillstand aufgrund eines schweren Thoraxtraumas mit erfolgreicher Reanimation. Kein nachgewiesenes Schädel-Hirn-Trauma, anamnestisch besteht ein MCS.

Klinisch hat die Patientin die Augen geöffnet, zeigt aber keine Fixierung oder Folgebewegungen, Reaktion auf akustische Reize, Mundöffnen nach Aufforderung oder Stimulation, an den oberen Extremitäten Tonisierung auf Schmerzreiz, keine Willkürmotorik vorhanden.

Im Vergleich zur hausinternen Voruntersuchung vom 14.10.2015 zeigen sich die vormals geschwollenen anatomischen Strukturen in der MRT US am 16.03.2017 Putamen, Pulvinar thalami und okzipitaler Kortex beidseits nun deutlich atroph, jedoch weiterhin T2-signalalteriert.

Zudem findet sich eine ausgeprägte diffuse globale zerebrale und geringer auch zerebelläre Atrophie mit Verschwächung des kortikalen Bandes und eine Weiterstellung der Sulci sowie des Ventrikelsystems, was sich mit dem Befund einer ausgeprägten post-hypoxischen zerebralen Schädigung vereinbaren lässt.



**Abbildung 8, 20 jährige Patientin mit MCS, FLAIR-Sequenz:** Signalalterationen okzipitaler Kortex (A,E) Putamen (F), und zerebrale Atrophie (B+D), im Vgl. dazu T2- (C,G) und SWI-Sequenz (H)

## Fall 06

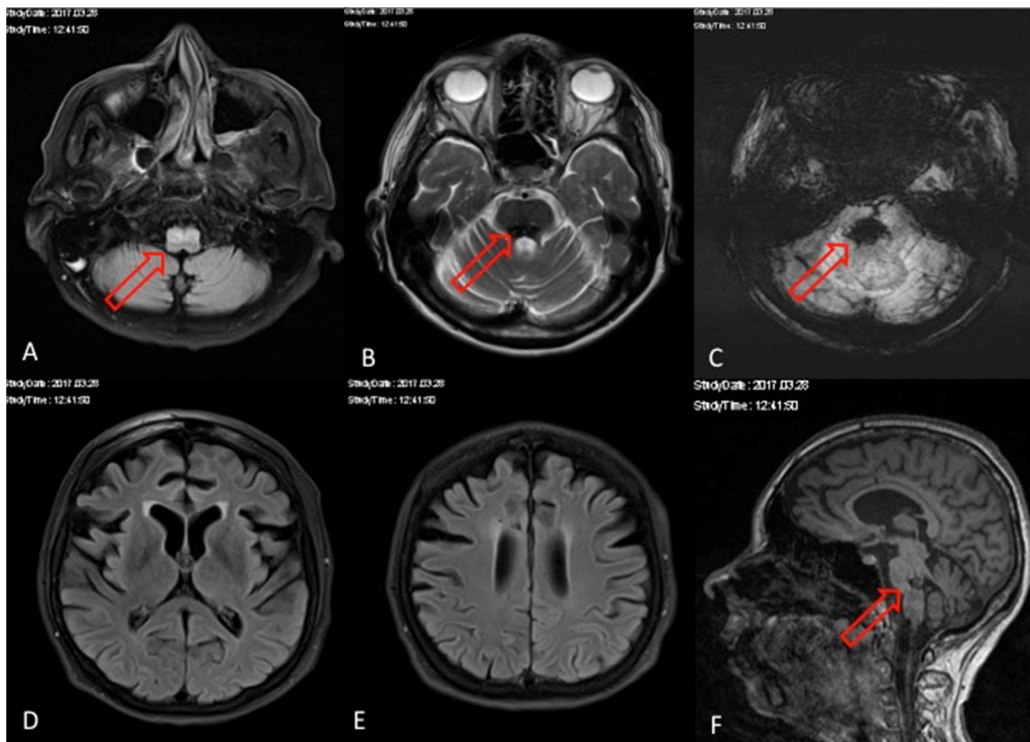
Weibliche 54-jährige Patientin, anamnestisch seit 2016 im minimalbewussten Stadium bei Zustand nach Hirnstammblutung, als Nebendiagnose alkoholtoxische Leberzirrhose.

Teilweise Blickkontakt, vertikale Blickfolge, sowie Kopfnicken auf Fragen möglich, jedoch kein Mundöffnen, Handbewegungen auf Aufforderung und Reaktion auf Schmerzreiz sind gegeben.

Die in einer Vor-CT vom 14.07.2016 knapp 2,8 cm große Hirnstammblutung ist nun im MRT vom 28.03.2017 regressiv transformiert. Im Tectum pontis, nach kranial bis in das rechte Crus cerebri, nach kaudal bis in die Medulla oblongata reichend, zeigen sich posthämorrhagische Hämosiderindepotite und Signalveränderungen sowie Substanzdefekte. Daran angrenzend finden sich minimale Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung als möglicher Ausdruck einer Gliose.

Kaudal der Blutung findet sich eine Signalanhebung entlang der deszendierenden Bahnen im Sinne einer Waller'schen Degeneration. Weiters ist ein Substanzdefekt hochfrontal rechts zu erkennen, welcher den Z.n. Schädeltrepanation sowie Anlage einer Hirndrucksonde zeigt.

Die diffuse Ausweitung der äußeren und inneren Liquorräume ist frontal betont.



**Abbildung 9, 54 jährige Patientin mit MCS, FLAIR-Sequenz:** Waller'sche Degeneration in der ventralen Medulla oblongata (A), frontal betonte Ausweitung der äußeren und inneren Liquorräume (D,E), **T2-Sequenz:** Sustanzdefekt im dorsalen Pons (B), **SWI-Sequenz:** posthämorrhagische Hämosiderindepotite (C), **Sagittale T1-Sequenz:** Substanzdefekte in Pons, Crus cerebri und Medulla oblongata (F)

## Fall 07

Ein männlicher 79-jähriger Patient befindet sich seit 28.3.2016 nach Stammganglienblutung mit Hydrocephalus occlusus im MCS, zudem Zustand nach Anlage mehrerer externer Ventrikeldrainagen und schließlich Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts im MCS.

Blickkontakt, Fixierung und Folgebewegungen sind möglich, ebenso Reaktionen auf akustische Reize, kein Mundöffnen, links Reaktion auf Schmerzreiz, aber keine Willkürmotorik vorhanden.

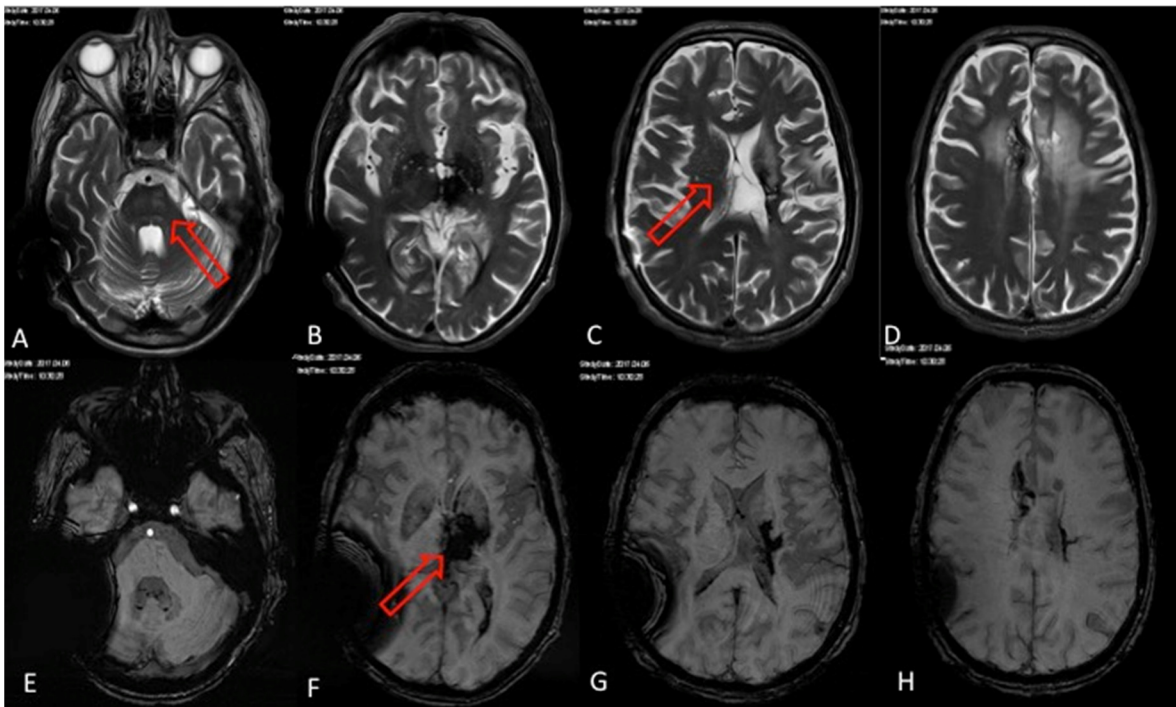
Zahlreiche Sequenzen sind infolge eines ausgeprägten Artefakts rechts inferior temporal mit Ausstrahlung in den gesamten Temporallappen, was eine Folge des Ventrikelshunts ist, nur eingeschränkt beurteilbar.

In der Untersuchung vom 06.04.2017 sind ausgeprägte Parenchymdefekte im Thalamus links mit Vorreichen nach kaudal bis in das Mesenzephalon, nach kranial bis in die periventrikuläre Region, mit randständigen Hämosiderindepots und angrenzenden Gliosearealen zu erkennen.

Weiters zeigen sich Signalanhebung der Pyramidenbahn kaudal der Läsion im Sinne einer Waller'schen Degeneration und eine Atrophie des Crus cerebri links, auch die Sulci erscheinen ausgeweitet (die Gyri atrophiert). Eine Deformation des Ventrikelsystems durch die Läsion ist erkennbar, es zeigt sich darüber hinaus als deutlich deformiert.

In der T2-Sequenz erkennt man flächige Signalalterationen im bifrontalen Marklager, links bis in das frontoinsuläre Marklager reichend. Es findet sich ein Zustand nach Bohrlochtrepanation hochfrontal beidseits, wobei man nach einer Shuntanlage die Kanäle bis in den Bereich des Vorderhorns verfolgen kann.

Auf den SWI-Sequenzen zeigen sich Hinweise für eine superfizielle Hämosiderose um den Hirnstamm sowie um den 4. Ventrikel, aber auch im Bereich der Hinterhörner der Seitenventrikel, was offenbar als Restzustand nach Hämatozephalus internus et externus zu werten ist.



**Abbildung 10, 79 jähriger Patient mit MCS, T2- (A-D) im Vgl. SWI-Sequenz (E-H), Waller'sche Degenerationen im Pons (A), Parenchymdefekte bzw. Hämosiderindepote. im Thalamus links und Marklager (B, F), Deformation des Ventrikelsystems (C, G), alte Blutungsresiduen (D, H)**

## Fall 08

Ein männlicher 55-jähriger Patient befindet sich nach Stammganglienblutung links mit Ventrikelriss am 30.04.2017 im MCS.

Klinisch sind Blickkontakt und Augenschluss auf Aufforderung gegeben, Stimmlaute werden produziert, auf Schmerzreiz wird reagiert und Beinaufstellen auf Aufforderung ist möglich.

In der MRT am 06.06.2017 zeigt sich weiterhin Blut in der Cella media links, geringer auch im rechten Hinterhorn sowie im 4. Ventrikel.

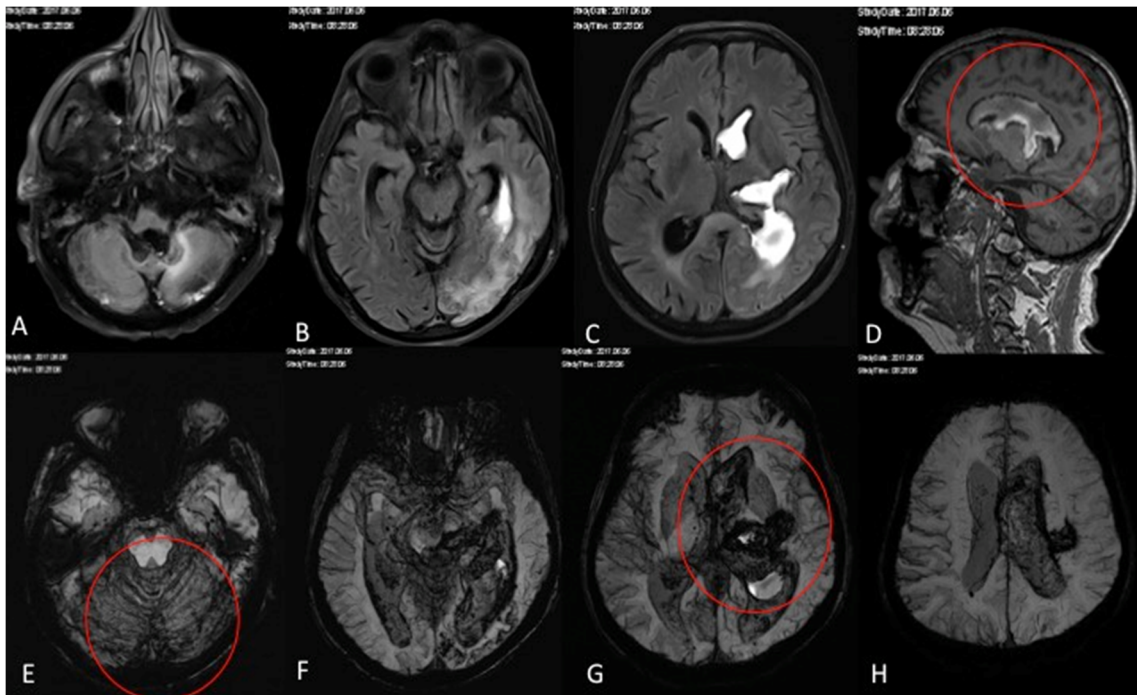
Das Ventrikelsystem ist beidseits ausgeweitet, zudem ist eine Ballonierung der Temporalhörner mit Zeichen der transependymalen Liquortranssudation sichtbar.

Außerdem finden sich Hinweise auf stattgefundene Bohrlochtrepanationen frontal mit Stichkanälen beidseits, welche rechts bis in die Cella media und links bis an die Mittellinie im Bereich des Gyrus cinguli verfolgbar ist, entsprechend der Anlage mehrerer externer Ventrikeldrainagen.

Ausgedehnte Signalalterationen, welche sich vorwiegend im Marklager temporolateral bis nach okzipital links reichend, sind in erster Linie kompressions-/ödembedingt. Zudem zeigen sich kleinere parenchymale Einblutungen links temporookzipital.

In der SWI-Sequenz lässt sich eine ausgedehnte superfizielle Hämosiderose insbesondere im Bereich der hinteren Schädelgrube, um den Hirnstamm und das Kleinhirn, aber auch bis in die Temporolateralregion beidseits reichend ausmachen.

Bei anamnestisch Zustand nach desmoplastischem Medulloblastom der hinteren Schädelgrube erkennt man eine postoperative Veränderung entlang des Zugangsweges sowie Ausziehung des 4. Ventrikels mit angrenzenden Parenchymveränderungen.



**Abbildung 11, 55 jähriger Patient mit MCS, FLAIR- (A-D) im Vgl. SWI-Sequenz (E-H):** Parenchymdefekte bei anamnestisch Z.n. Operation eines Medulloblastoms in der hinteren Schädelgrube (A), Blutung Stammganglien links (C) mit Ventrikeleinbruch (B,C) Hämosiderin in der Cella media links, aber auch im rechten Hinterhorn und 4. Ventrikel (B-D, F-H)

## Fall 09

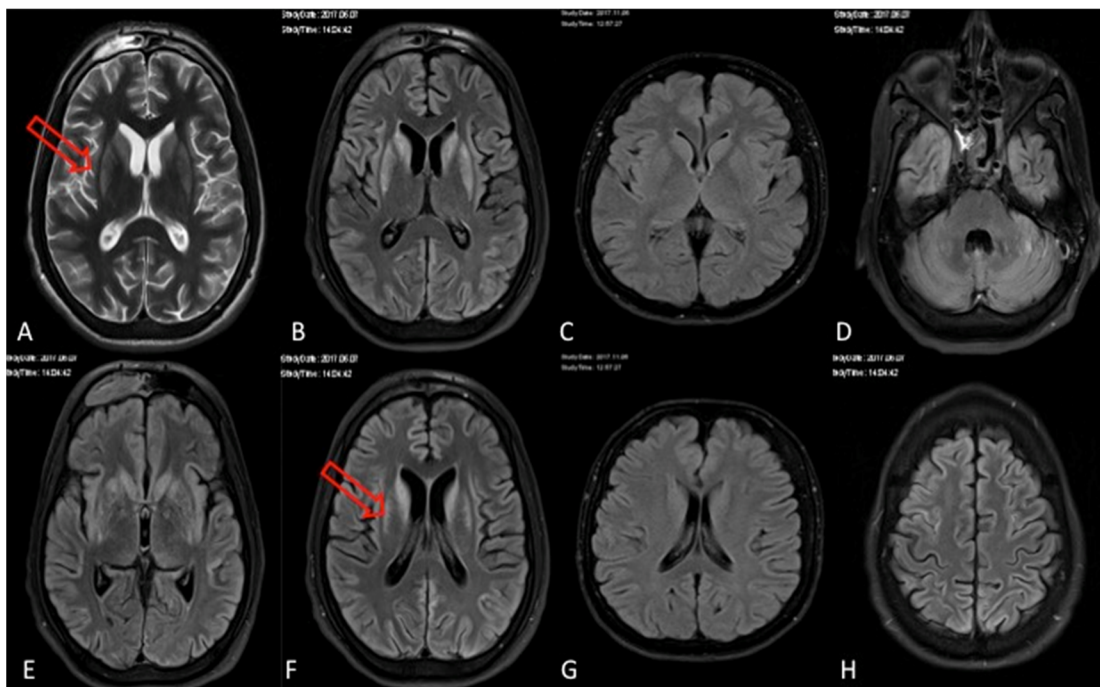
Der 28-jährige Patient befindet sich seit Mai 2017 im Wachkoma (UWS). Anamnestisch im Rahmen des Trainings für einen Triathlon Eintreten eines Kreislaufstillstandes bei Myokardinfarkt mit anschließender Reanimation.

Klinisch teilweises Augenöffnen ohne Blickkontakt gegeben, jedoch keine Reaktion auf Schmerzreiz und keine Spontanbewegungen.

In der MRT am 07.06.2017 sind deutliche hyperintense Signalalterationen im Bereich des Striatum beidseits sowie auch diffus des supratentoriellen Kortex, mit Betonung im Bereich der Frontalregionen, auszumachen. Diese morphologische Pathologie ist vereinbar mit einer diffusen hypoxischen Enzephalopathie.

Auffallend ist die bereits sehr früh erkennbare Ausweitung der sulkalen Räume bzw. des Ventrikelsystems.

Es zeigt sich im Vergleich zur letzten CCT vom 30.05.2017 ein deutlicher Rückgang der vormals ausgeprägten diffusen supratentoriellen Hirnschwellung.



**Abbildung 12, 28 jähriger Patient im UWS, FLAIR-Sequenz (B-H):** hyperintense Signalalterationen im Bereich des Striatum beidseits (A,B) und Ausweitung der inneren und äußeren Liquorräume (F,H) zum Vergleich Bilder einer gesunden altersgleichen Kontrollperson (**FLAIR-Sequenz: C,G), T2-Sequenz (A)**

## Fall 10

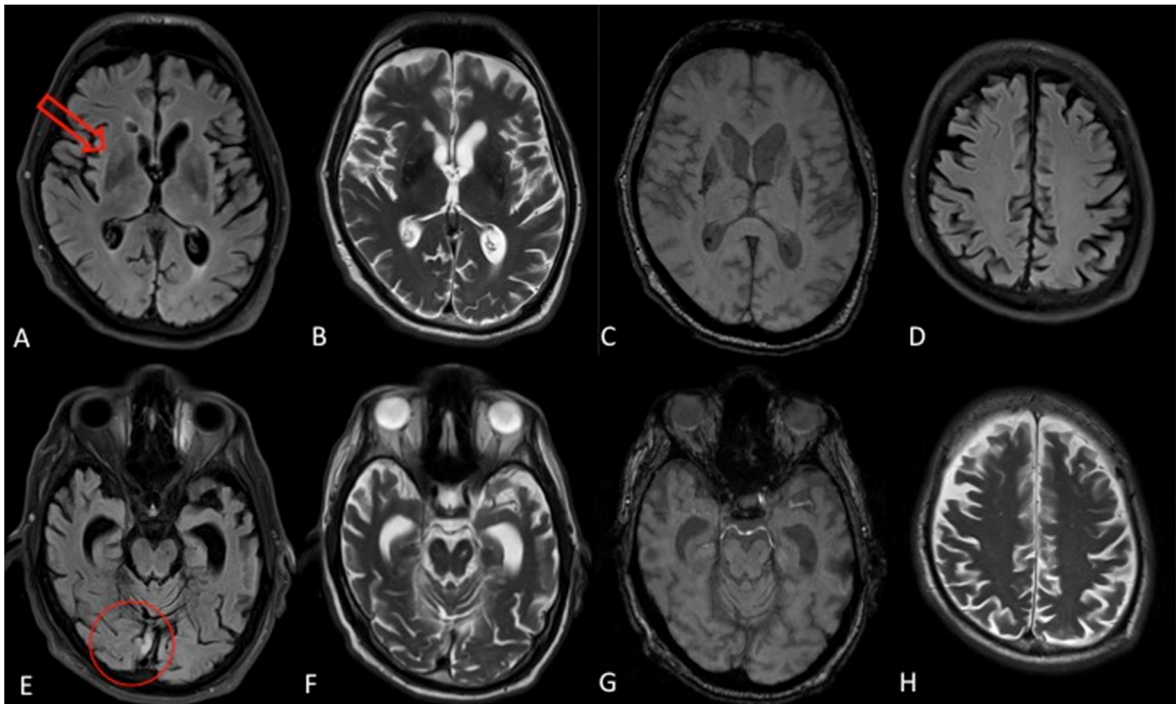
Männlicher 57 jähriger Patient, welcher sich seit Juli 2017 bei Z.n. hypoxischer Enzephalopathie nach CPR bei Kammerflimmern mit kardiogenem Schock und Status epilepticus im Wachkoma (UWS) befindet.

Klinisch zeigte er spontanes Augenöffnen, sowie beginnenden Blickkontakt, jedoch keine Augenfolgebewegung. Ihm war aktives Kopfdrehen zum Geräusch möglich, aber er zeigte keine Reaktion auf Schmerzreiz oder jegliche Spontanbewegung.

In den beurteilten Sequenzen der MRT-Untersuchung vom 09.11.2017 findet sich altersbezogen eine ausgeprägte Ausweitung der inneren und äußeren Liquorräume, daneben ist ebenso eine Verdünnung des kortikalen Bandes insbesondere frontotemporal zu sehen.

Dem morphologischen Bild nach stattgehabter globaler Hypoxie entsprechend sind neben bandförmigen pathologischen Signalanhebungen im Bereich der Capsula externa beidseits zudem mikrozystische Läsionen im Bereich der Stammganglien beidseits sowie eine Erweiterung der perivaskulären Räume auszumachen.

Entlang des Kortex okzipital beidseits ist ein pathologisches Signal bis nach hochparietal reichend zu erkennen, dies rechts stärker ausgeprägt als links. Im Crus cerebri links findet man eine wenige Millimeter große in erster Linie postischämische Lakune.



**Abbildung 13, 57 jähriger Mann im UWS, Flair- (A,D,E), T2- (B,F,H) und SWI-Sequenz (C,G) im Vgl., Diskrete Signalanhebungen im Bereich der Capsula externa beidseits (A,B), pathologisches Signal okzipital (E-F), Ausweitung der äußeren Liquorräume (B, D,E,H)**

### 3.3 Zusammenfassung

Als zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse sollen die morphologischen Befunde der untersuchten PatientInnen semiquantitativ in Tabellen überblicksmäßig dargestellt werden.

Begonnen wird mit der Gegenüberstellung von PatientInnen mit Minimalbewusstsein (MCS) und Wachkoma (UWS) und der jeweils zugehörigen Ätiologie. Augenmerk wird hier vor allem auf eine mögliche Korrelation zwischen Klinik und zerebraler Morphologie gelegt. Außerdem werden zum Vergleich Faktoren, wie Alter und Dauer des Zustandsbildes angeführt. Bei letzteren beiden Faktoren lässt sich keine einheitliche Aussage bezüglich des klinischen Bildes (also MCS oder UWS) ableiten. 80% aller UWS zeigen eine diffuse Hirnschädigung und Hypoxie als Ursache. Ein Patient im UWS wies fokale Schädigungen im vertebrobasiliären Stromgebiet verursacht durch einen ischämischen Infarkt auf.

60% der Betroffenen im MCS hatten als Ursache eine Hirnblutung und jeweils 20% ein SHT bzw. Hypoxie. Die Verteilung der Läsionen fanden sich hier nur im Fall der Hypoxie diffus verteilt, ansonsten sind sie fokal zuordenbar.

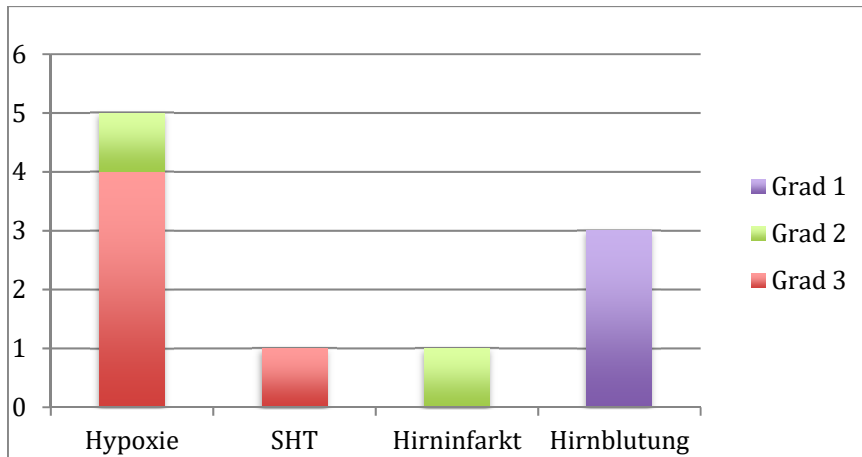
StudienID	DOC	Ätiologie	Lokalisation	Alter	Dauer
01	MCS	SHT	Fokal	37	16J
02	UWS	Hypoxie	Diffus	54	6J
03	UWS	Hirninfarkt	Posterioergebiet	63	15w
04	UWS	Hypoxie	Diffus	46	12w
05	MCS	Hypoxie	Diffus	20	18m
06	MCS	Hirnblutung	Hirnstamm	54	8j
07	MCS	Hirnblutung	Stammganglien	79	1j
08	MCS	Hirnblutung	Stammganglien	55	5w
09	UWS	Hypoxie	Diffus	28	17t
10	UWS	Hypoxie	Diffus	57	4m

**Tabelle 3:** MCS: Minimal Conscious State, UWS: Unresponsive Wakefulness Syndrome, j: Jahre, w: Wochen, d: Tage

In der folgenden Tabelle soll der Schweregrad der Atrophie semiquantitativ je nach Schweregrad (mild +, moderat ++, schwer +++) dargestellt werden. Außerdem wird die Zusammenschau mit Ursache, Alter und Dauer der Bewusstseinsstörung aufgezeigt. Wiederum zeigten sich bei Hypoxie-bedingter DOC ein vermehrter Grad an Atrophie, während bei durch Hirnblutungen verursachten Fällen nur ein geringer Grad zu sehen war. Im Fall der Infarktverursachten DOC bestand eine moderate Atrophie. Auf die Erläuterungen bezüglich Alter und Dauer und deren Ausnahmen soll im Diskussionsteil näher eingegangen werden.

StudienID	DOC	Ätiologie	Atrophie	Alter	Dauer
01	MCS	SHT	+++	37	16a
02	UWS	Hypoxie	+++	54	6a
03	UWS	Hirnfarkt	++	63	15w
04	UWS	Hypoxie	+++	46	12w
05	MCS	Hypoxie	++	20	18m
06	MCS	Hirnblutung	+	54	8m
07	MCS	Hirnblutung	+	79	1a
08	MCS	Hirnblutung	+	55	5w
09	UWS	Hypoxie	+++	28	17d
10	UWS	Hypoxie	+++	57	4m

**Tabelle 4:** Atrophie. Legende: SHT (Schädel Hirn Trauma), j (Jahre), w (Wochen), d (Tage)



**Abbildung 14:** Ausprägung der Atrophie nach Ätiologie, y-Achse: Patientenanzahl

Betrachtet man die Häufigkeit der betroffenen Lokalisationen bei hypoxisch bedingten höhergradigen Bewusstseinsstörungen, zeigten sich der okzipitale Kortex und die Basalganglien mit jeweils 80% am häufigsten von Atrophie oder Signalveränderungen betroffen. Eine Atrophie des Kleinhirns fand sich in 60%, der parietale Kortex wies bei 40% eine Atrophie bzw. Signalveränderungen auf, gefolgt von den restlichen in **Tabelle 4** angeführten Regionen mit jeweils 20%, mit entweder Atrophie oder Signalveränderung.

<b>Hypoxie</b>	<b>5 (100%)</b>
<b>Parietaler Kortex</b>	<b>2 (40%)</b>
<b>Temporaler Kortex</b>	<b>1 (20%)</b>
<b>Okzipitaler Kortex</b>	<b>4 (80%)</b>
<b>Frontaler Kortex</b>	<b>1 (20%)</b>
<b>Kleinhirn</b>	<b>3 (60%)</b>
<b>Thalamus</b>	<b>1 (20%)</b>
<b>Hippocampus</b>	<b>1 (20%)</b>
<b>Basalganglien</b>	<b>4 (80%)</b>

**Tabelle 5:** Anzahl der Fälle mit betroffenen Lokalisationen bei hypoxisch bedingtem DOC (multiple Nennungen möglich)

Man erkennt deutlich den Zusammenhang zwischen Ätiologie und Lokalisation, während bei Hypoxie die Läsionen diffus verteilt sind, treten die Schädigungen bei

Trauma, Blutung und Infarkt lokal an den betroffenen Arealen auf. Marklagerläsionen lassen sich in den untersuchten Fällen keiner bestimmten Ätiologie zuordnen (Hypoxie 20%, Blutung 66% und Trauma 100%). Waller´sche Degenerationen traten bei zwei durch fokale Hirnblutungen verursachten DOC-Fällen auf.

StudienID	DOC	Ätiologie	Lokalisation	WMH	Waller Deg.
01	MCS	SHT	Fokal	+	-
02	UWS	Hypoxie	Diffus	-	-
03	UWS	Hirninfrakt	Posterioorgebiet	-	-
04	UWS	Hypoxie	Diffus	+	-
05	MCS	Hypoxie	Diffus	-	-
06	MCS	Hirnblutung	Hirnstamm	-	+
07	MCS	Hirnblutung	Stammganglien	+	+
08	MCS	Hirnblutung	Stammganglien	+	-
09	UWS	Hypoxie	Diffus	-	-
10	UWS	Hypoxie	Diffus	-	-

**Tabelle 6:** Übersicht Zusammenhang Marklagerveränderungen (WMH), Waller´sche Degeneration und lokalisierte Schädigung

In **Tabelle 6** sind Mikro-, Makroblutungen und Hämosiderose überblicksmäßig dargestellt. Mikroblutungen wurden in 2 (40%) DOC-Fällen ausgelöst durch Hypoxie und Blutung gefunden. Makroblutungen zeigen sich einmal bei hypoxisch- und Infarkt-bedingter DOC und bei allen PatientInnen mit Hirnblutung. Die Hämosiderose findet sich bei derselben Patientin, welche aufgrund einer Hypoxie unter einer höhergradigen Bewusstseinsstörung leidet und bereits Mikro- und Makroblutungen aufweist und bei 2 von 3 (66%) Fällen mit Hirnblutung.

Studien-ID	DOC	Ätiologie	Mikroblutung	Makroblutung	Hämosiderose
01	MCS	SHT	-	-	-
02	UWS	Hypoxie	-	-	-
03	UWS	Hirnfarkt	-	+	-
04	UWS	Hypoxie	+	+	+
05	MCS	Hypoxie	-	-	-
06	MCS	Hirnblutung	-	+	-
07	MCS	Hirnblutung	+	+	+
08	MCS	Hirnblutung	-	+	+
09	UWS	Hypoxie	-	-	-
10	UWS	Hypoxie	-	-	-

**Tabelle 7:** Blutungen

### **3.4 Ergebnisse - Sedierung**

Insgesamt wurden 7 von 10 DOC-PatientInnen für die Durchführung der MRT-Untersuchung nach einem prospektiv festgelegten Protokoll sediert, drei PatientInnen wurden aus organisatorischen Gründen nicht nach diesem Protokoll behandelt.

Bei allen sieben ProbandInnen wurde 0,03 mg pro Kilogramm Körpergewicht Midazolam verabreicht, die PatientInnen mit Pulsoxymetrie, EKG-Monitoring und oszillatorischer Blutdruckmessung vor, während und nach der Untersuchung überwacht. PatientInnendaten, Vitalparameter, Medikation und mögliche Komplikationen wurden in einem Protokoll dokumentiert (siehe Anhang).

Es traten keine Komplikationen auf, eine zusätzliche Sauerstoffgabe war bei keinem/keiner Patientin notwendig. Die Untersuchungsqualität war bei allen sedierten PatientInnen sehr gut.

## 4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, zerebrale morphologische Veränderungen bei DOC-PatientInnen mit der sensitivsten verfügbaren bildgebenden Methode, der MRT, zu untersuchen. Die Befunde wurden in Zusammenschau mit Ätiologie, Alter, Dauer und Klinik (UWS, MCS) dargestellt und analysiert. Ebenso wurden die Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Aussagen verglichen bzw. gegenübergestellt.

Als weiteres Ziel wurde als zweite Untersuchungsgröße die Sedierbarkeit von DOC-PatientInnen zu MRT-Untersuchungszwecken systematisch analysiert. Zu erwähnen ist, dass dazu kaum einschlägige Literatur existiert. In unseren Fällen zeigte sich unter Sedierung eine durchwegs gute Bildqualität, ohne Bewegungsartefakte, ein gut praktikables Prozedere, ohne Nebenwirkungen. Dies spricht dafür, dass dieses Vorgehen mit größeren Fallzahlen untersucht werden sollte.

Betrachtet man die Ergebnisse, zeigt die Geschlechterverteilung mit 60% einen größeren Anteil der männlichen Betroffenen. Dies deckt sich mit Daten in der Literatur wobei die geringe Fallzahl diesbezüglich keine konkludenten Aussagen zulässt. So beträgt bei einer Untersuchung von PatientInnen mit UWS in der Steiermark der Anteil des männlichen Geschlechts 78,9%.<sup>15</sup>

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Zunahme der hypoxisch bedingten DOC-Fälle, welche häufig aus prolongierten Reanimationen nach Myokardinfarkt resultieren. Bekanntlich ist die Herzinfarktrate bei Männern höher als bei Frauen.

50% der StudienpatientInnen wiesen diese Ätiologie auf. 30% wiesen eine Hirnblutung als Ätiologie auf und jeweils 10% Infarkt bzw. Trauma. Betrachtet man die Angaben in der Literatur so gibt *von Wild* eine grobe Aufteilung von 2/3 nicht traumatisch bedingten und 1/3 traumatisch bedingten disorders of consciousness an.<sup>5</sup> Auch die Untersuchung in der Steiermark zeigt eine deutliche Dominanz von hypoxisch bedingtem UWS (63%), welches nach prolongierter Reanimation bei Myokardinfarkt resultiert. 21% wurden durch Hirnblutung und 16% durch Trauma verursacht.<sup>15</sup>

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 49,3 Jahre, wobei die Spannweite von 20 bis 79 Jahren sehr weit war.

Verglichen mit *Pichler und Fazekas* betrug dort das Durchschnittsalter 57,8 Jahre (18-78 Jahre).<sup>15</sup> Durch die steigenden Zahlen der hypoxisch im Verhältnis zu traumatisch bedingten DOC-Fälle ist davon auszugehen, dass das Durchschnittsalter zukünftig weiter steigen wird.

In unserer Stichprobe war kein Unterschied bezüglich der Morphologie in Abhängigkeit vom Geschlecht zu erkennen. Wie bereits oben erwähnt ist war männliche Anteil an DOC-PatientInnen höher. Dass Männer öfter eine hypoxisch bedingte Morphologie aufweisen, steht in Zusammenhang mit der Ätiologie und nicht mit einer geschlechtsspezifisch morphologischen Unterscheidung.

Es zeigte sich bei Hypoxie-bedingter DOC ein stärkeres Ausmaß an Atrophie, während bei durch Hirnblutungen verursachten Fällen nur ein geringerer Grad zu sehen war. Dies war vermutlich in erster Linie auf die diffus-generalisierte Hirnschädigung bei zerebraler Hypoxie zurückzuführen.

Dies wurde auch von *Bekinschtein* aufgezeigt, er führt den Vergleich zwischen hypoxisch und traumatisch bedingter DOC an. Während man nach einem Trauma einen geringen Grad der Atrophie sieht, zeigt sich nach Hypoxie eine massive Atrophie und Ventrikulomegalie.<sup>15</sup>

*Kinney et al.* postulieren, dass die Neuropathologien bei geschlossener Kopfverletzung von sekundären Läsionen aufgrund von posttraumatischen Durchblutungsstörungen und erhöhtem intrakraniell Druck dominiert sein dürften.<sup>20</sup>

Bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie werden laminäre Nekrosen in den Großhirnrinden, sowie begleitend, je nach Hypoxieempfindlichkeit involvierte weitere Hirnregionen beschrieben. Die empfindlichsten sind hierbei die Großhirnrinde, Hippocampus und Kleinhirnrinde. Intermediär empfindliche Region ist der Thalamus und am wenigsten empfindlich sind der Hirnstamm und Hypothalamus. Die Vulnerabilität setzt sich hierbei neben dem variablen Sauerstoffbedarf auch aus spezifischer neuronaler Population und verschiedener Dichte der Glutamatrezeptoren zusammen.<sup>20</sup>

Bei den PatientInnen aus der Studie lässt sich kein eindeutiger Einfluss von Alter oder DOC-Dauer auf den Ausprägungsgrad der Atrophie ableiten. Bei Patient Nr. 1 lässt sich der hohe Atrophiegrad nach Trauma möglicherweise durch die lange DOC-Dauer von 16 Jahren erklären, ähnlich bei Patientin Nr. 2. Allerdings zeigt auch Patient Nr. 9 mit 28 Jahren und einer Dauer von nur 17 Tagen bereits einen

recht hohen Atrophiegrad. Es wurde bei DOC-PatientInnen mit langer Dauer dieses Zustandes reduziertes Volumen und zunehmende Festigkeit der weißen Substanz, sowie Ausdünnung des Corpus callosum und kompensatorische ventrikuläre Erweiterungen beobachtet.<sup>20</sup> Für den hohen Atrophiegrad bei erst kurz bestehender DOC lässt sich dafür in der Literatur keine Erklärung finden.

Betrachtet man den klinischen Zustand der StudienteilnehmerInnen, zeigten 80% aller PatientInnen im UWS eine diffuse Hirnschädigung und Hypoxie als Ursache. Ein Patient im UWS wies nach einem Infarkt eine fokal zuordenbare Schädigung auf, welche im Posteriorstromgebiet lokalisiert ist.

Dem Thalamus wird hierbei eine Schlüsselrolle zugesprochen, da dieser nach globaler Hypoxie schwer geschädigt wird. Diese Aussage wird auch durch Post-mortem-Studien unterstützt, bei welchen thalamische Auffälligkeiten oftmals die prominentesten Befunde bei Autopsie waren. Thalamuskern sind mittels weißer Substanzbahnen mit spezifischen Kortexregionen verbunden. Daher resultieren thalamische Läsionen, lokalisiert im Nucleus in funktionellen Schädigungen, vergleichbar mit Schädigungen des eigentlichen Kortex. Die pathophysiologischen Hintergründe können lt. Literatur nur spekuliert werden.<sup>24</sup>

60% der Betroffenen im MCS haben als Ursache eine Hirnblutung und jeweils 20% ein SHT bzw. Hypoxie erlitten. Bei 80% der PatientInnen im MCS kann die Verteilung der Läsionen fokal zugeordnet werden, mit Ausnahme bei hypoxisch bedingter Ätiologie. Hier findet man eine diffuse Hirnschädigung.

Diese Beobachtung würde den möglichen Schluss zulassen, dass sich bei hypoxisch bedingter, und infolge dessen diffuser Gehirngewebsschädigung, häufiger ein UWS finden lässt. Trauma, Blutung oder Infarkt gehen eher mit fokaler Schädigung, in der Literatur beschriebenen eher besseren Prognose und daher öfterem MCS einher. Bei den StudienpatientInnen lässt sich kein Rückschluss der Einteilung in Bezug auf Dauer oder Alter ziehen. Das morphologische Schädigungsmuster ist sehr heterogen und erklärt nicht den klinischen Zustand.

*Ammermann* hat beschrieben, dass Marklagerläsionen bei postischämisch bedingten Bewusstseinsstörungen weniger häufig auftreten als bei traumatischen. Dafür treten umso häufiger Läsionen der grauen Substanz auf, was *Ammermann* durch den höheren Energiebedarf, sprich auch höherem Sauerstoffbedarf in

diesen Geweben erklärt.<sup>17</sup> Außerdem diskutiert sie als mögliche Ursache hierfür auch noch die höhere Dichte an Glutamatrezeptoren, welche in der grauen Substanz gefunden wurde. Dieser Aspekt bedürfe jedoch lt. Autorin der weiteren Forschung. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass *Ammermann* selbst bei allen 12 untersuchten DOC-PatientInnen mit Hypoxie als Ursache, Marklagerläsionen (WMH) in der Bildgebung gesehen hat.<sup>24</sup> Bei den StudienpatientInnen in der gegenwärtigen Untersuchung fanden sich WMH nach Trauma, bei einer Betroffenen nach Hypoxie und bei zwei Patienten nach Stammganglienblutung, wobei bei beiden letzteren die Läsionen aufgrund der mehrfachen Anlage von externen Ventrikeldrainagen und nicht als generalisierte WMH zu sehen ist.

*Bekinschtein* führte an, dass nach Herz-Kreislauf-Stillständen am häufigsten Signalveränderungen der weißen Substanz in Zerebellum, Thalamus, frontalem und parietalem Kortex und Hippocampus gefunden werden.<sup>18</sup> Diese Aussage korreliert mit den am stärksten Hypoxie-sensiblen Regionen, welche auch bei den PatientInnen unserer Studie besonders häufig Signalveränderungen zeigten. Zusätzlich zeigten die StudienpatientInnen häufig (80 %) typische posthypoxische Signalveränderungen in den Basalganglien.

*Guldenmund* beschreibt bei traumatisch bedingten Bewusstseinsstörungen ein häufigeres Auftreten nachweisbarer Verletzungen an Hirnstamm, Mesenzephalon, Thalamus, Pons, Hypothalamus, basalem Vorderhirn, Kleinhirn und Corpus Callosum.<sup>25</sup> Bei dem Patienten Nr. 01 aus der Studie zeigte sich neben einem hyperintens veränderten Thalamus eine regionale Atrophie von Mesenzephalon, Kleinhirnstielen und auch des Hirnstamms. Die hier diffus auftretende Atrophie, welche auch kortikal und zerebellär nachzuweisen waren, lässt sich vermutlich auf die lange Dauer der Bewusstseinsstörung von 17 Jahren zurückführen.

*Giacino* führt an, dass Läsionen in Corpus Callosum und dorsolateralem Hirnstamm mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind.<sup>13</sup>

Die Erholung oder Verbesserung des Bewusstseinszustandes kann durch die Wiederherstellung der Verbindung zwischen Kortex und Thalamus erlangt werden.<sup>5,45</sup> Die Verbesserung durch funktionelle und strukturelle Veränderung im Gehirn, auch als neuronale Plastizität beschrieben, kann spontan vonstatten gehen. In der Literatur angeführt wird jedoch, dass dies durch gezielte

rehabilitative Maßnahmen positiv gefördert werden kann, was das funktionelle Outcome verbessern soll.<sup>46</sup>

Für den Verlauf von DOC-PatientInnen eine Langzeit-Prognose zu stellen, ist eine große Herausforderung. Von großer Wichtigkeit ist es überhaupt mit dafür validen Skalen die Art der Bewusstseinsstörung richtig zu diagnostizieren. *Van Earp* zeigt auf, dass die Rate von falschen Diagnosen von UWS und MCS bei bis zu 43% liegen kann.<sup>14</sup> *Monti* beschreibt die Rate an Falschdiagnosen nicht weniger gering mit bis zu 40%.<sup>47</sup> Dies ist ein wichtiger Faktor, denn die Art der Bewusstseinsstörung hat einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Langzeit Prognose.<sup>10</sup> Eine morphologisch determinierte Klassifizierung könnte in einer exakteren Diagnose resultieren und idealerweise auch Aussagen über die Prognose zulassen.

Da jedoch neben Schädigungs-Morphologie viele weitere Faktoren den Zustand der DOC-PatientInnen beeinflussen, unter anderem da es zu sehr diversen Schädigungsmustern kommt, wäre es ideal, neben der klinischen Diagnosestellung auch elektrophysiologische und (funktionelle) neurologisch bildgebende Verfahren, wie fMRI oder PET, anzuwenden.<sup>1,48,49</sup> In weiterer Folge ist das Wissen um das Outcome bedeutend, um eine exaktere Prognose abzugeben und damit realistische Erwartungen zu pflegen, und allenfalls etwaige Rehabilitationsmaßnahmen gezielt zu planen. Auch für die Planung der Weiterversorgung der Betroffenen in dafür geeigneten Einrichtungen oder zu Hause, und auch die Kenntnis durch die Betreuenden von möglichen Komplikationen ist wünschenswert.

Vor allem aber ist die Prognose deshalb so entscheidend, weil dadurch auch in der Postakutphase Entscheidungen bezüglich der Weiterführung lebenserhaltender Maßnahmen oder eben das Beenden dieser sowie Therapieentscheidungen in der Behandlung neuer Komplikationen (z.B. Pneumonien) beeinflusst werden. Allein aufgrund morphologischer Daten ist dies jedoch schwierig. Miteinbezogen werden müssen zwingend alle klinischen Faktoren.<sup>30</sup> Jedenfalls würde es der Untersuchung größerer Kollektive in früheren Stadien im Längsschnitt bedürfen.

Weitere Hauptfaktoren sind Art und Dauer der Bewusstseinsstörung, Alter und Allgemeinzustand der betroffenen Person sowie Ätiologie. Je jünger ein/e PatientIn ist, und je kürzer die Dauer des Zustandes ist, desto besser ist die

Prognose. In der Literatur wird allgemein beschrieben, dass die hypoxisch bedingte DOC das vergleichsweise schlechtere Outcome hat.<sup>6,50,51</sup>

Bezüglich der Sedierung von bewusstseinsgestörten PatientInnen bei MRT Untersuchungen ist zu sagen, dass deren Auswirkungen weiter untersucht werden sollten. Vor allem benötigt es einer größeren Fallzahl um die guten Ergebnisse (gute Bildqualität, keine Bewegungsartefakte, keine Sedierungsnebenwirkungen) zu belegen. Die Durchführung und Überwachung ist mit keinem großen zusätzlichen Mehraufwand oder erheblichen Mehrkosten verbunden. Betrachtet man zum Beispiel Fall 1, bei welchem die MRT-Untersuchung ohne Sedierung durchgeführt wurde, so musste die Untersuchung aufgrund massiver Bewegungsartefakte vorzeitig abgebrochen werden. Es ist davon auszugehen, dass der Abbruch durch eine adäquate Sedierung verhinderbar gewesen wäre.

Ein Vergleich zu Angaben in der Literatur kann hierfür kaum angeführt werden, da dazu bis dato lediglich eine Studie vorliegt. Lediglich *Kirsch* berichtet über Vergleichsgruppen, wobei bei den mit Propofol Sedierte die Untersuchungsqualität gering besser ausfiel. Auch er beschrieb keine Zwischenfälle oder Nebenwirkungen.<sup>39</sup>

Ein limitierender Faktor für die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl der untersuchten PatientInnen die sich zudem in klinisch stabilen Zustand befanden, was die Anwendung der Aussagen auf größere Populationen schwierig macht. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Prävalenz von DOC ist das Erreichen von hohen Studienpopulationen allerdings außerordentlich schwierig.

Eine Weiterführung der Forschung auf diesem Gebiet ist notwendig, da durch verbesserte Erste Hilfe- und intensivmedizinische Maßnahmen immer mehr PatientInnen Ereignisse, welche eine Bewusstseinsstörung bedingen können, überleben werden. Somit kann man davon ausgehen, dass sich die Zahl der Betroffenen zukünftig steigern könnte, weshalb die Untersuchung möglicher prognostischer Faktoren sowohl in der Akut- als auch Postakutphase außerordentlich wichtig ist.

Abschließend kann als Beantwortung auf die zentrale Forschungsfrage dieser Arbeit gesagt werden, dass sowohl traumatisch als auch nichttraumatisch bedingte Störungen des Bewusstseins meist mit charakteristischen

Strukturveränderungen einhergehen, es aber immer wieder Ausnahmen zu berücksichtigen gilt, da eine Reihe von weiteren Faktoren miteinzubeziehen sind (u.a. Dauer der Bewusstseinsstörung, Alter, Komorbiditäten) - denn kaum etwas ist so komplex wie unser menschliches Gehirn.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Laureys S, Faymonville M-E, Boly M, et al. Bewusstseinsstörungen - Diagnose und Prognose. *Trends Cogn Sci.* 2008.
2. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8(1):68. doi:10.1186/1741-7015-8-68.
3. Hodelín-Tablada R. Minimally Conscious State : Evolution of Concept , Diagnosis and Treatment. *MEDICC Rev.* 2016;18(4):43-46.
4. Jennett B, Plum F. PERSISTENT VEGETATIVE STATE AFTER BRAIN DAMAGE. A Syndrome in Search of a Name. *Lancet.* 1972. doi:10.1016/S0140-6736(72)90242-5.
5. von Wild, Klaus R; Gerstenbrand, Franz; Dolce, Giuliano; Binder H et al. Guidelines for quality management of apallic syndrome / vegetative state. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2007:268-292.
6. Monti MM, Laureys S, Owen AM. The vegetative state. *Br Med J.* 2010;341(August):292-296. doi:10.1136/bmj.c3765.
7. Donis.J. KB. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj.* 2011;25(11):1101-1107.
8. Andrews K. International Working Party on the Management of the Vegetative State: summary report. *Brain Inj.* 1996;10(11):797-806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8905158>. Accessed June 6, 2017.
9. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009;9:35. doi:10.1186/1471-2377-9-35.
10. Giacino J, Ashwal S, Childs N, et al. The minimal conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2010:10-13. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c918a0.
11. Plum F, Posner J. *The Diagnosis of Stupor and Coma.* Vol 10. FA Davis Company, Philadelphia; 1972.
12. Lipp VA. Klinische Kriterien zur Diagnose des Apallischen Syndroms – APS. 2005. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/lipp-axel-2005-04->

- 25/HTML/front.html#:contents.
13. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):99-114. doi:10.1038/nrneurol.2013.279.
  14. van Erp WS, Lavrijsen JCM, van de Laar FA, Vos PE, Laureys S, Koopmans RTCM. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: A systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol*. 2014;21(11):1361-1368. doi:10.1111/ene.12483.
  15. Pichler G, Fazekas F. Cardiopulmonary arrest is the most frequent cause of the unresponsive wakefulness syndrome: A prospective population-based cohort study in Austria. *Resuscitation*. 2016;103:94-98. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.02.023.
  16. Leonardi M, Sattin D, Raggi A. An Italian population study on 600 persons in vegetative state and minimally conscious state. *Brain Inj*. 2013. doi:10.3109/02699052.2012.750758.
  17. Grill E, Klein AM, Howell K, et al. Rationale and design of the prospective German registry of outcome in patients with severe disorders of consciousness after acute brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013. doi:10.1016/j.apmr.2012.10.040.
  18. Bekinschtein T, Manes F. Evaluating brain function in patients with disorders of consciousness. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(SUPPL.2):71-76. doi:10.3949/ccjm.75.Suppl\_2.S71.
  19. Kleihues P. Greenfield's Neuropathology Fifth Edition, Edited by J.H. Adams and L.W. Duchon. *Brain Pathol*. 2(3):253. doi:10.1111/j.1750-3639.1992.tb00699.x.
  20. Kinney HC, Samuels A. Neuropathology of the Persistent Vegetative State. A Review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(6):548-558.
  21. Gerhard L. *Primary Brain Stem Lesions in Posttraumatic Apallic Syndrome. Pathological Finding on Macro Sections of the Brain.*; 2003.
  22. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(August):728-741. doi:10.1016/S1474-4422(08)70164-9.
  23. Firsching R, Woischneck D, Reissberg S. Prognostische Bedeutung der MRT bei Bewusstlosigkeit nach Schädel-Hirn-Verletzung. *Dtsch Arztebl*.

- 2003;100. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/37599/Prognostische-Bedeutung-der-MRT-bei-Bewusstlosigkeit-nach-Schaedel-Hirn-Verletzung>.
24. Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, et al. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):65-70. doi:10.1016/j.jns.2007.03.026.
  25. Guldenmund P, Soddu A, Baquero K, et al. Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study. *Brain Inj.* 2016;30(3):343-352. doi:10.3109/02699052.2015.1118765.
  26. Fernández-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage.* 2011;54(1):103-112. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.035.
  27. Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 1994. doi:10.1056/NEJM199405263302101.
  28. Lindenberg R. Compression of brain arteries as pathogenetic factor for tissue necroses and their areas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1955. doi:10.1097/00005072-195507000-00001.
  29. Atlas SW, Mark AS, Fram EK, Grossman RI. Vascular intracranial lesions: applications of gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 1988. doi:10.1148/radiology.169.2.3174993.
  30. Lescot T, Galanaud D, Puybasset L. Exploring altered consciousness states by magnetic resonance imaging in brain injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1157:71-80. doi:10.1111/j.1749-6632.2008.04120.x.
  31. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(1):23-41. doi:10.1002/jmri.24768.
  32. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet.* 1998. doi:10.1016/S0140-6736(97)10301-4.
  33. Newcombe VFJ, Williams GB, Scoffings D, et al. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(5):552-

561. doi:10.1136/jnnp.2009.196246.
34. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage*. 2012;61(2):478-491. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.041.
35. Rosazza C, Andronache A, Sattin D, et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2016;79(5):841-853. doi:10.1002/ana.24634.
36. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: A prospective multicenter cohort. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1300-1310. doi:10.1097/ALN.0b013e3182755558.
37. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term neurological outcome after cardiac arrest. A bicentric prospective study. *Intensive Care Med*. 2014;40(1 SUPPL. 1):S15. doi:10.1097/ALN.0b013e318275148c.
38. Yao S, Song J, Gao L, et al. Thalamocortical Sensorimotor Circuit Damage Associated with Disorders of Consciousness for Diffuse Axonal Injury Patients. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):168-174. doi:10.1016/j.jns.2015.06.044.
39. Kirsch M, Guldenmund P, Ali Bahri M, et al. Sedation of Patients With Disorders of Consciousness During Neuroimaging. *Anesth Analg*. 2017;124(2):1. doi:10.1213/ANE.0000000000001721.
40. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. In: 12. Urban & Fischer München; 2017:235-236.
41. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. In: 12th ed. Urban & Fischer München; 2017:293-295.
42. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. Mr Signal Abnormalities At 1.5-T in Alzheimer Dementia and Normal Aging. *Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-356. doi:10.2214/ajr.149.2.351.
43. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Fail to Suspect Fabry Disease in Young Patients with an Acute Cerebrovascular Event. *Stroke*. 2015;46(6):1548-1553.

- doi:10.1161/STROKEAHA.114.008548.
44. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young fabry patients study. *Stroke*. 2013;44(2):340-349. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708.
  45. Thibaut A, Di Perri C, Chatelle C, et al. Clinical Response to tDCS Depends on Residual Brain Metabolism and Grey Matter Integrity in Patients With Minimally Conscious State. 2015;8(6):1116-1123. doi:10.1016/j.brs.2015.07.024.
  46. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Galardi G. Emerging from an unresponsive wakefulness syndrome: Brain plasticity has to cross a threshold level. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10):2721-2736. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.007.
  47. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362(7):579-589. doi:10.1056/NEJMoa0905370.
  48. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet*. 2014;384(9942):514-522. doi:10.1016/S0140-6736(14)60042-8.
  49. Di Perri C, Bahri MA, Amico E, et al. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: A cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):830-842. doi:10.1016/S1474-4422(16)00111-3.
  50. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Galardi G. Longitudinal Assessment of Clinical Signs of Recovery in Patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome after Traumatic or Nontraumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):535-539. doi:10.1089/neu.2016.4418.
  51. Steppacher I, Kaps M, Kissler J. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(6):401-408. doi:10.1002/acn3.63.

## Anhang- MRT Beurteilungsschema

Studie: ID: \_\_\_\_\_

**Artefakte:**             Keine             Moderat             Gravierend

Bemerkung:

**Hauptschädigung:**

Lokalisation:

Vermutete Ätiologie:

**Atrophie: \***

Diffus:

-Ventrikelweite:

V1     V2     V3     V4     V5     V6     V7     V8

-Sulcale Weite:

S1     S2     S3     S4     S5     S6     S7     S8

Regional:

**Weitere morphologische Abnormitäten:**

Marklagerläsionen (White Matter Hyperintensities – WMH): \*

Mikroblutungen:

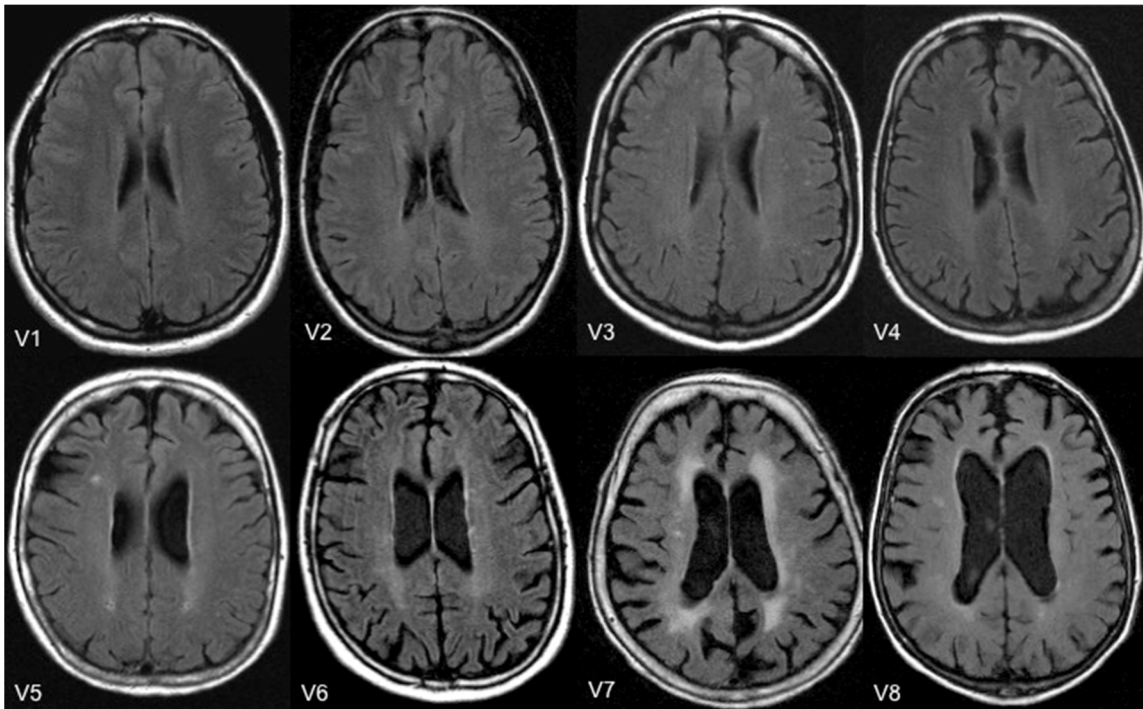
Makroblutungen:

Superfizielle Siderose:

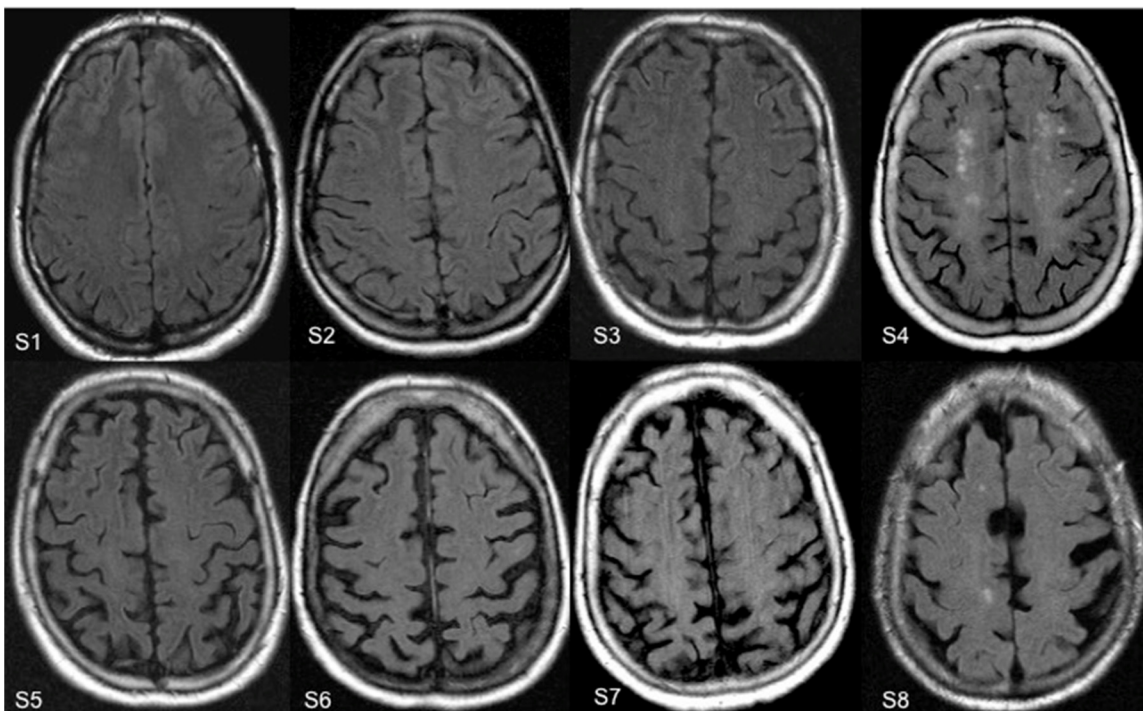
Waller Degeneration:

**\*Beurteilungsschema für Atrophie und Marklagerläsionen nach SIFAP<sup>42-44</sup>**

**Atrophie:**



**Abbildung 15: V1-V8**



**Abbildung 16: S1-S8**

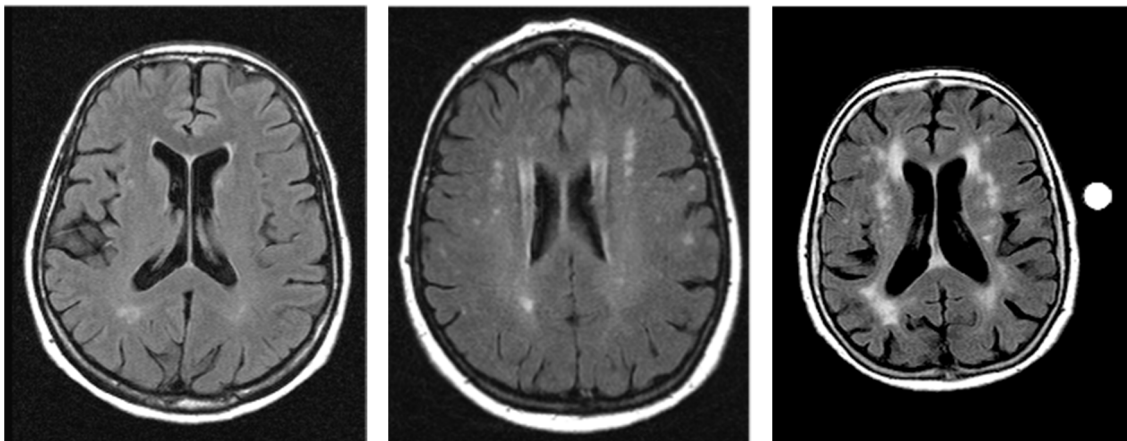
### **Marklagerläsionen:**

**Mild - Grad 1:** Einzelne Läsion unter 10mm, Regionen von gruppierten Läsionen müssen kleiner als 20 mm in jedem Durchmesser sein

**Moderat – Grad 2:** Einzelne Läsionen zwischen 10 und 20 mm, gruppierte Läsionen über 20 mm in jedem Durchmesser, keine „Verbindungsbrücken“ zwischen den einzelnen Läsionen

**Schwer – Grad 3:** Einzelne Läsionen oder konfluierende hyperintense Regionen über 20 mm oder mehr in jedem Durchmesser

Befundet wird immer nach dem schwersten Ausmaß, auch wenn dieses nur in einem der Schnitte zu sehen ist.



**Abbildung 17:** Marklagerläsionen Grad 1, Grad 2, Grad 3

