

Zolpidem beim apallischen Syndrom

G. Manzl, A. Biller, S. Schuko, M. Kaps, J. Liepert

Kliniken Schmieder, Allensbach

Zusammenfassung

Das apallische Syndrom stellt eine der schwersten Funktionsstörungen des Gehirns dar. Je nach Ursache kommt es in 15–90% der Fälle zumindest zu einer partiellen Remission. Dennoch gelingt es einem Teil der Betroffenen nicht, ein fortgeschrittenes Remissionsstadium zu erreichen. Seit 2000 wurden insgesamt vier Fälle berichtet, bei denen es unerwarteter Weise unter der Einnahme des Hypnotikums Zolpidem zu einem vorübergehenden Erwachen kam.

In einem offenen, prospektiven Design untersuchten wir die Wirkung von Zolpidem bei 15 Patienten mit apallischem Syndrom, die konsekutiv in unserer Abteilung für neurologische Frührehabilitation aufgenommen worden waren. 10 mg Zolpidem wurden jeweils morgens für sieben Tage appliziert. Der Effekt wurde mittels klinischer Beobachtung, Koma-Remissions-Skala und Frühreha-Barthel-Index erfasst. Die Verabreichung von Zolpidem hatte keinen Effekt, aber auch keine unerwünschten Wirkungen.

Trotz des negativen Ergebnisses unserer Studie halten wir es aufgrund der positiven Einzelfallberichte und der nicht beobachteten Nebenwirkungen für gerechtfertigt, bei ausbleibender Remission einen zeitlich streng begrenzten Therapieversuch mit Zolpidem zu unternehmen.

Schlüsselwörter: apallisches Syndrom, neurologische Frührehabilitation, Remission, Zolpidem

Zolpidem in Vegetative State

G. Manzl, A. Biller, S. Schuko, M. Kaps, J. Liepert

Abstract

The permanent vegetative state represents one of the most severe brain dysfunctions. Depending on its cause, 15–90% of the patients develop a partial recovery over time. However, a considerable number of patients will not reach an advanced remission state. Since 2000, 4 patients have been reported who unexpectedly showed transient arousal after ingestion of the GABA agonist Zolpidem.

In this open-label prospective study we included consecutively patients who had been in a stable vegetative state for more than 4 weeks (n=15). The effect of 10 mg Zolpidem, delivered each morning for a period of one week, was tested by clinical observation and scoring with the Coma Remission Scale and the Frühreha Barthel Index.

The application of Zolpidem neither produced arousal nor side effects in our patients.

Although reporting a negative result, we consider it justified to apply Zolpidem for a strictly limited period of time in patients without remission from permanent vegetative state. Our statement is based on the few positive case reports and on the lack of observable side effects.

Key words: permanent vegetative state, early rehabilitation, remission, Zolpidem

© Hippocampus Verlag 2009

Einleitung

Das apallische Syndrom (im anglo-amerikanischen Schrifttum »vegetative state« [20]) stellt eine der schwersten Funktionsstörungen des Gehirns dar. Die häufigsten Ursachen sind schwere Schädel-Hirn-Traumata (SHT), die verschiedenen Formen des Schlaganfalls (Hirnfarkt, intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutung) und die zerebrale Hypoxie. Dabei kommt es entweder zu ausgedehnten Läsionen der Hirnrinde oder infolge von Einklemmung und

protrahiertem Mittelhirn-Syndrom zu einer funktionellen Entkoppelung von Hirnrinde und Hirnstamm.

In unserer Abteilung für neurologische Frührehabilitation in den Kliniken Schmieder in Allensbach befinden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme etwa 20% der Patienten im Vollbild eines apallischen Syndroms. Wie bereits Gerstenbrand 1967 [10] bahnbrechend feststellte, ist das apallische Syndrom prinzipiell und bei entsprechender Therapie häufig ganz oder teilweise reversibel. Während die Mortalität Anfang der 1990er Jahre je nach Ursache des apallischen

Syndroms noch bei 33–53% und die Remissionsrate nur bei 52% (traumatisch) bzw. 15% (nicht-traumatisch) lagen [21], beobachten wir in unserem Patientengut seit über 10 Jahren eine Mortalität von nur 1–2% [14] und bei jungen Erwachsenen mit frischem traumatischem apallischem Syndrom eine Remissionsrate von bis zu 90% [16].

Während Gerstenbrand neben dem Vollbild insgesamt 9 Remissionsstadien beschrieb [17], hat sich in unserer Abteilung eine gröbere Einteilung in frühes, mittleres und spätes Remissionsstadium bewährt [15]. Unser »frühes Remissionsstadium« mit einfachen emotionalen Reaktionen, optischem Fixieren, später Verfolgen und Nachgreifen wird im anglo-amerikanischen Schrifttum als »low awareness state« oder »minimally conscious state« bezeichnet [12]. Das »mittleres Remissionsstadium« entspricht dem Klüver-Bucy-Syndrom und das »späte Remissionsstadium« einem isolierten Psychosyndrom mit im Vordergrund stehendem amnestischem Syndrom [15, 16]. Ob, wann, wie rasch und wie vollständig eine Remission des apallischen Syndroms stattfindet, lässt sich nicht präzise vorhersagen. Die Kernspintomographie des Gehirns, evozierte und ereigniskorrelierte Potentiale, EEG und PET liefern teilweise wertvolle Hinweise, stellen jedoch weder einzeln noch zusammen einen zuverlässigen Prädiktor dar [13, 20]. Aufschluss gibt nur die häufig langfristige Verlaufsbeobachtung.

Bei mindestens 10% der Patienten bleibt trotz intensiver Behandlung und Stimulation eine Remission aus oder – weitaus häufiger – die Remission in einem frühen Stadium stehen [16, 21]. Auf der Suche nach Möglichkeiten zur Erweiterung unseres Therapiekonzeptes [2, 14] führte uns eine Literatur-Recherche zu den Publikationen der südafrikanischen nuklearmedizinischen Arbeitsgruppe um Clauss und Nel [4, 5, 6, 7]. Dort werden insgesamt vier Patienten beschrieben, die nach einmaliger Gabe von Zolpidem aus dem apallischen Syndrom (semi-comatose/permanent vegetative state) vorübergehend und reproduzierbar erwachten. Zolpidem ist ein kurzwirksames Imidazopyridin, das seit den frühen 1990er Jahren weite Verbreitung als Einschlafmittel fand. Es führt über eine indirekte agonistische Wirkung an der α_1 -Untereinheit des GABA A-Rezeptors zu einer Verstärkung der GABAergen Hemmung [1]. Nach zwei erfolglosen Einzelfall-Behandlungen in unserer Abteilung entschlossen wir uns zu der im Folgenden beschriebenen systematischen Studie.

Material und Methode

In die prospektive Untersuchung wurden konsekutiv 15 Patienten aufgenommen, die sich im Zeitraum von Oktober 2006 bis August 2007 in den Kliniken Schmieder Allensbach in der Abteilung Frührehabilitation (Phase B) in stationärer Behandlung befanden. Für alle Patienten war eine Betreuung nach §1896 BGB eingerichtet oder es lag eine Vorsorgevollmacht vor. Die Betreuer bzw. Bevollmächtigten wurden umfassend über Sinn, Zweck und Risiken der Untersuchung informiert. Die Patienten wurden nur auf

ausdrücklichen Wunsch und nach schriftlich festgelegtem Einverständnis in die Untersuchung einbezogen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert: Stagnation über mindestens vier Wochen im Vollbild des apallischen Syndroms oder einem frühen Remissionsstadium trotz Fortführung der Funktionstherapien. Ausschlusskriterien waren die bekannten medikamentenbezogenen Gegenanzeigen wie Myasthenia gravis, schwere Ateminsuffizienz, Schlaf-Apnoe-Syndrom und schwere Leberinsuffizienz. Hinzu fügten wir schwere vegetative Instabilität, akute septische Infekte und erhöhten Hirndruck. Aufgrund der zahlreichen Komplikationen [15] waren Co-Medikationen erforderlich. Insgesamt wurden vor Studienbeginn die vegetativ stabilisierenden, antispastischen und antiepileptischen Medikamente auf ein Minimum reduziert. Aktivierende oder antriebsfördernde Medikamente wurden während der Untersuchung in der vorbestehenden Dosierung belassen (s. Tab. 1).

Messinstrumente

Die Quantifizierung des Pflegeaufwandes und der Fähigkeiten wurde mittels Frühreha-Barthel-Index (FBI) [18] und Koma-Remissions-Skala (KRS) [19] durchgeführt. Bei der KRS handelt es sich um eine Erweiterung der Glasgow Coma Scale. Sie dient einer quantitativen Beurteilung des Bewusstseins anhand von sechs basalen Antwortmustern auf verschiedene Sinnesreize. Der Score rangiert von 0 – keine Reaktion – bis maximal 24 Punkte.

Entsprechend den Erfolgsberichten aus Südafrika [4, 6, 7] wurde das Zolpidem in einer Tagesdosis von 10 mg morgens um 8 Uhr verabreicht, täglich für 7 Tage, in allen Fällen gemörsert, mit Wasser über eine PEG. Das Assessment fand am Tag vor der ersten Zolpidem-Gabe und am letzten Behandlungstag um jeweils 10:00 Uhr statt. Von 7–9 Uhr wurde jeweils Behandlungspflege durchgeführt, ab 9 Uhr an den Wochentagen Funktionstherapien in Form von Physiotherapie, faziioraler Therapie oder Ergotherapie. Die Probanden befanden sich also nach der Medikamentengabe jeweils mehrstündig unter Beobachtung geschulter Mitarbeiter.

Ergebnisse

Untersucht wurden insgesamt 15 Patienten (13 Männer und 2 Frauen) im Alter von 18 bis 59 Jahren. Das apallische Syndrom war in 9 Fällen durch ein SHT, in 4 Fällen durch eine hypoxische Hirnschädigung und zweimal durch eine Hirnblutung bedingt. Der Therapiebeginn mit Zolpidem lag bei 12 Probanden 1–5 Monate, bei 3 Probanden 1–6 Jahre nach dem Ereignis; letztere Patienten befanden sich zum wiederholten Mal in unserer Behandlung.

Bei Ermittlung des FBI ergab sich vor und während Zolpidem in keinem Fall eine Veränderung des Scores.

Diagnose	Tage bis Zolpidem	Co-Medikation	FBI vor	FBI mit	KRS vor	KRS mit
SHT	150	Amantadin 100 mg, L-Dopa 100 mg	-175	-175	15	10
SHT	60	Diazepam 15mg, Baclofen 20 mg	-75	-75	9	9
SHT	90	keine	-125	-125	17	17
SHT	120	Modafinil 100 mg	-75	-75	9	9
ICB	90	keine	-125	-125	10	10
Hypoxie	1825	keine	-75	-75	9	9
Hypoxie	30	keine	-125	-125	4	4
SHT	120	Amantadin 300 mg	-125	-125	5	5
SHT	150	Baclofen 15 mg, Melperon 25 mg	-125	-125	6	7
SAB	90	Clonidin 0,45µg, Pregabaline 150 mg, Valproinsäure 250 mg, Melperon 25 mg	-125	-125	5	6
SHT	365	Diazepam 6 mg	-125	-125	10	10
SHT	730	Diazepam 5 mg, Baclofen 40 mg	-125	-125	14	13
SHT	120	Levetiracetam 2 g	-125	-125	7	8
Hypoxie	58	keine	-125	-125	8	8
Hypoxie	86	keine	-125	-125	8	8

Tab. 1: Ursache des apallischen Syndroms, Tage vom Ereignis bis zum Studienbeginn, Begleitmedikation, FBI und KRS vor und während 10 mg/d Zolpidem

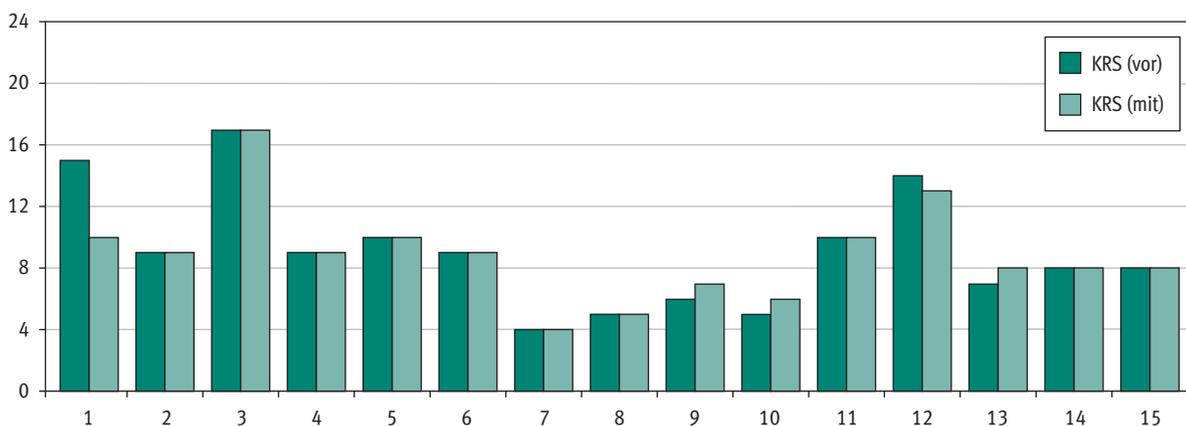


Abb. 1: Koma-Remissions-Skala vor und mit 10 mg/d Zolpidem

Unter Verwendung der KRS zeigten sich bei einzelnen Patienten in Einzelleistungen geringfügige Änderungen. Der KRS-Score lag vor Zolpidem bei 9,1 (Mittelwert \pm SA 3,77), unter Zolpidem bei 8,9 (\pm 3,23) (s. Abb. 1). Bis auf eine deutliche sedierende Wirkung bei einem Patienten – der KRS-Score sank von 15 auf 10 – waren keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu beobachten. Auch die klinische Verlaufsbeobachtung durch die Mitarbeiter unseres Teams ergab keine wesentlichen Änderungen von Vigilanz, Aufmerksamkeit oder Fähigkeitsprofil.

Unter Fortführung der herkömmlichen frührehabilitativen Behandlung einschließlich aktivierender Psychopharmakotherapie erreichten drei Probanden mit frischem apallischem Syndrom im weiteren Verlauf, also nach und unabhängig von der Intervention mit Zolpidem, bis zu ihrer Entlassung aus unserer Klinik ein spätes Remissionsstadium. Erkrankungsursache war hier jeweils ein schweres SHT gewesen. Die Remission begann 5, 7, und 10 Monate

nach dem Ereignis und erreichte bis zur Entlassung bzw. Verlegung nach 8, 10 und 16 Monaten jeweils den Status eines isolierten Psychosyndroms.

Diskussion

Wirkung von Zolpidem

In den Publikationen von Clauss et al. wird 20–30 Minuten nach der ersten Verabreichung von Zolpidem ein Erwachen aus dem apallischen Syndrom beschrieben, das nach etwa vier Stunden wieder abklingt und nach jeder weiteren Zolpidemgabe reproduzierbar ist [4, 6, 7]. Dieses Erwachen oder diese Remission wird durch eine Normalisierung der zerebralen Perfusion in den geschädigten Hirnarealen erklärt, die mittels SPECT nachgewiesen wird. Gleichzeitig kommt es zur Rückbildung einer cerebellären Diaschisis. Clauss et al. postulieren bei akuten Hirnschädigungen eine

Änderung der GABA-Rezeptor-Funktion mit gesteigerter Sensitivität für hemmende GABAerge Wirkungen und eine davon abhängige Veränderung des Zellstoffwechsels in betroffenen Hirnarealen (neurodormancy, hibernation), die die Neuronen vor dem Absterben bewahren. Zolpidem soll – anders als Benzodiazepine – durch die spezifische Bindung an den Omega1-Rezeptor des durch die Hirnschädigung veränderten GABA A-Rezeptors zu einer Reaktivierung des Zellstoffwechsels und damit zum Erwachen aus dem apallischen Syndrom führen [6, 7]. Es wird nicht beschrieben, ob und wie viele Patienten ohne Erfolg mit Zolpidem behandelt wurden und wie sich die zerebrale Perfusion ggf. hier verhält.

Kein Effekt

Wir konnten bei keinem einzigen unserer 15 Probanden eine relevante Zolpidem-Wirkung feststellen. Die Probanden befanden sich teilweise relativ frisch, teilweise schon chronisch im Vollbild oder in einem frühen Remissionsstadium eines apallischen Syndroms. Drei unserer Studienteilnehmer gelangten Monate später unter konventioneller neurologischer Frührehabilitation, unabhängig von der Zolpidemgabe, in eine allmählich fortschreitende, weitreichende Remission.

Die zerebrale Perfusion wurde von uns nicht untersucht, sondern nur der klinisch neurologische Status und der Pflegeaufwand. Letzterer wurde anhand des Frührehabilitation-Index [18] bewertet. Diese relativ grobe Skala registrierte überhaupt keine messbare Veränderung. Für die Erfassung der geringen Änderungen zu Beginn der Remission aus dem apallischen Syndrom ist die KRS deutlich besser geeignet [19]. Auch hier ließen sich keine richtungsweisenden Änderungen feststellen. Dabei scheinen diese Messinstrumente zur Erfassung der von Clauss et al. beschriebenen Zolpidem-Wirkung allerdings nicht erforderlich zu sein, denn dort handelte es sich um umfassendes und unübersehbares Erwachen [4, 7].

Wirkung bei anderen neurologischen Erkrankungen

Zolpidem ist ein Non-Benzodiazepin und kurzwirksames Hypnotikum, das über α_1 -Untereinheit-enthaltende GABA A-Rezeptoren GABAerg wirkt [1]. Im Gegensatz zu den Benzodiazepinen, die unspezifisch an alle drei Omega-Rezeptoren dieses Rezeptors binden, soll Zolpidem seine Wirkung selektiv nur am Omega 1-Rezeptor entfalten [6, 7]. Klinisch wirken Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine sedierend, antikonvulsiv, anxiolytisch und muskelrelaxierend. Neben der von Clauss et al. beschriebenen Wirkung beim apallischen Syndrom wurde ein vergleichbarer positiver Effekt auch bei motorischer Aphasie, Akinese und Rigor bei Parkinsonscher Erkrankung, spinocerebellärer Ataxie Typ II, Katatonie, posthypoxischer Spastik, Hemiparesen nach Hirninfarkt, peripherer Fazialisparese und Blepharospasmus beschrieben [3, 6, 8, 9]. Eine dämpfende Wirkung auf überschießende Phänomene wie Katatonie,

Spastik, Ataxie und Blepharospasmus lässt sich zwanglos durch den GABAergen Mechanismus erklären.

Paradoxe Wirkung

Schwieriger wird die Interpretation von vorübergehendem Erwachen aus dem apallischen Syndrom oder Verbesserung von motorischer Aphasie, Lähmungen, Rigor und Akinese. Die entwickelnde Pharmafirma (Sanofi, Berlin, Dr. W. Fischer, mündliche Mitteilung) kann sich die Wirkung allenfalls durch seltene paradoxe Disinhibitionsphänomene erklären, wie sie auch für Benzodiazepine bekannt sind [1]. Dies würde auch erklären, warum sich die Verbesserung jeweils nach dem Abfluten des Wirkstoffes zurückbildet. Die paradoxe Reaktion des Zolpidem bewirkt also keine dauerhafte Remission aus dem apallischen Syndrom, wie wir sie bei erfolgreicher neurologischer Frührehabilitation beobachten, sondern nur ein vorübergehendes Exzitationssyndrom.

Da wir bei der Behandlung des apallischen Syndroms über jahrelange Erfahrung verfügen [14] und die Effekte anderer stimulierender Medikamente (Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Amantadin usw.) gut kennen, vermuten wir, dass die von Clauss et al. als »semi-comatose« oder »permanent vegetative« beschriebenen und durch Zolpidem erweckten Patienten sich nicht in einem apallischen Syndrom befanden, sondern z.B. im Zustand eines akinetischen Mutismus oder Hypersomnie-Syndroms [10]. Alternativ wäre auch noch die Unterbrechung nonkonvulsiver Status epileptici zu diskutieren; hiergegen spricht jedoch der beschriebene jahrelange Verlauf. Dies schließt wohl auch das Vorliegen von stuporösen Zuständen infolge organischer Psychosen aus, auf die Zolpidem eine anxiolytische und relaxierende Wirkung haben könnte. Diese Überlegungen werden unterstützt durch die Beobachtungen von Brefel-Courbon et al., die kürzlich eine Patientin mit seit zwei Jahren bestehendem akinetischem Mutismus behandelten und den beschriebenen reversiblen und reproduzierbaren Zolpidem-Effekt erhielten [3]. Bei PET-Untersuchungen fanden sie nach Zolpidem-Verabreichung Aktivierungen des Hirnstoffwechsels in postrolandischen Arealen und im frontolateralen Kortex sowie eine Zunahme der Hirndurchblutung im anterioren Cingulum und im frontobasalen Kortex. Die Verbesserung der klinischen Symptomatik wurde durch eine Interaktion in limbischen Neurokreisen und damit einer Anhebung der Motivationslage erklärt.

Fazit für die Praxis

Einige Angehörige berichteten, dass Patienten mit chronischem apallischem Syndrom oder einem persistierenden frühen Remissionsstadium in deutschen Pflegeeinrichtungen teilweise monatelang ohne Erfolg mit Zolpidem behandelt wurden. Wir halten es aufgrund der Berichte aus Südafrika, unter Erwägung der Möglichkeit einer seltenen paradoxen Wirkung und aufgrund unserer Erfah-

rungen bezüglich des günstigen Nebenwirkungsprofils für gerechtfertigt, in Fällen, in denen funktionstherapeutische und psychopharmakologische Stimulation zu keiner oder nur zu einer minimalen Remission geführt hat, einen Therapieversuch mit Zolpidem zu unternehmen. Allerdings empfiehlt es sich, das Zolpidem dann zu Beginn des Tages und in einem zeitlich begrenzten Rahmen zu verabreichen. Aufgrund der vorliegenden Fallberichte ist eine Einmalgabe mit intensiver Patientenbeobachtung für vier Stunden ausreichend. Sicherlich ist es sinnvoll, diesbezüglich weitere Daten zu sammeln und größere Patientenkollektive zu beobachten. Möglicherweise lassen sich dann Prädiktoren für eine Wirksamkeit von Zolpidem herausarbeiten.

Literatur

1. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 5. Aufl. Springer, Heidelberg 2005; 315-316 und 346-347.
2. Bertram M, Brandt T. Neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation. *Nervenarzt* 2007; 78: 1160-1174.
3. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, Sommet A, Slaoui T, Raboyeau G, Lemesle B, Puel M, Montastruc J-L, Demonet J-F, Cardebat D. Clinical and imaging evidence of Zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007; 62: 102-105.
4. Clauss RP, Güldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatous state on Zolpidem. *SAMJ* 2000; 90: 68-72.
5. Clauss RP, Dormehl IC, Oliver DW, Nel HW, Kilian E, Louw WKA. Measurement of Cerebral Perfusion after Zolpidem Administration in the Baboon Model. *Drug Res* 2001; 51: 619-622.
6. Clauss RP, Nel HW. Evidence for Zolpidem efficacy in brain damage. *SAFamPract* 2005; 47: 49-50.
7. Clauss RP, Nel HW. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *Neurol Rehabil* 2006; 21: 23-28.
8. Cohen L, Chaaban B, Habert MO. Transient Improvement of Aphasia with Zolpidem. *N Engl J Med* 2004; 350: 949-950.
9. Daniele A, Albanese A, Gainotti G, Gregari B, Bartolomeo P. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 349: 1222-1223.
10. Einhäupl KM, Haberl R. Neurologische Defekt-Syndrome (Pseudokomatöse Zustandsbilder). In: Stöhr M, Brandt T, Einhäupl KM (Hrsg.): *Neurologische Syndrome in der Intensivmedizin*. Kohlhammer, Stuttgart 1990, 105-113.
11. Gerstenbrand F. *Das traumatische apallische Syndrom*. Springer, Wien 1967.
12. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349-353.
13. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, Felber S, Golaszewski S, Aichner F. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763-1768.
14. Manzl G, Henze T. Neurologische Frührehabilitation – Praktische Erfahrungen. *Neurophysiol Lab* 2000; 22: 119-128.
15. Manzl G. Apallisches Syndrom. In: Firschau U, Kahl C (Hrsg.): *Schädel-Hirn-Trauma*. Kohlhammer, Stuttgart 2002, 31-33.
16. Manzl G. Neurokognitive Therapie in der Frührehabilitation. In: Einhäupl KM, Weiller C, Diener HC, Busch EW (Hrsg.): *Neurologie 2007. Akt Neurol Sonderband*, Thieme, Stuttgart 2007, 709-711.
17. Rimpl E, Gerstenbrand F. Verlaufsformen schwerer Schädelhirntraumen. *Intensivbehandlung* 1985; 10: 92-99.
18. Schönle PW. Der Frühreha-Barthel-Index (FRB) – eine frührehabilitationsorientierte Erweiterung des Barthel-Index. *Rehabil* 1995; 34: 69-73.
19. Schönle PW, Schwall D. Die KRS – eine Skala zum Monitoring der protrahierten Komaremission in der Frührehabilitation. *Neurol Rehabil* 1995; 2: 87-96.
20. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State – First of Two Parts. *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-1508.
21. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State – Second of Two Parts. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-1579.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Dr. G. Manzl
Kliniken Schmieder
Zum Tafelholz 8
78476 Allensbach
E-Mail: g.manzl@kliniken-schmieder.de