

# Vorhersage des posttraumatischen apallischen Syndroms

D. Woischneck<sup>1</sup>, St. Reißberg<sup>2</sup>, B. Schmitz<sup>3</sup>, B. Peters<sup>4</sup>, M. Skalaj<sup>5</sup>, R. Firsching<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Ulm; <sup>2</sup>Abteilung für Neuroradiologie, Dietrich Bonhoeffer Klinikum Neubrandenburg; <sup>3</sup>Sektion Neuroradiologie, Universitätsklinikum Ulm; <sup>4</sup>Institut für Biomedizin und Medizinische Statistik,

<sup>5</sup>Abteilung für Neuroradiologie, <sup>6</sup>Klinik für Neurochirurgie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

## Zusammenfassung

Die Pathomorphologie des apallischen Syndroms nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist nicht ausreichend geklärt.

Nach SHT bewusste Patienten erhielten innerhalb von 8 Tagen eine kraniale Kernspintomographie (MRT). Es erfolgte der statistische Vergleich derer, die später ein apallisches Syndrom (n=21) ausbildeten, mit den übrigen Betroffenen (n=146). Dabei wurden nur Patienten ausgewertet, die aus dem Koma erwachten und lang genug überlebten, um das Syndrom zu entwickeln.

Bei apallischen Patienten fand sich immer eine Läsion des Mesenzephalons (beidseitig oder in der Mittellinie). Läsionen in anderen Hirnregionen traten nicht gehäuft auf. Die Morphologie der Läsionen (Ödem gegen Blut mit Ödem, Läsionstyp im MRT) erlaubte keine Rückschlüsse auf die Rückbildungsfähigkeit des apallischen Syndroms. Umgekehrt bestand beim Vorliegen einer beidseitigen Läsion des Mesenzephalons (oder von dessen Mittellinie) ein Risiko von 38 %, apallisch zu sein. Diese Regel galt nur unter Ausschluss der Betroffenen mit bipontiner Läsionen, die bewusstlos blieben und ein apallisches Syndrom nicht entwickeln konnten.

Das früh nach SHT durchgeführte MRT erlaubt pathomorphologische Analysen, die mit einem nach Wochen bis Monaten durchgeführten MRT nicht mehr möglich sind.

**Schlüsselwörter:** Apallisches Syndrom, Koma, Schädel-Hirn-Trauma, Kernspintomographie, Prognose

## Prediction of persistent vegetative state after brain injury

D. Woischneck, St. Reißberg, B. Schmitz, B. Peters, M. Skalaj, R. Firsching

### Abstract

**Background:** The pathomorphology of persistent vegetative state (PVS) after brain injury (BI) in the living human is not clarified.

**Patients and methods:** In this study, magnetic resonance imaging (MRI) in PVS (n=21) and Non PVS patients (n=146) was performed within 8 days after BI with the patients still comatose. Patients, who did not emerge from coma or who did not survive long enough to be estimated for PVS were excluded.

**Results:** Early MRI indicated bilateral or midline lesions of the mesencephalon to be associated with PVS in 100%. No other location of cerebral lesions correlated with PVS. On the other hand, in the absence of such mesencephalic lesions development of PVS was never noticed. In presence of such lesions, the risk for PVS was 38%. Excluded from this rule were patients with bipontine lesions and additional mesencephalic lesions, which not emerged from coma and therefore never turned out to be in PVS. Aggravation or improvement of PVS during 36 months of follow up examinations was not significantly correlated with MRI data.

**Conclusion:** As a consequence parameters from MRI have a high predictive quality for the development of PVS in a comatose patient after BI but not for its prognosis.

**Key words:** persistent vegetative state, coma, brain injury, magnetic resonance imaging, prognosis

## Einleitung

Das Risiko der Entwicklung eines apallischen Syndroms ist bei einem nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) noch bewusstlosen Patienten schwer einzuschätzen [7]. Hat sich ein apallisches Syndrom entwickelt, ist die Prognose seiner Rückbildung kaum vorhersagbar [7, 10]. Hilfestellungen für beide Problembereiche werden von der Pathomorphologie erwartet [3]: Wäre es beim noch Bewusstlosen möglich, frühzeitig Läsionen darzustellen, die mit der Entwicklung des Syndroms notwendigerweise und mit hoher Wahrscheinlichkeit einhergehen, könnte die Vorhersage gelingen. Aus der Verlaufskontrolle dieser Läsionen könnte auf die Rückbildungsfähigkeit geschlossen werden. Während sich bisherige Studien zum apallischen Syndrom auf die Pathomorphologie Monate nach erfolgtem Eintritt konzentrieren [10], ist für Intensiv- und Rehabilitationsmediziner der Frühbefund von Bedeutung. Erfahrungsgemäß werden sich die aufgeworfenen Fragen mit Hilfe der zerebralen Computertomographie (CT) nicht beantworten lassen [3, 4]. Systematische kernspintomographische Untersuchungen (MRT) beim Bewusstlosen zur Frage der späteren Entwicklung des apallischen Syndroms sind bisher selten [3, 4, 6]. Diese Studie stellt die Ergebnisse einer solchen Untersuchungsserie vor.

Gefragt wird, welche kernspintomographischen Daten aus der Frühphase nach einem SHT eng (statistisch signifikant) mit dem Auftreten eines apallischen Syndroms assoziiert sind. Nach Identifikation solcher Parameter wird analysiert, ob ihre MRT-Morphologie Rückschlüsse auf die Rückbildungsfähigkeit des klinischen Syndroms erlaubt.

## Methodik

176 Patienten, bewusstlos nach einer Schädel-Hirn-Verletzung eingeliefert, wurden in einer prospektiven Studie nach Zustimmung der örtlichen Ethikkommission untersucht. Als bewusstlos (komatös), wurden die Patienten eingestuft, die nicht in der Lage waren, die Augen zu öffnen und Anforderungen zu befolgen [6]. Die Komadauer betrug mindestens 24 Stunden. Patienten ohne und mit Entwicklung eines apallischen Syndroms wurden miteinander verglichen (Tabelle 1).

Ausnahmslos wurde bei stationärer Aufnahme eine CT angefertigt, das MRT wurde zwischen sechs Stunden

und acht Tagen nach Einlieferung anstelle eines Verlaufs-CTs durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Betroffene, bei denen die MRT-Untersuchung wegen Metallimplantaten kontraindiziert oder wegen vital bedrohlicher Kreislaufinstabilität zu gefährlich erschien.

Bei der MRT-Untersuchung – 1,5 Tesla, Siemens – wurden T1- (TR 462 ms, TE 12 ms) und T2-Sequenzen (TR 5400 ms, TE 99 ms) in transversalen 6 mm-Schichten ausgewertet. Koronare TIRM-Sequenzen (TR 9999 ms, TE 105 ms, Ti 180 ms) wurden in 4–6 mm-Schichten und sagittale T2-gewichtete Bilder in 3 mm-Schichten ausgewertet. Die Läsionen wurden nach der Lokalisation in den betroffenen Hirnanteilen dokumentiert (Tabelle 2). Dem auswertenden Neuroradiologen war der klinische Befund unbekannt.

Klinische Untersuchungen entsprechend dem GOS [8] erfolgten halbjährlich bis zu 36 Monaten nach SHT.

Die Korrelation zwischen MRT-Lokalisation der Verletzungen und dem Behandlungsergebnis wurde statistisch ausgewertet (Signifikanz  $p < 0,5$ ) mittels SPSS 10,0 für Windows 95.

## Patienten

16 von 176 Patienten verstarben, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben ( $n = 15$ ) oder überlebten bewusstlos ( $n = 1$ ) (Abbildung 2). 14 Patienten verstarben nach Erwachen aus dem Koma innerhalb von zwei Monaten, womit die Überlebenszeit zu gering war, um die Entwicklung eines apallischen Syndrom sicher annehmen oder ausschließen zu können. Beide Patientengruppen wurden nicht für den Vergleich apallisch – nicht apallisch herangezogen. Es verblieben 146 Patienten für die angestrebte Vergleichsuntersuchung.

Die Diagnose eines apallischen Syndroms wurde entsprechend internationaler Richtlinien für den »Persistent Vegetative State« gestellt [13, 14]. Das Syndrom wurde angenommen, wenn die Symptomatik mindestens einen Monat bestand.

Bei Beginn der Frührehabilitationsbehandlung (1–4 Wochen nach SHT) befanden sich 41 Patienten in einem apallischen Syndrom. In Tabelle 1 sind klinische Daten der Fälle ohne und mit Entwicklung des Syndroms einander gegenübergestellt. Dabei ergab sich eine signifikant verlängerte Komadauer für die späteren Apalliker (ANOVA, Fishers – Exact Test,  $p = 0,041$ ).

## Ergebnisse

In Tabelle 2 sind die kernspintomographischen Befunde der Patienten mit und ohne apallischem Syndrom einander gegenübergestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich bei der statistischen Analyse in einem Parameter: Bei statistischer Auswertung zeigte sich die Komadauer der Patienten mit Entwicklung eines apallischen Syndroms signifikant verlängert.

	ohne Entwicklung zum apallischen Syndrom	mit Entwicklung zum apallischen Syndrom
Anzahl	119	21
medianes Alter (Jahre)	31	22
Minimum – Maximum Alter (Jahre)	2 – 80	6 – 54
Männer: Frauen (%)	73:27	52:48
mediane Komadauer (Tage)	3	11
Minimum – Maximum Komadauer (Tage)	2 – 15	6 – 21

Tab. 1: Patientendaten

	ohne Entwicklung zum apallischen Syndrom	mit Entwicklung zum apallischen Syndrom
Frontallappen	48	42
Temporallappen	61	67
Partiellallappen	34	20
Okzipitalappen	11	6
Stammganglien	22	31
Thalamus	66	40
Corpus callosum	39	34
Mesenzephalon	51	100
Pons	3	1
Medulla oblongata	4	1
Zerebellum	10	4

Tab. 2: Ergebnisse der frühen Kernspintomographie bei Patienten nach Schädel-Hirnverletzung

### MRT-Befunde

Die Zahl der mesenzephalen Läsionen war signifikant (Kreuztabelle,  $\chi^2$ -Test,  $p < 0,001$ ) bei den später apallischen Patienten erhöht (51 gegen 100%). Bei letzteren fanden sich immer Läsionen (Abbildung 1), die beide Seiten oder die Mittellinie des Mesenzephalons betrafen. Die formellen Merkmale einer mesenzephalen Läsion bei Entwicklung eines apallischen Syndroms waren also die Beidseitigkeit und/oder die Schädigung genau in der Mittellinie.

Läsionen mit diesen formalen Kriterien fanden sich immer bei Patienten mit Entwicklung zum apallischen Syndrom, sie liessen sich aber auch bei solchen ohne diese Entwicklung nachweisen. Bei allen 146 miteinander verglichenen Patienten trat diese Kombination 62 mal auf, davon entwickelten 21 Patienten (32%) ein apallisches Syndrom.

Die Patienten, die im Koma verstarben oder bewusstlos überlebten, ließen im MRT immer ausgedehnte beidseitige Ponsläsionen erkennen (Abbildung 2). Dabei konnte das Mesenzephalon zusätzlich betroffen sein.

### Nachuntersuchungen

Nach 36 Monaten befanden sich noch 11 von 21 Patienten im apallischen Syndrom. 3 Patienten hatten sich leicht gebessert (schwere Behinderung), 4 Patienten hatten sich bis zu einer leichten Behinderung erholt, 4 waren verstorben.

Die Läsionen des Mesenzephalons, die mit dem apallischen Syndrom assoziiert waren, bestanden nach MRT-Kriterien in 11 Fällen (52%) aus einem Ödem, in 10 Fällen (48%) aus einem Ödem mit Blutanteilen. Beide Gruppen (Ödem gegen Blut und Ödem) unterschieden sich nicht im GOS.

Auch die Art der mesenzephalen Läsion (beidseitige Läsion, Schädigung der Mittellinie) korrelierte nicht mit der klinischen Entwicklung. Eine Vorhersage der Restitution vom apallischen Syndrom war auf Basis der MRT-Daten damit nicht möglich.

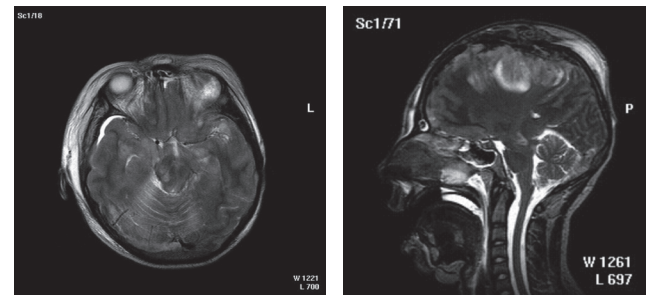


Abb. 1: Mesenzepitale Läsionen bei späterem apallischen Syndrom. 18-Jähriger nach PKW-Unfall, MRT 2 Tage nach SHT. Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt bewusstlos, weist Strecksynergismen auf, es besteht eine Anisokorie. Sie ist bei Nachuntersuchung 36 Monate nach SHT noch immer im apallischen Syndrom. Das MRT zeigt beidseitige Läsionen des Mesenzephalons.

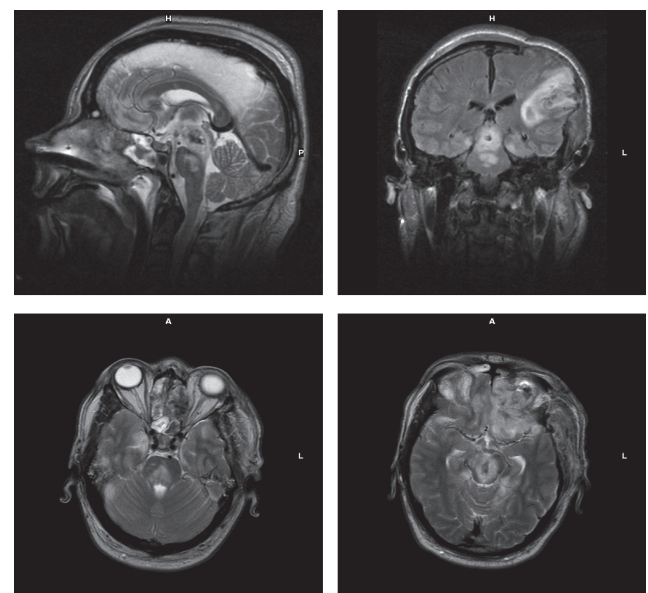


Abb. 2: Pontine und mesenzepitale Läsionen beim persistierenden Koma. 43-Jähriger nach PKW-Unfall. MRT 1 Tag nach SHT. Der Patient ist zu diesem Zeitpunkt bewusstlos, er zeigt keine Reaktion auf Schmerzreize, es besteht eine Anisokorie. Er befindet sich bei Nachuntersuchung 36 Monate nach SHT noch immer im Koma. Das MRT zeigt beidseitige Läsionen von Pons und Mesenzephalon.

### Diskussion

#### MRT beim SHT

Mittels MRT lässt sich nach einem SHT eine im Vergleich zur CT erhöhte Rate an zerebralen Läsionen nachweisen, besonders von Thalamus, Basalganglien, fronto-temporalem Kortex und Hirnstamm [2, 4]. Die Nachweisrate solcher Läsionen ist vom Zeitpunkt der MRT-Diagnostik abhängig: Kleine, disseminierte Ödeme sind einige Wochen nach Eintritt nicht mehr sichtbar [4, 6]. Dies erklärt, dass Arbeitsgruppen, die die Pathomorphologie des apallischen Syndroms in der Phase der Rehabilitation untersuchten [10], zu anderen Ergebnissen kommen als hier dargestellt: Sie finden eine Häufung mesenzephalaler und kallosaler Läsionen.

## Vergleich apallischer und nicht apallischer Patienten

Der Schwerpunkt dieser Studie ist der Vergleich der vom apallischen Syndrom Betroffenen zu den Nicht-Betroffenen mittels MRT. Dabei zeigt sich keine Häufung kallosaler Läsionen bei später apallischen Patienten (Tabelle 2). Insgesamt sind kallosale Schädigungen nach SHT, wie alle MRT-Studien beweisen, häufiger als in der CT-Ära angenommen [4]. Zweifelsohne wird gerade für einen apallischen Patienten eine zusätzliche Balkenläsion große pathogenetische Bedeutung für den Rehabilitationsverlauf haben. Die derzeitigen Befunde sprechen aber gegen einen unmittelbaren Zusammenhang.

In der Analyse wurden Patienten, die bis zum Tod nicht wach geworden waren oder innerhalb der ersten zwei Monate nach Unfall verstarben, nicht berücksichtigt. Bei diesen Patienten war 1. keine Aussage zur Entwicklung eines apallischen Syndroms möglich oder 2. bestand der Symptomenkomplex nicht lange genug, um von einem Syndrom sprechen zu können [13, 14]. Patienten, die allenfalls im Koma eine befristete Zeit überleben, bestimmen die Letalität nach SHT [4]. Diese Patienten weisen vor allem bipontine Läsionen auf (Abbildung 2). Patienten mit bipontiner Läsion können zusätzlich zur Ponschädigung ausgedehnte mesenzephaläre Läsionen erleiden. Ob diese Läsionen für den Erhalt des Komas oder die Komatiefe eine Rolle spielen, ist nicht bekannt.

## Vorhersage und Prognose des apallischen Syndroms

Durch die Herausnahme der bewusstlos Überlebenden und der in den ersten zwei Monaten Verstorbenen aus der Analyse lassen sich die für das apallische Syndrom mutmaßlich entscheidenden Läsionen besser ausmachen. Will der Untersucher umgekehrt aus einem frühen MRT entsprechend den hier vorgeschlagenen Regeln eine Wahrscheinlichkeit für das apallische Syndrom ablesen, muss er zwei Dinge berücksichtigen:

1. mesenzephaläre Läsionen bestimmen den Verlauf nur, wenn keine ausgedehnten pontinen Läsionen vorliegen und
2. Etwa 10% der Patienten mit typischen mesenzephalären Läsionen sterben, bevor die Frage »apallisch oder nicht« beantwortet werden kann [4].

Die Daten zum frühen, strukturellen MRT erlaubten die Vorhersage, dass beim Vorliegen bestimmter mesenzephalärer Läsionen (beidseitig, Mittellinie) die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines apallischen Syndroms etwa 60–70% beträgt. Beim Fehlen dieser Läsionstypen war in unserer Studie kein Apalliker zu verzeichnen. Die Rückbildungsfähigkeit des eingetretenen klinischen Syndroms konnte hingegen anhand von MRT-Befunden nicht abgeschätzt werden.

## Pathomorphologie des apallischen Syndroms

Die Bedeutung einer Läsion im Mesenzephalon für die Entwicklung des apallischen Syndroms wird gestützt durch

Erfahrungen aus dem Fibre Tracking beim Bewusstlosen [9, 12]. Hier ließen sich in den infrage stehenden Hirnstammschädigungen immer Unterbrechungen der auf- und absteigenden Bahnen nachweisen. In anderen Hirnregionen fanden sich überzufällig häufig keine Kontinuitätsstörungen.

Viele Autoren betonen einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines »Diffuse Axonal Injury (DAI)« und dem apallischen Syndrom [8, 7, 11]. Dabei ist DAI eine histopathologische Diagnose [1]: Inwieweit Schädigungen im MRT dem DAI entsprechen, ist nicht bekannt, da vergleichende histologisch-radiologische Untersuchungen fehlen. Die Interpretationsrichtung, die in dieser Arbeit vertreten wird, weist der Frage des histopathologischen Befundes eine sekundäre Bedeutung zu: Ob es sich um Kontusionen, Ödeme, Nekrosen oder makroskopische Manifestationen eines DAI handelt, erscheint weniger bedeutsam als in welcher eloquenten Region diese Läsionen auftreten.

## Literatur

1. Adams JH, Mitchell D, Graham D, Doyle D: Diffuse brain damage of immediate impact type. *Brain* 1977; 100: 489-502
2. Besenki N: Traumatic injuries: imaging of head injuries. *Eur Radiol* 2002; 12: 1237-52
3. Danze F, Brule JF, Haddad K: Chronic vegetative state after severe head injury: clinical study; electrophysiological investigations and CT scan in 15 cases. *Neurosurg Rev* 1989; 12 (Suppl 1): 477-99
4. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S: Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta neurochir* 2001; 143: 263-271
5. Frowein RA: The classification of coma. *Acta Neurochir* 1976; 34: 1-10
6. Gentry LR, Godersky CJ, Thompson B: MR imaging of head trauma. *AJR* 1988; 50: 663-672
7. Jennett B: A quarter century of the vegetative state: an international perspective. *J Head Trauma Rehabil* 1997; 12: 1-12
8. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage – a practical scale. *Lancet* 1975; 1: 81-84
9. Juengling FD, Kassubek J, Huppertz HJ, Krause T, Els T: Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET. *J Neurol Sci* 2005; 228: 179-184
10. Kampf A, Schmutzhard, 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; 13: 1763-7
11. Reider-Croswasser, Costeef H, Sazabon L, Groswasser Z: CT findings in persistent vegetative state following blunt traumatic brain injury. *Brain Injury* 1997; 11: 865–870
12. Reissberg S, Woischneck D, Scherlach C, Kästner A, Firsching R, Skalej M: Diffuse tensor imaging in patients with persistent vegetative state. *Klin Neurorad* 2005; 15: 111-116
13. Medical aspects of the persistent vegetative state (1) The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-1508
14. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-1579

## Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dieter Woischneck  
Klinik für Neurochirurgie  
Universitätsklinikum Ulm  
Steinhövelstr.9  
89075 Ulm  
e-mail: dieter-heinrich.woischneck@uniklinik-ulm.de