

Nicht-invasive Hirnstimulation zur Förderung der Wachheit und des Bewusstseins von chronischen Patienten im Wachkoma: Laserstimulation im Nahinfrarotbereich vs. fokussierte Stoßwellentherapie

S. Hesse¹ †, C. Werner¹, M. Byhahn²

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Förderung der Wachheit und des Bewusstseins ist ein zentrales Anliegen der neurologischen Rehabilitation des Wachkomapatienten. Kasuistiken berichteten über positive Effekte der nicht-invasiven frontalen Laserstimulation im Nah-Infrarotbereich (N-LLT) und der nicht-invasiven fokussierten Stoßwelle des Schädels (F-SWT). Die vorliegende Arbeit wollte beide Verfahren bei chronischen Wachkomapatienten, die entweder Patienten im Syndrom der reaktionslosen Wachheit (UWS) oder des minimalen Bewusstseins waren, vergleichen.

Methode: Die randomisierte Baseline-Treatment-Studie schloss 16 Patienten ein, die einer von zwei Gruppen, A oder B, zugeordnet wurden. Auf eine dreiwöchige Baseline folgte die frontale N-LLT (10 mW/cm², 10 min pro Anwendung), 5-mal pro Woche über vier Wochen (Gruppe A), oder die bihemisphäreale F-SWT (10 mW/cm², 4.000 Stimuli pro Anwendung), dreimal pro Woche vier Wochen lang (Gruppe B). Primäre Variable war die revidierte Coma Recovery Scale (r-CRS, 0–23), die verblindet ausgewertet wurde.

Ergebnisse: Bei vergleichbaren Ausgangsdaten steigerte sich der r-CRS beider Gruppen über die Zeit, ein Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich zu keinem Messzeitpunkt. Ein Patient der Gruppe B erlitt einen erstmaligen fokalen Krampfanfall in der dritten Therapiewoche. Eine Patientin mit einem akinetischen Mutismus verbesserte sich in der ADL-Kompetenz. Drei UWS-Patienten mit einer globalen Hirnschädigung infolge einer Hypoxie zeigten keine Veränderung. Die überwiegende Anzahl der pflegenden Personen (n = 11) erlebten bessere Interaktionsmöglichkeiten.

Schlussfolgerung: Beide Verfahren sind eine interessante Option zur Steigerung der Wachheit und des Bewusstseins des chronischen Wachkomapatienten. Ein akinetischer Mutismus scheint ein positiver und eine zerebrale Hypoxie ein negativer Prädiktor zu sein. Zerebrale Krampfanfälle sind eine potentielle Nebenwirkung. Weitere Studien sollten folgen.

Schlüsselwörter: transkranielle Laserstimulation im Nah-Infrarotbereich (N-LLT), transkranielle-fokussierte Stoßwellentherapie (F-SWT), Syndrom der reaktionslosen Wachheit (UWS), Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS)

- 1 *Medical Park Berlin
Humboldtmühle,
Neurologische Rehabilitation,
Charité Universitätsmedizin Berlin*
- 2 *Haus Havelblick, Abt. für
Intensivpflege, Berlin*

Einleitung

Die berichteten Inzidenzen und Prävalenzen von Wachkomapatienten schwanken mit 0,5–2,5 respektive 4 bis 16,8 pro 100.000 Einwohnern erheblich. Schädelhirntraumata und zerebrale Hypoxien sind die häufigsten Ursachen [1, 5]. Die Förderung der Wachheit und des Bewusstseins ist ein zentrales Anliegen der neurologischen Rehabilitation des Wachkomapatienten. Das Bewusstsein ist an die Funktionsfähigkeit beider Hemisphären geknüpft, das aus dem Hirnstamm aufsteigende aktivierende retikuläre System ist die neuroanatomische Grundlage der Wachheit [1].

Je nach klinischem Befund unterscheidet man heute das Syndrom der reaktionslosen Wachheit (engl. unresponsive wakefulness syndrome, UWS), und das Syndrom des minimalen Bewusstseins (eng. minimally conscious state, MCS). Der MCS-Patient kann z. B. einem vor dem Auge geführten Augenspiegel folgen oder einfache verbale Aufforderungen reproduzierbar umsetzen [1, 20]. Der akinetische Mutismus aufgrund einer frontalen Hirnläsion wird als weitere klinische Entität unterschieden [6]. Bekannte therapeutische Optionen zur Förderung der Wachheit und des Bewusstseins sind die multisensorische Stimulation im Rahmen einer struktu-

Non-invasive brain stimulation to improve alertness and awareness of patients with disorders of consciousness: Transcranial near-infrared laser therapy vs. transcranial shock-wave therapy

S. Hesse†, C. Werner, M. Byhahn

Abstract

Background: The promotion of alertness and awareness is a challenging issue in the neurological rehabilitation of patients with disorders of consciousness (DOC). Casusitic reports were positive regarding the non-invasive brain stimulation with either frontal near infrared laser stimulation (N-LLT) or focused shock wave therapy of the cranium (F-SWT). The study intended to compare both techniques in chronic DOC patients, either classified as patients in the syndrome of unresponsive wakefulness (UWS) or minimal conscious state (MCS).

Method: The randomised baseline-treatment study included 16 DOC patients, allocated to two groups (A and B). Following a three week baseline, either a frontal N-LLT (10 mW/cm², 10 min per session), five times a week over four weeks (group A), or a F-SW (10 mW/cm², 4000 stimuli per session) three times a week over four weeks (group B) were applied. The primary variable was the revised Coma Recovery Scale (r-CRS, 0-23), blindly assessed.

Results: The clinical data of both groups were comparable at study onset. Over the period of the interventions, the r-CRS of both groups improved over time. Between group differences did not occur at any of the measurement points. One patient of group B had a focal seizure in the third therapy week. Merely one patient with an akinetic mutism improved her competence in the activities of daily living. Three UWS-patients, who had suffered from global cerebral damage due to hypoxia, did not improve their r-CRS scores at all. Care-takers of 11 patients rated the interventions positively as the interactions had improved.

Conclusions: Both options are an interesting and equipotent tool to increase the alertness and awareness of chronic DOC patients. An akinetic mutism seems to be a positive and a global brain damage due to hypoxia a negative predictor. Epileptic seizures are a potential unwanted side effect. More clinical studies are warranted.

Keywords: near infrared low level laser stimulation (N-LLT), transcranial shock wave therapy (F-SWT), unresponsive wakefulness syndrome (UWS), minimally conscious state (MCS)

Neurol Rehabil 2016; 22(4): 293–300
© Hippocampus Verlag 2016

rierten Rehabilitation, Amantadin [8], Zolpidem [4] und kasuistisch die tiefe Hirnstimulation des Thalamus [21].

Eine neue Therapieform ist die nicht-invasive Hirnstimulation. Drei Optionen stehen zur Verfügung: die transkranielle Galvanisation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS), die transkranielle Laserstimulation im Nah-Infrarotbereich (N-LLT, engl. near infrared low level laser stimulation) und die transkranielle fokussierte Stoßwellentherapie (eng. transcranial shock wave therapy, F-SWT).

Für die N-LLT und die F-SWT berichteten Kasuistiken über positive Effekte einer jeweils mehrwöchigen Therapie sowohl bei chronischen UWS- als auch MCS-Patienten, die neben der Steigerung der Wachheit und des Bewusstseins zum Teil sogar ihre ADL-Kompetenz und Mobilität verbessern konnten [16, 11, 10].

Diese positiven Berichte aufgreifend, verglich die vorliegende Arbeit bei chronischen Wachkomapatienten unterschiedlicher Ätiologien den Effekt einer jeweils

vierwöchigen Therapie entweder mit der N-LLT oder der F-SWT. Die primäre Variable war die international gebräuchliche revidierte Fassung der Coma Recovery Scale (r-CRS, 0–23) [7]. Die Therapieprotokolle folgten denen der publizierten Arbeiten [11, 16]. Unmittelbare Fragen an die Studie waren neben einer Einschätzung der Effektivität beider Verfahren Sicherheitsaspekte und das Erkennen möglicher Prädiktoren.

Methodik

Patienten

In die Studie wurden 16 Patienten einer stationären Pflegeeinrichtung für Wachkomapatienten (n=4) oder einer Klinik für neurologische Rehabilitation (n=12) eingeschlossen, sie waren 9 Frauen und 7 Männer und im Schnitt 51 ± 19,9 Jahre alt. Das UWS- wurde bei 14 und das MCS-Syndrom bei zwei Patienten vor Studienbeginn klinisch festgestellt. Einschlusskriterien waren:

- Z. n. ZNS-Läsion (Schädelhirntrauma, zerebrale Hypoxie oder multiple Schlaganfälle) mit einem Läsionsintervall vor Studienbeginn von mindestens 12 Monaten,
- Diagnose eines UWS oder MCS nach neurologischer Untersuchung und zerebraler Bildgebung,
- keine epileptischen Anfälle in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn mit oder ohne antiepileptische Medikation,
- keine Metallimplantate im Gehirn,
- kein ventrikulo-peritoneales bzw. -atriales Shuntsystem,
- kein Z. n. Kraniektomie ohne Re-Insertion des Deckels,
- kein Herzschrittmacher,
- keine orale Antikoagulation,
- keine Schwangerschaft,
- keine zusätzliche Gabe an Wachheit steigernden Medikamenten während der Studie, i. e. Amantadin, L-Dopa oder SSRI; eine bereits bestehende Medikation wurde beibehalten,
- schriftliche Zustimmung des gesetzlichen Betreuers in die Studie, positive Voten lokaler Ethikkommissionen für beide Verfahren lagen vor, die eingesetzten Geräte waren CE-zertifiziert.

Allokation

Die Patienten wurden per Los einer von beiden Gruppen (A oder B) zugeteilt.

Interventionen

Die Patienten der Gruppe A (n=8) wurden in Analogie zum Protokoll von Hesse et al. mit der Lasertherapie im Nahinfrarotbereich (N-LT) 10 min lang fünfmal die Woche über vier Wochen behandelt, was insgesamt 20 Therapien entsprach. Verwendet wurde ein CE-zer-

tifiziertes Gerät (»Power Twin 21«, MKW Lasersysteme) mit den folgenden Eigenschaften: Wellenlänge 785 nm, Nogier É, 21 Dioden, und einer Energieflussdichte von 10 mW/cm², jede Diode emittierte somit eine Energie von 6 J in 10 Minuten.

Auf Höhe des oberen Randes beider Fossae sphenoidales wurden auf einer horizontalen Linie fünf Punkte festgelegt und markiert. Jeder Punkt wurde zweimal jeweils eine Minute stimuliert, indem der Therapeut die Laserdusche mit möglichst maximalem Kontakt auf die Haut setzte. Der Patient trug während der Therapie eine Schutzbrille.

Die Patienten der Gruppe B (n = 8) wurden in Analogie zum Protokoll von Lohse-Busch et al. mit der fokussierten Stoßwelle (F-ST) dreimal die Woche vier Wochen lang behandelt, was insgesamt 12 Therapien entsprach [16]. Je Therapieeinheit wurden 4.000 Stimuli appliziert. Verwendet wurde ein CE-zertifiziertes Gerät (Duolith, Storz Medical) mit den folgenden Eigenschaften: Energieflussdichte 10 mW/cm², 6 Hz, 4.000 Stimuli, Eindringtiefe des Fokus ca. 6–8 cm. Je Schädelhälfte wurden 2.000 Stimuli appliziert. Im Stimulationsbereich wurde für einen optimalen Kontakt Ultraschallgel aufgetragen und nachfolgend der Schallkopf von der Stirnmitte über den Temporal- Parietal- und Okzipitalknochen bis hin zum Inion geführt und wieder zurück. Eine Wegstrecke dauerte ca. 5 s, sodass der Schallkopf die Wegstrecke hin und zurück ca. 40-mal zurücklegte. Der Anwender achtete darauf, dass der Schallkopf der Kopfhaut immer möglichst großflächig auflag und entsprechend der Kopfform geneigt wurde. Im Bereich des Inions wurde der Schallkopf um ca. 45° gekippt, um dort auf den Hirnstamm zu zielen. Der Patient saß in einer möglichst aufrechten Position im Bett, falls nicht möglich, wurde der Kopf entsprechend gedreht und mit Hilfe einer zweiten Person gehalten.

Zusätzlich erhielten die Patienten Physiotherapie, Ergotherapie und/oder Logopädie mit einer Frequenz von im Mittel zehn Terminen pro Woche für die Patienten der stationären Einrichtung für Wachkomapatienten und von im Mittel 20 Terminen pro Woche für die Patienten der Klinik für neurologische Rehabilitation.

Abhängige Variable

Die primäre abhängige Variable war die reliable und valide revidierte Fassung der »Coma Recovery Scale« (r-CRS, 0–23, Giacino) [7]. Sechs Dimensionen wurden unterschieden: auditive (0 = keine Reaktion bis 4 = konstante Reaktionen auf Aufforderung), visuelle (0 = keine Reaktion bis 5 = Objekterkennung) und motorische (0 = Hypotonie bis 6 = funktioneller Objektgebrauch) Funktionsskala, orale Bewegungen und Sprechfunktionen (0 = keine bis 3 = verständliches Sprechen), Kommunikation (0 = keine bis 2 = funktional adäquat) und Vigilanz (0 = nicht weckbar bis 3 = Aufmerksamkeit). Die Bewertung basierte auf der Präsenz bzw. Abwesenheit

spezifischer Antwortverhalten auf standardisierte sensorische oder auditive Reize.

Die einfachste Aufgabe überprüfte Reflexaktivitäten und die schwierigsten ein bewusst ausgeführtes Antwortverhalten.

Sekundäre Variablen waren die SMART- (0–25) [9] und FOUR- (0–16) [23] Skalen und der bekannte Barthel Index als Maß der Kompetenz in den alltäglichen Verrichtungen (BI, 0–100) [17].

Die SMART-Skala (0–25) überprüfte die fünf sensorischen Qualitäten Geschmack (Essigessenz), Sehen (Untersuchungslampe), Hören (Klatschen), taktile Wahrnehmung (Berührung resp. Schmerzreiz) und Riechen (Essigessenz). Es wurden je nach Antwort resp. Reaktion auf den Stimulus fünf Antwortqualitäten unterschieden: 1. fehlend oder tiefschlafender Patient, 2. reflektorisch, 3. Patient entzieht sich dem Stimulus, 4. Lokalisation im Sinne, dass der Patient sich zum Stimulus wendet bzw. die Hände zur Abwehr einsetzt und 5. in der Lage, verschiedene Stimuli zu unterscheiden nach entsprechender verbaler Instruktion. Je nach Befund wurden pro Item 0 (fehlend) bis 5 (kann Stimuli unterscheiden) Punkte vergeben.

Die hierarchische FOUR-Skala testete die klinischen Leistungen des Patienten in den vier Dimensionen Augenbewegungen, motorische Antwort auf einen Schmerzreiz resp. verbale Aufforderung, Hirnstammreflexe (Pupillen- und Kornealreflex) und Atmung. Die Dimension Augenbewegungen überprüfte die Lidöffnung auf Schmerzreiz, auf laute Aufforderung und die Blickfolgebewegung (fehlend oder vorhanden) mittels eines Spiegels, vier Punkte wurden vergeben. Die Dimension motorische Antwort überprüfte die motorische Reaktion der Hand auf Schmerzreize, wobei keine Antwort, eine Streckantwort, eine Flexorantwort und die Schmerzlokalisierung bzw. eine willkürliche Handbewegung auf verbale oder gestische Aufforderung unterschieden werden. Die Dimension Hirnstammreflexe untersuchte den Pupillen- und Kornealreflex, unterschieden wurden keine Antwort, in diesem Fall wurde auch noch der Würge-reflex untersucht, das positive Auslösen einer der beiden Reflexe, das Weitstellen und Fixieren einer der beiden Pupillen und das Vorhandensein beider Reflexe. Die Dimension Atmung unterschied Vollbeatmung, Teilbeatmung, nicht intubiert mit unregelmäßigem Atemmuster, nicht intubiert mit Cheyne-Stokes Atemmuster und normale Atmung.

Des Weiteren wurde die Einschätzung der Angehörigen auf die Fragen nach der Wachheit, der möglichen Interaktion mit dem Patienten und des emotionalen Widerhalls vor und nach der jeweils vierwöchigen Intervention erhoben.

Eine erfahrene Untersucherin, sie war verblindet hinsichtlich der Gruppenzuteilung, erhob alle abhängigen Variablen vor der Therapie, zwei, vier und zum Follow-UP acht Wochen nach Beginn der Studie. Um möglichen

Schwankungen der Wachheit und des Bewusstseins vor Therapiebeginn Rechnung zu tragen, wurde eine Baseline mit drei Messpunkten in wöchentlichen Abständen von derselben Untersucherin durchgeführt.

Statistik

In einem ersten Schritt wurde der Median der drei Baselinewerte als Ausgangswert zum Zeitpunkt T_0 bestimmt. Der Wilcoxon Test bestimmte eine Veränderung über die Zeit ($\alpha = 0,05$), und der nicht parametrische Mann-Whitney Test einen möglichen Unterschied zwischen beiden Verfahren zu den Zeitpunkten T_4 und T_{FU} (adjustiertes $\alpha = 0,025$). Zur Interpretation der klinischen Relevanz wurden zusätzlich die 95 % Konfidenzintervalle berechnet.

Ergebnisse

Tabelle 1 gibt die klinischen Daten der Patienten beider Gruppen vor Studienbeginn wieder. 14 von 16 Patienten wurden unter der Annahme eines Grenzwerts von < 9 im r-CRS Score [20] als UWS klassifiziert. Es waren acht UWS-Patienten in Gruppe A und sechs in Gruppe B. Die Patientin #4 aus der Gruppe A unterschied sich von den anderen darin, dass sie nach SHT eine bevorzugt frontale Läsion erlitten hatte und als akinetischer Mutismus diagnostiziert wurde. Die Ätiologien SHT, zerebrale Hypoxie und Z.n. multiplen Schlaganfällen waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

Tab. 1: Klinische Daten aller Patienten zu Studienbeginn

	Nah-Infrarot Lasertherapie (N-LT)	Fokussierte Stoßwellentherapie (F-SWT)
n	8	8
Diagnose	SHT = 4, Hypoxie = 3, multiple Schlaganfälle = 1	SHT = 4, Hypoxie = 2, multiple Schlaganfälle = 2
Syndrom	UWS = 8, MCS = 0	UWS = 6, MCS = 2
Schädigungsintervall [in Monaten]	45,2 ($\pm 27,7$)	40,1 ($\pm 26,6$)
Alter [in Jahren]	54,1 ($\pm 20,5$) [range: 27–76]	49,0 ($\pm 22,6$) [range: 21–79]
Geschlecht	5 = weiblich, 3 = männlich	4 = weiblich, 4 = männlich
Barthel Index [Bl, 0–100]	0,0 ($\pm 0,0$)	0,0 ($\pm 0,0$)

15 Patienten beendeten die Intervention, eine Patientin mit UWS (#2) der Gruppe B erlitt einen einmaligen fokalen Krampfanfall mit sekundärer Generalisierung in der dritten Woche der Intervention nach acht spezifischen Therapien. Der Anfall trat 32 h nach der letzten Stimulation auf, zeitgleich nahm sie wegen einer Parodontitis ein die Krampfschwelle minderndes Antibiotikum ein. Sie hatte keine entsprechende Anamnese, zwecks Unterbrechung des Anfalls wurde die Patientin vom Heim ins Akuthaus verlegt. Die dortige Bildgebung zeigte keine Veränderungen zum Vorbefund, die Patientin wurde auf ein Antikonvulsivum eingestellt, die Intervention wurde in Absprache mit der Betreuerin nicht fortgeführt.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des r-CRS Scores beider Gruppen (Mittelwert, SD, 95 % Konfidenzintervalle) und die zu Grunde liegenden Werte jedes einzelnen Patienten zusammen. Über die Zeit verbesserte sich der mittlere (SD) r-CRS Score beider Gruppen signifikant (**Abb. 1** und **2**), ein Gruppenunterschied ergab sich zu keinem Zeitpunkt (**Abb. 3**). Die FOUR- und die SMART-Skala verbesserten sich gleichfalls signifikant während der Intervention, wiederum zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Zum Follow-up vier Wochen nach Ende der Intervention waren die Verbesserungen beider Gruppen zumindest anhaltend.

Eine Verbesserung um 4 Punkte auf der r-CRS Skala wurde als nicht durch Tagesschwankungen erklärbare Verbesserung der Wachheit und des Bewusstseins angenommen [20]. In Bestätigung dieser Schwelle hatten die

Tab. 2: Rohwerte (SD) der revised Coma Recovery Scale, FOUR Scale und SMART Scale sowie die mittlere Differenz und 95 % Konfidenzintervalle der Deltas von Baseline zu $t_{4\text{Wochen}}$ und Baseline zu $t_{\text{Follow-up}}$

Variable	Nah-Infrarot Lasertherapie (N-LT)					Fokussierte Stoßwellentherapie (F-SWT)				
	t_{Baseline}	$t_{4\text{ Wochen}}$	$t_{\text{Follow-up}}$	95 % Konfidenzintervall $t_{\text{Baseline}} - t_{4\text{ Wochen}}$	95 % Konfidenzintervall $t_{\text{Baseline}} - t_{\text{Follow-up}}$	t_{Baseline}	$t_{4\text{ Wochen}}$	$t_{\text{Follow-up}}$	95 % Konfidenzintervall $t_{\text{Baseline}} - t_{4\text{ Wochen}}$	95 % Konfidenzintervall $t_{\text{Baseline}} - t_{\text{Follow-up}}$
Revised Coma Recovery Scale (rCRS, 0–23)	6,3 \pm 1,9	10,9 \pm 4,3	11,6 \pm 4,7	4,6 2,2–7,2	5,4 2,3–8,4	6,9 \pm 2,2	10,8 \pm 3,0	11,5 \pm 3,3	3,9 2,2–5,5	4,6 2,5–6,7
FOUR Scale (0–16)	10,6 \pm 1,7	12,8 \pm 2,1	13,1 \pm 2,4	2,1 0,8–3,5	2,5 1,0–4,1	10,6 \pm 1,3	12,3 \pm 1,8	12,8 \pm 2,0	1,6 0,9–2,4	2,1 1,1–3,2
SMART Scale (0–25)	5,4 \pm 1,5	7,8 \pm 2,7	8,1 \pm 3,5	2,4 1,0–3,7	2,8 0,8–4,7	6,3 \pm 1,4	8,5 \pm 2,4	9,0 \pm 2,9	2,3 1,2–3,3	2,8 1,3–4,2

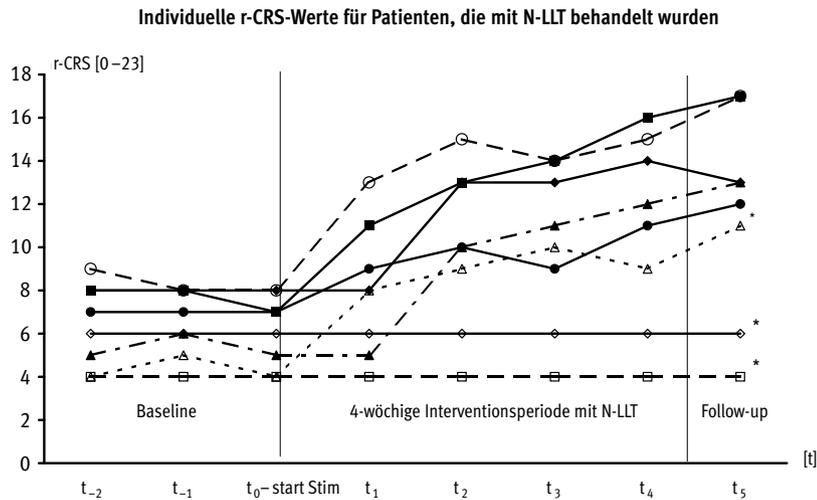


Abb. 1: Die Graphen zeigen den individuellen Verlauf der r-CRS-Werte der Patienten, die mit N-LLT behandelt wurden
*Patienten mit Z. n. globaler zerebraler Hypoxie

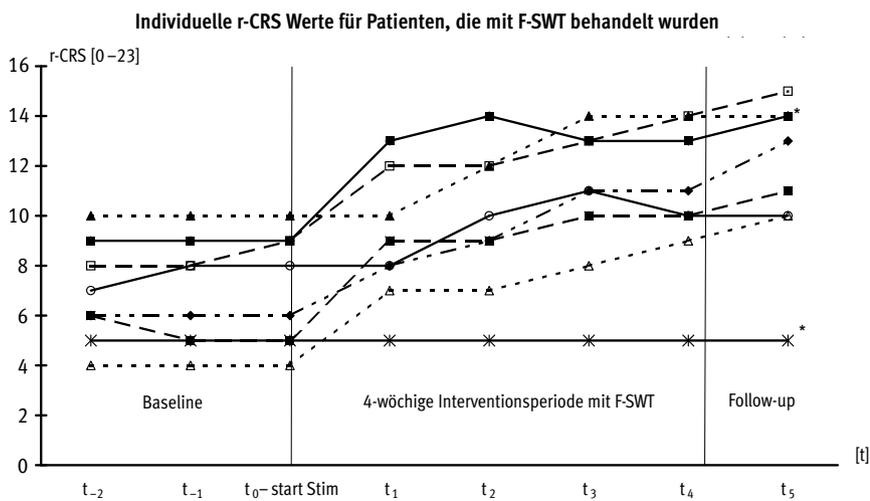


Abb. 2: Die Graphen zeigen den individuellen Verlauf der r-CRS-Werte der Patienten, die mit der SWT behandelt wurden
*Patienten mit Z. n. globaler zerebraler Hypoxie

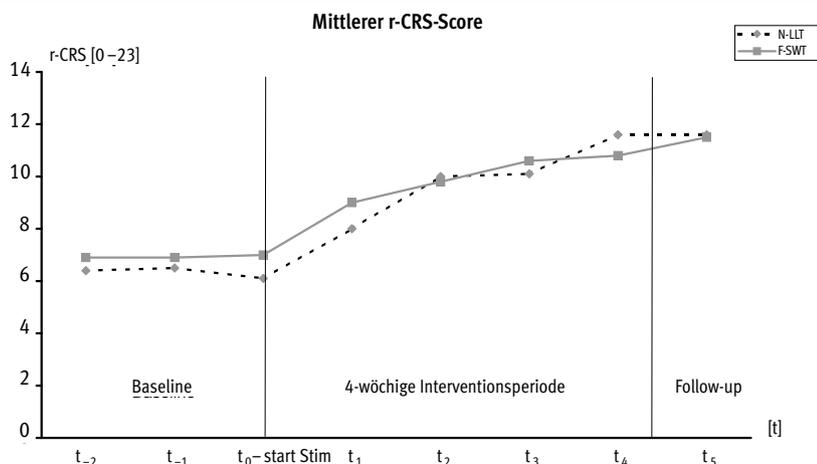


Abb. 3: Die Graphen zeigen den individuellen Verlauf der mittleren r-CRS-Werte der Patienten, die mit der N-LLT und der SWT behandelt wurden

Baselinemessungen über drei Wochen eine Abweichung um maximal 2 r-CRS Punkte ergeben [20]. Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte auf der r-CRS Skala erreichten 12 Patienten: beide MCS-Patienten der Gruppe B (zur Erinnerung: in Gruppe A waren keine MCS-Patienten zu Beginn der Studie) und 10 der 14 Patienten mit einem UWS-Syndrom zu Beginn, sechs UWS- aus Gruppe A und vier UWS-Patienten aus Gruppe B. (**Abb. 1 und 2**) Die größte Verbesserung (+ 8 Punkte) erreichte die Patientin #4 der Gruppe A mit dem akinetischen Mutismus nach Frontalhirnläsion. Sie war auch die einzige Patientin, die ihre ADL-Fähigkeit relevant verbessern konnte (BI von 0 auf 15), in allen anderen Fällen blieb die ADL-Kompetenz unverändert. Drei Patienten (Gruppe A: n=1; Gruppe B: n=2) konnten nach Einschätzung der Logopäden und der versorgenden Angehörigen besser und sicherer schlucken, die PEG konnte jedoch bei keinem der drei Patienten entfernt werden. Eine der 12 Patienten (#2 aus Gruppe A) fing nach der Hälfte der Intervention an zu weinen an, wenn sie sich im großen therapeutischen Spiegel betrachtete.

Von den vier UWS-Patienten, die die Schwelle nicht erreichten (2 aus Gruppe A und 2 aus Gruppe B), verbesserten sich drei gar nicht und ein Patient nur um zwei Punkte. Die drei Patienten, die keine Verbesserung aufwiesen, hatten mit 4, 5 oder 6 r-CRS Punkten die geringsten Ausgangswerte und die Ätiologie war in zwei Fällen eine zerebrale Hypoxie nach Kreislaufstillstand und in dem dritten Fall ein in suizidaler Absicht herbeigeführtes Insulinkoma.

Die Angehörigen/Pflegekräfte gaben in 11 Fällen an, dass sich die Wachheit, Interaktionsmöglichkeiten und der emotionale Widerhall ihrer betroffenen Angehörigen gesteigert hätten. Keine Änderung erlebten die Angehörigen/Pflegekräfte der übrigen fünf Patienten.

Diskussion

Die jeweils vierwöchige N-LLT und F-SWT steigerten die Wachheit und das Bewusstsein der chronischen Wachkomapatienten unterschiedlicher Ätiologie in vergleichbarem Maße. Eine Verbesserung des r-CRS um mindestens vier Punkte, die nicht durch Tagesschwankungen erklärbar ist [20], erreichten 12 der 16 Patienten, im Follow-up waren die Ergebnisse zumindest anhaltend.

In der Anwendung beider Verfahren ist das Risiko eines fokalen epileptischen Anfalls mit sekundärer Generalisierung gegeben. In der vorliegenden Untersuchung erlitt eine Patientin aus der F-SWT Gruppe diese potentielle Nebenwirkung in der dritten Therapiewoche. Zuvor hatten Hesse et al. für die N-LLT ebenfalls über die Provokation eines fokalen zerebralen Anfalls mit sekundärer Generalisierung bei einem von fünf Patienten berichtet [11]. In beiden Fällen war die Anamnese unauffällig, die Anfälle traten nicht in unmittelbarem Zusammenhang auf, und interessanterweise hatten

beide Patienten zeitgleich ein Antibiotikum, das die Krampfschwelle senkte, erhalten. Vor diesem Hintergrund ist der zeitgleiche Einsatz von Medikamenten, die die Krampfschwelle senken, z. B. Amantadin, immer im Einzelfall zu überprüfen.

Zwölf der 16 Patienten steigerten den r-CRS um mindestens vier Punkte, was als nicht durch Tagesschwankungen erklärbarer Verbesserung der Wachheit und des Bewusstseins gewertet wurde [20]. Nur für die Patienten mit dem akinetischen Mutismus ergab sich daraus eine eindeutig klinische relevante Verbesserung, indem sie ihre ADL-Kompetenz und Mobilität steigerte. Die übrigen 11 Patienten verblieben komplett pflegeabhängig, in drei Fällen verbesserte sich das Schlucken, ohne dass jedoch auf die Ernährung via PEG verzichtet werden konnte. Eine Beurteilung des Empfindens der Patienten war naturgemäß schwierig, eine Patientin fing als erkennbare emotionale Reaktion an zu weinen, wenn sie sich im Spiegel betrachtete. Die Angehörigen und die Pflegekräfte dagegen, die sich seit Jahren um ihre Patienten kümmerten, äußerten sich in 11 Fällen positiv, insbesondere die als größer empfundenen Interaktionsmöglichkeiten und der stärkere emotionale Widerhall wurden hervorgehoben.

Drei UWS Patienten zeigten keinerlei Veränderungen des r-CRS Scores. Zum einen wiesen sie einen niedrigen Ausgangswert des r-CRS auf (4, 5 und 6 Punkte), zum anderen hatten sie eine globale Hirnschädigung in Folge einer zerebralen Hypoxie nach Herzkreislaufstillstand oder eines Insulinkomas erlitten. Die zerebrale Hypoxie verursacht diffuse kortikale Nekrosen des Gehirns, für das Insulinkoma diskutierten Rauch et al., dass es das Gehirn nicht nur über die Komplikationen wie Anfälle oder Kreislaufstörungen schädigte, sondern auch eine direkt toxische Wirkung auf die Gefäßendothelien und das Hirnparenchym ausübte [19]. Zukünftige Studien sollten diese beiden Negativprädiktoren ggf. berücksichtigen.

Für die einmalige N-LLT wurde ein positiver Effekt in der akuten Schlaganfalltherapie nachgewiesen [24], N-LT sollte mittels Anregung des Komplex IV der Atmungskette die kortikale mitochondriale Energieproduktion steigern, was Lapchak und De Taboada am Gehirn des Kaninchen erfolgreich nachwiesen [14]. Die Autoren gingen bei einer Energie von 10 mW/cm² von einer Eindringtiefe von 20–30 mm aus. Kadaverstudien bestätigten, dass die transkranielle N-LT das Gehirn erreichte [12]. Gering beeinträchtigte SHT-Patienten hatten berichtet, dass die wiederholte bifrontale N-LT Eigenstimulation die Aufmerksamkeit verbessert hätte, und gesunde Probanden konnten in einer kontrollierten Studie ihre emotionalen und kognitiven Fähigkeiten steigern [13]. Hashmi et al. hatten einen UWS-Patienten 73-mal bifrontal mittels N-LT stimuliert, die Autoren beobachteten eine Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses und der motorischen Fähigkeiten, der Pati-

ent griff erstmals mit der linken Hand an seine Trachealkanüle [10]. Hesse et al. hatten eine positive Wirkung auf die Wachheit und das Bewusstsein einer sechswöchigen N-LT im Stirnbereich bei fünf UWS-Patienten berichtet, die Verbesserungen des r-CRS Scores entsprachen denen der vorliegenden Arbeit [11]. Auch hatte nur ein Patient mit einem akinetischen Mutismus seine Pflegeabhängigkeit gemindert.

Die fokussierte Stoßwelle findet ihre Anwendung hauptsächlich in der Lithotripsie und der orthopädischen Rehabilitation. In der neurologischen Rehabilitation sind die Therapie der Spastik und die Förderung der peripheren Nervenregeneration bekannte Indikationen. Als Wirkweise des gebündelten Ultraschalls wurde eine Förderung der Angio- und Neurogenese angenommen [18]. In Zellkulturen wurde die Anregung der Produktion von endothelialen Stickoxiden und vaskulären Wachstumsfaktoren nachgewiesen. Hinsichtlich einer möglichen Gewebeschädigung durch die fokussierte Energie ist zu berücksichtigen, dass im Vergleich zur Lithotripsie eine um eine Zehnerpotenz geringere Energieflussdichte in der vorliegenden Studie verwendet wurde, dass die Therapiequelle ständig sich bewegte und dass der Schädelknochen vermutlich den größten Teil der Energie absorbierte [3]. Die bei der E-SW eingesetzte Energieflussdichte entsprach zwar dem N-LT (je 10 mW/cm^2), war jedoch fokussierter und drang nach Angaben der Herstellerfirma mit 60–80 mm tiefer ein.

Über eine transkranielle Anwendung bei Wachkoma-patienten hatten erstmals Lohse-Busch et al. bei fünf Patienten im Wachkoma berichtet [16]. Das vorliegende Protokoll (mehrwöchige Behandlung, 3-mal pro Woche mit jeweils 4.000 Stoßwellen pro Sitzung) richtete sich nach den Empfehlungen der Autoren. Die Autoren hatten keine unerwünschten Nebenwirkungen berichtet, klinisch besserte sich bei allen Patienten nach mehreren vierwöchigen Serien die Wachheit, das Bewusstsein und zum Teil die Schluckfähigkeit und die Motorik deutlich. Die vorliegenden Ergebnisse blieben unter denen von Lohse-Busch et al., die Autoren hatten allerdings mehrere vierwöchige Serien eingesetzt [16].

Einen direkten Vergleich der Effektivität mit der dritten Option, der tDCS, erlaubt die Studie naturgemäß nicht. Die vorliegenden Ergebnisse zur tDCS sind zudem uneinheitlich. In einer kontrollierten Studie berichteten Angelakis et al. über den positiven Effekt einer einmaligen tDCS im Vergleich zu einer Scheintherapie [2]. Sie untersuchten insgesamt 10 subakute Patienten mit UWS oder MCS und unterschiedlicher Ätiologie, die nach einem A-B- resp. B-A-Design (A = Verum, B = Placebo) behandelt wurden. Die MCS Patienten verbesserten sich im r-CRS signifikant unter der Verumstimulation, für die UWS Patienten ergab sich kein eindeutiger Unterschied, was Thibaut et al. in einer weiteren kontrollierten Studie an einem vergleichbaren Patientenkollektiv bestätigten [22]. Keinen Effekt der tDCS dagegen zeigte die kontrol-

lierte Studie von Lesniak et al., die 23 chronische Patienten nach SHT mittels einer anodalen tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex zeitgleich mit einem Aufmerksamkeitstraining stimulierten [15].

Einschränkungen der Studie sind die geringe Stichprobengröße und die begleitende Rehabilitation, die sich in ihrem Umfang je nach Behandlungsort, Klinik oder Pflegeheim für Wachkoma-patienten, unterscheiden. Auch wurde das Bewusstsein nicht quantitativ untersucht, und klinisch nicht oder nur sehr schwer zu bestimmende Einschränkungen des Seh- und Hörvermögens, der Kommunikation und der Motorik könnten die Umsetzung der Testaufgaben erschwert haben. Des Weiteren gab es keine plazebokontrollierte Anwendung oder eine Kontrollgruppe, die keine nicht invasive Hirnstimulation erhielt.

Zusammenfassend scheinen die N-LLT und die F-SWT als Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation gleichwertige Optionen zur Förderung der Wachheit und des Bewusstseins des chronischen Wachkoma-patienten zu sein. Patienten mit einem akinetischen Mutismus profitieren vermutlich am meisten, wohingegen niedrige r-CRS Ausgangsscores und eine globale Hirnschädigung nach zerebraler Hypoxie negative Prädiktoren zu sein scheinen. Weitere Untersuchungen zur Sicherheit, Effektivität und Ethik sind angezeigt.

Literatur

1. Ahmadi SA, Meier U, Lemcke J. Detailed long-term outcome analysis after decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2010; 24: 1539–49.
2. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfiatis S, Ktonas P, Stranjalis G, Sakas DE. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 283–9.
3. Coleman AJ, Saunders JE. A review of the physical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy. *Ultrasonics* 1993; 31: 75–89.
4. Du B, Shan A, Zhang Y, Zhong X, Chen D, Ci K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci* 2014; 347: 178–82.
5. Erbguth F, Dietrich W. Gibt es bewusste Wahrnehmung beim apallischen Syndrom? *Akt Neurol* 2013; 40: 424–32.
6. Formisano R, D'Ippolito M, Riseti M et al. Vegetative state, minimally conscious state, akinetic mutism and Parkinsonism as a continuum of recovery from disorders of consciousness: an exploratory and preliminary study. *Funct Neurol* 2011; 26: 15–24.
7. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 2020–29.
8. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 366: 819–26.
9. Gill-Thwaites, H. and Munday, R. The sensory modality assessment and rehabilitation technique (SMART): a comprehensive and integrated assessment and treatment protocol of the vegetative state and minimally responsive patient. *Neuropsychol Rehabil* 1999; 9: 305–20.
10. Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PMR* 2010; 2: 292–305.

Gedenk-Symposium

Prof. Dr. med. Stefan Hesse

14. Januar 2017, MEDICAL PARK Berlin Humboldtmühle

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

anlässlich des viel zu frühen Todes von Herrn Prof. Dr. med. Stefan Hesse möchten wir Sie im Namen des Medical Park Berlin zu einem Gedenksymposium einladen. Er war der Wegbereiter von vielen mittlerweile im neurorehabilitativen Alltag etablierten Therapieansätzen. Im Rahmen des Symposiums sollen die wissenschaftlichen Meilensteine seiner Arbeiten unter aktuellem Bezug dargestellt und ein Ausblick in die Neurorehabilitation gegeben werden. Die Teilnehmerzahl ist aus Platzgründen limitiert.

Bitte melden Sie sich verbindlich entweder per Mail (d.weinert@medicalpark.de) oder telefonisch unter der 030-300 240 9312 bei Frau Weinert im neurologischen Sekretariat an. Wir freuen uns auf einen regen Austausch mit Ihnen.

Mit freundlichen Grüßen Ihre/Ihr

Cordula Werner, Iris Melzer, Karl-Heinz Mauritz, Julia Schürmann, Heinz Theres

- 09.30 Begrüßung Dr. Mauerer, Iris Melzer
09.45 Übersicht der wissenschaftlichen Meilensteine von Prof. Hesse
Prof. K. H. Mauritz
10.30 Etablierung und Evidenzen der Lokomotionstherapie
Prof. J. Mehrholz
11.00 Die Zukunft der Lokomotionstherapie
Henning Schmidt
11.45 Botulinumtoxin in der Neurorehabilitation
Prof. J. Wissel
12.15 Die moderne gerätgestützte Therapie der oberen Extremität
Dr. R. Buschfort
12.45 Armrehabilitation: aktuelle Konzepte und therapeutische Optionen
Prof. T. Platz
13.15 Funktionale Elektrostimulation
Dr. T. Schauer
13.45 Einweihung »Stefan-Hesse-Haus« und Lunch
15.00 Frühe Rehabilitation auf der Intensivstation
Prof. M. Pohl
15.30 Nicht-invasive Hirnstimulation
Dr. C. Werner
16.00 Komplementäre Therapieansätze in der Neurorehabilitation
Iris Melzer
16.45 Tetanustoxin zur Fazilitation des zentral-paretischen Muskels
Dr. M. Deutschland
17.15 Wohin geht die Reise in der Neurorehabilitation?
Prof. T. Mokrusch
18.00 Verabschiedung, anschließend Klinikführung

Informationen

Datum: 14. Januar 2017, 10 – 18 Uhr
Veranstaltungsort: Medical Park Berlin, An der Mühle 2-9, 13507 Berlin, Turnhalle 2. OG Humboldthaus
Teilnahmegebühr: kostenlos
Anreise
PKW: über A111, Ausfahrt Waidmannsluster Damm
BVG: S-Bahn: S25 Richtung Hennigsdorf, Station: Tegel
U-Bahn: U6 Richtung Alt-Tegel – Endstation
Bus: 124,125, 220,222, Haltestelle: An der Mühle oder Karolinenstr.

Organisation

Dr. Cordula Werner	Iris Melzer
Leitung Forschungslabor	Kommissarische Leitung Neurologie
Medical Park Berlin	Medical Park Berlin
Universitätsmedizin Berlin	Universitätsmedizin Berlin
An der Mühle 2-9	An der Mühle 2-9
13507 Berlin	13507 Berlin
E-Mail: cwerner@reha-hesse.de	E-Mail: i.melzer@medicalpark.de
Tel.: 030-300 240 9271	Tel.: 030-300 240 9321

S. Hesse, C. Werner, M. Byhahn

- Hesse S, Schattat N, Werner C. Transkortikale Nah-Infrarot-Lasertherapie des Wachkomapatienten nach schwerem Schädelhirntrauma zur Förderung der Wachheit und des Bewusstseins: Fallberichte. *Neurol Rehabil* 2014; 20: 5–9.
- Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, Siegel DM. Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model. *Plos One* 2012; 7, e47460.
- Konstantinovic LM, Jelic MB, Jeremic A, Stefanovic VB, Filipovic SR. Transcranial application of near-infrared low-level laser can modulate cortical excitability. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 648–53.
- Lapchak PA, DeTaboada L. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5-triphosphate (ATP) content following embolic stroke in rabbits. *Brain Res* 2010; 1306: 100–5.
- Lesniak M, Polanowska K, Seniow J et al. Effects of repeated anodal tDCS coupled with cognitive training for patients with severe traumatic brain injury: a pilot randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29: 20–9.
- Lohse-Busch H, Reime U, Falland R. Transkranielle fokussierte extrakorporale Stoßwellen (TESW) verbessern die Vigilanz von Patienten im Wachkoma – eine Fallstudie. *Phys Med Rehab Kuror* 2013; 23: 171–9.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *MD State Med J* 1965; 14: 61–5.
- Mariotto S, de Prati AC, Cavalleri G. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2366–72.
- Rauch HJ. Histopathologische Befunde bei Todesfällen im Koma. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1944; 177: 556–77.
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized behavioural assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35–9.
- Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for support of forebrain arousal regulation in the minimally conscious state. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 295–306.
- Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D. tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomised double blind study. *Neurology* 2014; 82: 1112–8.
- Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 585–93.
- Zivin JA, Albers GW, Bornstein N. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1359–64.

Interessenvermerk

Der Verein zur Förderung der Hirnforschung & Rehabilitation (e.V.) unterstützte die Arbeit und die Firmen Storz Medical und MKW-Laser stellten je ein Gerät zur Lasertherapie (Laserdusche PowerTwin 21) bzw. zur Stoßwellentherapie (Duolith SD1) zum Einsatz im Pflegeheim leihweise für die Studie zur Verfügung. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Behandlung und Auswertung der Daten. Prof. Jan Mehrholz (Klinik Bavaria) half bei der statistischen Auswertung der Daten.

Korrespondenzadresse:

Dr. Cordula Werner
Leitung Forschungslabor
Medical Park Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin
An der Mühle 2–9
13507 Berlin
cwerner@reha-hesse.de