

# Amantadinsulfat zur Vigilanzbeeinflussung bei schweren erworbenen Hirnschäden

D. Steube, R. Görtelmeyer

Abteilung Intensivmedizin/Abteilung zur Behandlung Schwerst-Schädel-Hirn-Verletzter  
Neurologische Klinik Bad Neustadt

## Zusammenfassung

Vigilanz- und Antriebsstörungen können die Neurorehabilitation von Patienten mit schweren erworbenen Hirnschäden erheblich erschweren. Durch den hochdosierten Einsatz von Amantadinsulfat (abgestufte Infusionstherapie bis 600 mg/die innerhalb von 12 Tagen und Fortsetzung einer oralen Medikation mit 600 mg Amantadinsulfat über 6 Wochen) bei N = 38 Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Verletzungen gelang in der Behandlungsphase der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation eine deutliche und statistisch signifikante Beeinflussung der Bewußtseinslage, gemessen mittels der Koma-Remissionsskala (KRS), von durchschnittlich 11 auf 19,1 Punkte. Gleich gute Ergebnisse zeigten sich in bezug auf die Fähigkeitsstörungen in dem Functional Independence Measure (FIM). Ebenso konnte eine signifikante Verbesserung des EEGs herbeigeführt werden. In der globalen klinischen Beurteilung ergab sich ein sehr gutes bis gutes Therapieergebnis in 66% der Fälle. Der Therapieerfolg war in der Subgruppe, die bei Beginn der Behandlung eine normale Grundaktivität im EEG aufwies, mit 84% besonders gut. Die Komplikationsrate ist bei guter Verträglichkeit relativ gering.

**Schlüsselwörter:** Schädel-Hirn-Verletzungen, Vigilanz- und Antriebsminderung, Amantadinsulfat, Impairment-Verbesserung, Disability-Minimierung

## The influence of Amantadine on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury

D. Steube, R. Görtelmeyer

### Abstract

Disturbances of arousal and motivation can considerably impede the neurorehabilitation of patients with severe traumatic brain injury. We treated these patients in the phase of early neurorehabilitation with high doses of Amantadine – titrating the daily dosis up to 600 mg IV within 12 days, then continuing with 600 mg PO in divided doses over 6 weeks. Measured by the Coma Remission Scale the statistically remarkable mean improvement of 11 to 19.1 was achieved through this arousal-specific pharmacological intervention. Comparable results were found in respect of disability measured by Functional Independence Measure (FIM). Beyond that, a significant improvement concerning the EEG could be observed. Overall, 66% of the patients showed an improvement in respect of the clinical outcome and 76% in respect of the EEG. The former results were even exceeded in a subgroup with a normal alpha activity at the beginning of treatment (84%). The rate of adverse effects was relatively low, Amantadine was well tolerated.

**Key words:** Brain injury, disturbances of arousal and motivation, Amantadine, improvement of impairment and disability

Neurol Rehabil 2000; 6 (6): 307-312

## Einleitung

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren erworbenen Hirnschäden stehen immer wieder Probleme der Wachheit und Aufmerksamkeit (traditionell als Vigilanzstörung verstanden) [6] sowie Antriebsstörungen im Mittelpunkt des Interesses, da vor allem in der Neurorehabilitation Behandlungsbemühungen in den Teilbereichen Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Neuropädagogik oder Neuropsychologie negativ terminiert werden können.

Als Medikamentengruppen zur Vigilanzbeeinflussung stehen antriebssteigernde Antidepressiva, Antiparkinsonika, Amphetamine, Dopaminergika, Nootropika und schließlich die NMDA-Antagonisten zur Verfügung.

Die erste Studie zur Anwendung von Aminoadamantan als NMDA-Antagonist zur Vigilanzbeeinflussung wurde von Wallnöfer und Schiller 1974 [17] veröffentlicht. Bei komatösen Zustandsbildern wurden 41,6% sehr gute Ergebnisse erreicht. In einer weiteren Studie wurden 1975 [8] 16 Patienten mit schweren Bewußtseinsstörungen mit täg-

lich 400 mg Amantadinsulfat-Infusionen behandelt, wobei 6 Patienten sehr gut und 4 gut reagierten. 1989 wurden Ergebnisse von 30 Schädel-Hirn-Verletzten [5] vorgestellt, die 50 bis 400 mg Amantadinsulfat pro Tag erhielten und bei denen 19 sehr gute bis gute Ergebnisse hinsichtlich Wachheit, Aufmerksamkeit und Antrieb hatten. Eine signifikante Erhöhung der P300 als Ausdruck gesteigerter kognitiver Leistungen wurde 1992 [12] bei 20 Patienten dargestellt. In dieser Studie zeigte sich kein Effekt auf die »event-related potentials« (ERP). Im Elektroenzephalogramm zeigte sich bei 20 Patienten in einer weiteren Studie 1992 [10] ein signifikanter Effekt. Diese Effekte fanden sich vor allem temporo-okzipital, fronto-temporal und temporal und gingen mit einer psychometrisch differenziert nachweisbaren Hirnleistungsverbesserung 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme (200 mg Amantadin-Infusion) einher. In einer klinischen Studie [3] konnte schließlich 1993 an 52 Patienten gezeigt werden, daß Amantadinsulfat in 92% der Patienten effektiv war, wobei in 71% der Fälle sehr gute bis gute Ergebnisse erzielt wurden.

Da zahlreiche experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus gezeigt haben, daß Amantadinsulfat als nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist wirkt und durch die Modulation des glutamatergen Systems die Vigilanz steigert [9], sollte in einer Anwendungsbeobachtung an schwer Schädel-Hirn-Verletzten die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanz in der Therapie von Vigilanz- und Antriebsstörungen unter den Bedingungen einer neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation geprüft werden.

### Patienten und Methoden

In einer prospektiven Studie wurden 38 Schädel-Hirn-Verletzte während der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation erfaßt, bei denen nach einer vierwöchigen neurorehabilitativen Behandlung schwere Vigilanz- und Antriebsstörungen persistierten. Die Behandlung mit Amantadinsulfat erfolgte im Durchschnitt 73 Tage nach dem Akutereignis. Alle Patienten erhielten über 4 Tage 200 mg Amantadinsulfat-Infusionen (8 bis 10 Uhr), über weitere 4 Tage 400 mg (8 bis 12 Uhr) und anschließend 600 mg (8 bis 14 Uhr). Bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erhielten die Patienten anschließend 600 mg Amantadinsulfat oral, und zwar um 7.30, 10.30 und 14.30 Uhr.

Vor Beginn der Studie wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Bewußtseinslage (Impairment) mit der Koma-Remissionsskala (KRS) [7], der Glasgow-Coma-Skala (GCS) [16] und den Remissionsphasen nach *Gerstenbrand* [4] beurteilt. Die Fähigkeitsstörung (Disability) wurde mit dem Functional Independence Measure (FIM) [2] erfaßt. Nach 12 Tagen (Beendigung der Infusionstherapie) erfolgte die erste, und am Ende der Gesamtbehandlungsdauer nach 6 Wochen die zweite Verlaufsbeurteilung mittels der KRS und dem FIM.

Die morphologische Situation (postkontusionelle Veränderungen, posttraumatischer Hydrozephalus) wurde zu Studienbeginn mittels CCT erfaßt. EEG-Untersuchungen erfolgten vor Studienbeginn, nach der Infusions- und am Ende der oralen Therapiephase. Als EEG-Bewertungsmaßstäbe galten normale Grundaktivität, leichte Allgemeinveränderungen (30% Theta-Aktivität), mäßige Allgemeinveränderungen (Dominanz von Theta-Wellen), schwere Allgemeinveränderungen (Theta- und Delta-Wellen in gleicher Ausprägung) und sehr schwere Allgemeinveränderungen (Dominanz von Delta-Wellen). Zusätzlich erfolgte die Beurteilung hinsichtlich des Vorhandenseins von epilepsietypischen Potentialen.

Die Frage nach einer Veränderung der Schädigung (KRS-Summenwert) und Fähigkeitsstörungen (FIM-Summenwert) infolge der Amantadinsulfat-Behandlung wurde mit Hilfe der Friedman Rangvarianzanalyse zum Irrtumsniveau  $\alpha = 0.05$  beantwortet. Mit dem Friedman Test wird geprüft, ob die Summenwerte zu den drei Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant unterschiedlich sind [1].

Die Frage eines Zusammenhangs zwischen KRS- und EEG-Ausgangslage einerseits und Behandlungserfolg andererseits, dargestellt anhand der Vorher-Nachher-Differenzwerte (nach Infusion und am Ende der oralen Behandlung) für KRS-Summe, FIM-Gesamtsumme und FIM-Subskalen, wurde mit Hilfe von multiplen Korrelationsanalysen untersucht. Dazu wurden Rangkorrelationen und partielle Rangkorrelationen berechnet. Als unabhängige Variablen (Prädiktorvariablen) dienen dabei die EEG-Bewertung der EEG-Grundaktivität und der Baselinewert der KRS. Zusätzlich wurde der korrelative Zusammenhang zwischen der EEG-Beurteilung in der Ausgangslage und dem globalen klinischen Urteil zum Therapieerfolg nach 12 Tagen und am Ende der Gesamtbehandlung anhand von Kendalls Tau b Koeffizient untersucht [1].

		SHV offen	SHV gedeckt	Gesamt
N		15	23	38
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	35,9 (14,4)	38,7 (17,7)	37,6 (16,3)
Geschlecht	männlich	12	18	30
	weiblich	3	5	8
GCS	Mittelwert (SD)	2,3 (1,3)	2,5 (1,2)	2,4 (1,2)
KRS	Mittelwert (SD)	12,1 (7,2)	10,2 (6,5)	11,0 (6,7)
FIM-Summe	Mittelwert (SD)	26,3 (16,5)	18,4 (1,2)	25,5 (15,1)

Tab. 1: Patientenmerkmale

## Ergebnisse

Die Patientenklientel (Patientendaten s. Tab. 1) umfaßte 30 Männer und 8 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (16 bis 74). 23 erlitten eine gedeckte und 15 eine offene Schädel-Hirn-Verletzung, von denen 17 operativ primärversorgt werden mußten. 4 mal fand sich ein Shuntpflichtiger Hydrozephalus. Bei 12 Patienten wurde eine traumatische Subarachnoidalblutung nachgewiesen. Die postkontusionellen Veränderungen zeigten sich seitengleich am häufigsten temporal, gefolgt von okzipital über parietal nach frontal. 6 mal konnte eine Ponsläsion und 2 mal eine Läsion im Bereich der hinteren Schädelgrube nachgewiesen werden. 13 Patienten wiesen einen geringgradigen, 9 Patienten einen mittel- und einer einen hochgradigen Hydrozephalus auf, wobei eine Druckaktivität ausgeschlossen wurde.

Zu Studienbeginn wurden 10 Patienten als komplett apalisch oder in der Phase des optischen Fixierens bzw. Blickfolgens eingestuft. 7 Patienten zeigten einen GCS-Wert von 3–5, 12 von 6–8, 7 von 9–11 und die restlichen 2 von 12–15.

Der KRS-Summenwert lag bei Studienbeginn im Mittel bei 11 Punkten. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, wiesen die KRS-Werte nach der Infusionstherapie und auch 6 Wochen nach der Behandlung einen deutlichen Anstieg auf. Der Anstieg der Mittelwerte auf 16,0 (Median = 16,0) und 19,1 (Median = 22) war statistisch auffällig (Friedman Test,  $p < 0,001$ ). Auch bei der getrennten Beurteilung offener und

gedeckter Schädel-Hirn-Verletzungen konnte diese Entwicklung nachgewiesen werden, wobei zwischen beiden Gruppen kein entscheidender Unterschied zu beobachten war.

Die positive therapeutische Wirksamkeit konnte auch in bezug auf die Disability nachgewiesen werden. So steigerten sich die FIM-Summenwerte von 21,5 (Median = 18) auf 30,7 (Median = 20,5) nach der Infusionsbehandlung und 41,6 (Median = 30,0) nach 6 Wochen Amantadinsulfat-Therapie (siehe Tab. 3) und waren somit statistisch auffällig unterschiedlich (Friedman Test,  $p < 0,001$ ). Bei Beurteilung der Subscores Kontinenz und Fortbewegung zeigten sich nur geringe Punktwertänderungen. Ein deutlicher Anstieg wurde bei den Subscores Transfer, Kommunikation und sozialkognitive Fähigkeiten beobachtet (Friedman Test,  $p < 0,001$ ).

Eine korrelationsanalytische Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Baseline EEG-Beurteilung und KRS-Summenwert und den Folgedifferenzwerten für KRS, FIM-Gesamtsumme und FIM-Subskalen ergab statistisch signifikante Zusammenhänge ( $p < 0,05$ ) (vgl. Abb. 1 und 2) für die Folgedifferenzen der FIM-Gesamtsumme ( $r = -0,47$ ; Partialkorrel.  $r' = 0,40$ ), sowie der FIM-Subskalen Selbstversorgung ( $r = -0,47$ ; Partialkorrel.  $r' = -0,47$ ), Kontinenz ( $r = -0,42$ ; Partialkorrel.  $r' = -0,40$ ), Transfer ( $r = -0,57$ ; Partialkorrel.  $r' = -0,55$ ) und sozialkognitive Fähigkeiten ( $r = 0,44$ ; Partialkorrel.  $r' = -0,46$ ). So wurde in der Subgruppe der  $n = 12$  Patienten mit normaler Grundaktivität im EEG zu Beginn der spezifischen Therapie ein Anstieg des mittleren FIM-

		SHV offen	SHV gedeckt	gesamt
Therapiebeginn	Mittelwert	12,1	10,2	11,0
	(SD)	(7,2)	(6,5)	(6,7)
	Median	9,0	8,0	9,0
nach Infusionen	Mittelwert	17,6	14,9	16,0
	(SD)	(5,6)	(7,3)	(6,7)
	Median	18,0	15,0	16,0
nach 6 Wochen Behandlung	Mittelwert	20,8	18,0	19,1
	(SD)	(4,3)	(6,9)	(6,1)
	Median	23,0	22,0	22,0

Tab. 2: KRS Summenwert

		SHV offen	SHV gedeckt	gesamt
Therapiebeginn	Mittelwert	26,3	18,4	21,5
	(SD)	(16,5)	(1,2)	(10,9)
	Median	18,0	18,0	18,0
nach Infusionen	Mittelwert	38,8	25,8	30,7
	(SD)	(27,2)	(13,0)	(20,3)
	Median	24,0	19,0	20,5
nach 6 Wochen Behandlung	Mittelwert	51,6	35,5	41,6
	(SD)	(37,8)	(25,4)	(31,2)
	Median	37,5	23,0	30,0

Tab. 3: FIM Summenwert

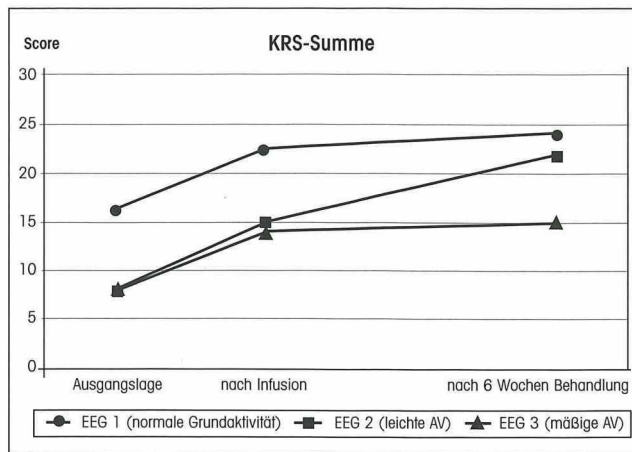


Abb. 1: KRS-Summe: Mittlerer Verlauf (Median) in den EEG Subgruppen

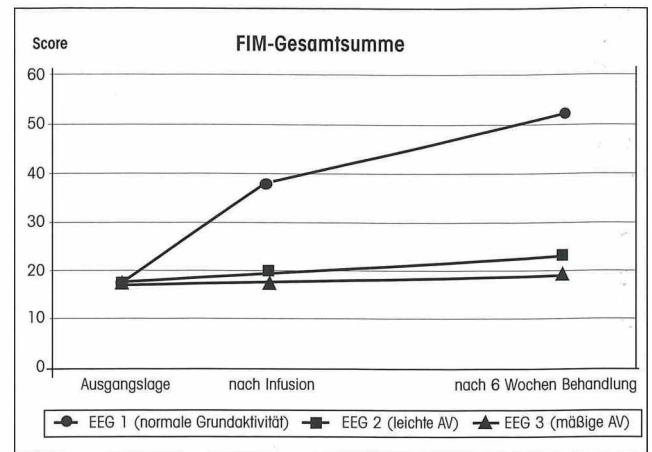


Abb. 2: Fim-Gesamtsumme: Mittlerer Verlauf (Median) in den EEG Subgruppen

Gesamtwertes von 25,5 auf 60,4 beobachtet. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch für die FIM-Subskalen beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen EEG-Beurteilung in der Baseline und Veränderungen in der KRS-Summe konnte nicht beobachtet werden.

Für den KRS-Summenwert in der Baseline ergaben sich ähnlich enge Zusammenhänge mit dem Therapieerfolg, dargestellt anhand der Folgedifferenzen für KRS und FIM (Gesamtwert und Subskalen). Während der Zusammenhang zwischen Baseline KRS-Summe und KRS-Folgedifferenz nur mäßig hoch ist ( $r=-0.35$ ; Partialkorr.  $r^2=0.37$ ), besteht zum Differenzwert der FIM-Gesamtsumme ein relativ enger, statistisch signifikanter Zusammenhang ( $r=0.51$ ; Partialkorr.  $r^2=0.35$ ). Mit den FIM-Subskalen bestehen zum Teil engere, statistisch signifikante korrelative Zusammenhänge: FIM-Selbstversorgung ( $r=0.52$ ; Partialkorr.  $r^2=0.42$ ), Kontinenz ( $r=0.61$ ; Partialkorr.  $r^2=0.53$ ), Transfer ( $r=0.57$ ; Partialkorr.  $r^2=0.43$ ), Fortbewegung ( $r=0.50$ ; Partialkorr.  $r^2=0.42$ ) und sozialkognitive Fähigkeiten ( $r=0.48$ ; Partialkorr.  $r^2=0.36$ ). Zwischen den beiden Prädiktorvariablen EEG-Beurteilung und KRS in der Baseline besteht ein mäßig hoher Zusammenhang ( $r=-0.50$ ).

In der Tendenz besteht auch ein Zusammenhang zwischen EEG-Beurteilung in der Baseline und klinischem Globalurteil zur Wirksamkeit am Ende der Infusionstherapie (Kendall Tau  $b=-0.19$ ) und am Ende der Behandlung (Kendall Tau  $b=-0.22$ ).

Das Auftreten von epilepsietypischen Potentialen im EEG zeigte sich zu Beginn der Behandlung bei 2 Patienten (je

einmal unter intravenöser und oraler Behandlung) und im Verlauf der Studie zusätzlich bei 4 Patienten, wobei klinisch aber bei insgesamt 7 Patienten ein zerebraler Anfall registriert worden war. Ein Zusammenhang der medikamentösen Wirkung mit diesen epilepsietypischen Potentialen konnte klinisch nicht sicher festgestellt werden.

Im EEG (siehe Tab. 4) zeigte sich eine statistisch auffällige Normalisierung der Grundaktivität (Friedman Test  $p=0,001$ ). Während zu Therapiebeginn bei 39% eine leichte und bei 29% eine mäßige Allgemeinveränderung zu verzeichnen war, lagen die entsprechenden Prozentanteile nach 6 Wochen bei 18 und 3%. Eine gute oder sehr gute Wirksamkeit von Amantadinsulfat (84%) war überwiegend bei Patienten mit normaler Grundaktivität zu Beginn der Behandlung festzustellen. Die Globalbeurteilung des Therapieergebnisses nach 6 Wochen Behandlung erfolgte klinisch und im Hinblick auf EEG-Veränderungen (siehe Tab. 5 und 6). Ein Einfluß von postkontusionellen Veränderungen, Hygrom oder Hydrozephalus auf das Therapieergebnis war nicht zu erkennen. Unruhezustände (2 mal) waren nach Dosisreduktion nicht mehr nachweisbar. Der kausale Zusammenhang zwischen Auftreten von Krampfanfällen und Therapie wurde bei 3 Patienten als möglich und bei 2 weiteren Patienten als wahrscheinlich beurteilt.

## Diskussion

Vigilanz- und Antriebsminderungen bei Patienten mit erworbenen Hirnschäden können bei einem erforderlichen multimodalen, multiprofessionellen, neurorehabilitativen

Zeitpunkt	normal N	normal %	leichte AV N	leichte AV %	mäßige AV N	mäßige AV %
Therapiebeginn	12	32	15	39	11	29
nach Infusionen	25	66	11	29	2	5
nach 6 Wochen Behandlung	30	79	7	18	1	3

Tab. 4: EEG-Grundaktivität

	Anzahl	Prozent
sehr gut	16	42
gut	9	24
mäßig	9	24
schlecht	4	10

Tab. 5: Globale Therapieergebnisse – klinisch

	Anzahl	Prozent
sehr gut	5	13
gut	24	63
mäßig	7	19
schlecht	2	5

Tab. 6: Globale Therapieergebnisse – gemäß EEG-Beurteilung

Behandlungsprogramm den wesentlichen limitierenden Faktor für einen Behandlungserfolg darstellen. Aus unterschiedlichen Möglichkeiten hat sich Amantadinsulfat als effektives und vergleichsweise nebenwirkungsarmes Medikament in der Therapie von Vigilanz- und Antriebsstörungen bewährt [6, 11, 15].

Da in der vorliegenden Studie erst nach einer neurorehabilitativen Behandlungszeit von 4 Wochen diese Form der medikamentösen Zusatztherapie zum Einsatz gebracht wurde und andererseits nur Patienten mit schweren Vigilanzstörungen eingeschlossen wurden, scheidet als Begründung für die beobachtete Zustandsverbesserung die Spontanheilung als vordergründige Erklärung aus.

Im Gegensatz zu Kugler [8] oder Gualtieri et al. [5] wurde die Initialdosis in Infusionsform bis 600 mg als Tageseinzeldosis gesteigert. Als Erhaltungsdosis wurden oral 600 mg, verteilt auf drei Einzeldosen, eingesetzt, ohne daß eine erhöhte Nebenwirkungsrate zu verzeichnen war.

Als mögliche Nebenwirkungen werden Unruhe oder Reizbarkeit, Zunahme eines Rigors, Depression und Lethargie, periphere Ödeme, Anfälle, Hyperaktivität, Ataxie, Dyskinesie oder Übelkeit beschrieben [5, 8], wobei in der vorliegenden Arbeit bei nur 2 Patienten eine vermehrte Unruhe zu beobachten war, aber 7 mal ein zerebrales Anfallsereignis.

Über eine Zunahme eines zerebralen Anfallsleidens unter Amantadinsulfat kann hinsichtlich des Zusammenhanges nur spekuliert werden. Handelt es sich bei verbesserter Vigilanz um eine geänderte Krampfschwelle oder wäre bei bekannter gesteigerter Möglichkeit eines posttraumatischen symptomatischen Anfallsleidens dies auch ohne diese spezifische Medikation zu beobachten gewesen? Erschwert wird diese Diskussion dadurch, daß bei Kindern mit schwer einstellbarer Epilepsie in Form atypischer Absencen oder myoklonischer Anfälle bei gleichzeitiger Gabe von Amantadinhydrochlorid eine Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen war [13, 14].

In der eigenen Krankenklientel wurde bei Fortführung der vigilanzsteigernden Therapie eine entsprechende antikonvulsive Behandlung modifiziert durchgeführt oder eingeleitet. Empfohlen wird jedoch bei begonnener Amantadinsulfat-Therapie, dieser Situation vermehrte Aufmerksamkeit zu widmen.

Die Behandlungsergebnisse zeigen, daß bei globaler Betrachtung 66% sehr gute bis gute Ergebnisse zu erzielen waren. Diese Ergebnisse liegen im Mittel derer verschiedener anderer Autoren [3, 5, 8, 11]. Die negativen Behandlungsergebnisse stützen andererseits Zusers Ansicht [17], daß bei schwerwiegenden Verläufen (z. B. persistant vegetative state) eine medikamentöse Beeinflussung der schwersten psychoorganischen Veränderungen nicht möglich ist. Ein Zusammenhang zwischen den klinischen Behandlungsergebnissen und den EEG-Veränderungen konnte nicht immer gesehen werden. So fanden sich klinische Besserungen ohne ein entsprechendes EEG-Korrelat, und andererseits zeigten Patienten mit prompter Normalisierung des EEG-Kurvenverlaufes nicht die erhoffte klinische Änderung. Von einer Amantadin-Therapie scheinen vor allem Patienten zu profitieren, die zu Beginn dieser Therapie im EEG eine normale Grundaktivität aufwiesen. Diese Patientenklientel zeigte in 84% sehr gute oder gute Therapieergebnisse.

Die Art der Schädel-Hirn-Verletzung, das Vorhandensein einer traumatischen Subarachnoidalblutung, neurochirurgische Interventionen, die postkontusionellen Veränderungen und eine Hydrozephalusentwicklung oder -ausprägung scheinen keinen Einfluß auf die Therapieeffekte zu haben. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß unter einer hochdosierten Amantadinsulfattherapie bei Patienten nach schwerer Schädel-Hirn-Verletzung vorhandene Vigilanz- und Antriebsstörungen bei geringer Komplikationsrate günstig beeinflusst werden können. Der statistisch auffälligen Verbesserung der Bewußtseinslage, gemessen mit der KRS, folgt eine statistisch auffällige Verringerung der Disability sowohl in der Summationsbetrachtung der FIM als auch in den Subskalen Transfer, Selbstversorgung, Kommunikation und sozialkognitive Fähigkeiten. Statistisch signifikant waren die positiven EEG-Veränderungen. Bei entsprechender individueller Indikation sollte diese Form der Pharmakotherapie das neurorehabilitative Management unbedingt ergänzen.

## Literatur

1. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Springer, Berlin 1990
2. Functional Independence Measure (FIM). In: Wade D (Ed): Measurement in neurological rehabilitation. Oxford University Press, Oxford 1992: 218-223
3. Gehlen W: Vigilanzsteigerungen bei hirnganischem Psychosyndrom. TW Neurol Psychiatr 1993; 7: 301-303
4. Gerstenbrand F, Pflauster B, Rainer J: Das apallische Syndrom. In: von Wild K, Jansik HH (Hrsg): Neurologische Frührehabilitation. Zuckschwerdt, München/Bern/Wien/San Francisco 1990: 175-180

5. Gualtieri Th, Chandler M, Coons TB, Brown LT: Amantadine: A New Clinical Profile for Traumatic Brain Injury. *Clin Neuropharm* 1989; 12: 258-170
6. Jörg J: Ätiologie, Klinik und Therapie von Vigilanz- und Antriebsstörungen. In: *Vigilanz- und Antriebsstörungen – Ursachen und Behandlungsstrategien*, MMV Medizin Verlag GmbH, München 1995: 7-26
7. Koma-Remissionsskala: Arbeitsgemeinschaft Neurologisch-Neurochirurgische Frührehabilitation in der Bundesarbeitsgemeinschaft medizinisch-berufliche Rehabilitation, Eigendruck 1993
8. Kugler J: Die Beeinflussung von Vigilanz und Bewußtsein durch Aminoamantadinsulfat. *Acta Neurol* 1975; 2: 43-51
9. Riederer P: Pathobiochemie der Vigilanz- und Antriebsstörungen – tierexperimentelle Daten. In: *Vigilanz- und Antriebsstörungen – Ursachen und Behandlungsstrategien*, MMV Medizin Verlag GmbH, München 1995: 27-36
10. Saletu B, Anderer P, Semlitsch HV, Grünberger J, Linzmayer L, Chandry HR: Amantadine infusions in mild dementia: acute double-blind placebo-controlled EEG-mapping and psychometric studies. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; 15: 43-58
11. Schiffler R: Ergebnisse der Wirksamkeit von Amantadinsulfat bei Antriebsstörungen verschiedener Genese (Erfahrungsbericht). In: *Vigilanz- und Antriebsstörungen – Ursachen und Behandlungsstrategien*, MMV Medizin Verlag GmbH, München 1995: 7-26
12. Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B: Topographic mapping of long latency »cognitive« event-related potentials (P300): a double-blind, placebo-controlled study with amantadine in mild dementia. *J Neurol Transm* 1992; 4: 319-336
13. Shahar EM, Brand N: Effect of add-on amantadine therapy for refractory absence epilepsy. *J Pediatr* 1992; 121: 819-821
14. Shields WD, Lake JL, Chungani HT: Amantadine in the treatment of refractory epilepsy in childhood: An open trial in 10 patients. *Neurology* 1985; 35: 579-581
15. Steube D: Behandlungsergebnisse mit Amantadinsulfat zur Vigilanzbeeinflussung bei schweren erworbenen Hirnschäden. In: *Vigilanz- und Antriebsstörungen – Ursachen und Behandlungsstrategien*, MMV Medizin Verlag GmbH, München 1995: 37-45
16. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-83
17. Wallnöfer H, Schiller L: Aminoamantantan – Behandlung bei koma-tösen Zustandsbildern. *Med Welt* 1974; 25: 703-706
18. Zusler ND: Assessment of low level states and drug treatment issues in severe brain injury, Vortrag London, März 1995

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. D. Steube  
Abt. Intensivmedizin/Abt. zur Behandlung  
Schwerst-Schädel-Hirn-Verletzter  
Neurologische Klinik Bad Neustadt  
von Guttenberg-Straße 10  
97616 Bad Neustadt