

# Prädiktiver Wert ereigniskorrelierter Potentiale im Oddball Paradigma und der Pupillomotorik für die Remission des Wachkomas

Klinikum Bremen-Ost

Ein Team. Ein Ziel. Ihr Wohlbefinden.

M. Vogel-Klingenberg<sup>1</sup>, H. Hildebrandt<sup>1,2</sup>, M. Ebke<sup>1</sup>, G. Schwendemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Frührehabilitation Klinikum Bremen-Ost, Bremen;

<sup>2</sup> Uni Oldenburg, Institut für Psychologie



## Zweck:

In den letzten Jahren sind einzelne Untersuchungen zur Bedeutung ereigniskorrelierter Potentiale (=EKPs) erschienen, die eine prädiktive Aussage zur Remission aus Komastadien ermöglichen sollen [4][5].

Witzke und Schönle [6] untersuchten mit derselben Methodik Patienten im Wachkoma und fanden bei 2/3 ereigniskorrelierte Komponenten, die möglicherweise eine bessere und frühere Erkennbarkeit kognitiver Verbesserungen signalisierten.

Fischer et al. [1][2] konnten eine hohe positive Korrelation zwischen erhaltener Pupillomotorik sowie vorhandener mismatch negativität (=MMN) und dem Aufwachen aus dem Koma zeigen. Diese Studie bezog sich allerdings ausschließlich auf Komapatienten in der Akutphase.

Die Kombination von Pupillomotorik und EKPs wäre damit eine ideale Ergänzung um eine Aussage über einen zu erwartenden negativen oder positiven Verlauf von Patienten im Koma zu treffen?

Allerdings liegt u. W. für Wachkomapatienten diesbezüglich erst eine Studie von Witzke & Schönle [6] vor.

Aus diesem Grund haben wir unsere in den Jahren 1998-2005 behandelten Wachkomapatienten hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft ereigniskorrelierter Potentiale und erhaltener Pupillomotorik re-evaluiert. Zur besseren Vergleichbarkeit haben wir uns dabei auf Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie (=Hypoxie) oder Schädelhirntrauma (=SHT) konzentriert und Patienten mit SHT und Reanimation oder Wachkoma aufgrund anderer Ursachen nicht berücksichtigt.

## Ergebnis:

Zum Zeitpunkt der Aufnahme unterschieden sich die beiden Krankheitsgruppen weder im KRS noch im FBI Skalenwert. Beide Gruppen [SHT: KRS:  $p=0.000$ , FBI:  $p=0.002$ ; Hypoxie: KRS:  $p=0.000$ , FBI  $p=0.003$ ] profitierten durch den Aufenthalt auf der neurologischen Frührehabilitation von der Behandlung: SHT Patienten allerdings für den FBI in signifikant größerem Umfang als Hypoxie Patienten [ $p=0.039$ ]. So verblieb auch bei der Hälfte der SHT Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung im Wachkoma, während dies bei den Hypoxikern 70 % tat.

Für die Pupillomotorik ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse weder für die KRS und den FBI zu den beiden Untersuchungszeitpunkte noch für die GOS Skala.

Bei Betrachtung der Gesamtergebnisse sind alle EKP Komponenten prognostisch bedeutsam. Das gilt für den Gewinn an KRS oder FBI Punkten genauso wie für die GOS.

Nach Aufteilung in die beiden Krankheitsgruppen ist eine erkennbare N 100 mit einer klinischen Verbesserung ablesbar an den Werten der KRS und des FBI assoziiert. Bei den Hypoxikern zeigt sich dies im FBI [ $p=0.037$ ], bei den SHT Patienten sowohl in der KRS [ $p=0.031$ ] als auch im FBI [ $p=0.012$ ] (siehe Figur 1 und 2).

War die N 100 bei Patienten mit SHT gut erkennbar, so wachten diese zu 100 % aus dem (Wach-)Koma auf (GOS > 2). Fehlte die N 100 bei den hypoxischen Patienten so verblieben diese zu 100% im Wachkoma.

Die MMN erbrachte für die Patienten mit Hypoxie keine signifikanten Unterschiede. War sie aber bei den SHT Patienten erkennbar, so wachten 7 von 8 der Patienten auf. Beim SHT war die Ausprägung der MMN auch mit dem allgemeinen Reha-Erfolg assoziiert [KRS-Zuwachs:  $p=0.027$ ; FBI-Zuwachs:  $p=0.037$ ].

Die Ausprägung der P 300 ließ in unserer Patientengruppe signifikant auf eine Positivprognose bei den SHT Patienten schließen [KRS-Zuwachs:  $p=0.026$ ; FBI-Zuwachs:  $p=0.002$ ; GOS:  $p=0.016$ ]. Bei einem hypoxischen Patienten war eine gut erkennbare MMN und P300 vorhanden. Dieser Patient erwachte aus dem Wachkoma.

Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse

Skalen	SHT				Hypoxie			
	Mean	Min.	Max.	Median	Mean	Min.	Max.	Median
KRS Aufn.	6.83	2	9	7	6.34	2	11	6
KRS Entl.	14.83	0	23	16	11.84	0	21	10
FBI Aufn.	-170.59	-225	-125	-175	-185.00	-275	-120	-175
FBI Entl.	-74.12	-175	80	-100	-141.72	-275	75	-137
GOS	2.56	1	4	2	2.21	1	3	2
EKPs	n100	p300	n100	p300	n100	p300	n100	p300
	n	%	n	%	n	%	n	%
abwesend	5	27.78	10	55.56	11	33.33	19	57.58
erkennbar	9	50.00	7	38.89	17	51.52	13	39.39
vorhanden	4	22.22	1	5.56	5	15.15	1	3.03

## Methoden:

Eingeschlossen wurden 51 Patienten unserer neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitationsstation der Phase B.

Darunter waren 33 Patienten mit hypoxischer Enzephalopathie (12 Frauen, 21 Männer, Durchschnittsalter 41.5 Jahre, Altersbereich von 12 bis 63 Jahren) und 18 Patienten mit Schädelhirntrauma (8 Frauen, 10 Männer, Durchschnittsalter 36.4 Jahre, Altersbereich von 16 bis 66 Jahren).

Alle Patienten befanden sich zum Aufnahmezeitpunkt im Zustand des Wachkomas. Zur Beurteilung der Tiefe des Wachkomas verwendeten wir die Koma-Remissions-Skala (=KRS), zur Beurteilung des generellen Zustandes den Frühreha-Barthel Index (=FBI) jeweils zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt. Zum Entlassungszeitpunkt wurde zudem die Glasgow-Outcome Skala (=GOS) für die Beurteilung des Behandlungserfolgs herangezogen.

Die Pupillomotorik wurde zum Aufnahmezeitpunkt als „nicht erhalten“, „eingeschränkt erhalten“ oder „erhalten“ beurteilt.

Die Ableitung der EKPs erfolgte mittels eines Nicolet-Bravo EP Gerätes nach dem sog. Oddball Paradigma (80% Töne mit 1000 Hz, 20% Töne mit 1500 Hz in zufälliger Reihenfolge, Tondauer 100 ms, Interstimulusintervall 1 sec, Intensität 100 dB, es wurden 150 Stimuli angeboten). Die Ableitung erfolgte über den zentralen Positionen Cz, Cz, Cz und Oz im 20/10 System beim liegenden Patienten.

In den resultierenden EKP wurde die N100, die N200, die MMN und die P300 hinsichtlich Abwesenheit, Erkennbarkeit oder Gut-erkennbarkeit (=„vorhanden“) beurteilt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der nicht-parametrischen Statistik, Kruskal-Wallis-Test, Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede analysiert.

## Zusammenfassung:

Unsere Studie zeigt wie viele andere, dass beim vergleichbaren FBI und KRS Aufnahmewert SHT Patienten einen besseren Rehabilitationsverlauf haben als hypoxische Patienten.

Wie Witzke und Schönle zeigen 2/3 unserer Wachkomapatienten ereigniskorrelierte Komponenten im Oddball Paradigma.

Die Pupillomotorik spielt prognostisch bei unseren Patienten keine relevante Rolle.

Für die EKPs ist die Ausprägung der N 100 unabhängig von der Krankheitsursache als prognostisch relevanter Faktor anzusehen; das Fehlen stellt eine ungünstige Prognose bezüglich des Aufwachens aus dem Koma bei Hypoxie Patienten dar, das Vorhandensein bedeutet einen wahrscheinlich günstigen Verlauf in beiden Krankheitsgruppen.

Eine gut erkennbare MMN und P 300 stellt prognostisch einen günstigen Faktor bezüglich des Erwachens aus dem Wachkoma bei SHT Patienten und bei dem einzelnen Patienten mit Hypoxie dar.

## Diskussion:

1) Die fehlende Bedeutung der Pupillomotorik für die Prognose erklärt sich vermutlich dadurch, dass Patienten mit ausgefallener Motorik eine Frührehabilitation nicht erreichen. Dort aufgenommene Patienten haben in der Regel eine erhaltene Lichtreaktion (wie 96 % in unserer Patientengruppe).

2) Die vergleichsweise hohe Bedeutung der N100 für die Vorhersage des Rehabilitationserfolges erklärt sich vermutlich dadurch, dass sie das „letzte“ exogen verursachte kortikale Potential darstellt und damit am ersten den kortikalen Potentialen der SREPs vergleichbar ist. Ein Fehlen dieses Potentials zeigt deshalb eine tiefgreifende Schädigung an, die womöglich auch den Hirnstamm mit einbezieht und deshalb eine ungünstige Prognose indiziert.

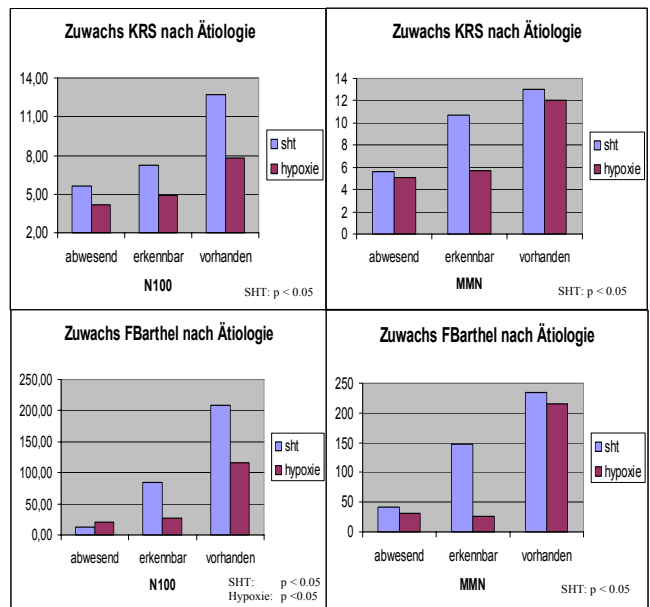
3) Das Vorhandensein einer MMN bzw. einer P300 sind dagegen an eine Aufmerksamkeitsmodulation der akustischen Wahrnehmung gebunden. Insofern bedeutet ihre Anwesenheit immer auch Zeichen für erfolgreiche kortikale Integration. PET und fMRI Studien zeigen, dass die kortikale Integrationsleistung ein spezifisches Problem bei Wachkoma darstellt. Die Anwesenheit einer MMN und P300 sind deshalb sicheres Zeichen für späteres Aufwachen. Allerdings sind sie bei hypoxischen Patienten relativ selten.

4) Inwiefern die oben genannten Schlussfolgerungen auch auf andere Krankheitsstadien zu übertragen sind wird die noch nicht abgeschlossene Auswertung unserer diesbezüglichen Datenbank im Rahmen der retro- und prospektiv angelegten Studie ergeben.

5) Desweiteren wird der mögliche zeitliche Zusammenhang zwischen Erkrankungsdatum und Aufnahmestadium in die neurologische Frührehabilitation bezogen auf eine etwaige Einflussnahme bezüglich der Prognosestellung weiterer Gegenstand unserer Untersuchung sein.

6) Zusammenfassend sind die ereigniskorrelierten Potentiale hinsichtlich des prädiktiven Wertes des Erwachens oder Nichterwachens aus Wachkoma und Koma als eine sinnvolle Ergänzung zu den somatosensorisch evozierten Potentialen, dem EEG und klinischen Parametern anzusehen.

7) Auch ohne Aufwachen aus dem Wachkoma ist neurologische Rehabilitation erfolgreich: Die Wertveränderungen im FBI und KRS zeigen z.B. eine vegetative Stabilisierung der Patienten an, bei anderen konnte die Trachealkanüle abtrahiert werden und in der klinischen Erfahrung profitieren die Patienten auch in Richtung beobachteter Lebensqualität. Entscheidungen wie in dem Fall von Frau Schiavo in den USA sind deshalb aus unserer Sicht unverständlich, da sie wieder die bei unseren Patienten fast immer vorhandene Schmerzreaktion noch unsere Unkenntnis über die reale Lebensqualität der Wachkomapatienten berücksichtigt und zudem den umfassenden gesundheitspolitischen Auftrag der Lebenserhaltung in Frage stellen.



## Literatur:

- Fischer C, Laante J, Adelaide P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. Neurology 63 (2004) 669-673
- Logi F, Fischer C, Murri L, Maugiere F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. Clin Neurophys 114 (2003) 1615-1627
- Haupt WF, Prange HW, Janzen RWC. Postonisches Koma. Akt. Neurologie 24 (1997) 103-109
- Wacholder S, Staube D. Prognosestellung bei apallischem Syndrom: Ist der Ernter elektrophysiologischer Verfahren sinnvoll? Akt. Neurologie 24 (1997) 114-118
- Wacholder S, Staube D. Prognostischer Wert von EEG, SEP und MEP in der Rehabilitation apallischer Patienten- Aussagekraft, Prinzipien, Kasuistik. Neurol Rehabil 3 (1997) 173-179
- Witzke W, Schönle PW. Ereigniskorrelierte Potentiale als diagnostisches Mittel in der Neurologischen Frührehabilitation. Neurol Rehabil 2 (1996) 68-80